



Soluciones Balanceadas en Pacientes Críticos

Dr. Diego Ugalde¹, Dr. Ignacio Gacitúa², Dr. Carlos Romero¹

Resumen: El uso de fluidos es común en pacientes críticos y existe aún cierta controversia respecto a los potenciales efectos adversos de la acidosis hiperclorémica. Algunos consideran que se trata de una condición benigna y autolimitada, mientras otros sostienen que la acidosis hiperclorémica puede deteriorar la perfusión renal y esplácnica, e incluso incrementar la mortalidad. Las soluciones balanceadas han surgido como un intento por evitar el desarrollo de este desbalance electroquímico y sus complicaciones asociadas. En la presente revisión se analizará el estado del conocimiento actual sobre la fisiología ácido-base, la composición de las soluciones balanceadas disponibles y los estudios más recientes que han evaluado su impacto sobre los desenlaces clínicos de los pacientes críticos.

Palabras clave: Acidosis metabólica, acidosis hiperclorémica, soluciones balanceadas, pacientes críticos.

Abstract: Fluid administration is a common intervention in critically ill patients and controversy still exists regarding the potential adverse effects of hyperchloremic acidosis. Some authors consider it a benign and self-limited condition while others propose that hyperchloremic acidosis could impair kidney and splanchnic perfusion and even increase mortality. Balanced solutions have appeared attempting to avoid development of this electrochemical imbalance and associated complications. The present review will analyse the state of the art knowledge on acid base physiology, balanced crystalloids composition currently available and recent studies that have evaluated their impact on clinical outcomes in critically ill patients.

Keywords: Metabolic acidosis, hyperchloremic acidosis, balanced solutions, critically ill patients.

INTRODUCCIÓN

La infusión de fluidos es una de las intervenciones más comunes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), en particular durante la fase de reanimación inicial, siendo relevantes las precisiones en cuanto a las dosis utilizadas y al perfil de efectividad y seguridad de las soluciones. En el paciente hipovolémico es fundamental la oportuna y adecuada reposición del volumen intravascular con la finalidad de evitar el desarrollo de un estado de shock que condicione la aparición de disfunciones orgánicas. A pesar de ello, existe una amplia variabilidad en la estrategia empleada para la administración de fluidos en los pacientes críticos, lo que ha impulsado esfuerzos

colaborativos para homogenizar su empleo en la práctica clínica (1,2). La solución salina 0,9% ha sido tradicionalmente el cristaloides más usado en pacientes con inestabilidad hemodinámica. En este contexto, ha surgido una preocupación en torno a la asociación entre el aporte de cristaloides no balanceados con el desarrollo de hipercloremia y sus efectos adversos (3,4). En la presente revisión se analizará el estado del conocimiento actual sobre la fisiología ácido-base, la composición de las soluciones balanceadas disponibles y los estudios más recientes que han evaluado su impacto sobre los desenlaces clínicos de los pacientes críticos.

1 Unidad de Pacientes Críticos, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile., 2 Sección de Nefrología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile., Correspondencia: Dr. Carlos Romero Patiño: caromero@hcuch.cl

Consideraciones ácido-base

En la actualidad, existen tres métodos para describir o cuantificar los desórdenes ácido-base, los cuales difieren entre sí únicamente en la evaluación o aproximación del componente metabólico. Dependiendo del método aplicado, el componente metabólico es cuantificado usando: 1) bicarbonato (HCO_3^-), 2) exceso de base (EB), o 3) la diferencia de iones fuertes (SID, *strong ion difference*). En la práctica, estos tres métodos de evaluación de la fisiología ácido-base producen resultados prácticamente idénticos, la única diferencia entre estas tres metodologías es más bien conceptual. Mientras las dos primeras nos muestran la correlación que existe entre las variables utilizadas (HCO_3^- o EB) y la concentración de hidrogeniones (H^+), el análisis físico-químico de Stewart nos permite comprender cuáles son las variables que influyen directamente sobre la concentración de H^+ . Por tanto, este abordaje tiene la ventaja de facilitarnos la comprensión de los mecanismos responsables de las alteraciones ácido-base, como en el caso de la acidosis hiperclorémica (5-7).

El método más comúnmente usado para interpretar los trastornos ácido-base es el método fisiológico basado en la ecuación de Henderson-Hasselbalch, en donde la variable dependiente (pH) es calculada a partir de variables como la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) y la concentración plasmática de HCO_3^- . En este modelo, la acidosis resultante de la infusión de solución salina 0,9% se interpreta como un fenómeno dilucional, secundario a la disminución de la concentración de HCO_3^- en relación a una concentración estable de la PaCO_2 (8). Esta condición de "acidosis dilucional" no es lineal y se ha demostrado que la expansión del volumen extracelular en un 28%, reduce la concentración de bicarbonato en un 10% (9). Por lo tanto, se asume que los cambios en el pH dependen de los cambios del volumen de distribución del HCO_3^- , aunque también existirían efectos indirectos de la carga de cloro a nivel renal. En modelos fisiológicos, la presencia de grandes cantidades de cloro a nivel de los segmentos distales del túbulo estimula la secreción de HCO_3^- , mediada por transportadores tipo pendrina, lo que genera un intercambio de cloro por HCO_3^- (10).

En contraste con el método fisiológico, el modelo de Stewart enfatiza que las concentraciones de cationes y aniones deben estar balanceadas de acuerdo a las leyes de la electroneutralidad. Bajo este enfoque, los trastornos ácido-base metabólicos

son consecuencia del desbalance de fluidos y electrolitos. Se asume que los iones fuertes como sodio y cloro están completamente disociados en los líquidos corporales y se pueden perder o ganar de forma desproporcionada. Cuando la suma de todos los iones con cargas negativas (principalmente cloro) se resta de la suma de todos los iones fuertes con carga positiva, hablamos de la diferencia de iones fuertes o SID (7). Debido a que no todos los iones son medidos en la clínica, se usa la SID aparente (SIDa) que es la diferencia de los iones medibles (cationes-aniones: $[\text{Na} + \text{K} + \text{Ca} + \text{Mg}] - [\text{Cl} + \text{Lactato}]$), y es la responsable de que el pH plasmático sea alcalino (6).

En este modelo las variables independientes responsables de los cambios en el balance ácido-base son: 1) la SID, 2) la concentración total de ácidos débiles (ATOT), y 3) la PaCO_2 , mientras el HCO_3^- es considerado un componente dependiente de los anteriores (11). Debido a que los aniones cloruro y HCO_3^- son los más abundantes, la mantención de la electroneutralidad conlleva que entre ellos existan cambios recíprocos. Así, la hipercloremia se asocia a menor concentración de HCO_3^- y su retención a nivel renal lleva a la eliminación de cloro. Según la teoría de Stewart la reducción de la SID, producida por el incremento del anión cloruro, produce acidosis metabólica al favorecer la disociación de protones desde el agua. Este análisis permite separar los mecanismos relacionados de los mecanismos causales de la acidosis. De esta manera se puede establecer más claramente que una variación en la concentración de HCO_3^- o H^+ no produce hipercloremia, mientras que la hipercloremia sí produce acidosis (12). En individuos saludables la SID normal es de 40-42 mEq/L, aunque en pacientes críticos se acepta un valor de 38 mEq/L (13).

En conclusión, debido a que las concentraciones plasmáticas de sodio (~140 mEq/L) y cloro (~103 mEq/L) no son iguales, la administración de cantidades iguales de sodio y cloro tienen diferentes efectos proporcionales en sus concentraciones plasmáticas. En el caso de la solución salina 0,9%, las concentraciones de sodio y cloro son 154 mEq/L. Cuando esta solución es infundida, la concentración de cloro se incrementa más que la de sodio produciéndose hipercloremia. Esto conduce a que el balance entre ácido (ácido clorhídrico) y base (hidróxido de sodio) se altere, predominando el primero lo que ocasiona una caída del pH (14,15).

Soluciones balanceadas

El concepto de soluciones balanceadas aparece como un intento por evitar el desarrollo de un desbalance electroquímico en los fluidos corporales y de sus complicaciones asociadas. Estas soluciones son mezclas que buscan ser similares al plasma humano en su composición electrolítica y en su función de tampón, apuntando a la reducción de las concentraciones de sodio y cloro, y generando SID con el uso de aniones metabolizables como lactato, acetato, malato o gluconato (16,17) (Tabla 1).

sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular (21). En modelos de rata con dilución normovolémica se observó un cambio progresivo del BE asociado a la SID de las soluciones usadas, llegando a un valor de -8 con el uso de soluciones con SID de 0. Adicionalmente, se observó que la SID de 28 de la solución de lactato de Ringer generó un BE neutro y que la administración de Plasma-Lyte con SID de 50, logro un BE positivo (22). Por otra parte, en modelos de sepsis experimental la infusión de ácido clorhídrico, para reducir el BE 5 a 15 mEq/L, se asoció a reducción de la presión arterial (23).

Tabla 1. Composición del plasma y cristaloides no balanceados*

	Plasma	Solución Salina 0,9%	Ringer Lactato	Plasma-Lyte®	Sterofundin®	Ionolyte®
Sodio (mEq/L)	136 - 145	154	130	140	145	137
Potasio (mEq/L)	3,5 - 5	----	5,4	5	4	4
Cloro (mEq/L)	98 - 106	154	112	98	127	110
Calcio (mEq/L)	2,2 - 2,6	----	1,8	----	5	----
Magnesio (mEq/L)	1,5 - 2,5	----	2	3	2	1,5
Bicarbonato (mEq/L)	24	----	----	----	----	----
Acetato (mmol/L)	----	----	----	27	24	34
Lactato (mmol/L)	<2	----	28	----	----	----
Gluconato (mmol/L)	----	----	----	23	----	----
Malato (mmol/L)	----	----	----	----	5	----
SID	42	0	28	50	29	34

* Modificado de Reddy y cols. Critical Care 2016;20:59 (17).

Estudios en modelos experimentales

Los efectos adversos del uso liberal de solución salina 0,9% e hipercloremia han sido descritos en modelos experimentales desde hace varias décadas. Al comparar la resucitación con solución salina 0,9% versus lactato de Ringer en animales sometidos a hemorragia masiva, se pudo constatar mayor acidosis y menor sobrevida en los que recibieron solución salina 0,9% (18), aumento en los requerimientos de transfusiones de glóbulos rojos (19) e incremento del agua pulmonar extravascular (20). A nivel renal se ha observado que la hipercloremia ocasiona vasoconstricción con reducción del flujo

Respecto a los efectos deletéreos de la acidosis sobre la contractilidad cardíaca, se ha observado un impacto negativo con un pH igual o menor a 6,8 (24-26). En conejos, un cambio en el pH desde 7,40 a 6,3 resultó en un 50% de reducción en la contractilidad miocárdica (27). En tejido aislado, se observa una reducida respuesta beta-adrenérgica con pH de 6,6 (28,29). Sin embargo, es necesario considerar que existen grandes variaciones entre especies y que algunos de los trabajos publicados no fueron realizados en mamíferos, además de ser rangos de pH extremos, que no se alcanzan en la práctica clínica con el uso de fluidos con SID de 0.

Estudios en humanos

Williams y cols. (30), en voluntarios sanos, demostraron que el uso de 50ml/kg de solución salina 0,9% se asoció al desarrollo de acidosis metabólica y mayor tiempo para la primera micción en comparación a lactato de Ringer. En cirugía ginecológica mayor (31), el uso de 6L aproximados de solución salina 0,9% estuvo asociado al desarrollo de acidosis hiperclorémica y reducción de SID en sangre, efecto no observado en los pacientes que recibieron lactato de Ringer. Waters y cols. (32), aleatorizaron a pacientes postoperados de aorta abdominal a lactato de Ringer o solución salina 0,9%. Se infundieron 7 litros aproximadamente en cada grupo y se observó un aumento de la diuresis en el grupo asignado a solución salina 0,9% pero desarrollaron más acidosis hiperclorémica, mayor necesidad de infusión de HCO₃⁻ y tendencia a un mayor uso de hemoderivados. Wilkes y cols. (33), publicaron una experiencia en pacientes adultos mayores sometidos a cirugía abdominal. Los autores observaron un aumento del CO₂gap medido por tonometría gástrica y mayor acidosis hiperclorémica en pacientes a los que se les administró solución salina 0,9% en comparación con aquellos que recibieron soluciones balanceadas. En voluntarios sanos, Chowdhury y cols. (34), evaluaron el efecto de la infusión de solución salina 0,9% o Plasma-Lyte 148 sobre la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria renal y en la perfusión cortical renal mediante el uso de resonancia magnética. Este es el primer estudio en humanos en demostrar que la administración de solución salina 0,9% indujo hipercloremia sostenida con caída de la SID y una significativa reducción del flujo sanguíneo renal ($p=0,045$) y de la perfusión cortical ($p=0,008$), sin encontrar diferencias en biomarcadores como NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) urinario ($p=0,91$).

Uno de los mayores problemas en establecer el verdadero impacto fisiológico de la acidosis radica en la complejidad de poder discriminar adecuadamente sus efectos directos de aquellos ocasionados por el proceso patológico subyacente. Gunnerson y cols. (35), estudiaron una gran población de pacientes críticos con riesgo de acidosis láctica y evaluaron el impacto de la acidosis metabólica sobre el desenlace. La mortalidad fue significativamente mayor para aquellos enfermos con acidosis metabólica que para aquellos que no desarrollaron esta condición (45% vs. 26%; $p<0,001$). Sin embargo, al evaluar los subgrupos de

pacientes con acidosis metabólica, se hizo evidente que los enfermos con acidosis hiperclorémica tenían una mortalidad similar a aquellos pacientes sin acidosis metabólica (29% vs. 26%; $p=NS$). Por el contrario, los pacientes que desarrollaron acidosis láctica tuvieron una elevada mortalidad (56%). Recientemente, un estudio observacional que incluyó 1.609 pacientes con acidosis metabólica no pudo establecer una asociación entre acidosis hiperclorémica y mayor mortalidad (36); en tanto que, diferentes autores han corroborado la asociación existente entre acidosis láctica y mayor riesgo de muerte (37-39). Un análisis post hoc del estudio HYPER2S, que usó solución salina hipertónica al 3% en shock séptico, documentó que los pacientes con hipercloremia presentaban más frecuentemente acidosis metabólica, pero no tuvieron mayor riesgo de falla renal aguda o incremento de la mortalidad (40). En este contexto, a lo largo de los años la corrección de la acidosis metabólica, como un objetivo específico y no como consecuencia del manejo de la condición desencadenante, ha sido un tema controvertido. Cooper y cols. (41), encontraron que la administración de HCO₃⁻ a pacientes críticos con acidosis láctica, aunque corregía la acidemia no mejoraba las alteraciones hemodinámicas de los enfermos. Recientemente, el estudio BICAR-ICU (42), ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico, asignó 389 pacientes con acidemia severa ($pH \leq 7,20$; $PaCO_2 \leq 45$ mm Hg, and $HCO_3^- \leq 20$ mmol/L) a recibir bicarbonato de sodio 4,2% o a no recibir la intervención. El objetivo primario del estudio fue un desenlace combinado de muerte por cualquier causa a los 28 días y la presencia de al menos una falla orgánica al día 7. Los autores no encontraron diferencia entre los grupos en el desenlace primario (66% vs. 71%, $p=0,24$). No obstante, documentaron una diferencia estadísticamente significativa a favor de la intervención en el subgrupo de pacientes con AKIN 2 y 3: 70% vs. 82% ($p=0,046$).

Por esta razón, existiendo la controversia de los riesgos clínicos de la acidosis hiperclorémica frente a potenciales beneficios de magnitud incierta, es que en los últimos años se ha avanzado en la realización de estudios clínicos con desenlaces primarios más robustos con la finalidad de poder establecer el verdadero impacto del empleo de soluciones balanceadas en los pacientes críticos. El estudio SPLIT, evaluó la administración de Plasma-Lyte 148 contra solución salina 0,9% en 4 UCI en Nueva Zelanda reclutando 2.278 pacientes (43).

Se aplicó una aleatorización inusual que consistía en dispensar bolsas idénticas por semanas alternas. Se incluyeron 50% de pacientes cardioquirúrgicos, con un APACHE II en promedio de 14, que recibieron aproximadamente 2 litros de las soluciones evaluadas. Los investigadores no encontraron una diferencia significativa en la incidencia de disfunción renal aguda entre los grupos a los 90 días: (9,6% vs. 9,2%; $p=0,77$). Recientemente, el estudio SMART (44) aleatorizó 15.802 pacientes en 5 UCI de un hospital universitario alternando por meses los fluidos evaluados. Los pacientes fueron asignados a recibir cristaloideos balanceados (lactato de Ringer o Plama-Lyte A) o solución salina 0,9%. El desenlace primario combinado a 30 días fue “eventos renales adversos mayores”, definidos como muerte por cualquier causa, inicio de terapia de reemplazo renal o falla renal persistente (valor final de creatinina para pacientes hospitalizados mayor a 200% del basal). El estudio evidenció un resultado favorable para el desenlace primario con el uso de soluciones balanceadas: 14,3% vs. 15,4% (OR 0,84 a 0,99; $p=0,04$). Sin embargo, no logró mostrar diferencias en mortalidad, terapia de reemplazo renal, ni en los niveles plasmáticos de creatinina cuando las variables fueron analizadas por separado. Tampoco se encontraron diferencia en los desenlaces secundarios. Los pacientes recibieron aproximadamente 1 litro de las soluciones. El estudio SALT-ED (45), utilizó un diseño general similar, pero incluyó un total de 13.347 pacientes no críticos, quienes recibieron aproximadamente 1 litro de las soluciones estudiadas (lactato de Ringer/Plama-Lyte A o solución salina 0,9%). Los autores no encontraron diferencia en los días libres de hospitalización (objetivo primario), mortalidad, necesidad de terapia de reemplazo renal o duplicación de los niveles plasmáticos de creatinina, mostrando solamente significancia en el desenlace secundario combinado de todos estos elementos. Un dato interesante que se desprende del análisis de estos estudios clínicos, es que la cantidad de fluido usada impresiona ser mucho menor a la que recibe en total un paciente durante la fase de reanimación (46-48).

Recientemente, un metaanálisis que incluyó 13 ensayos de cohorte y aleatorizados con un total de 30.950 pacientes críticos, documentó una menor incidencia de disfunción renal aguda (RR=0,91; 95% IC=0,85-0,98) con el uso de cristaloideos balanceados, aunque sin diferencia en el requerimiento de terapia de reemplazo renal (RR=0,91; 95% IC=0,79-1,04). La mortalidad a 28 o 30 días fue significativamente reducida en la población global (RR=0,86; 95% IC=0,75-0,99); no obstante, el efecto estuvo dado fundamentalmente por los estudios de cohorte (RR=0,64; 95% IC=0,41-0,99) y no por los estudios aleatorizados de mayor rigurosidad metodológica (RR=0,94; 95% IC=0,88-1,02) (49).

El problema cuantitativo

Pese a los interesantes resultados observados en los estudios fisiológicos, la elección de soluciones balanceadas sobre solución salina 0,9% ha mostrado por ahora solo un discreto impacto en desenlaces clínicos en ensayos aleatorizados de gran envergadura. Es probable que el efecto haya sido menos marcado en parte debido a las mejores prácticas actuales en reanimación con fluidos (menos liberal que hace una década atrás), escenario en que se han centrado los estudios más recientes, y porque los fluidos de reanimación solo corresponden al 6,5% del volumen total que recibe un paciente crítico durante su hospitalización. En la UCI un paciente tiene como aportes adicionales las diluciones para medicamentos, las fórmulas nutricionales y los hemoderivados (50). Por otra parte, el exceso de fluidos y de balance hídrico son variables con relevante asociación a mal pronóstico (51-53) y su depleción asociada a mejores desenlaces (54). En este contexto, parece más importante que nuestra atención se oriente a la cantidad del fluido, antes que a las exactas mezclas hidroelectrolíticas para un perfecto balance electroquímico. Sin embargo, la solución salina 0,9% está lejos de ser una solución fisiológica y su empleo debiera ser más bien restrictivo (55).

Comentarios finales

La acidosis metabólica es una alteración ácido-base frecuentemente observada en pacientes críticos, cuya comprensión hemos mejorado con el análisis físico-químico de Stewart. La acidosis hiperclorémica, a diferencia de la acidosis láctica, no es ocasionada ni traduce alteraciones de la perfusión tisular. La sola infusión de cristaloides en rangos clínicos es incapaz de llevar un organismo a rangos de pH riesgosos para la fisiología y no existe evidencia categórica de que la acidosis hiperclorémica empeore el pronóstico. La acidemia severa podría dificultar el manejo hemodinámico durante la fase de reanimación inicial, su corrección

con bicarbonato ha demostrado ser segura y podría ser beneficiosa en ciertos subgrupos de pacientes críticos. El empleo de soluciones balanceadas podría reducir la incidencia de acidosis hiperclorémica, pero hasta el momento la evidencia sobre sus beneficios clínicos es limitada. Superada la fase inicial de reanimación cobra especial relevancia el adecuado control y restricción de la cantidad total de fluidos administrados a los pacientes críticos. En definitiva, en la actualidad se debería privilegiar el uso de lactato de Ringer sobre solución salina 0,9% y cada centro debiera definir el empleo de otros cristaloides balanceados, considerando su costo en relación al beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015;41:1529-37.
- Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, et al. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med* 2019;45:21-32.
- Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *Crit Care* 2010;14:226.
- Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, et al. Meta-analysis of high- vs low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 2015; 102:24-36.
- Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: Part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia* 2008;63:396-411.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61: 1444-61.
- Seifter J. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med* 2014;371: 1821-31.
- Severs D, Hoom EJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:178-87.
- Garella S, Dana CL, Chazan JA. Severity of metabolic acidosis as a determinant of bicarbonate requirements. *N Engl J Med* 1973;289:121-26.
- Wall S., Lazo-Fernandez Y. The role of pendrin in renal physiology. *Annu Rev Physiol* 2015;77:363-78.
- Kellum J. Acid-base physiology in the post-Copernican era. *Curr Opin Crit Care* 1999;5: 429-35.
- Kellum JA. Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin* 2005;21:329-46.
- Gunnerson KJ, Srisawat N, Kellum JA. Is there a difference between strong ion gap in healthy volunteers and intensive care unit patients? *J Crit Care* 2010;25:520-24.
- Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2002;30: 259-61.
- Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, et al. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998;9:364-68.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243-51.
- Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. *Critical Care* 2016;20:59.
- Healey MA, Davis RE, Liu FC, et al. Lactated Ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma* 1998;45:894-99.
- Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, et al. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactate Ringer's (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma* 2006;61:57-64.
- Phillips CR, Vinecore K, Hagg DS, et al. Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics. *Crit Care* 2009;13:R30-37.
- Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-35.
- Morgan TJ, Balasumbranian V, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during acute normovolaemic haemodilution. *Int Care Med* 2004;30:1432-37.
- Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004; 125:243-48.
- Harrison SM, Frampton JE, McCall E, et al. Contraction and intracellular Ca²⁺⁺, Na⁺, and H⁺ during acidosis in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1992;262:C348-57.
- Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1990; 258:C967-81.
- Poole-Wilson PA, Langer GA. Effect of pH on ionic exchange and function in rat and rabbit myocardium. *Am J Physiol* 1975;229:570-81.
- Chen F, Wetzel GT, Friedman WF, Klitzner TS. Developmental changes in the effects of pH on contraction and Ca²⁺⁺ current in rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:635-42.
- Poole-Wilson PA. Potassium and the heart. *Clin Endocrinol Metab* 1984;13:249-68.
- Rozanski GJ, Witt RC. Acidosis masks beta-adrenergic control of cardiac L-type calcium current. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1781-88.

30. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, et al. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0,9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 1999;88:999-1003.
31. Scheingraber S, Rehm M, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patient gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70.
32. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, et al. Normal saline versus Ringer's lactate solutions for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001;93:817-22
33. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93:811-16.
34. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-l infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18-24
35. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R22-30.
36. Masevicius FD, Rubatto Birri PN, Risso Vazquez A, et al. Relationship of at admission lactate, unmeasured anions, and chloride to the outcome of critically ill patients. *Crit Care Med* 2017;45:e1233-39.
37. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, et al. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-51.
38. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
39. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009;32:35-39.
40. Commereuc M, Nevoret C, Radermacher P; HYPER2S investigators. Hyperchloremia is not associated with AKI or death in septic shock patients: results of a post hoc analysis of the "HYPER2S" trial. *Ann Intensive Care* 2019;9:95.
41. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492-98.
42. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:31-40.
43. Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1701-10.
44. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:829-39.
45. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 2018;378:819-28.
46. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
47. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
48. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
49. Hammond DA, Lam SW, Rech MA, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2020;54:5-13.
50. Van Regenmortel N, Verbrugghe W, Roelant E, et al. Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: a retrospective study in a tertiary mixed ICU population *Intensive Care Med* 2018;44:409-17.
51. Reuter DA, Chappell D, Perel A. The dark sides of fluid administration in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2018;44:1138-40.
52. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2018;8:66.
53. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015;19:251.
54. Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, et al. Deresuscitation of patients with iatrogenic fluid overload is associated with reduced mortality in critical illness. *Crit Care Med* 2018;46:1600-07.
55. Semler MW, Kellum JA. Balanced crystalloid solutions. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:952-60.