



Artículo de investigación

Desenlaces asociados con solución salina normal versus lactato de ringer en sepsis y choque séptico o hipovolémico

Outcomes associated with normal saline solution vs lactated ringer's solution in sepsis and septic or hypovolemic shock

Jorge A. Castro-Clavijo MD^a
Jorge Méndez Fajardo MD^b
Doris Andrea Cubillos MD^b
Sergio Latorre Alfonso MD^b
Javier Benavides Bermúdez MD^c

^a Cardiología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá DC, Colombia.

^c Instructor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los cristaloides son medicamentos usados en pacientes críticamente enfermos, con resultados ambiguos cuando se utilizan soluciones balanceadas versus solución salina normal. **Objetivo:** conocer si existen diferencias al usar solución salina 0.9% vs. lactato de Ringer en pacientes críticamente enfermos con sepsis y choque séptico o hipovolémico, en cuanto a mortalidad, lesión renal aguda y tiempo de estancia hospitalaria. **Métodos:** estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva en mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis, choque séptico o hipovolémico. Se excluyeron aquellos con enfermedad renal crónica en diálisis, las hospitalizadas por ginecología/obstetricia y aquellos con diagnóstico de muerte encefálica o donantes de órganos. Se evaluaron los desenlaces primarios de mortalidad, lesión renal aguda y estancia hospitalaria. **Resultados y discusión:** se incluyeron 314 pacientes, 158 en el grupo expuesto a solución salina al 0.9% y 156 con lactato de Ringer. Se presentó lesión renal aguda en 22.7% con solución salina y 25.8% con lactato de Ringer (OR 1.18 IC 95%:0.7-2). La mortalidad con solución salina fue de 49%, y en lactato 49% (OR 1.01 IC 95%:0.63-1.63). Los factores de riesgo identificados para mortalidad fueron uso de soporte vasopresor (OR 35 IC 95% 12-83) y lesión renal aguda (1.3 IC 95% 1.01-1.69). **Conclusiones:** en el paciente críticamente enfermo con sepsis, choque séptico o hipovolémico el uso de

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: septiembre 11 de 2019
Fecha aceptado: mayo 21 de 2020

Autor para correspondencia:
Dr. Jorge Méndez Fajardo
Lfcmenendez@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1057

solución salina 0.9% no representa diferencias al compararlo con lactato de Ringer en cuanto a mortalidad, lesión renal aguda o estancia hospitalaria. La elección de un cristaloides debe ser individualizada, teniendo en cuenta las comorbilidades, la presencia de hipercloremia o hiperpotasemia.

Palabras clave: sepsis, choque séptico, choque hipovolémico, solución salina, lactato de Ringer

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Objective: crystalloids are drugs used in critically ill patients, with ambiguous results when balanced solutions versus normal saline solution (NS) are used. The objective of this study is to determine if there are differences when NS (0.9%) vs. lactated Ringer's (LR) solution are given to critically ill patients in sepsis or septic or hypovolemic shock, in terms of mortality, acute renal injury and length of hospital stay. *Methods:* a retrospective observational cohort study in patients over 18 years old with sepsis or septic or hypovolemic shock. Patients with chronic renal disease on dialysis, those hospitalized by gynecology/obstetrics and those diagnosed with brain death or organ donors were excluded. The primary mortality outcomes, acute renal injury and hospital stay were evaluated. *Results:* 314 patients were included, 158 in the NS group and 156 in the LR group. Acute renal injury occurred in 22.7% in the NS group and 25.8% in the LR group (OR 1.18 IC 95%:0.7-2). Mortality rate was 49% in the NS group and 49% in the LR group (OR 1.01 95%: CI 0.63-1.63). Mortality risk factors included the use of vasopressor support (OR 35 95% CI 12-83) and acute renal injury (1.3 95% CI 1.01-1.69). *Conclusions:* no difference was found with the use of NS in critically ill patients with sepsis or septic or hypovolemic shock when compared with LR in terms of mortality, acute renal injury or hospital stay. The choice of which crystalloid to administer should be individualized, based on the comorbidities and the presence of hyperchloremia or hyperkalemia.

Key words: sepsis, septic shock, hypovolemic shock, normal saline solution, lactated Ringer's solution

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Las soluciones denominadas cristaloides, como la solución salina al 0.9% y el lactato de Ringer, han sido ampliamente usadas para restablecer el volumen intravascular en diferentes situaciones clínicas. Son (conceptualmente) isotónicas con respecto al plasma, por ello se distribuirán en el fluido extracelular.¹ Los estudios que han evaluado la farmacocinética de las soluciones en pacientes sanos documentan que a los 60 minutos de la administración cerca de 20% del volumen se encuentra en el espacio intravascular.² La solución salina es ligeramente hipertónica con respecto al líquido extracelular, tiene 154 mmol/L de sodio y 154 mmol/L de cloro, con osmolaridad de 308 mOsm/L y pH que varía entre 4.5 y 7.0. Las denominadas soluciones balanceadas, como el lactato de Ringer, tienen menos concentración de sodio (147 mmol/L) y el pH es menos ácido.³

Aspectos del cristaloides como el volumen a utilizar, el tipo y el tiempo de aplicación son muy variados, pues tienen diferencias desde el punto de vista teórico que podrían impactar en desenlaces de importancia clínica como mortalidad, morbilidad, estancia en UCI, lesión renal aguda y falla renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal.⁴

Se ha generado controversia con el uso de los diferentes cristaloides, si bien se han determinado efectos fisiopatológicos de la solución salina al 0.9% respecto a hipercloremia, acidosis hiperclorémica y constricción de la arteriola aferente en el glomérulo de la nefrona⁵, también es claro que las soluciones balanceadas pueden generar acidosis sin hipercloremia, por cambios en la DIF (diferencia de iones fuertes).⁶

Teniendo en cuenta las consideraciones descritas antes, se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo a 18 meses, comparando solución salina al 0.9% vs lactato de Ringer en pacientes hospitalizados con sepsis, choque séptico o hipovolémico en un hospital universitario de Bogotá, buscando diferencias en mortalidad, estancia hospitalaria y falla renal aguda, y así poder tener una información local que nos guíe acerca del manejo de este tipo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva, en donde se revisaron las historias clínicas del Hospital Infantil Universitario de San José

durante el periodo comprendido entre julio 2015 y diciembre 2016.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis, choque séptico o hipovolémico, que tuvieran al menos 2 mediciones de creatinina sérica y cloro sérico (al ingreso y después de 48 horas). Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, hospitalizadas por ginecología y obstetricia, diagnóstico de muerte encefálica y donantes de órganos. Se evaluó como desenlace primario diferencias en cuanto a mortalidad por cualquier causa, lesión renal aguda (según criterios AKI) y estancia hospitalaria, cada uno por separado. Como desenlace secundario la presencia de hipercloremia (definida como cloro sérico mayor de 110 meq/L).

Los datos fueron recolectados a través de la revisión de las historias clínicas electrónicas, tomando la base de datos de los pacientes ingresados por urgencias y/o UCI, seleccionados estrictamente con los criterios de inclusión y exclusión. Se registraron en un formato creado para este fin y después trasladados a una base de datos en excel, la cual fue exportada para su análisis al software estadístico *Stata 14*.

Respecto al cálculo del tamaño de la muestra tomada de la experiencia de estudios anteriores de Bellomo y col. se definieron 280 pacientes, 140 para el grupo de expuestos (solución salina 0.9%) y 140 para no expuestos (lactato de Ringer); una proporción del desenlace (falla renal aguda) de 57% en los no expuestos, con un OR a detectar de 2.0, un nivel de confianza de 95% y poder de 80%. El cálculo para mortalidad fue de 12%.

Respecto al análisis estadístico, primero se realizó una descripción de las variables del estudio. Las cuantitativas se evaluaron mediante la prueba de Shapiro Wilk, considerando para esto un valor p inferior a 0,05 como significativo desde el punto de vista estadístico. Por su parte, las variables cualitativas se presentan por medio de frecuencias absolutas y/o relativas.

Se evaluaron las diferencias en los desenlaces clínicos (mortalidad, lesión renal aguda y estancia hospitalaria), además se calculó la incidencia de hipercloremia en los manejados con solución salina al 0.9% comparada con la de los pacientes con lactato de Ringer.

Se realizaron tablas de contingencia con cálculo de incidencia acumulada y Odds ratio (OR) para el desenlace de mortalidad y lesión renal aguda, comparando los pacientes que recibieron solución salina al 0.9% vs. los de lactato de Ringer. Del mismo modo, para el desenlace de estancia hospitalaria se utilizó una prueba de Mann-Whitney Wilcoxon para comparar los grupos ya mencionados.

Además, se realizaron dos análisis de regresión logística multivariado forward con selección de variables por utilidad clínica, para asociar las diferentes variables con los desenlaces muerte y falla renal, considerando significancia estadística por valor de p menor 0.05. Por último se evaluó la bondad de ajuste del modelo con una prueba de Hosmer-Lemeshow.

RESULTADOS

Se revisaron 2697 historias clínicas en el periodo comprendido entre junio 2015 y diciembre 2016 del Hospital Infantil Universitario de San José, de las cuales 314 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 158 del grupo de solución salina 0.9% (expuesto) y 156 de lactato de Ringer. De los pacientes incluidos 52% eran hombres, el servicio con más ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) fue medicina interna con 49.3%, seguido por cirugía general 28.6%. La edad promedio de la población fue 58 años con una desviación estándar +/- 21.1. El 41.7% de los ingresos a UCI fue por choque séptico, seguido de sepsis con 35.7% y choque hipovolémico 22.6%. La prevalencia de hipercloremia global fue 67.5%, de la cual 81.5% corresponde a los que recibieron solución salina 0.9%, quienes tienen 3.8 veces más riesgo de hipercloremia comparados con los de lactato de Ringer OR 3.8 (IC 95% 2.24 - 6.42). El resto de variables demográficas y clínicas descritas se encuentran en las (tablas 1 y 2).

En el análisis bivariado la lesión renal aguda comparada con el tipo de cristaloides obtuvo un OR: 1.18 (IC 95%: 0.70-2) con solución salina al 0.9% comparado con lactato de Ringer, y para mortalidad un OR: 1.01 (IC 95%: 0.63 - 1.63) de solución salina al 0.9% comparado con lactato de Ringer. En el análisis multivariado se encontró que los factores de riesgo para mortalidad son: presentar lesión renal aguda OR 1.30 (IC 95%: 1.005 - 1.69) y tener soporte vasopresor OR 35 (IC 95%: 13.1 - 93.6), con un p de bondad de ajuste de 0.774. Los factores de riesgo para lesión renal aguda fueron los pacientes con trauma OR 5.35 (IC 95%: 1.09 - 26.3) y tener soporte vasopresor OR 9.48 (IC 95%: 3.13 - 8.26) con un valor de p de bondad de ajuste 0.481, lo cual nos indica que el modelo se ajusta a los datos (tablas 3 y 4).

Los días de estancia hospitalaria para solución salina 0.9% presentaron una mediana de 4 (RIC 2-9) y para lactato Ringer 4 (RIC 2-8), sin diferencia en ambos grupos (tabla 5).

DISCUSIÓN

El uso de los cristaloides es una práctica habitual en el paciente hospitalizado con diferentes fines (mantenimiento de un acceso vascular, hidratación endovenosa, administración de ciertos medicamentos)⁷, pero en el críticamente enfermo, en especial en el escenario de sepsis y choque séptico o hipovolémico, toma especial relevancia⁸ pues es la piedra angular del manejo inicial de estas condiciones. Algunos estudios clínicos han sugerido ventajas en desenlaces graves (mortalidad y lesión renal aguda) al reanimar con soluciones balanceadas (lactato de Ringer)⁹ y proponen que se tengan en cuenta como primera opción a la hora de elegir qué cristaloides usar, pues estas soluciones tienen una composición homeostática más parecida al plasma.¹⁰

En el presente estudio no se encontraron diferencias en

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población

Variable	X +/- D.	Lactato de Ringer n(156)	SSN 0.9% n(158)
Edad	58.3 (+/-21.1)	56.3 (+/-21.4)	60.2 (+/- 20.6)
Frecuencia cardiaca	103 (+/- 23.7)	102.2 (+/-23.6)	103.9 (+/- 23.7)
Nitrógeno ureico	28.5 (+/- 20.7)	27.6 (+/- 18.1)	29.3 (+/-22.9)
Hemoglobina	12.1 (+/- 3.3)	12.2 (+/- 3.45)	12 (+/-3.19)
Cloro al inicio	103.6 (+/-12.8)	104.4 (+/- 12.9)	102.8 (+/- 12.7)
Cloro al tercer día	106.5 (+/- 11.6)	106.1 (+/- 9.5)	106.9 (+/- 13.3)
	Mediana (IQR)		
Lactato al ingreso	2.2 (1.5-3.6)	2.19 (1.44-3.89)	2.2 (1.55- 3.58)
Lactato de control	1.9 (1.4-3.45)	2.04 (1.58-3.8)	1.8 (1.4-3)

Fuente: los autores.

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores de riesgo para muerte

Muerte	Odds Ratio	P> z	[Intervalo confianza 95%]
Tipo de cristaloides	0.83	0.555	(0.45 - 1.52)
Ventilación mecánica	0.57	0.084	(0.31- 1.07)
Lesión renal	1.30	0.046	(1.005 - 1.69)
Soporte vasopresor	35	0.000	(13.1 -93.6)

Bondad de Ajuste de Hosmer –Lemeshow modelo final: P –valor: 0.774. Fuente: los autores.

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores de riesgo para lesión renal aguda

Lesión renal aguda	Odds Ratio	P> z	[Intervalo confianza 95%]
Hospitalizado por ortopedia	5.35	0.039	(1.09 - 26.31)
Choque hipovolémico	0.54	0.186	(0.22 - 1.33)
Tipo de cristaloides	1.18	0.634	(0.58 - 2.41)
BUN	1.01	0.125	(0.99 - 1.02)
Soporte vasopresor	9.48	0.000	(3.13 - 28.6)

Bondad de ajuste de Hosmer –Lemeshow modelo final: P –valor: 0.481. Fuente: los autores.

Tabla 5. Estancia hospitalaria

	Total mediana (RIC)	Lactato de Ringer	Solución salina 0.9%
Días de estancia hospitalaria	4(2-9)	4(2-8)	4(2-9)

Fuente: los autores.

cuanto a mortalidad, falla renal aguda o estancia hospitalaria al usar solución salina o lactato de Ringer en pacientes con sepsis, choque séptico o hipovolémico. Aquellos bajo soporte vasopresor y con lesión renal aguda tuvieron mayor mortalidad, denotando esto la relación de la gravedad del estado clínico; además el soporte vasopresor se asoció 9.5 veces más con riesgo de presentar lesión renal aguda. Se corroboró la asociación conceptual del uso de solución salina con la presencia de hipercloremia, hallazgo que no ha sido consistente en los estudios lo cual puede deberse a que se han considerado diferentes puntos de corte como definición operativa de hipercloremia.

En un estudio reciente (SMART),¹⁰ ensayo clínico aleatorizado, se encontraron leves diferencias en eventos adversos renales en los pacientes con solución salina 0.9% (OR 0.91 IC 95% 0.84-0.99) sin diferencias en mortalidad por cualquier causa o lesión renal persistente, pero en el análisis de subgrupos en los casos de sepsis la mortalidad a 30 días

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la población

Variable	Total /n (%)	Lactato de Ringer	SSN 0.9%
Género		Total 156 (100%)	Total 158(100%)
Masculino	163 (52)	77 (49.4)	86 (54.5)
Servicio de ingreso			
Medicina interna	152 (49.3)	66 (42.9)	86 (55.9)
Cirugía general	88 (28.6)	51 (33.1)	37 (24)
Urología	10 (3.3)	5 (3.3)	5 (3.3)
UCI	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0)
Ortopedia	19 (6.2)	10 (6.5)	9 (5.8)
Otros	38 (12.3)	21 (13.6)	17 (11)
Variable hemodinámica			
Sepsis	112 (35.7)	56 (35.9)	56 (35.5)
Choque distributivo-séptico	131 (41.7)	62 (39.7)	69 (43.7)
Choque hipovolémico	71 (22.6)	38 (24.4)	33 (20.8)
Ventilación mecánica			
No	171 (54.5)	95 (60.9)	76 (48.1)
Si	143 (45.5)	61 (39.1)	82 (51.9)
Lesión renal aguda			
No	228 (75.7)	112 (74.2)	116 (77.3)
Si	73 (24.3)	39 (25.8)	34 (22.7)
Hipercloremia*			
No	96 (32.5)	69 (46.3)	27 (18.5)
Si	199 (67.5)	80 (53.7)	119 (81.5)
Transfusión			
No	213 (68.3)	100 (64.5)	113 (71.9)
GR:	65 (20.8)	39 (25.2)	26 (16.6)
Plaquetas:	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Plasma:	3 (1)	3 (2)	0 (0)
GR+Plasma:	5 (1.6)	2 (1.3)	3 (1.9)
GR+plaquetas	4 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.9)
GR+plasma+pqt:	15 (4.8)	8 (5.2)	7 (4.5)
GR+plasma+pqt+crios:	5 (1.6)	1 (0.6)	4 (2.6)
Soporte vasopresor			
No	118 (37.6)	63 (40.4)	55 (34.8)
Si	196 (62.4)	93 (59.6)	103 (65.2)
Tipo de soporte vasopresor			
No	113 (36.8)	61 (39.9)	52 (33.8)
Noradrenalina	141 (46)	63 (41.2)	78 (50.7)
Dobutamina	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.6)
Noradrenalina/vasopresina	34 (11)	21 (13.7)	13 (8.4)
Noradrenalina/adrenalina			
Vasopresina	18 (5.9)	8 (5.2)	10 (6.5)
Muerte			
No	216 (68.8)	107 (68.6)	109 (69)
Si	98 (31.2)	49 (31.4)	49 (31)

*P<=0.05; GR: glóbulos rojos; Pqt: plaquetas/ Crios: crioprecipitados. Fuente: los autores.

fue de 25.2% con cristaloides balanceados comparado con 29.4% con solución salina al 0.9% (p: 0.02).¹⁰ En otro estudio SALT-ED¹¹ del mismo grupo del SMART pero en pacientes no críticos, no encontraron diferencias significativas en estancia hospitalaria (OR 0.98 IC 95% 0.92-1.04) como resultado primario, y en resultados secundarios como evento adverso renal mayor (4,7 en cristaloides balanceados frente a 5,6% en solución salina al 0.9%, P = 0,01), y la resolución de la lesión renal aguda durante la hospitalización fue menor con los cristaloides balanceados (28.0%) comparada con solución

salina (36.6%) ($P < 0.001$). Deben tenerse en cuenta las limitaciones del estudio no ciego, un solo centro de estudio y que solo se controló el uso de cristaloides durante la estancia en urgencias más no en hospitalización).

Todo lo anterior sigue en la misma línea que no aclara cuál cristaloides usar, los dos ensayos clínicos relatados con sesgo en la clasificación de los pacientes, abiertos y de un solo centro de Estados Unidos, no despejan la incertidumbre en cuanto a seguridad y beneficios para preferir una solución sobre otra.¹²

Encontramos mayor riesgo de lesión renal aguda en los hospitalizados por el servicio de ortopedia y traumatología (tabla 3), tal vez por la complejidad biológica del paciente politraumatizado, el sangrado de difícil control y el uso de medicamentos con potencial nefrotóxico. Sin embargo hay que interpretar esta relación con cautela, pues se sabe la importancia de la adecuada atención prehospitalaria en casos de politraumatismo.

Son fortalezas del estudio el apropiado cálculo del tamaño de la muestra y la distribución similar de los grupos en cuanto a sus características clínicas y sociodemográficas. La principal limitación es el hecho de que sea analítico retrospectivo con sesgo de información y de selección, unicéntrico y haber evaluado el uso de cristaloides solo en las primeras 24 horas.

CONCLUSIÓN

En el contexto del paciente críticamente enfermo con sepsis, choque séptico o hipovolémico el uso de solución salina 0.9% no representa diferencias al compararlo con el lactato de Ringer en cuanto a mortalidad, lesión renal aguda o estancia hospitalaria. La elección de un cristaloides sobre otro debe ser individualizada, teniendo en cuenta las comorbilidades, la presencia de hipercloremia o de hiperpotasemia.

DECLARACIONES ÉTICAS

Se guardó estricta confidencialidad de las historias clínicas, el uso de los datos de las misma fue solo para fines académicos, no se involucró directamente a ningún paciente en el estudio.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Pablo Álzate, de la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, por su colaboración en el análisis estadístico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

Proyecto no financiado

REFERENCIAS

- Garnacho J, Fernández E, Ferrer R, Herrera ME, Lorente JA, Ruiz S, et al. Cristaloides y coloides en la reanimación del paciente crítico. *Med Intensiva*. 2015;39(5):303-315. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.12.007>
- 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256be72>
- Morgan TJ. The ideal crystalloid - what is 'balanced'? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(4):299-307. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283632d46>
- Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1247-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199905000-00003>
- Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010;14(4):226. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/cc9052>
- O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005;100(5):1518-24, table of contents. doi: <http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000150939.28904.81>
- Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, Imani F, Meysamie AP, Khashayar P, et al. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail*. 2008;30(5):535-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/08860220802064770>
- 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):1566-72. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.13356>
- Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, 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(16):1701-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.12334>
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829-39. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>
- Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):819-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1711586>
- Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):347-55. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/M14-0178>