

Acidosis metabólica hiperclorémica en Terapia Intensiva*

PAOLO NAHUEL RUBATTO-BIRRI

Sanatorio Otamendi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:

Dr. Paolo N. Rubatto-Birri

nahurubatto@hotmail.com

* Todos los gráficos utilizados en esta monografía fueron tomados directamente de los artículos originales de los autores citados en la bibliografía. Al momento de la presentación de esta monografía, se han enviado por internet todos los pedidos de autorización para publicarlos.

Palabras clave

- Acidosis metabólica hiperclorémica
- Sepsis
- Lesión renal aguda
- Terapia Intensiva

Key words

- Hyperchloremic acidosis
- Sepsis
- Acute kidney injury
- Intensive Care

Resumen

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica responde actualmente a múltiples causas y su tratamiento tiene implicancias pronósticas. Uno de los pilares es la reanimación precoz con fluidos con el fin de restablecer las variables macro y microhemodinámicas determinantes del desarrollo de la hipoperfusión tisular. En este sentido, la persistencia de hipoxia tisular contribuye al desarrollo del síndrome de disfunción orgánica múltiple, principal causa de muerte en los pacientes críticos. Recientemente, ha surgido un interés creciente en los efectos de la acidosis metabólica hiperclorémica debido al uso exagerado de soluciones no balanceadas y la elevada prevalencia de acidosis dilucional en este grupo de pacientes. Existe evidencia experimental y clínica que demuestra los efectos nocivos del exceso de Cl⁻ incrementando citocinas proinflamatorias y modificando la circulación renal. De modo que, en la siguiente revisión, mi objetivo es revisar la fisiología del anión Cl⁻ y las evidencia experimental y clínica relevante a la fecha.

Abstract

The presence of inflammatory response syndrome is due to several etiologies and its treatment has prognosis implications. The treatment key is early resuscitation with fluids to improve macro and microhemodynamic variables because they are the main determinants of tissue hypoperfusion development. In this sense, tissue hypoxia persistence causes multiorgan dysfunction syndrome and it is the main cause of mortality in critically ill patients. Recently, an increased interest has emerged in the effect of hyperchloremic metabolic acidosis due to the excessive use of non-balanced solutions and the high prevalence of dilutional acidosis in this patient group. There is experimental and clinical evidence related to the deleterous effects of chloride excess in critically ill patients. Hyperchloremic metabolic acidosis increases pro-inflammatory cytokines modifying the renal circulation. The aim of this review is to refresh the chloride physiology and the present relevant experimental and clinical evidence.

Introducción

La progresión de una patología a un estado crítico involucra una profunda alteración de los mecanismos homeostáticos del organismo. La persistencia en el tiempo de este desequilibrio determina la aparición del síndrome de disfunción orgánica múltiple caracterizado por un conjunto de alteraciones que comprometen la función individual de cada órgano. Este conjunto de alteraciones genera un espectro continuo de disfunciones individuales que varían desde un compromiso menor hasta la disfunción completa del órgano y más gravemente, la falla orgánica múltiple irreversible. Esta es la expresión de una profunda alteración de los mecanismos homeostáticos y es considerada actualmente la principal causa de muerte en las Unidades de Terapia Intensiva.¹

Los mecanismos que llevan a este estado no se encuentran del todo definidos. En este sentido, la ruptura del equilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio generado en la respuesta inflamatoria sistémica (cuya principal expresión es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), las modificaciones microcirculatorias en torno a la presencia de heterogeneidad de flujos y la reducción de la densidad capilar perfundida, así como la hipoxia citopática provocada por la disfunción mitocondrial parecen ser la explicación.²

Existe evidencia experimental que demuestra que las alteraciones ácido-base podrían tener un rol en la modulación de la respuesta inflamatoria. A pesar de ello, el verdadero significado y la magnitud de este fenómeno permanecen desconocidos.³ En este contexto, la acidosis metabólica hiperclorémica es una situación frecuente observada en los pacientes críticamente enfermos como resultado de la infusión de soluciones no balanceadas con elevadas concentraciones de Cl^- .

Dicha situación adquirió relevancia con la aparición del método de Stewart como análisis de las modificaciones del estado ácido-base del organismo. La jerarquización del ión Cl^- como componente negativo determinante de la diferencia de iones fuertes (DIF) y su rol en la regulación de la homeostasis de iones H^+ y del pH [$\text{DIF} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Mg}^{++} + \text{Ca}^{++}) - (\text{Cl}^- + \text{lactato})$] determina el desarrollo de un amplio cuerpo de investigaciones tendientes a evaluar el efecto de la acidosis metabólica con brecha aniónica normal sobre el pronóstico y la evolución de los pacientes.

Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es analizar a través de la evidencia científica disponible hasta la fecha los efectos que ejerce la acidosis metabólica hiperclorémica sobre los diferentes territorios microcirculatorios en pacientes críticamente enfermos. Para ello, mis interrogantes están relacionados con los efectos de este tipo de acidosis sobre el pronóstico y la evolución de los pacientes críticos, y si estos son de jerarquía como para adoptar estrategias terapéuticas específicas respecto a su corrección.

El estudio de la homeostasis del Cl^- no es reciente, sino que, desde principios del siglo XX, existe interés relacionado con los posibles efectos de su administración en exceso. Durante los últimos 10 años, se ha incrementado, en forma notable, el interés por los efectos de la acidosis metabólica hiperclorémica o acidosis metabólica dilucional, fundamentalmente, por su elevada prevalencia en pacientes admitidos desde el quirófano que cursan el período posoperatorio inmediato y, en menor proporción, en aquellos admitidos desde la Sala de emergencias con sepsis grave o shock séptico.

La utilización de soluciones cristaloides no balanceadas durante la reanimación inicial en cantidad y calidad suficiente, parece ser un punto crucial en el desarrollo de estos trastornos del medio interno. De manera que la elección adecuada del fluido es una decisión que adquiere relevancia a medida que se incrementa el conocimiento sobre los posibles efectos nocivos de la acidosis metabólica hiperclorémica e involucra no sólo al médico especialista en cuidados intensivos, sino también a otros actores del equipo de salud, tales como especialistas en anestesia o en medicina interna.

En este sentido, surgen múltiples estudios que demuestran modificaciones en los comportamientos microcirculatorios regionales en pacientes normales y críticos. De la misma manera y en un marco temporal comparable a la descripción de los efectos de la acidosis metabólica dilucional sobre distintos territorios vasculares, se analizan e intentan cuantificar las implicancias pronósticas.

Es así como luego de una revisión histórica del tema, me abocaré al análisis de la bibliografía actual resaltando fundamentalmente los efectos de la acidosis metabólica hiperclorémica en el paciente crítico, su efecto sobre la evolución y el pronóstico de estos pacientes, así como la necesidad de su corrección.

Materiales y Métodos

A fin de elaborar la presente revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos del mundo, como PUBMED, EMBASE, Cochrane, TRIP DATABASE, LILACS. Se utilizaron palabras clave en inglés para la búsqueda: hyperchloremic metabolic acidosis, dilutional acidosis, sepsis, severe sepsis and septic shock. No se establecieron límites temporales dentro de las restricciones de búsqueda en cada base de datos; tampoco se seleccionó ningún tipo específico de publicación. Se incluyeron tanto estudios de investigación básica como ensayos clínicos y, dentro de ellos, tantos los estudios de observación, prospectivos como retrospectivos, así como los estudios controlados aleatorizados.

Luego de la búsqueda, se organizaron los artículos de acuerdo con su tipo: experimental o clínico y según el año de publicación para un adecuado marco temporal del análisis de la búsqueda bibliográfica.

Se analizaron los estudios experimentales inicialmente, se expusieron los datos relevantes y se extrajeron los gráficos (previa solicitud de autorización al autor); luego se analizaron los artículos clínicos controlados y se los sometió al mismo proceso de análisis.

Se incluyeron revisiones con menos de 5 años de publicación, se analizó su contenido y se procedió al análisis de la bibliografía citada, a fin de comprobar el adecuado marco bibliográfico y aquella bibliografía relevante fue extraída e incorporada para su análisis. Se excluyeron los editoriales y las cartas al editor.

Desarrollo

Homeostasis del cloro

El Cl^- es el principal ión fuerte del plasma, representa el 97-98% de las cargas aniónicas. La fuente principal es el aporte de la dieta entre 7,8 y 11,8 g/día (133-202 mmol y 99-133 mmol, respectivamente), equivalente a la administración de 500-1300 ml de solución fisiológica al 0,9%. Se distribuye ampliamente en los tres principales compartimentos del organismo (Figura 1).

El compartimento que contiene mayor concentración de Cl^- es el líquido intersticial (5-10% más que el plasma); dicha distribución es el resultado del efecto generado por la mayor concentración de proteínas en plasma. La mayoría de las células poseen niveles citoplasmáticos de Cl^- que varían según el tipo de célula y su función. En este sentido, existen niveles reducidos de Cl^- intracelular (2 mmol/l) en el músculo esquelé-

tico y concentraciones elevadas similares al plasma en el glóbulo rojo en el que se han detectado niveles cercanos a 99 mmol/l en su citoplasma.^{1,3}

Canales Cloro

Por años el conocimiento relacionado con los canales cloro fue desplazado por el descubrimiento y el estudio de canales más relevantes desde el punto de vista fisiológico, como los canales sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{++}).

La clonación del canal Cl^- responsable de la fibrosis quística en 1989, la descripción del primer canal Cl^- cerrado por voltaje en 1990 y la reciente descripción de la estructura cristalina proteica de los canales cloro representan los hechos más importantes relacionados con la interpretación y la comprensión de la homeostasis del ión Cl^- .

Finalmente, el hallazgo más significativo es la descripción de los canales cloro regulados por volumen, responsables de mantener el volumen celular. Estos canales favorecen la salida de Cl^- cuando se los expone a medios hipotónicos, lo que favorece el equilibrio con el líquido extracelular y restablece el volumen celular durante este proceso. Probablemente tengan algún rol en la apoptosis celular, fenómeno de gran interés en la fisiopatología de la sepsis.³

Regulación intestinal

La secreción gastrointestinal es primordialmente rica en Cl^- . El estómago es el principal responsable de la mayor parte de la secreción de Cl^- en el aparato gastrointestinal. Es secretado a nivel del epitelio gástrico, en forma activa, a través de canales Cl^- (antiportador H^+/Cl^- ATPasa), situados en el borde apical de las células parietales y contribuye a formar el ácido clorhídrico. Este fenómeno es regulado, en forma

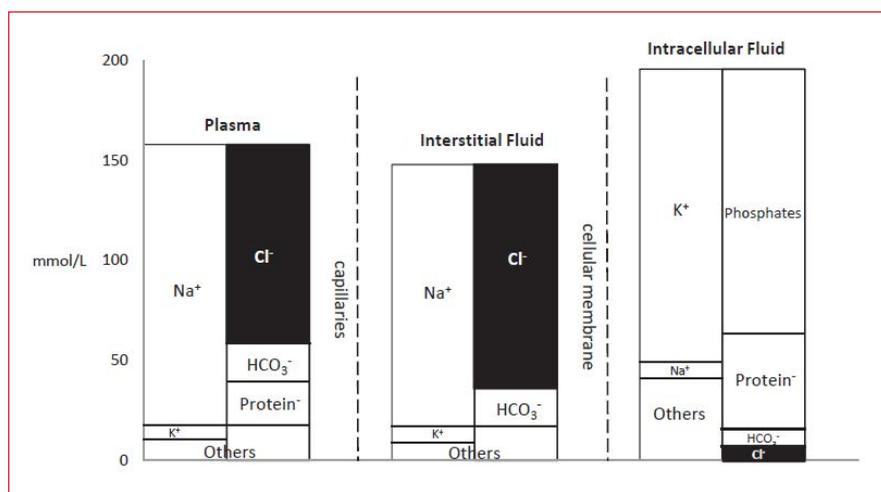


Figura 1. Distribución del Cl^- en los principales compartimentos corporales. (Extraída de: Yunos NM, et al. Chloride in critical illness. Critical Care 2010).

paracrina y autocrina, por los niveles de histamina, gastrina y acetilcolina. La secreción basal corresponde a 0-11 mmol/h en el período de ayuno y se incrementa a 10-63 mmol/h durante la ingesta.

En el intestino, es el principal anión que conduce la secreción de fluidos a través del epitelio intestinal; el movimiento paracelular de sodio que acompaña la secreción transepitelial de Cl^- resulta en cloruro de sodio intraluminal, lo cual genera un gradiente osmótico para el movimiento de 8 l/d de agua, la cual es reabsorbida, en forma activa, por el intestino grueso.^{2,3}

Regulación renal

En el riñón, se filtran 19.940 mmol/día de Cl^- , el que se reabsorbe alrededor del 99,1%, permitiendo la excreción de 180 mmol/día de Cl^- . La mayor parte del Cl^- filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal a través del transporte activo acoplado a otros iones, reabsorción pasiva o gradiente electroquímico. El transporte activo involucra dos familias de genes que traducen proteínas transportadoras de solutos (SLC): SLC24 y SLC26, que participan de la regulación ácido-base a nivel renal: en el túbulo contorneado proximal y en las células intercaladas del túbulo contorneado distal.¹ Estas células intercaladas se diferencian en dos tipos: tipo A (alfa) encargadas de secretar protones, y tipo B (beta) encargadas de secretar iones bicarbonato

y reabsorber iones Cl^- . La actividad transportadora de esta familia de proteínas resalta el rol del Cl^- en la regulación ácido-base a nivel renal.

La familia SLC26 es primariamente un intercambiador de Cl^- : que involucra a la SLC26A6 localizada en el túbulo contorneado proximal encargada del intercambio apical de Cl^- , y la SLC26A4 o pendrina que regula el intercambio luminal de Cl^- en las células intercaladas de tipo B del túbulo contorneado distal. En tanto que la familia SLC24 transportadora de solutos tiene como función principal ser intercambiador de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ y aniones, y $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$: cotransportador (CNB). Un ejemplo es la SLC4A1 (también conocida como AE1) la cual participa del intercambio de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en la membrana basolateral de las células intercaladas de tipo A y la SLC4A4 (también conocida como CNB1), un cotransportador de Na^+/Cl^- en las células del túbulo contorneado proximal (Figura 2).

Estos transportadores son componentes del modelo sugerido de regulación ácido-base renal. De modo que las mutaciones en los genes que codifican para la SLA4A1 (AE1), como la SLC4A4 (CNB1), son responsables de la acidosis tubular renal proximal y distal, esto sugiere que los cambios de Cl^- no están solamente relacionados con las modificaciones del HCO_3^- , lo que consolida los argumentos del enfoque Stewart.¹

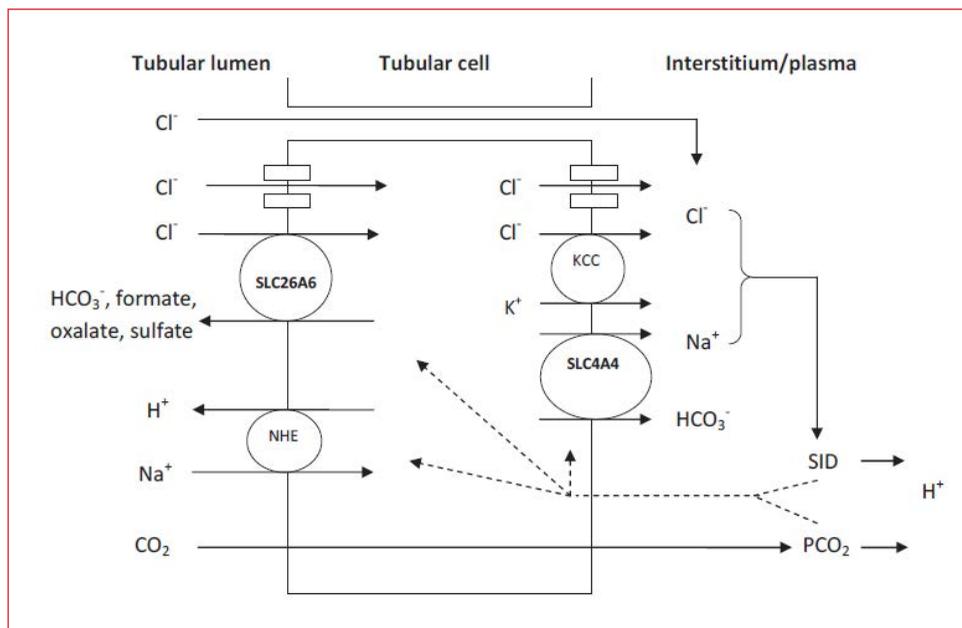


Figura 2. Integración de los mecanismos de transporte de Cl^- en el túbulo contorneado proximal con diferencia de iones fuertes y presión parcial CO_2 (PpcO_2): El Cl^- es reabsorbido pasivamente en forma paracelular y transporte activo acoplado en las membranas apical y basolateral. Tanto la diferencia de iones fuertes como la PpcO_2 regulan en conjunto estas actividades y determinan la concentración de H^+ plasmático. KCC, cotransportador Cl^-/K^+ ; NHE intercambiador Na^+/H^+ , SLC26A6 y SLC4A4 transportadora de solutos. (Extraída de: Yunos NM, et al. Chloride in critical illnes. Critical Care 2010).

Evidencia experimental

El Cl^- es el principal ión fuerte del plasma, responsable de, al menos, un tercio de la tonicidad del plasma. Representa el 97-98% de todas las cargas aniónicas fuertes y dos tercios de todas las cargas negativas del plasma. A pesar de ello, la atención recibida como ión fuerte en pacientes críticos fue por mucho tiempo escasa y limitada a su determinación rutinaria. Con el avance en la comprensión de las modificaciones del estado ácido-base y la fisiología de los canales cloro surge una preocupación creciente por su homeostasis y los efectos de su deficiencia o exceso.

Como evidencia inicial, hace más de 100 años, Harvey Cushing (1901) describió experimentalmente la reducción en la excitabilidad muscular al someter preparaciones de nervio-músculo de rana a la infusión de soluciones concentradas en Cl^- .³

Durante 1920, se asocia una subclase de acidosis metabólica a la administración de grandes volúmenes de solución salina durante la reanimación inicial de pacientes críticos.³ Más adelante, durante la década de 1940-1950, a través de estudios experimentales y de observación, aparece el concepto de acidosis metabólica hiperclorémica o acidosis dilucional.⁴ Pero no es hasta la década de 1980, cuando surgen estudios experimentales que comienzan a sentar las bases de este trastorno ácido-base.

Circulación renal

En esta dirección, los estudios de Wilcox et al (1983) y Schnermann et al (1977) describen comportamientos diferentes en la resistencia vascular renal, según la composición del fluido infundido. En ellos, se demuestran reducciones marcadas del flujo plasmático renal frente a concentraciones crecientes de Cl^- tras la administración de solución salina sobre riñones de perros desnervados. En el mismo experimento, se demuestra una reducción del flujo plasmático renal sin modificar la fracción de filtración, lo que los lleva a suponer una vasoconstricción arteriolar tanto aferente como eferente.³

La observación experimental que se desprende de estos estudios respecto de los efectos negativos de la hipercloremia sobre el flujo sanguíneo renal y sobre la tasa de filtrado glomerular permite generar hipótesis relacionadas con los probables mecanismos involucrados en esta respuesta; tanto es así que se plantean fenómenos similares al mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular inducida por el Cl^- actuando sobre la mácula densa como probable mecanismo responsable de esta observación.³

Este mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular es una respuesta reguladora de la tasa de filtrado glomerular, el cual es gatillado con la detección de Cl^- a nivel de la mácula densa y culmina con la contracción mesangial reduciendo la tasa de filtrado glomerular. El incremento de la reabsorción

de Cl^- en forma activa por el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ activa la liberación de ATP para la contracción mesangial. En otro estudio experimental del mismo grupo, se demostró que el probable mediador de la vasoconstricción renal sería el tromboxano A_2 .

Otra posible explicación del fenómeno de vasoconstricción renal inducida por Cl^- es el efecto de este ión sobre la respuesta renal a agentes vasoconstrictores. Este concepto surge de otro modelo experimental, un modelo murino que demuestra un incremento de la respuesta vasoconstrictora renal frente a la angiotensina II cuando se la expone a dosis crecientes de Cl^- .

Estos estudios realizados hace casi 30 años muestran los efectos de las soluciones con elevada concentración de Cl^- sobre los lechos vasculares renales, más específicamente relacionados con el incremento de las resistencias vasculares renales, esto sentó las bases para comenzar a profundizar los estudios respecto de las soluciones balanceadas y no balanceadas, piedra angular de los estudios aleatorizados controlados que ampliaron el conocimiento de estas soluciones.

Inicialmente, Askari et al (1997) confirman la llamativa dependencia de los cambios en la función renal dependientes de la concentración plasmática de Cl^- . En su modelo experimental en ratas, las concentraciones elevadas de Cl^- determinan reducciones en la tasa de filtrado glomerular y en la natriuresis, situación que se normaliza luego de estabilizar la cloremia.⁴ Estas modificaciones, de acuerdo con lo expuesto por Wilcox et al (1985) en un modelo experimental canino, parecen estar relacionadas con la producción de mediadores dependientes de la actividad de la ciclooxigenasa 1 (Cox-1).^{2,4} La reducción de la función renal, según el modelo de Askari et al, parece estar relacionada con el efecto vasoconstrictor mediado por tromboxano A_2 y prostaglandina H_2 con la consecuente reducción de la tasa de filtrado glomerular.³

Una multiplicidad de estudios experimentales permite atribuir el efecto vasoconstrictor, generado por los niveles de Cl^- incrementados, a los efectos determinados por los productos de la Cox-1, como tromboxano A_2 y prostaglandina H_2 . En tanto que otros autores sostienen que la interacción entre el Cl^- y los canales regulados por voltaje dependiente de calcio podría ser la explicación a dicha respuesta.

En definitiva, la respuesta de los vasos renales a las concentraciones incrementadas de Cl^- y a la acidosis metabólica hiperclorémica no parece estar definida alrededor de un único mecanismo. Finalmente, del análisis de la bibliografía se desprende que la respuesta vasoconstrictora renal se debería a múltiples fenómenos interrelacionados, cuyos mecanismos no son del todo conocidos, pero en los cuales estarían involucrados diferentes mediadores inflamatorios generados a partir de la Cox-1 activada por los mecanismos generadores de acidosis metabólica de distinto orden o por la acidosis misma. Dichos mecanismos partici-

parían en las modificaciones del acoplamiento contracción-estimulación del músculo liso arteriolar renal provocando vasoconstricción fundamentalmente de la arteriola aferente con la consiguiente reducción de la tasa de filtrado glomerular. Por otro lado, la oferta de elevadas concentraciones de Cl^- al tubo contorneado distal determinaría la activación del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, causaría contracción mesangial y modificaciones en la tasa de filtrado glomerular en el mismo sentido.

Con respecto a la influencia de la cloremia sobre los distintos mediadores, Quilley et al (1993) estudiaron la respuesta vascular a diferentes vasoconstrictores modificando los niveles de Cl^- plasmático. Para ello sometieron a riñones de rata a la acción de vasoconstrictores endógenos y exógenos, como angiotensina II, fenilefrina y vasopresina, frente a diferentes niveles de cloremia, y demostraron una respuesta vasoconstrictora reducida cuando se somete a los riñones a niveles reducidos de cloro, lo que sugiere que el anión cloro juega un rol fundamental en el acoplamiento estímulo-contracción del músculo liso arteriolar renal.²

Durante la década de 1990, en estudios experimentales que intentan determinar la etiología de la hipertensión arterial esencial, se describe que la arteriola glomerular aferente es el principal sitio de regulación de la resistencia vascular renal. Las modificaciones del tono de estos vasos de resistencia son controladas por diversos mecanismos que incluyen la presión de perfusión renal, la actividad del sistema nervioso autónomo (simpático), mediadores vasoconstrictores locales y sistémicos, y el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. Una característica común del mecanismo de acoplamiento estimulación-contracción iniciado por estas señales es su dependencia del ingreso de Ca^{++} a través de canales regulados por Ca^{++} en las células musculares lisas de la arteriola aferente. Se ha demostrado que la despolarización desencadenada por los vasoconstrictores es principalmente dada por el incremento a la conductancia al Cl^- de los canales Ca^{++} . Dado que el Cl^- se mantiene en equilibrio dentro de las células musculares lisas, la activación de canales regulados por Cl^- termina en despolarización. Además, el Cl^- cumple un segundo rol en el acoplamiento estimulación-contracción. La sustitución total del Cl^- extracelular por aniones bloquea la contracción de la arteriola aferente inducida por K^+ . De modo que el Cl^- controla, en forma directa, la contracción arteriolar dependiente del voltaje.³

Hansen et al (1998) demuestran lo antes expresado en un interesante estudio. En este delicado estudio experimental realizado en conejos, disecan y exponen a las arteriolas aferentes a diferentes soluciones con distintas concentración de Cl^- , Ca^{++} y K^+ , y evalúan la respuesta midiendo las modificaciones que ocurren en los diámetros arteriulares a través de un microscopio. En este estudio, concluyen en que la contracción indu-

cida por K^+ de las células musculares lisas de la arteriola aferente es altamente sensible a los niveles de Cl^- , así como a la liberación de neurotransmisores del sistema nervioso simpático. En tanto que la contracción inducida por los neurotransmisores liberados por el sistema nervioso autónomo no es dependiente de los niveles de Cl^- . De manera que probablemente existan diferentes vías que generan acoplamiento estimulación-contracción sobre la arteriola renal aferente, una de ellas corresponde a la acción despolarizante causada por los vasoconstrictores y otra de ellas, por el sistema nervioso autónomo (Figura 3).^{3,4}

Con otros objetivos, pero siempre dentro de la investigación básica, se evaluaron los efectos de diferentes soluciones sobre la perfusión y la oxigenación renal durante el trauma, en 2011, Almac et al diseñaron un estudio experimental en el que se proponían evaluar los efectos de soluciones balanceadas sobre la oxigenación renal en un modelo de shock hemorrágico en ratas. En dicho protocolo, se evaluaron los efectos de: solución salina normal, solución de Ringer acetato, hidroxietil almidón al 6% (130/0,4) en solución salina (HES-NaCl), hidroxietil almidón al 6% (130/0,42) en solución Ringer (HES-RA).⁵

En este modelo, la hipercloremia generada por la infusión tanto de solución fisiológica normal como de coloides en solución salina llevó a la vasoconstricción renal progresiva, incrementó las resistencias vasculares renales y produjo una reducción concomitante del flujo plasmático renal y de la tasa de filtrado glomerular (descenso del clearance de creatinina) (Figura 4). Este fenómeno, como se observó en estudios experimentales previos, es independiente de la respuesta del sistema nervioso autónomo a nivel renal y se lo relaciona con la reabsorción tubular de cloro y el fenómeno de vasoconstricción renal inducida por cloro. Este efecto fue más pronunciado en aquellos animales que recibieron solución salina normal, lo que demuestra que sería independiente de los efectos que los coloides ejercen sobre la función renal. En lo que respecta a la oxigenación renal y el restablecimiento del flujo sanguíneo renal, las soluciones coloides en Ringer acetato demostraron restablecer el flujo sanguíneo renal hasta un 85% del basal y, en relación con ello, demostraron una mejoría en la oxigenación tisular renal.⁵

Este estudio provee evidencia que confirma que la hipercloremia durante la reanimación posee efectos tóxicos y ejerce modificaciones en el estado ácido-base y en la función renal, en este caso, en un modelo de shock hemorrágico.⁵

Finalmente, podemos concluir que existe evidencia experimental sobre los efectos del Cl^- a nivel renal y su participación en las diferentes vías que intervienen en el acoplamiento estimulación-contracción del músculo liso de las arteriolas aferentes renales.

Respuesta inflamatoria

Numerosos estudios documentan los efectos del descenso del pH sobre la síntesis y la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) y el óxido nítrico (ON); la mayoría de los estu-

dios fueron realizados en líneas celulares macrofágicas, con resultados disímiles. Sin embargo, los efectos proinflamatorios del FN-kB (factor nuclear kappa Beta), así como de la síntesis del FNT alfa parecen estar adecuadamente documentados (Tabla 1). En general, se acepta que la acidosis per se tiene efectos

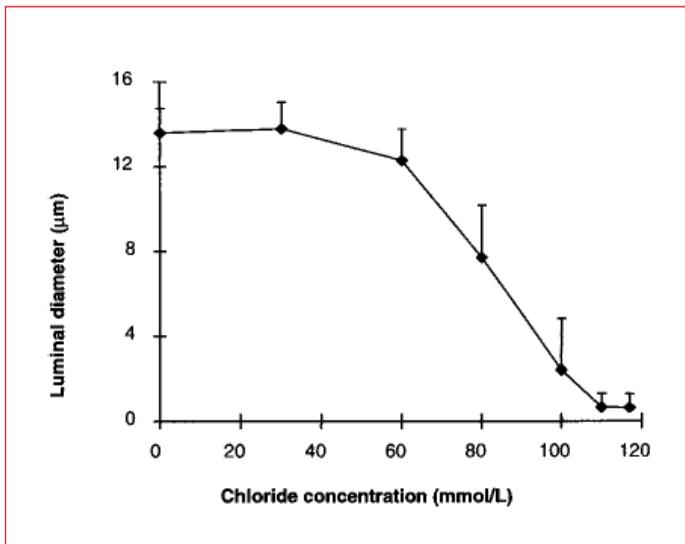


Figura 3. Influencia de la concentración del Cl⁻ ante la exposición a K⁺ en diferentes arteriolas aferentes. La concentración de Cl⁻ fue incrementada de a pasos; la respuesta a 60 mmol/l fue significativamente diferente de la respuesta a 110 mmol/l cuando fue testeado bajo ANOVA y el test de Newman Keuls. (Extraída de: Hansen PB, et al. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. Hypertension 1998).

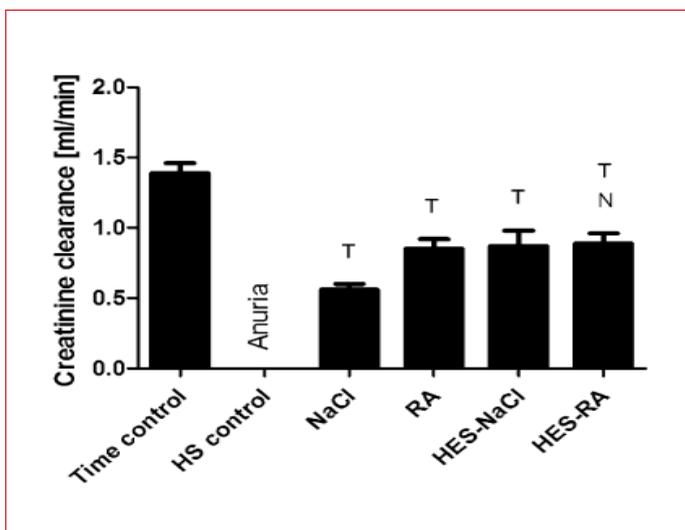


Figura 4. Relación clearance de creatinina y diferentes soluciones después de 60 min de reanimación. ^Tp <0,05 vs control; ^Np <0,05 vs 0,9 % NaCl. (Extraída de: Alma E, et al. The acute effects of acetate-balanced colloid and crystalloid resuscitation on renal oxygenation in a rat model of hemorrhagic shock. Resuscitation 2012).

TABLA 1
Efectos de la acidosis sobre mediadores inflamatorios liberados por macrófagos

Acid	pH _e	Cells	LPS	Effect
HCl	6.5	Alveolar macrophages	(+)	↑TNF mRNA
HCl	5.5	Alveolar macrophages	(+)	↑TNF mRNA/↓TNF secretion
HCl	5.5	RAW	(+)	No ΔTNF mRNA/↓TNF secretion
HCl	7.0	Alveolar macrophages	(+)	↓TNF secretion
HCl	7.0	Peritoneal macrophages	(-)	↑NO, ↑TNF*, ↑NF-κB
HCl	7.2	RAW	(+)	↑NO
LA	6.7	Peritoneal macrophages	(+)	↑TNF mRNA/↑TNF secretion
DS	6.0	Peritoneal macrophages	(+)	↓TNF mRNA/↓TNF secretion
DS	6.5	Human blood-borne macrophages	(+)	↓TNF mRNA, ↓NF-κB

*Tumor necrosis factor (TNF) was not measured directly. DS, lactate-based dialysis solution; LA, lactic acid; LPS, lipopolysaccharide; NF-κB, nuclear factor-κB; NO, nitric oxide; NR, not recorded; pH_e, extracellular pH.

(Extraída de: Kellum JA, et al. Extracellular acidosis and the immune response and physiologic implications. Critical Care Forum 2006).

proinflamatorios y el mecanismo estaría mediado parcialmente a través de la vía FN-κB debido a los efectos transcripcionales sobre la interleucina 6 y el ON.

A pesar de ellos, los niveles de pH <6 reducen la liberación de determinados mediadores proinflamatorios prácticamente a cero. En este sentido, se sabe que los efectos de los niveles de pH no están vinculados únicamente al proceso de liberación de los mediadores inflamatorios, sino que también tendrían su influencia en diferentes niveles, como la traducción, la transcripción, el almacenamiento intracelular.

John Kellum (perteneciente al grupo de investigación de Rinaldo Bellomo) es un reconocido investigador en tópicos relacionados con la homeostasis del Cl⁻ y los trastornos ácido-base del organismo, es quien probablemente haya estudiado más profundamente los efectos de la acidosis metabólica hiperclorémica en todos sus aspectos. Desarrolló numerosas investigaciones experimentales y clínicas construyendo las bases del conocimiento científico en torno a estas situaciones, de manera que me parece oportuno analizar, en esta monografía, sus principales hallazgos.

En 2004, Kellum et al describen en un estudio sobre cultivos celulares (macrófagos) diferentes patrones de respuesta inflamatoria inducidos por la acidosis metabólica hiperclorémica; confirman los hallazgos previos respecto de los efectos proinflamatorios inducidos por la acidosis hiperclorémica y sus efectos sobre la síntesis de FNT alfa. En concordancia con los estudios de Bellocq et al, demostraron que, modificando el nivel de acidosis hiperclorémica, la liberación de mediadores inflamatorios, así como el FN-κB se modifica, aunque con comportamientos diferentes. Finalmente, el efecto total parece ser proinflamatorio.

En este sentido, en su experimento, encontró que los cultivos celulares producen más ON cuando son incubados en un medio a pH 7,0 que a pH 7,4; y dicho efecto se asoció a una mayor expresión de la ON sintetizada inducible a través de un incremento de la traducción celular de ARNm, así como de la activación del FN-κB (Figura 5, Tabla 2). Es probable que la acidosis metabólica hiperclorémica afecte no solo la liberación, sino también la traducción, la transcripción y el almacenamiento de mediadores inflamatorios. En cambio, la acidosis metabólica a expensas del incremento del ácido láctico produce un marcado descenso de la respuesta inmune, que incluye la liberación y síntesis del FNT alfa. En este sentido, la acidosis hiperclorémica reduce la unión del FN-κB al ADN lo que provee evidencia adicional del rol antiinflamatorio del lactato y las potenciales diferencias entre varios ácidos y sus efectos sobre la respuesta inmune.⁶

Previamente, Kellum et al (2002), con el objeto de demostrar que la composición de las soluciones empleadas en la reanimación del shock afectan la evolución de la patología, evaluaron distintas soluciones ampliamente utilizadas en la reanimación del shock séptico; para ello desarrollaron un modelo experimental de shock séptico al que reaniman con diferentes soluciones, y observan la mortalidad y las modificaciones en el estado ácido-base y la composición electrolítica del plasma. En este estudio, demuestran un tiempo de supervivencia medio del 45% menor en los animales reanimados con soluciones no balanceadas respecto de aquellos reanimados con soluciones balanceadas (p <0,0001); dicho hallazgo se mantuvo luego de someter dicha variable al análisis multivariado (Figura 6).⁷

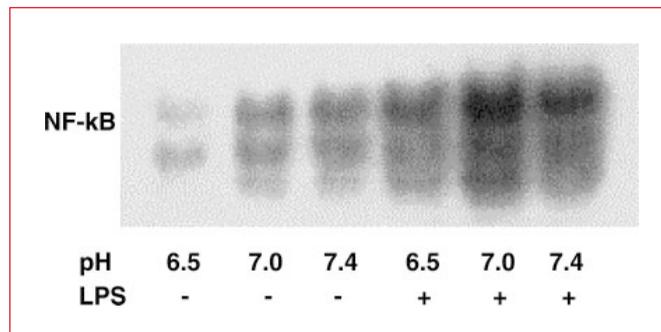


Figura 5. ADN ligado a NF-kB en células RAW 264.7 incubadas en un medio titulado con HCL. Las células fueron incubadas durante 1 h en presencia (+) y ausencia (-) de LPS 10 ng/ml, en un medio con HCL titulado. Se observa un claro incremento en la expresión de ADN ligado a NF-kB cuando se modificó el pH de 7,4 a 7,0 en presencia de LPS; en tanto que se observó una reducción de la expresión de ADN ligado a NF-kB cuando se logran niveles aun menores pH 6,5. La misma situación se observó con citocinas IL-6 e IL-10.

TABLA 2
Efectos del ácido láctico y del ácido clorhídrico sobre diferentes moléculas inflamatorias

	Lactic acid (pH 7.0)	Lactic acid (pH 6.5)	HCl (pH 7.0)	HCl (pH 6.5)
NO	↓	↓↓	↑	-
iNOS mRNA	↓	↓↓	↑	↑↑
IL-6	↓	↓↓	-	↓
IL-6 mRNA	↓	↓↓	-	↓
IL-10	↓	↓↓	↓	↓↓↓
IL-10 mRNA	↓↓	↓↓	-	-
IL-6 : IL-10 ratio	-	-	-	↑↑
NF-κB	↓	↓↓	↑	↓

IL, interleukin; iNOS, inducible nitric oxide synthase; NO, nitric oxide. Adapted from Kellum and coworkers [19].

(Extraída de: Kellum JA, et al. Extracellular acidosis and the immune response and physiologic implications. Critical Care Forum 2006).

Los animales que tuvieron un tiempo de supervivencia menor desarrollaron acidosis metabólica hiperclorémica y niveles menores de exceso de base cuando se correlacionaron los datos. Se observó una relación inversa entre las variaciones del Cl⁻ plasmático y la supervivencia de las ratas ($R^2 = 0,4073$; $p < 0,001$) (Figura 7).⁷

Los mecanismos responsables de esta menor supervivencia a corto plazo en el contexto de hiperclorremia permanecen aún desconocidos. La acidemia puede haber influenciado la supervivencia a través de varios mecanismos. Uno de ellos es el efecto de la acidosis sobre la contractilidad miocárdica; sin embargo, este efecto no es notable, excepto a niveles disminuidos de pH >7,0. Sin embargo, es una causa reconocida de empeoramiento del shock. También, la acidemia

tendría efecto sobre la respuesta inflamatoria a través de, al menos, dos mecanismos. Primero, este estado incrementa la liberación de catecolaminas endógenas lo que induce la producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Segundo, podría haber un efecto directo de la acidemia sobre la producción de citocinas a cargo de las células inflamatorias, como se analizó previamente.^{6,7}

En 2004, con el fin de confirmar los hallazgos en cultivos celulares, el mismo autor desarrolla un modelo *in vivo* de shock séptico en ratas para documentar las modificaciones en la respuesta inflamatoria. Después de obtener la autorización del Comité de Usos y Cuidados de Animales de Experimentación de la Universidad de Pittsburg, los animales fueron anestesiados y se les realizó ligadura y punción del apéndice

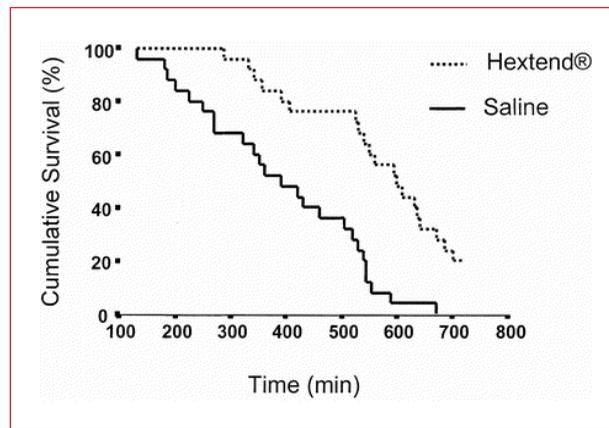


Figura 6. Tiempo de supervivencia medio entre los animales tratados con solución salina cuando son comparados con aquellos tratados con soluciones balanceadas. (Extraída de: Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. Kellum JA, et al. Crit Care Med 2002).

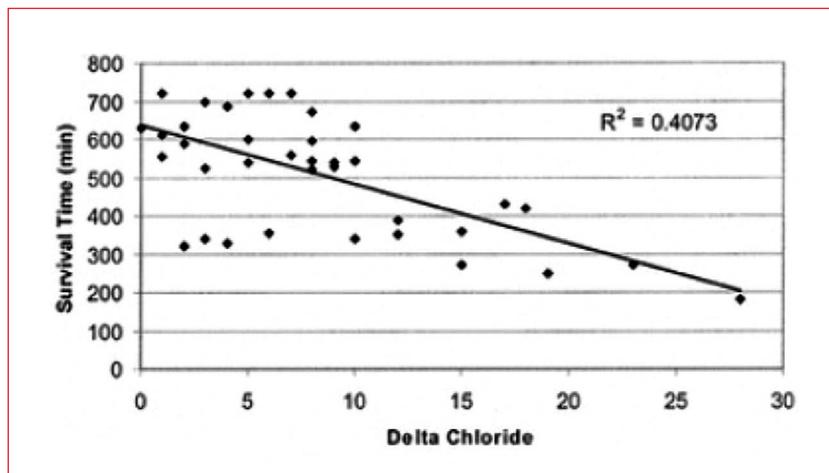


Figura 7. Relación inversa entre el incremento de cloro y la supervivencia. (Extraída de: Kellum JA, et al. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. Crit Care Med 2002).

cecal por laparotomía mediana. A las 18 horas de la punción cecal, se las dividió en tres grupos de ocho ratas: al grupo 1 se lo reanimó con Ringer lactato y, a los grupos 2 y 3, se les infundió ácido clorhídrico 0,1 N durante 8 horas con el propósito de producir una acidosis metabólica hiperclorémica tal que el exceso de base se incrementara de 5-10 mEq/l y 10-15 mEq/l.⁶

El hallazgo primario de este estudio fue que la acidosis hiperclorémica reducía significativamente la presión arterial en animales normotensos con shock séptico. La acidosis moderada (exceso de base de 5-10 mEq/l) se asoció a incrementos en los niveles

de nitratos/nitritos, pero sorprendentemente, la acidosis grave (exceso de base de 10-15 mEq/l) se asoció a modificaciones en la relación nitratos/nitritos que rememoraban a la sepsis en animales no acidémicos. En este sentido, se concluye en que existe una interrelación compleja entre la acidosis, la hipotensión y la respuesta inflamatoria, en tanto que el efecto de la acidosis metabólica sobre los parámetros hemodinámicos es complejo y variable. Con respecto a la asociación de la acidosis y la hipotensión, si bien existe evidencia que demuestra la influencia de hormonas contrarreguladoras tendientes a incrementar

la respuesta de la presión arterial, ellos explican su hallazgo en torno a las modificaciones generadas por la acidosis moderada sobre la ON sintetasa.^{7,8}

Con el propósito de hallar respuestas a las controversias surgidas en el trabajo anterior, en 2006, se plantea un estudio similar bajo el mismo protocolo de experimentación en ratas y se observó que la acidosis hiperclorémica inducida por la infusión de ácido clorhídrico incrementó significativamente la expresión de citocinas en una relación dosis dependiente, en animales sin shock. Del mismo modo que en los modelos *in vitro* tanto las citocinas proinflamatorias (FNT- IL-6) y las antiinflamatorias (IL-10) se incrementaron incluso en una proporción similar. A pesar de estos comportamientos, no se pudieron observar modificaciones en la síntesis del ON, ni en la expresión de la ON sintetasa. No se detectaron modificaciones en la presión arterial generadas por la acidosis per se, a diferencia de lo que ocurrió en el estudio previo, en el que las modificaciones en la presión arterial habían sido causadas probablemente por modificaciones en las respuestas inflamatorias secundarias al shock séptico.^{8,9}

No se conocen los mecanismos exactos a partir de los cuales la acidosis metabólica hiperclorémica iatrogénica genera una respuesta inflamatoria ni si es apropiado tratar este trastorno ácido-base, pero este cuerpo de investigación apoya la noción de que la administración excesiva de fluidos durante la reanimación inicial del shock tiene efectos potencialmente perjudiciales.

Evidencia clínica

Con un gran campo de estudios experimentales como evidencia sobre los efectos de la acidosis metabólica hiperclorémica, surgen estudios clínicos que intentan demostrar la importancia de la administración de soluciones balanceadas en la reanimación de pacientes críticos, independientemente del estado crítico que los afecte.

Como evidencia inicial de la acidosis dilucional, Scheingraber et al (1999) observaron las modificaciones ácido-base asociadas a la infusión intraoperatoria de soluciones balanceadas y no balanceadas en pacientes obstétricas. Asignaron, en forma aleatoria, a 12 pacientes en el intraoperatorio ginecológico a recibir 30 ml/kg/h de solución salina al 0,9% y solución Ringer lactato. En dicha experiencia, describen la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica asociada a la administración de grandes volúmenes de solución fisiológica normal y plantean que se requieren más estudios para valorar su real impacto.^{3,9}

Más adelante, Reid et al estudiaron los efectos de la administración de solución fisiológica al 0,9% con la de solución Ringer lactato, en 9 voluntarios sanos y hallaron que la solución al 0,9% produce una expansión más prolongada del espacio intravascular

observada a partir de la dilución del hematocrito y la albúmina, en tanto que describen el desarrollo de acidosis metabólica con brecha aniónica normal y confirman los hallazgos de Scheingraber años antes.^{3,9}

En 2011, McCague et al publicaron, en la revista escandinava de trauma, una experiencia con 78 pacientes politraumatizados a quienes se les administraron soluciones de acetato de sodio (sin cloro) con el propósito de tratar la acidosis metabólica hiperclorémica ocasionada durante la reanimación en el tratamiento prehospitalario.¹⁰

Las soluciones de acetato de sodio fueron utilizadas ampliamente en los pacientes bajo tratamiento hemodialítico crónico, pero se las había dejado de emplear debido a los efectos sobre la presión arterial: vasodilatación e hipotensión, y al deterioro de la función cardíaca. El acetato es metabolizado en el músculo esquelético a acetil CoA, el cual es utilizado por el ciclo de los ácidos tricarbónicos (Krebs) donde se produce CO₂ que incrementa el bicarbonato. Debido a la aparición de evidencias experimental y clínica que demuestran el escaso efecto nocivo de estas soluciones es que se plantea su uso para la reanimación inicial del shock hemorrágico en pacientes politraumatizados, en Escandinavia. En dicho estudio, se demostró que la infusión de acetato de sodio es una alternativa viable para el tratamiento de la acidosis metabólica hiperclorémica. Se comprobó la ausencia de efectos hemodinámicos en pacientes con trauma durante una experiencia de 5 años y la corrección rápida de la acidosis provocada por el exceso de Cl⁻.¹⁰

En 2011, Park et al, de la Universidad de São Paulo, en el Hospital das Clínicas de Brasil, tipificaron las modificaciones electrolíticas y del estado ácido-base en pacientes críticos con shock séptico y sepsis grave. Describen el desarrollo de acidosis metabólica más grave en aquellos que recibían solución fisiológica durante la reanimación inicial.¹¹ Dicho estudio representa el único ensayo clínico sobre la acidosis metabólica hiperclorémica realizado en Latinoamérica.

Antes de este estudio y en el mismo año, Yunos et al publicaron un artículo con la descripción de los efectos bioquímicos de la restricción de fluidos ricos en Cl⁻. En este estudio, tras un período de 6 meses de educación y concientización del equipo de salud, demostraron la reducción significativa del desarrollo de acidosis metabólica grave y de acidemia e hipernatremia en concordancia con el descenso de Cl⁻, en tanto que, a la vez, mostraron un incremento del desarrollo de alcalosis metabólica grave, así como una reducción de los costos de los fluidos infundidos; de este modo, demostraron que el descenso de los niveles plasmáticos de Cl⁻ logra reducciones significativas sobre los electrolitos y el estado ácido-base de los pacientes críticamente enfermos.^{12,13} Este es el primer estudio prospectivo que observa las modificaciones ácido-base secundarias a la administración de soluciones redu-

cidas en Cl^- a pacientes críticamente enfermos y demuestra que efectivamente hay una asociación entre la administración excesiva de soluciones no balanceadas y el incremento del Cl^- plasmático, el descenso de la DIF (dado por la diferencia $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$) y del exceso de base, bicarbonato y pH. Estas diferencias se mantienen, al menos, una semana. No obstante, hasta el momento, no se ha demostrado el verdadero impacto de esta conducta.^{12,13}

De manera que, con este artículo, parece concluir una serie de estudios en los que se busca asegurar que lo observado *in vitro* y en los modelos animales sucedía *in vivo*, se exponen las modificaciones del estado ácido-base y de los electrolitos en pacientes de diferentes edades, en cirugías de variable riesgo y en otras entidades que involucran a los pacientes durante su estadía en Terapia Intensiva, esto generó el marco teórico basal sobre el cual sostener los estudios clínicos controlados que aparecieron en los años siguientes.

Es así que Wilkes et al (2001) se proponen demostrar los efectos de la acidosis metabólica hiperclorémica sobre la perfusión gastrointestinal observada a través de tonometría gástrica. Comunican que dos tercios de los pacientes reanimados con soluciones no balanceadas tuvieron acidosis metabólica hiperclorémica, a diferencia de aquellos reanimados con soluciones balanceadas en quienes no se observó dicho trastorno. Demostraron mejores índices de perfusión gástrica en los pacientes reanimados con soluciones balanceadas, así como menos episodios de náuseas, vómitos y menores requerimientos de antieméticos.¹⁴ Como hallazgo interesante, se observó que los pacientes reanimados con soluciones salinas presentaron menor balance urinario total que los reanimados con soluciones balanceadas.¹⁴

Dichos hallazgos respecto a la perfusión gastrointestinal concuerdan con las modificaciones en la perfusión demostradas a nivel renal, e incrementan la evidencia a favor del empleo de soluciones balanceadas.³

Con el propósito de observar las modificaciones electrolíticas causadas por la infusión de grandes volúmenes de estas soluciones a pacientes sanos, en 1999, Wilkes et al desarrollaron un protocolo en el que se administraba solución salina y Ringer lactato a voluntarios sanos. Más allá de demostrar las modificaciones electrolíticas y del estado ácido-base ya observadas, comprobaron una reducción en el tiempo de la primera micción en los pacientes infundidos con solución salina, probablemente una observación que aporta a los efectos renales de las soluciones no balanceadas.

En 2009, Boldt et al¹⁵ se proponen demostrar que la administración de soluciones balanceadas reduce el exceso de bases, la respuesta inflamatoria y la lesión endotelial, así como la influencia sobre la integridad renal. Hallaron modificaciones menores en el exceso

de base con las soluciones balanceadas, menores cambios en proteínas marcadoras de lesión renal (LAGN: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos), lo que indica la influencia de las soluciones balanceadas sobre la integridad renal. Sin embargo, no hallaron diferencias en la creatinina sérica y los requerimientos de terapia de reemplazo renal. Se observaron menores niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias representadas por IL-6 y IL-10, respectivamente. En este mismo contexto, se detectaron niveles más bajos de proteína de adhesión celular, lo que señala menor lesión endotelial. En resumen, los resultados de este estudio demuestran un moderado beneficio sobre la respuesta inflamatoria, la lesión endotelial y la integridad renal a corto plazo.

En 2013, con el objeto de continuar con la caracterización de las modificaciones en relación con los mediadores inflamatorios, Volta et al (2013) se plantean que, en la reanimación de los pacientes quirúrgicos, no sólo la cantidad de fluidos es importante en respuesta a la evidencia científica creciente sobre los efectos perjudiciales de mantener balances positivos, sino que también la calidad de los fluidos tiene implicancia dentro de la reposición de volumen durante el intraoperatorio.¹⁶ Estudiaron a 40 pacientes sometidos a cirugía por cáncer de intestino grueso y se propusieron medir diferentes mediadores inflamatorios, como la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP-9), cuya sobreproducción se ha asociado con dehiscencia de la anastomosis durante el posoperatorio de la cirugía abdominal, así como la LAGN (lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos) como marcador de daño renal.¹⁶

En este protocolo, los pacientes eran sometidos a dos regímenes de reanimación durante la cirugía, con soluciones balanceadas (Tetraspam® y Ringer acetato) o con soluciones no balanceadas, como solución salina normal. En cuanto a los hallazgos relacionados con la respuesta inflamatoria, no pudieron demostrar los resultados obtenidos en el modelo de ratas de Kellum et al, respecto de las modificaciones en las IL-6 e IL-8. No obstante, detectaron un incremento notable en las citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, en los pacientes reanimados con soluciones balanceadas. De manera que probablemente el uso de soluciones balanceadas podría asociarse con una más rápida recuperación en el desequilibrio del balance de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. En este mismo sentido, se observó una reducción de los niveles de la MMP-9, proteína asociada a daño tisular y a la respuesta inflamatoria sistémica. En lo que respecta a la función renal, la LAGN (marcador de lesión renal aguda dentro de las dos horas de posoperatorio e índice predictivo de mortalidad) tuvo menores incrementos durante la reanimación con fluidos balanceados. Esto permitiría suponer un cierto valor nefroprotector de las soluciones balanceadas. Este estudio sugiere que

la fluidoterapia con soluciones balanceadas podría estar asociada con la activación precoz de mecanismos antiinflamatorios demostrados por las modificaciones en la IL-10/MMP-9, pese a que dicho efecto se debería confirmar, en forma más contundente, en estudios de mayor calibre.¹⁶

Entre los estudios controlados aleatorizados, Yunos et al (2012), basándose en la amplia evidencia experimental, deciden realizar un estudio para demostrar que la administración de soluciones reducidas en Cl⁻ posee impacto sobre la incidencia y la gravedad de la lesión renal aguda en pacientes críticos. Para ello estudiaron a 760 pacientes como grupo control y a 773 pacientes como grupo intervención, a quienes les aplicó soluciones con escasa cantidad de Cl⁻, luego de un período de 6 meses de formación y educación del personal.^{17,18} La terapia con fluidos restrictiva en Cl⁻ se asoció con una reducción significativa en el incremento medio de creatinina. Esta misma estrategia se asoció con un descenso en la incidencia de lesión renal aguda y del uso de terapia de reemplazo renal, diferencias que se mantienen significativas después del ajuste de variables durante el análisis de subgrupos. Estos hallazgos podrían explicarse por el efecto vasoconstrictor de la reabsorción tubular de Cl⁻, en adición a ellos, el mayor transporte de Cl⁻ a la mácula densa podría activar el fenómeno de retroalimentación tubuloglomerular, un mecanismo fisiológico de regulación de la tasa de filtrado glomerular. Este mecanismo dispara la vasoconstricción de la arteriola aferente, la contracción mesangial y se asocia a reducciones de la tasa de filtrado glomerular. Por otro lado, las infusiones de Cl⁻ quizá induzcan la liberación de tromboxano

A₂, el que contribuye a la vasoconstricción, así como al incremento de la respuesta vasoconstrictora de los agentes vasoconstrictores endógenos.¹⁷

A principios de 2012, continuando con la línea de estudios en voluntarios normales, Chowdhury et al se proponen observar cambios plasmáticos en el líquido extracelular, el volumen renal, la velocidad del flujo de la arteria renal y la perfusión renal cortical usando resonancia magnética. Para tal fin, elaboran un protocolo aleatorizado, doble ciego que compara dos estrategias terapéuticas basadas en soluciones balanceadas (Plasma-Lyte®: Na⁺: 148 mEq/l-Cl⁻: 98 mEq/l) y no balanceadas (solución fisiológica al 0,9% y coloides).¹⁸ Este es el primer estudio en voluntarios normales que muestra reducciones en la velocidad del flujo sanguíneo renal y de la perfusión tisular cortical con la administración de soluciones no balanceadas. Hallazgos compatibles con lo observado en estudios experimentales con animales que mostraron efectos desfavorables de los niveles elevados de Cl⁻ sobre la resistencia vascular renal, la tasa de filtrado glomerular y la actividad de la renina.

La administración de solución fisiológica al 0,9% produjo un descenso progresivo en la velocidad del flujo de la arteria renal, la reducción máxima fue del 13% a los 42 minutos y esta reducción se mantuvo en el 9% inclusive hasta 90 minutos posinfusión. En este mismo período, también se redujo, en forma significativa, la perfusión tisular cortical renal hasta el 12% del valor basal a los 14 minutos de iniciada de infusión (Figura 8).¹⁸

Esta sensibilidad al Cl⁻ (ya confirmada en estudios con animales) le ha dado relevancia al papel de la má-

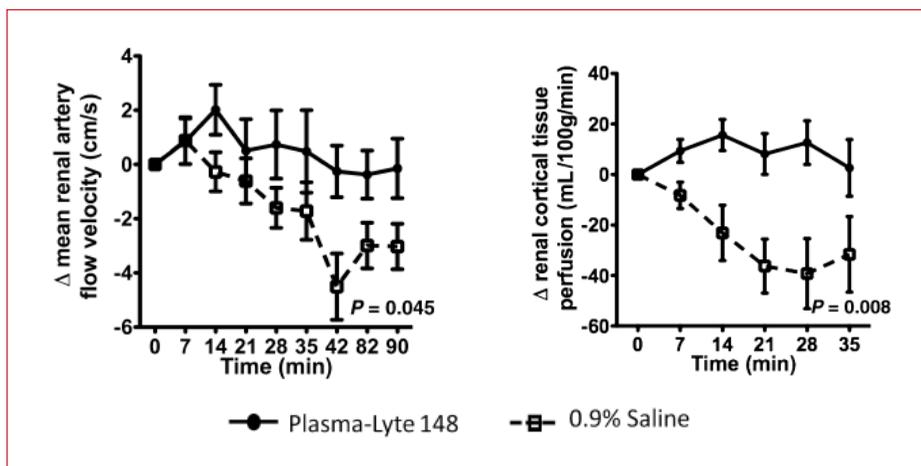


Figura 8. Cambios en la velocidad del flujo de la arteria renal y en la perfusión tisular cortical renal después de administrar 2 l NaCl 0,9% durante una hora. Los valores p surgen del análisis de NaCl 0,9% versus Plasma-Lyte® 148 mediante análisis de varianzas. (Extraída de: Chowdhury AH. A randomized, 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).

cula densa y al mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular gatillado por el Cl^- . Los valores elevados de Cl^- a nivel tubular inducen su entrada en la mácula densa. Dicho evento generaría la despolarización de la membrana basolateral a través de canales Cl^- . Esta despolarización libera adenosina, la cual representa la señal para el incremento de la resistencia en la arteriola aferente y la reducción de la tasa de filtrado glomerular. La distribución de las soluciones no balanceadas dentro del espacio extracelular concluye en edema. Se sabe que este edema intersticial afecta la fisiología de diferentes órganos y sistemas, como corazón, pulmón y aparato gastrointestinal. Este efecto también se observa en aquellos órganos rodeados de cápsula inextensible, como el riñón, en el que el incremento de la presión intracapsular reduce el flujo sanguíneo microvascular y deteriora la función renal. En este estudio, se observó una tendencia a incrementar el volumen renal, lo que respalda la idea de un incremento en el edema intersticial. Bajo este contexto, los efectos relacionados con el exceso de Cl^- junto con los efectos generados por los incrementos en la presión intracapsular renal tendrían un efecto aditivo sobre las modificaciones de la perfusión renal cortical.¹⁸

En 2006, Gunnerson et al se proponen estudiar la naturaleza y la significancia clínica de la acidosis metabólica láctica e hiperclorémica. Estudian, en forma retrospectiva, a una cohorte de 900 pacientes durante 18 meses y comunican una mortalidad total del 14,2%, una estadía hospitalaria promedio de 12 días y una estadía promedio en Terapia Intensiva de 6 días.¹⁹ En esta cohorte, el porcentaje mayor correspondió a la acidosis metabólica hiperlactacidémica (44%), mientras que la acidosis metabólica hiperclorémica representó el 19% de los casos, no se hallaron diferencias en las estadías entre los distintos tipos de acidosis. Este hallazgo no es sorprendente dada la demostrada asociación entre mortalidad y acidosis metabólica hi-

perlactacidémica. En general, la acidosis metabólica hiperclorémica se asoció con una mortalidad similar a la del grupo de pacientes sin acidosis metabólica (29% vs 26%; $p = \text{NS}$), así como no hubo diferencias en la estadía hospitalaria, en los distintos grupos de acidosis (Figura 9).^{18,19}

En 2012, Shaw et al llevan a cabo un análisis retrospectivo de pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor con el objetivo de evaluar la morbilidad y la mortalidad en dos grupos de pacientes (solución NaCl 0,9%; $n = 30.994$ pacientes y soluciones balanceadas $n = 913$). El primer grupo fue reanimado con solución fisiológica al 0,9% y el segundo, con una solución balanceada sin calcio (Plasma-Lyte®).²⁰

El principal hallazgo fue que los pacientes sometidos a cirugías abdominales mayores y reanimados con soluciones no balanceadas estuvieron expuestos a una tasa más alta de complicaciones y de empleo de recursos. Tuvieron una tasa más elevada de infecciones, requerimientos de terapia de reemplazo renal, transfusiones sanguíneas y alteraciones electrolíticas. El riesgo de infectarse fue significativamente mayor cuando se comparan los grupos ($\text{RR} = 0,6$; $\text{IC}_{95\%}$ 0,43-0,85); a pesar de ello, la razón de este hallazgo es poco clara debido a que, en estudios experimentales, los hallazgos fueron en torno a la respuesta antiinflamatoria.²⁰

Se observó un requerimiento de diálisis 8 veces mayor en pacientes sometidos a terapias con fluidos no balanceados, así como menos días de asistencia ventilatoria mecánica (3,2 vs 2,5; $p < 0,001$), esta diferencia, sin embargo, no se traslada a menos días de internación hospitalaria.²⁰

En 2013, Mc Clusey se propone determinar si la mortalidad, la morbilidad y la estadía hospitalaria aumentan en pacientes bajo cirugía no cardíaca reanimados con soluciones no balanceadas. Llevan a cabo un estudio de observación retrospectivo entre 2003 y

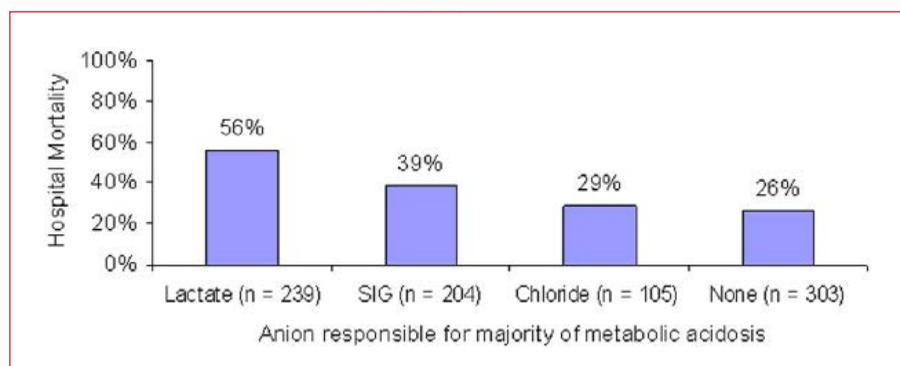


Figura 9. Mortalidad hospitalaria según distintos tipos de acidosis metabólica. (Extraída de: Gunnerson KJ, et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. Crit Care 2006).

■ Acidosis metabólica hiperclorémica en Terapia Intensiva

2008, que incluye a 22.851 pacientes. Describen una incidencia de hipercloremia del 22%; a diferencia de otros estudios, demuestran un incremento en la morbilidad, la estadía hospitalaria y la mortalidad a 30 días confirmado por un modelo de análisis de regresión logística multivariado. Antes del ajuste por riesgo, la hipercloremia se asoció a una mortalidad del 3,4% vs 1,3% en pacientes normoclorémicos. Luego de equilibrar los grupos según el riesgo, la mortalidad por hipercloremia fue del 3,0% vs 1,9%; cociente de posibilidades (*odds ratio*) = 1,58; IC95% 1,25-1,98 (Tabla 3).²¹

En definitiva, la solución electrolítica ideal aún no se ha descubierto; sin embargo, para la reani-

mación quizá sea razonable administrar soluciones que tengan concentraciones reducidas en Cl⁻ y una DIF >0. Como he mencionado, los resultados clínicamente importantes difieren cuando se comparan soluciones salinas isotónicas con cristaloideos fisiológicamente balanceados. De manera que, en la actualidad, en torno a toda esta evidencia se plantea un nuevo marco del manejo de fluidos en pacientes críticamente enfermos. Se introduce la idea del manejo diferenciado de fluidos, según las fases en la que se encuentra el paciente, evaluando permanentemente objetivos de necesidad de fluidos (Figura 10).^{20,21}

Las fallas para identificar las fases del manejo de fluidos durante la reanimación podrían llevar a

TABLA 3
Mortalidad según hipercloremia frente a normocloremia

Outcomes	Entire cohort			Propensity-matched cohort		
	Hyperchloremia (n = 4995)	Normal chloride (n = 17,860)	P	Hyperchloremia (n = 4266)	Normal chloride (n = 4,266)	P
Mortality (30 d)	172 (3.4%)	229 (1.3%)	<0.01	128 (3.0%)	80 (1.9%)	<0.01
Length of hospital stay	7.1 (IQR 4.2–13.1)	5.2 (IQR 3.2–9.0)	<0.01	7.0 (IQR 4.1–12.3)	6.3 (IQR 4.0–11.3)	<0.01

(Extraída de: McCluskey SA, et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: Propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013).

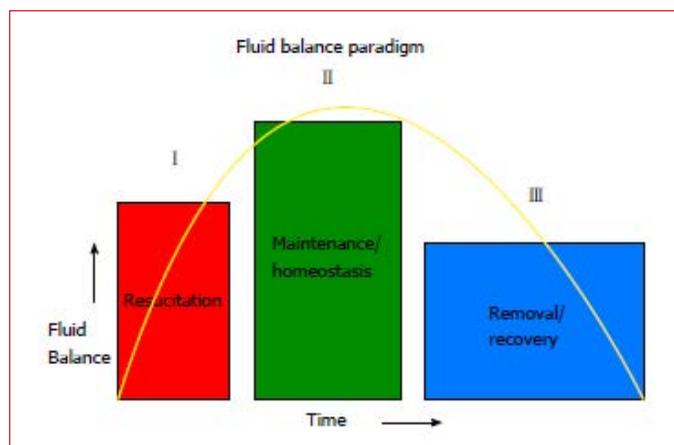


Figura 10. Paradigma del balance de fluidos: El manejo de la terapia con fluidos en pacientes críticos puede ser visto conceptualmente en tres amplias fases diferenciadas de acuerdo con el estado del paciente. Durante la fase de "reanimación", el objetivo es restaurar el volumen efectivo intravascular, asegurar la perfusión y la oxigenación tisular. Se podría esperar la acumulación y el balance positivo de fluidos. Durante la fase de "mantenimiento", el objetivo es mantener la homeostasis del volumen intravascular. En esta etapa, se debería reducir el exceso de fluidos y prevenir su administración en exceso. Durante la fase de "recuperación", la remoción activa o pasiva de fluidos podría ser puesta en marcha junto con la recuperación de órganos. (Extraída de: McDermid RC, et al. Controversies in fluid therapy: type, dose and toxicity. *World J Crit Care Med* 2014).

la sobrecarga de fluidos, aceptada y mantenida por la literatura durante décadas, bajo el entusiasmo de la reanimación agresiva y sustancial con fluidos durante esta fase. Estas observaciones realzan la importancia del monitoreo del balance de fluidos en los pacientes críticamente enfermos, en particular después de la fase de reanimación, donde es necesario el ingreso de fluidos (p. ej., medicamentos, nutrición, transfusiones) y en una cantidad que probablemente supere los egresos (p. ej., oliguria relativa) llevando a la rápida acumulación de líquidos. En estas circunstancias, deberían acrecentarse los esfuerzos por minimizar o abolir toda administración de fluidos no esenciales.^{21,22}

Con respecto al tipo de fluido por utilizar, hay evidencia suficiente para restringir la administración de soluciones no balanceadas o ricas en Cl^- , así como de soluciones coloidales diluidas en soluciones no balanceadas. Aunque algunos autores discuten su toxicidad basados en estudios retrospectivos de escasa cantidad de pacientes, podemos afirmar también que las soluciones coloides no serían la mejor elección en el paciente críticamente enfermo cuya condición requiera reanimación con fluidos.

En lo que respecta a las soluciones no balanceadas, su asociación con el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica con demostrado (experimentalmente) efecto proinflamatorio podría contribuir a la respuesta inflamatoria sistémica y la lesión tisular, y con ello, al desarrollo de disfunción orgánica múltiple.

Por otro lado, en cuanto a los flujos tisulares regionales, las modificaciones en el flujo plasmático renal generadas por las modificaciones que determinan los elevados niveles de Cl^- alterando la tasa de filtrado glomerular y la perfusión renal cortical podrían contribuir al desarrollo de lesión renal aguda grave determinante de relevancia del requerimiento de terapia de reemplazo renal, lo que se ha asociado con un incremento de la morbilidad de los pacientes críticos.

Además, parece haber evidencia concluyente sobre su uso durante los períodos intraoperatorio y perioperatorio, con una tasa más alta de complicaciones infecciosas, más trastornos hidroelectrolíticos y acidosis, y mayor necesidad de intervenciones para corregir este trastorno.

No obstante, actualmente, no existen estudios aleatorizados, a doble ciego con la suficiente cantidad de pacientes que demuestren un verdadero impacto de la acidosis metabólica sobre los resultados duros en los pacientes críticamente enfermos. La búsqueda de respuestas continúa abierta respecto de la cantidad de cristaloides, el momento exacto en donde esta conducta comienza a ser perjudicial, el tipo de fluidos, etc. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios sobre este tema.

Conclusiones

A diferencia de lo esperado en el momento de elegir el tema de la monografía, la evidencia científica tanto experimental como clínica relacionada con los efectos de la acidosis metabólica hiperclorémica y, más específicamente, de los niveles plasmáticos elevados de Cl^- fue vasta y suficiente como para obtener, al menos, una opinión respecto de dicho estado.

En cuanto a los efectos renales de la acidosis metabólica hiperclorémica, los fenómenos de incremento de la resistencia vascular renal y la reducción del filtrado glomerular son evidentes, al menos, en los datos experimentales y clínicos retrospectivos. En diversas publicaciones citadas en esta monografía, se evidencia un asociación entre la acidosis metabólica hiperclorémica y la progresión de la falla renal aguda determinada con el puntaje RIFLE, incluso el aumento de la necesidad de terapia de reemplazo renal, lo que significa modificaciones en la estadía en Terapia Intensiva, la estadía hospitalaria y en los costos de salud.

Si bien estos hallazgos parecen concluyentes, no podemos dejar de considerar que, en muchos de ellos, los fluidos utilizados para la reanimación son los coloides que, en el momento de redactar esta monografía, cuentan con suficiente evidencia científica como para limitar su uso, debido a los efectos nocivos renales expresados justamente por el empeoramiento del puntaje RIFLE e incluso el incremento de la terapia de reemplazo renal. En este sentido, también vale aclarar que los efectos nocivos de los coloides sobre la función renal no están relacionados a fenómenos vasculares exclusivos, en tanto que respecto de la acidosis metabólica hiperclorémica se desconoce si los efectos observados sobre la función renal son exclusivamente vasculares.

En relación con la acidosis metabólica hiperclorémica y su capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica, no queda claro que este trastorno del estado ácido-base generalmente iatrogénico sea el disparador de respuesta inflamatoria sistémica. A pesar de ello, sí se conocen los efectos de la acidosis metabólica hiperclorémica sobre el FNT alfa y el ON, mediadores inflamatorios involucrados en una gran cantidad de estados patológicos. En cuanto a las citocinas, está claro, al menos *in vivo*, que dicho estado genera un aumento de los mediadores proinflamatorios, tales como IL-6, IL-10, con reconocido efecto antiinflamatorio. De manera que los efectos definitivos parecen estar relacionados con el equilibrio entre este conjunto de mediadores (inflamatorios versus antiinflamatorios) principales determinantes de la lesión tisular durante el desarrollo de las primeras fases de la sepsis.

Respecto de la circulación esplácnica, existe escasa evidencia, una única publicación experimental, en la que se analiza el desarrollo de acidosis con brecha

aniónica normal o dilucional y tonometría gástrica. Se detectan modificaciones significativas en la tonometría gástrica. No obstante, se requieren estudios experimentales y clínicos para poder afirmar que la acidosis dilucional ejerce modificaciones sobre la circulación esplácnica y mediante qué mecanismos esta alteración podría explicarse.

En los estudios clínicos, se confirman los hallazgos experimentales relacionados con las alteraciones en la perfusión renal, la reducción de la tasa de filtrado glomerular, el incremento de los puntajes de gravedad de la lesión renal y de la necesidad de terapia de reemplazo renal, dejando escasas dudas respecto de este efecto en pacientes críticos.

Teniendo en cuenta estas descripciones, cabe aclarar que también se comunican modificaciones en el pronóstico de los pacientes, establecido mediante más días de internación hospitalaria y en Terapia Intensiva, así como en modificaciones en la mortalidad. Si bien estos hallazgos no involucran a toda la población crítica están lo suficientemente estudiados en pacientes que cursan el posoperatorio.

Estos últimos hallazgos abren la puerta al conocimiento para llevar a cabo nuevos estudios clínicos en pacientes críticos, con el fin de involucrar todas las entidades críticas, poder determinar efectos sobre otras poblaciones, evaluar diferentes territorios vasculares por separado y poder establecer cuál es el fluido que genere menos efectos nocivos o, en su defecto, poder identificar si existen mecanismos de lesión pasibles de tratamiento.

Agradecimientos

Dr. Arnaldo Dubin, Dr. Daniel Maseviciuz.

Bibliografía

1. Ferreira AM, Sakr Y. Organ dysfunction: general approach, epidemiology, and organ failure scores. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(5): 543-551.
2. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40(5): 1443-1448.
3. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care* 2010; 14(4): 226.
4. Quilley CP, Lin YS, McGiff JC. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br J Pharmacol* 1993; 108(1): 106-110.
5. Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* 1998; 32(6): 1066-1070.
6. Almac E, Aksu U, Bezemer R, et al. The acute effects of acetate-balanced colloid and crystalloid resuscitation on renal oxygenation in a rat model of hemorrhagic shock. *Resuscitation* 2012; 83(9): 1166-1172.
7. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286(4): R686-R692.
8. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 2002; 30(2): 300-305.
9. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004; 125(1): 243-248.
10. McCague A, Dermendjieva M, Hutchinson R, Wong DT, Dao N. Sodium acetate infusion in critically ill trauma patients for hyperchloremic acidosis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 19: 24.
11. Park M, Calabrich A, Maciel Toleado A, et al. Physicochemical characterization of metabolic acidosis induced by normal saline resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23 (2): 176-182.
12. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 2011; 39(11): 2419-2424.
13. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2006; 130(4): 962-967.
14. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, Mythen MG. 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(4): 811-816.
15. Boldt J, Suttner S, Brosch C, et al. The influence of a balanced volume replacement concept on inflammation, endothelial activation, and kidney integrity in elderly cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2009; 35(3): 462-470.
16. Volta CA, Trentini A, Farabegoli L, et al. Effects of two different strategies of fluid administration on inflammatory mediators, plasma electrolytes and acid/base disorders in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized double blind study. *J Inflamm (Lond)* 2013; 10(1): 29.
17. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308(15): 1566-1572.
18. 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(1): 18-24.
19. 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(1): R22.
20. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012; 255(5): 821-829.
21. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013; 117(2): 412-421.
22. McDermid RC, Raghunathan K, Shaw AD, et al. Controversies in fluid therapy: type, dose and toxicity. *World J Crit Care* 2014; 3(1): 24-33