

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

DIFERENCIA SODIO - CLORO E ÍNDICE CLORO/SODIO COMO PREDICTORES
DE MORTALIDAD EN EL PACIENTE SÉPTICO EN TRES UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA DE LA CIUDAD DE QUITO, DURANTE EL PERIODO
ENERO A JULIO DEL AÑO 2020

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

AUTORES: VELARDE MONTERO CARLOS GUSTAVO

TORRES CARPIO DANIEL ALFONSO

DIRECTOR: DR. JORGE VELEZ

DIRECTOR METODOLÓGICO: CARLOS CARRERA REYES M.Sc.

QUITO, 2020

AGRADECIMIENTO:

Un especial agradecimiento a nuestras familias, que han sido, son y serán el pilar fundamental de nuestras vidas y nuestros proyectos, ya que sin ellos nada de esto sería posible.

A nuestros maestros, mentores y tutores que han compartido con nosotros a lo largo de estos 4 años y que han sabido guiarnos tanto a nivel profesional y moral.

Al Dr. Jorge Vélez y al M.Sc. Carlos Carrera por dirigirnos y ser nuestro apoyo en cada uno de los pasos para realizar nuestro proyecto de tesis.

A quien inició este ambicioso proyecto con nosotros, y que supo liderar de la mejor manera, el Dr. Luis González.

A nuestros compañeros y amigos, con quienes hemos formado lazos tan fuertes que se han convertido en parte de nuestras familias.

Al personal que labora en las unidades de salud en donde realizamos nuestro trabajo, gracias por la apertura y la ayuda.

Y a todos quienes nos apoyaron y estuvieron de nuestro lado a lo largo de nuestra formación de especialidad.

DEDICATORIA:

Es indudable que en mi mente y corazón el motor de absolutamente todo es mi familia, destaco a mi padre y mi madre, trato de vivir con honor como ellos lo inculcaron en mí, esa personita que llego a mi vida para hacerme entender que mi vida ya no me pertenece mi hijo, mis hermanos. Dicen padre hay uno solo, y la vida me ha enseñado que eso no es así, soy muy afortunado de haber conocido a mi maestro y mentor y mi corazón le llama un segundo padre. Igual viviré para rendir honor a sus enseñanzas. A todas esas personas que han estado, y están, buenos compañeros, y amigos en este largo camino profesional les dedico con todo mí ser este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO I : INTRODUCCIÓN	10
1.1. GENERALIDADES	10
CAPITULO II : MARCO TEORICO	16
2.1. BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL SODIO Y CLORO EN CUIDADOS CRÍTICOS.....	16
2.1.1. FISOLOGIA DEL SODIO Y HOMEOSTASIS DEL AGUA.....	16
2.1.2. MECANISMO DE REGULACIÓN DEL SODIO Y AGUA.....	19
2.1.3. DISTURBIOS EN LA HOMEOSTASIS DEL SODIO.	21
2.1.4. BALANCE DEL CLORO EN EL PLASMA SANGUINEO	23
2.1.5. ALTERACIONES DEL CLORO EN EL PACIENTE CRITICO	26
2.1.6. EFECTOS TOXICOS DEL CLORO	27
2.1.7. LESION RENAL AGUDA SECUNDARIO A HIPERCLOREMIA.....	28
2.1.8. ALTERACIONES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS AL CLORO.....	28
2.1.9. EFECTO SOBRE LA INFLAMACIÓN ASOCIADO A HIPERCLOREMIA.	28
2.2. TEORIA DEL EQUILIBRIO ACIDO BASE DE STEWART Y SU RELACIÓN CON ALTERACIONES DEL MEDIO INTERNO EN PACIENTES CRITICOS.....	30
2.2.1. IMPORTANCIA DEL IÓN HIDRÓGENO DENTRO DEL CUERPO HUMANO	30
2.2.2. PRINCIPIO FISICOQUIMICO DE LAS SOLUCIONES SEGÚN PETER STEWART	32
2.2.3. MECANISMOS BASICOS DE ALTERACIONES METABOLICAS EN EL PH.....	37
2.2.4. INTERPRETACIÓN DE LAS ANORMALIDADES ACIDO-BASE CON LA TEORIA DE STEWART.....	39
2.3. SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO	42
2.3.1. SEPSIS Y DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA.....	43
2.3.2. HIPERCLOREMIA EN SEPSIS.....	47
2.3.3. HIPERCLOREMIA Y HEMODINAMIA.	48

2.3.4. HIPERCLOREMIA Y MORTALIDAD EN EL PACIENTE SÉPTICO.....	48
2.4. SEPSIS Y PREDICTORES DE MORTALIDAD.....	50
2.4.1. CHOQUE CIRCULATORIO.....	50
2.4.2. METABOLISMO Y ACLARAMIENTO DEL LACTATO.....	51
2.4.3. HIPOPERFUSIÓN TISULAR Y LACTATO.....	51
2.4.4. LACTATO EN SEPSIS	52
CAPITULO III : METODOLOGIA.....	57
3.1. OBJETIVOS	57
3.2. HIPÓTESIS:	58
3.3. METODOLOGÍA:.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
3.3.1. Operacionalización de variables del estudio:.....	¡Error! Marcador no definido.
3.3.2. Muestra	58
3.3.3. Criterios de inclusión y exclusión	58
3.3.4. Tipo de estudio:	59
3.3.5. Recolección de datos	59
3.3.6. Plan de análisis de datos:	60
CAPITULO IV : RESULTADOS	62
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	62
4.1.1. Datos demográficos.....	62
4.1.2. Características clínicas.....	63
4.2. ANÁLISIS INFERENCIAL.....	64
CAPITULO V : DISCUSION	81
CAPITULO VI : CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	84

6.1. CONCLUSIONES:	84
6.2. RECOMENDACIONES:	85
CAPITULO VII : BIBLIOGRAFIA:.....	86
CAPITULO VIII : ANEXOS:.....	100

GLOSARIO

HCL: ácido clorhídrico

TNF-a: factor de necrosis tumoral alfa

PRR: receptores de reconocimiento de patógenos

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos

IL-1 (IRAK): quinasa asociada a receptor de interleucina 1

TRAF: receptor asociado al factor de necrosis tumoral

NFk-B: factor nuclear kappa beta

iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible

ADNmt: acidodexosiribonucleico mitocondrial

DO2: disponibilidad de oxígeno

IL-6: interleucina 6

IL-10: interleucina 10

H+: hidrógeno

DIF: diferencia de iones fuertes

ATOT: ácidos no volátiles

HCO3: bicarbonato

RESUMEN

Introducción: Análisis inmunohistoquímicos sugieren que la muerte celular en sepsis es mínima, obligándonos a pensar en alteraciones funcionales. La hipercloremia, la acidemia metabólica y sus etiologías son relacionados directamente con mortalidad en el paciente con sepsis y choque séptico. En este estudio analizamos la diferencia sodio cloro y el índice cloro sodio en este grupo de pacientes.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico (tres unidades de terapia intensiva en la ciudad de Quito) que incluyó 132 pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico, se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos en tres cortes de tiempo, al ingreso a las 24 y 48 horas. El factor principal de estudio fue la diferencia Na-Cl y los índices Cl/Na y el desenlace principal investigado fue mortalidad durante la estancia en terapia intensiva.

Resultados: Se procesaron los datos de 132 pacientes con diagnóstico de sepsis, la diferencia Na - Cl y el índice Cl/Na no tuvieron correlación con mortalidad, sin embargo en el subgrupo de pacientes con choque séptico la diferencia Na - Cl con un punto de corte de 33 mEq/L tiene una sensibilidad 94,12%, especificidad 39,53%, VPP de 38,10%, VPN de 94,44% como predictor de mortalidad. En el análisis multivariable el Índice CL/Na medido al inicio con un punto de corte >0.765 es un factor independiente relacionado con mortalidad en el paciente con choque séptico. OR 18.94 (1.75 – 205.10) $p < 0.016$.

Conclusión:

La diferencia Na - Cl e índice Cl/Na no son determinantes de severidad ni mortalidad durante la estancia en cuidados intensivos en pacientes con sepsis.

En los pacientes con choque séptico la diferencia Na-Cl con un punto de corte de < 33 al ingreso se relaciona con mortalidad durante la estancia en cuidados intensivos. El índice Cl/Na se relación con mortalidad en los tres cortes de tiempo.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES

La sepsis constituye un importante problema de salud que resulta del daño inducido por la respuesta inmunológica del huésped a una infección grave, presentando una elevada morbilidad y mortalidad cuando evoluciona a choque séptico y disfunción multiorgánica.

Es una entidad clínica que demanda altos costos hospitalarios, estadías prolongadas tanto en las unidades de cuidados intensivos como dentro del hospital, resultando en una pobre calidad de vida en los sobrevivientes. A nivel mundial, se calcula que la prevalencia de sepsis grave es de más de 19 millones de casos por año; y de estos, 25% morirán, sin embargo, es muy probable que esta cifra se encuentre por debajo de la cantidad real.(Liu et al., 2014)

Aunque la mortalidad hospitalaria de pacientes sépticos disminuyó de 37 a 30,8% durante los dos años después de la introducción de las guías Surviving Sepsis Campaign, la mortalidad permanece alta. (Rhodes et al., 2017). Se estima que los pacientes que desarrollan choque séptico, alcanzan una mortalidad por arriba del 40%. En los Estados Unidos, el choque séptico afecta a 230,000 pacientes por año, alcanzando 40,000 muertes, lo cual representaba hasta el año 2011 más de 20 mil millones de dólares o 5% del gasto total en los hospitales. (Murray et al., 2013). Datos sobre la incidencia de sepsis en los países en vías de desarrollo permanece escasa hasta la actualidad.

Existe un amplio espectro de entidades fisiológicas, metabólicas, bioquímicas y moleculares que constituyen objetivos terapéuticos en los pacientes que desarrollan choque séptico. La acidosis metabólica es un importante marcador de afectación severa en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos. Muchos estudios, han demostrado que la evolución de esta entidad se relaciona con la gravedad y el desenlace de la enfermedad. Existen muchas causas de acidosis metabólica, en donde las altas concentraciones de cloro están muy bien asociadas a resultados desfavorables en los pacientes con sepsis.(Kaplan & Kellum, 2010).

El cloro, uno de los aniones con mayor concentración en el cuerpo, representa dos tercios de todas las cargas negativas en el plasma y es también responsable de un tercio de la tonicidad plasmática(Filis et al., 2018). A inicio de la década de los 80, Stewart propuso un modelo innovador de regulación del equilibrio ácido-base, sugiriendo que los cambios en la concentración de cloro eran de particular importancia, dado que es el principal electrolito cargado negativamente (totalmente dissociado) en el espacio extracelular. Su enfoque se basa en el grado de disociación del agua en iones de hidrógeno de acuerdo a tres principios fisicoquímicos fundamentales que deben cumplirse simultáneamente: a) ley de preservación de masas, b) ley de neutralidad eléctrica en soluciones acuosas y, por lo tanto, fluidos corporales y c) la ley de acción de masas, es decir la magnitud constante de disociación de electrolitos débiles.(Story et al., 2004). En la hipercloremia, el aumento de la concentración de cloro disminuye la diferencia de iones fuertes (DIF), lo que a su vez conduce a un aumento de los iones hidrógeno libres. (John A. Kellum et al., 2004). La importancia del enfoque de

Stewart es clara en pacientes sépticos con acidosis y DIF bajo, que no habrían sido diagnosticados por cambios en el exceso de base, debido al efecto de la alcalinización de la hipoalbuminemia, siendo esta última condición muy común en los pacientes hospitalizados en cuidados intensivos.(Andrew Durward & Murdoch, 2003), (Mallat et al., 2012).

Su rol e importancia dentro del balance acido-base, osmosis, actividad muscular e inmunomodulación se han visto afectados además por otros electrolitos séricos, como el sodio, aunque las anormalidades del cloro han sido detectadas en un 25% de los pacientes en cuidados críticos. La resucitación agresiva con fluidos, utilizando el cloruro de sodio al 0,9% durante la etapa de reanimación del paciente con hipoperfusión inducida por la sepsis, puede desencadenar una acidosis hiperclorémica iatrogénica que puede condicionar hipotensión, deterioro de la función renal con necesidad de terapia de reemplazo renal y mayor liberación de citosinas proinflamatorias.(Filis et al., 2018), (John A. Kellum et al., 2004), (Krajewski et al., 2015).

Sin embargo, existen ciertos enfoques en donde la hipercloremia no es exclusivamente iatrogénica, sino que forma parte de la fisiopatología de la sepsis. La acidificación hiperclorémica parece tener un efecto proinflamatorio, basado principalmente en la liberación de óxido nítrico, interleucinas 6, 10 y la actividad de unión al factor nuclear kappa beta (FNKB) demostradas en ex vivos. La reducción en la secreción de factor de necrosis tumoral alfa y la actividad de unión con FNKB en la acidosis grave sugieren que no todas las vías

proinflamatorias se conservan en los extremos de homeostasis ácido-base.(Filis et al., 2018), (Yunos et al., 2012).

El impacto negativo de la hipercloremia en la mortalidad de los pacientes sépticos y en estado crítico se informó por primera vez hace más de una década. (Cusack et al., 2002). Un estudio observacional retrospectivo de cohorte de un solo centro de pacientes sépticos críticamente enfermos sugirió que los niveles de cloro al ingreso a la UCI no estaban relacionados con mortalidad hospitalaria, sin embargo, en pacientes con hipercloremia persistente los niveles más altos de cloro ($>5\text{mEq/L}$) por más de 72 horas se asociaron con mayor mortalidad hospitalaria. Dado que este estudio se limitó a pacientes de Cuidados Intensivos pediátricos, el equilibrio ácido base podría haberse sesgado mediante la administración de líquidos en la sala de emergencia. Este estudio, se establecieron índices cloro: sodio $<0,75$ para diferenciar la acidosis metabólica dependiente de aniones no medibles asociado a hipocloremia compensatoria con un índice de probabilidad similar al del anión gap (7,8 vs 7,4, VPP 84%), y un índice $> 0,79$ en donde la causa de la acidosis metabólica era de tipo hiperclorémica (VPP 81%, LR 4,5), demostrando que el cloro ejerce efecto directo sobre los niveles de sodio, disminuyendo su valor, siendo útil para diferenciar los trastornos de acidosis metabólica dependiendo de su etiología.(A. Durward et al., 2001).

Shaw y sus colegas, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que demostró una asociación entre una menor carga de cloro y una menor mortalidad en pacientes hospitalizados con SIRS. Esta observación fue independiente del volumen total del líquido

administrado y siguió siendo significativa después del ajuste según la gravedad de la enfermedad. (Shaw et al., 2014). El ensayo aleatorizado SMART, demostró una mortalidad intrahospitalaria estadísticamente significativa mayor a los 30 días en pacientes sépticos tratados con solución salina comparado con aquellos que fueron tratados con cristaloides balanceados. (Semler et al., 2018).

En el año 2010, Nagaoka y colaboradores, basados en el principio físico químico de Stewart, decidieron relacionar la diferencia cloro-sodio como un subrogado de la diferencia de iones fuertes, en la evaluación de acidosis metabólica en los pacientes críticamente enfermos, en donde determinaron que esta diferencia es una buena herramienta para identificar pacientes con acidosis metabólica en base a la disociación del exceso de base y la relación con el DIF, sobre todo en pacientes con disnatremias, En su estudio, establecieron un valor por debajo de 31 mEq/l condicionado por hipercloremia el cual resultó en un incremento del riesgo de muerte en el paciente con choque séptico. (Nagaoka et al., 2010).

Un nuevo estudio de cohorte prospectivo, longitudinal y descriptivo, realizado por Cortés-Román JS, y colaboradores en el año 2017, establecieron que la disminución de la diferencia sodio-cloro por debajo de 31 mEq/L dado principalmente por hipercloremia incrementó el riesgo de muerte a los 30 días en el paciente con choque séptico.(Cortés-Román et al., 2017).

Al entender los trastornos del equilibrio acido-base, principalmente la acidosis metabólica hiperclorémica en pacientes sépticos críticamente enfermos, basados en el enfoque físico-

químico de Stewart, podemos establecer que la diferencia de sodio-cloro y el índice cloro/sodio serían alternativas novedosas que utilizan dos variables, y que pueden ser fácilmente reproducibles a la cabecera del paciente, siendo biomarcadores de gran utilidad y que ayudarían como indicadores pronósticos en la mortalidad de los pacientes con choque séptico. (Mallat et al., 2012).

La finalidad de este trabajo es utilizar la diferencia sodio-cloro y el índice cloro/sodio como factor pronóstico a las 0, 24 y 48 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos en pacientes con sepsis y su relación con mortalidad intrahospitalaria.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1. BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL SODIO Y CLORO EN CUIDADOS CRÍTICOS.

2.1.1. FISOLOGIA DEL SODIO Y HOMEOSTASIS DEL AGUA

Dentro de los distintos enfoques que existen en cuidados intensivos, el conocimiento del medio interno y su relación con la homeostasis del cuerpo humano nos permiten desarrollar iniciativas de tratamiento con la finalidad de regular o corregir diferentes trastornos que podrían comprometer varios componentes metabólicos esenciales para el correcto funcionamiento de nuestro organismo.

Existen diversos aniones y cationes esenciales para el adecuado funcionamiento del medio interno. En este apartado hablaremos sobre el principal catión que es el sodio y uno de los más estudiados aniones como es el cloro, los cuales juntos tienen implicaciones determinantes en la evolución de los pacientes críticamente enfermos, independientemente de su etiología.

El agua corporal conforma aproximadamente el 60% del peso corporal total en humanos. Se encuentra distribuido en dos compartimentos, en donde el 40% está en el espacio intracelular, constituyendo dos tercios del agua corporal total y un 30 a 40% del peso corporal; el 20% se encuentra en el espacio extracelular, constituido por el líquido intersticial y el líquido intravascular en un 15% a 5%, respectivamente. (Sakr et al., 2014).

Los electrolitos varían en su distribución dentro de estos compartimentos, siendo el sodio el principal catión disponible en el espacio extracelular en términos de efectos osmóticos.

Las concentraciones normales de sodio usualmente se mantienen dentro de un rango fisiológico entre 135-145 mmol/l, lo cual constituye en el espacio extracelular aproximadamente diez veces más del valor que se encuentra en el espacio intracelular. Esta característica es determinante en el funcionamiento de la membrana celular, permitiendo mantener un gradiente transmembrana a través de un transporte activo de solutos adecuado para las funciones vitales de la célula. Este gradiente se ve influenciado por el movimiento desde el compartimento intracelular al extracelular a través de la bomba Na/K-ATPasa. Este transportador de iones, constituye uno de los principales componentes para la regulación del medio interno en condiciones fisiológicas. (Sakr et al., 2014).

Las concentraciones de sodio, entre otros solutos, deben ser iguales dentro o fuera de la célula debido a que los canales de agua (acuaporinas) hacen que las membranas celulares sean permeables a la misma. La bomba Na/K-ATPasa intercambia sodio por potasio a través de la membrana celular mediante transporte activo. Aunque la mayor cantidad de sodio se encuentra en el espacio extracelular y el potasio en el espacio intracelular, todos estos solutos se encuentran dispuestos en un solo “contenedor”, lo cual permite el movimiento osmótico del agua a través de gradientes que modifican rápidamente las concentraciones de los solutos. Esta relación fue validada empíricamente por Edelman y su grupo en el año de 1958. (Sterns, 2015).

Dentro de este enfoque, se puede determinar que no todo el sodio libre en el plasma es intercambiable. Existe un porcentaje de este catión que se une a macromoléculas polianiónicas llamadas proteoglicanos, sustancia fundamental que forma parte del hueso, cartílago y tejido conectivo. Por lo tanto, se considera que en pacientes con hiponatremia existe una mayor actividad de osteoclastos, lo cual predispone al desarrollo de osteoporosis. (Bhave & Neilson, 2011).

El sodio, junto con sus distintos aniones como el bicarbonato y el cloro, son responsables en un 86% de la actividad osmótica en el plasma sanguíneo y espacio extracelular.

Las concentraciones de sodio son determinantes para mantener la tonicidad, lo cual controla la difusión del agua a través de las membranas celulares y por lo tanto regula el volumen extracelular. (Reynolds et al., 2006).

La glucosa, constituye otro soluto que forma parte de la tonicidad sérica. Como no es permeable a la membrana, la glucosa permanece en el compartimento extracelular y, por lo tanto, es capaz de extraer agua libre de los compartimientos intracelular a los extracelulares. Por el contrario, otras sustancias, como el etanol, el metanol y la urea, se consideran osmolitos ineficaces porque pueden atravesar libremente la membrana celular y, por lo tanto, no producen cambios significativos en los fluidos. (Joseph G Verbalis, 2003).

Existen distintos mecanismos de homeostasis que permiten mantener un equilibrio de la osmolaridad sérica dentro de un estrecho rango fisiológico que va desde 275-290 mosmol/KgH₂O. Se citaran alguno de ellos dentro de este contexto.

2.1.2. MECANISMO DE REGULACIÓN DEL SODIO Y AGUA.

La regulación del agua corporal está determinada por el equilibrio entre la ingesta de líquidos y la excreción de líquidos, los cuales están determinados por elementos controlados y no controlados. La ingesta incontrolada de agua surge del aporte constante que contiene varias cantidades de agua, mientras que la ingesta controlada de agua se ajusta por la sensación de sed.(Tisdall et al., 2006).

La concentración plasmática de sodio afecta el volumen cerebral, por lo tanto se considera que los receptores de volumen celular responsables de ajustar la sed y la secreción de vasopresina se encuentren en el cerebro. Los osmorreceptores, que se denominan con mayor precisión receptores de tonicidad, son neuronas hipotalámicas que expresan canales potenciales transitorios del receptor catiónico del miembro de la subfamilia vanilloide 1 (TRPV1) y miembro 4 (TRPV4) en sus membranas celulares.(Bourque, 2008).

Durante la osmorregulación normal, la sed y la secreción de vasopresina se inhibe cuando la concentración plasmática de sodio disminuye por debajo de 135 mmol por litro. En ausencia de vasopresina, la osmolalidad de la orina disminuye hasta 50 mOsm por kilogramo. Aunque

las respuestas individuales varían, la vasopresina generalmente es detectable a una concentración de sodio en plasma superior a 135 mmol por litro, y los niveles de vasopresina aumentan linealmente con el aumento de los niveles de sodio.(Zheng Zhang et al., 2014).

Esta hormona también puede secretarse en respuesta a estados de choque, o puede secretarse inapropiadamente y, a veces, ectópicamente, sin estímulo osmótico o hemodinámico.

Una vez secretada, la vasopresina se une a su receptor V2 en las membranas basolaterales de las células principales que recubren el conducto colector renal.

En presencia de vasopresina, las acuaporinas se insertan en la membrana luminal, permitiendo que el agua fluya, atraída por la alta concentración de solutos del intersticio medular circundante. Cuando el nivel de sodio en plasma aumenta a aproximadamente 145 mmol por litro, los niveles de vasopresina son normalmente lo suficientemente altos para producir orina concentrada al máximo (aproximadamente 1200 mOsm por kilogramo). La presencia de una orina diluida cuando la concentración de sodio en plasma es superior a 145 mmol por litro implica una secreción de vasopresina deficiente (diabetes insípida neurogénica) o la falla de los riñones para responder a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica).(Bichet, 2012).

Los mecanismos controlados de ingesta y excreción de agua son responsables de mantener la homeostasis del agua y compensar la ingesta o pérdida no controlada. La detección de cambios en la osmolalidad sérica y las fluctuaciones en el volumen sanguíneo circulante son cruciales en la regulación de la homeostasis del agua.

Debido a que la vasopresina, junto con la renina, la angiotensina, la aldosterona y el sistema nervioso simpático, participa en la respuesta neurohumoral a la circulación inadecuada, la hiponatremia mediada por vasopresina puede complicar la hipovolemia o estados que conducen a edema (por ejemplo, insuficiencia cardíaca y cirrosis).

2.1.3. DISTURBIOS EN LA HOMEOSTASIS DEL SODIO.

Dentro de las alteraciones del sodio en los pacientes críticos existen dos entidades que condicionan el pronóstico como la hiponatremia y la hipernatremia, asociadas a estados de hipotonicidad e hipertonicidad, respectivamente.

Una extrema hipotonicidad rompe las membranas celulares. Al contrario, la hipertonicidad extrema daña el citoesqueleto y provoca roturas en el ADN, lo que finalmente conduce a la apoptosis celular.

La hipotonicidad promueve la liberación de osmolitos de las células a través de vías de fuga sensibles al volumen, mientras que, al mismo tiempo, los transportadores acumuladores de osmolitos (por ejemplo, el transportador de taurina TauT y el transportador de mioinositol SMIT) están regulados a la baja. Con hipertonicidad, TauT y SMIT están regulados. Estas adaptaciones permiten que las células mantengan concentraciones de soluto intracelular que son iguales a la osmolalidad del plasma hipotónico o hipertónico, con pocos cambios en el volumen celular.(Strange, 2004).

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia y la hipernatremia son principalmente neurológicas, y los cambios rápidos en las concentraciones plasmáticas de sodio en cualquier dirección pueden causar lesiones cerebrales graves, permanentes y a veces letales.

Si se desarrolla una hipernatremia severa durante un breve período de tiempo, la lesión vascular creada por un cerebro que se encoge repentinamente causa hemorragia intracraneal. El edema cerebral por un inicio brusco de hiponatremia produce un aumento de la presión intracraneal, que altera el flujo sanguíneo cerebral y a veces causa herniación. Los cambios adaptativos en los osmolitos cerebrales permiten la supervivencia, pero también pueden contribuir a los síntomas.(Pasantes-Morales & Cruz-Rangel, 2010).

Los astrocitos protegen a las neuronas del estrés osmótico. En respuesta a la hipotonicidad, una transferencia de taurina de célula a célula a los astrocitos adyacentes permite a las neuronas mantener su volumen mientras los astrocitos se hinchan.

Dentro de las 24 a 48 horas después de esta transferencia, los astrocitos restauran su volumen a través de la pérdida de osmolitos orgánicos, pero esto los hace vulnerables a lesiones por la rápida normalización de la concentración plasmática de sodio. Debido a la baja regulación de los transportadores, la recuperación de los osmolitos cerebrales perdidos puede demorar una semana o más.(J G Verbalis, 2010).

Por lo tanto, la corrección rápida de la hiponatremia provoca estrés hipertónico a los astrocitos que tienen poca cantidad de osmolitos, desencadenando la apoptosis, la ruptura de la barrera hematoencefálica y, finalmente, la desmielinización cerebral.

El espectro clínico del síndrome de desmielinización osmótica es amplio y puede incluir convulsiones, anomalías conductuales y trastornos del movimiento.

Los pacientes más afectados quedan atónitos, incapaces de moverse, hablar o tragar debido a la desmielinización de la protuberancia central. Aunque la desmielinización osmótica puede causar incapacidad permanente o la muerte, muchos pacientes, incluso aquellos que requieren asistencia respiratoria, tienen una recuperación funcional completa.

La hipernatremia aguda también puede causar desmielinización cerebral, sin el curso clínico bifásico del síndrome de desmielinización osmótica.

Por otro lado, tanto la hipernatremia como hiponatremia crónica, provocan una encefalopatía reversible.

2.1.4. BALANCE DEL CLORO EN EL PLASMA SANGUÍNEO

El cloro es el anión extracelular de mayor cantidad en el líquido extracelular. Tiene un peso molecular de 35,5 moles, por lo tanto una persona promedio tiene 115 gramos de cloro en su organismo que corresponde a 0,15% del peso corporal total, proveniente principalmente de la sal de la dieta. Representa el 70% del contenido total de iones negativos. Tiene la capacidad

de entrar y salir de las células junto con el sodio y el potasio o combinado con otros cationes mayores como el calcio, a través de los canales del cloro, los cuales pueden ser transmembrana y otros intracelulares. Su carga negativa le permite asociarse al sodio y que de esta manera sea el responsable de mantener la osmolalidad sérica y el balance hídrico. (Berend et al., 2012), (John A. Kellum et al., 2006).

Cuenta con diversas funciones fisiológicas entre las que se encuentra regular el balance ácido-base, movimiento de agua entre distintos compartimentos, actividad muscular y rol como modulador de la inmunidad, coagulación, función renal y parte fundamental en la predicción de mortalidad en pacientes sépticos. Además, permite mantener el ambiente ácido gástrico mediante la secreción en forma de ácido clorhídrico, la colaboración en el transporte de dióxido de carbono en los hematíes y la formación del líquido cefalorraquídeo.

Los niveles séricos normales de cloro se sitúan entre los 96 y 106 mEq/L, mientras que en el interior celular se halla en torno a los 4 mEq/L. (N.M. et al., 2010)

Es absorbido a lo largo de todo el intestino y su excreción es fundamentalmente por vía renal, del cloro que filtran los riñones se absorbe el 99,1%, mayoritariamente en los túbulos proximales y el resto es eliminado por la orina. (Berend et al., 2012), (N.M. et al., 2010).

Sus niveles suelen estar regulados por aquellos procesos que afectan al sodio, asociándose los cambios de uno a modificaciones del otro. Por lo tanto, la aldosterona puede aumentar los

niveles de cloro en sangre debido a que en los túbulos renales se induce la reabsorción activa de sodio y pasiva de cloro, que acompaña al sodio.

El balance ácido-base influye en los niveles de sodio de forma que el cloro es reabsorbido y excretado en proporción inversa al bicarbonato, es decir si existe hipocloremia, los riñones conservan bicarbonato para mantener el pH sérico y producen alcalosis metabólica. Al contrario, la hipercloremia desencadenaría acidosis metabólica debido a la eliminación renal de bicarbonato.

El cloro es principalmente excretado por los riñones. Una cantidad de 180 mmol son excretados por día. El túbulo proximal renal es responsable de la mayor parte de la reabsorción renal de sodio, cloro y bicarbonato. La cantidad de cloro excretado en la orina está relacionada con la cantidad aportada por la dieta, la infusión de soluciones de cloruro de sodio o la cantidad requerida por el cuerpo. (Stewart, 1983).

La reabsorción en el tubulo proximal es del 60%, otro 15% se verifica en el asa de Henle, principalmente en el asa ascendente gruesa, a través de cotransportadores $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2 \text{Cl}^-$, que promueve la entrada de cloro al interior celular. Finalmente en el túbulo contorneado distal se reabsorbe en promedio 5% del cloro excretado por vía renal, a través de transportadores apicales Na^+/Cl^- . A nivel de la nefrona distal, la aldosterona interviene en la reabsorción de Na y Cl y la secreción de K e H^+ . La deficiencia, resistencia o inhibición de la aldosterona, puede condicionar acidosis hipercalémica o hiperclorémica, situación que se conoce como acidosis tubular renal tipo IV. (Berend et al., 2012).

En la acidosis metabólica, los riñones aumentan la excreción del ácido, principalmente por excreción de cloruro de amonio (NH_4Cl), alcanzando un máximo después de 3 a 5 días. El aumento en la excreción de iones cloruro sin un aumento asociado en la excreción de iones de sodio aumenta la diferencia de iones fuertes (DIF) y devuelve $[\text{HCO}_3^-]$ y el pH hacia la normalidad.(Stewart, 1983).

La diferencia de iones fuertes forma parte del principio fisicoquímico de Stewart, lo cual determina las tres variables independientes que controlan las modificaciones del potencial de hidrogeniones (pH), actualmente tomando mayor relevancia con objetivo de evitar alteraciones ácido-base que finalmente empeoren el pronóstico de un paciente críticamente enfermo.

2.1.5. ALTERACIONES DEL CLORO EN EL PACIENTE CRITICO

Las alteraciones del cloro relacionadas al paciente crítico ha recibido mucho interes en los ultimos años, tanto si se asocian a hipocloremia como a hipercloruremia y se han catalogado como discloruremias.

Se reconoce a la hipocloremia como causa frecuente de alcalosis metabólica por incremento de los ácidos fuertes y a la hipercloruremia como causa de acidosis metabólica por disminución de estos ácidos. Se ha demostrado que las alteraciones relacionadas al cloro tienen una prevalencia del 25.4% en unidades de cuidados críticos, correspondiendo el 8.8% a alteraciones relacionadas a hipocloremia y el 16.6% a hipercloruremia.(Tani et al., 2012).

Se ha demostrado que la hipercloremia actúa como factor pronóstico de mortalidad, y esta se relaciona con la incidencia de hipercloremia en los pacientes críticos, cuyos reportes van desde 8% al 14.3%. (Kimura et al., 2014).

La hipercloremia traduce una mayor preocupación debido a que las alteraciones asociadas tienen mayor incidencia que las propias de la hipocloremia, pero ambas merecen especial atención y cuidados para una mejor resolución de los pacientes críticamente enfermos.

2.1.6. EFECTOS TOXICOS DEL CLORO

Durante la reanimación inicial de los pacientes con inestabilidad hemodinámica, las soluciones cristaloides que más se usan contienen (NaCl) 0.9%, sin embargo su uso se ha asociado a generar acidosis metabólica hiperclorémica, lo cual a su vez incrementa la incidencia de lesión renal aguda y comorbilidades postoperatorias en pacientes críticos quirúrgicos.

La solución salina 0.9% se considera una solución no balanceada, ya que su concentración de cloro es de 154mEq/L, lo cual es 50% más elevado que la concentración plasmática (96-106 mEq/L) y con una diferencia de iones fuertes baja, que es la que favorece la acidemia metabólica asociada a la hipercloremia, condicionando a su vez diferencia de iones fuertes disminuidos en plasma. (Soussi et al., 2017).

Algunos estudios observacionales han relatado la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica al utilizar cloruro de sodio al 0.9%, con una incidencia de acidosis metabólica

en 32% de los pacientes quirúrgicos y del 58% en pacientes críticamente enfermos por alguna condición médica.

2.1.7. LESION RENAL AGUDA SECUNDARIO A HIPERCLOREMIA.

Estudios demuestran que la carga de cloruro de sodio luego de la reanimación hídrica con solución salina al 0.9% ha favorecido la presencia de lesión renal aguda. En un estudio con voluntarios sanos, la administración de 2000 ml de solución salina condiciona disminución en el flujo arterial renal y disminución de la perfusión cortical.

En un estudio prospectivo que incluyó 1,533 pacientes críticamente enfermos, la restricción en el uso de la solución salina 0.9% se asoció a una disminución en la incidencia de lesión renal aguda y una disminución en la necesidad de terapia de reemplazo renal.(Yunos et al., 2012).

2.1.8. ALTERACIONES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS AL CLORO.

Se reportan casos de pacientes en los cuales se les administró cloruro de sodio a voluntarios sanos, en comparación con lactato de ringer el cual condicionó mayor índice de molestias gastrointestinales, probablemente asociadas a alteraciones en el flujo esplácnico.(Soussi et al., 2017).

2.1.9. EFECTO SOBRE LA INFLAMACIÓN ASOCIADO A HIPERCLOREMIA.

Se demostró que el empleo de soluciones balanceadas inducen un estado antiinflamatorio, por un incremento en citocinas antiinflamatorias y una disminución en la expresión de metaloproteinasas de matriz extendida. El empleo de cloruro de sodio al 0.9%, al contrario, ha favorecido un efecto proinflamatorio que favorecería estado de mayor disregulación como la sepsis.(John A. Kellum et al., 2004).

2.2. TEORIA DEL EQUILIBRIO ACIDO BASE DE STEWART Y SU RELACIÓN CON ALTERACIONES DEL MEDIO INTERNO EN PACIENTES CRITICOS.

Existen distintos enfoques para determinar una alteración del medio interno en los pacientes críticamente enfermos, no obstante, las diversas teorías que se aplican dentro de este contexto podrían quedar aún más claras analizando cada componente por separado.

Uno de los enfoques más estudiados dentro de nuestra especialidad, sin duda alguna, es la teoría físico química de Stewart, teniendo en cuenta múltiples variables dependientes y no dependientes de la concentración de ácidos y bases dentro del plasma, siendo clave en el entendimiento de esta teoría, lo cual vamos a analizar en los próximos apartados.

2.2.1. IMPORTANCIA DEL IÓN HIDRÓGENO DENTRO DEL CUERPO HUMANO

Las concentraciones de iones hidrógenos son muy importantes para las funciones básicas del cuerpo humano. El ión hidrógeno tiene una concentración en sangre arterial de aproximadamente 40 mmol/l, lo cual también se podría interpretar con un pH de 7,4 finamente regulado por el organismo.(Gómez, 2012).

Es importante mencionar que la regulación del ión hidrógeno dentro de nuestro cuerpo mantiene un rango muy estrecho, el cual va desde 36 a 43 mmol/l, mientras que en la mayoría de los demás iones son regulados en un rango de concentración milimolar, según lo describe

Kellum. (N.M. et al., 2010). Una de las razones más importantes para que el organismo ejerza una estrecha regulación sobre el hidrógeno es el hecho de que puede interactuar con enlaces hidrógeno altamente difundidos como en reacciones bioquímicas, interacciones con receptores, procesos enzimáticos y receptores celulares. Existe una alta relación carga/masa del hidrógeno lo cual le confiere campos magnéticos grandes que a su vez lo hace rápidamente susceptible de reaccionar. Finalmente, cuando existe una interacción, los puentes de hidrógeno se debilitan siendo una amenaza para las estructuras dependientes.

Todas estas situaciones, han llevado a un estudio mucho más profundo de este ión, intentando despejar dudas de su función dentro del medio interno. Tal es el caso de un paciente con pH de 7, lo cual implica una muy alta concentración de iones hidrógenos y, por lo tanto, ser una gran amenaza para el organismo.

De todo lo estudiado, se aceptó la teoría de que el hidrógeno ingresa al organismo y es eliminado por el riñón. La regeneración y absorción constante del bicarbonato en el estómago y en los riñones, permitió definir como el principal ente regulador de las concentraciones de hidrógeno en la sangre dado su efecto buffer ante cualquier exceso de este ion. Sin embargo, este enfoque tiene algunas deficiencias en términos de neutralidad química, dada las diversas interacciones ácido base entre distintos compartimentos a través de membranas biológicas.

En nuestra práctica clínica, teniendo en cuenta que el equilibrio ácido base se compone no solamente de hidrógeno y bicarbonato, nos permite cuestionarnos algunas ideas con respecto

a que otros determinantes podrían influir en la homeostasis del cuerpo humano, sobre todo en pacientes críticos quienes poseen muchas características distintivas de un enfermo convencional.

2.2.2. PRINCIPIO FISICOQUIMICO DE LAS SOLUCIONES SEGÚN PETER STEWART

El doctor Peter Stewart trató de responder a la pregunta sobre cuáles son los determinantes de la concentración de hidrógeno en las soluciones biológicas. Para tal efecto, estableció un análisis cuantitativo de las soluciones biológicas aplicando principios fisicoquímicos fundamentales de las soluciones iónicas. (Adrogué & Madias, 2016).

Utilizó el método algebraico para cuantificar los cambios que en ellas suceden y derivó su teoría cuantitativa, la misma que fue publicada en su libro “Modern quantitative acid-base chemistry”, el cual resumió elegantemente en un artículo con el mismo nombre publicado en la revista *Can J Physiol Pharmacol* en 1983.

Dentro de esta teoría, existe algunos principios que fueron claves para su entendimiento de acuerdo a la asociación o disociación del hidrógeno en el agua. Estos fueron: las soluciones son sistemas, equilibrio de disociación, ley de conservación de masas y equilibrio eléctrico (electroneutralidad).(Adrogué & Madias, 2016).

El principio de electroneutralidad en soluciones acuosas describe que la suma de todos los iones con carga positiva debe ser igual a la suma de los iones con carga negativa. La ley de conservación de masas se refiere a la cantidad de una sustancia se mantenga constante a menos que esta sea agregada o generada, consumida o destruida. (Stewart, 1983).

El agua pura a 37°C tiene un pH de 7,0. Según lo antes señalado con respecto al principio de electroneutralidad, la cantidad de iones hidrógenos debe ser igual a la concentración de hidroxilos. A una temperatura de 38°C, el pH desciende a 6,80 por cambios en la disociación. Hay que tener en consideración que en soluciones más complejas como el plasma, la fuente productora de hidrógeno sigue siendo el agua, pero se deben considerar otros determinantes de su clara disociación.

Luego de un análisis completo, se determinaron que dentro de la teoría de Stewart existen dos tipos de variables en las soluciones biológicas esenciales para la comprensión de los diversos cambios que se producen con el hidrógeno. Estas variables son: dependientes y no dependientes o independientes.(Gómez, 2012).

Las variables dependientes se denominan así porque sus cambios son siempre secundarios, es decir, cambian su valor solamente cuando han variado las variables independientes.

Cuando existe un cambio en la concentración de una variable independiente, se produce un cambio en la concentración de las variables dependientes. Lo contrario no es cierto, porque

las variables dependientes no son susceptibles de variación autónoma y por tanto no es dable pensar que su cambio resulte en una variación en la concentración de las variables independientes.

En el plasma sanguíneo, las variables independientes son tres: PCO_2 , diferencia de iones fuertes (DIF) y ácidos débiles no volátiles (A_{tot}). Por otro lado, existen 6 variables dependientes, de las cuales se toman como principales el hidrógeno y el bicarbonato. Las variables dependientes son aquellas que no modifican la disociación del H_2O y por lo tanto no cambian el pH. (Masevicius & Dubin, 2015).

En otras palabras, podemos decir que si la concentración de hidrógeno y bicarbonato cambia, debemos buscar su explicación solamente en los cambios de la concentración de PCO_2 , DIF o A_{tot} . El A_{tot} y la PCO_2 se relacionan de manera directamente proporcional, es decir, cuando su concentración aumenta, también lo hace la concentración de hidrógeno. Por el contrario, la relación que existe con la DIF es inversamente proporcional, por lo tanto cuando la DIF aumenta, se reduce la concentración de hidrógeno y viceversa. (Masevicius & Dubin, 2015)

Cuando hablamos de DIF, nos referimos a una variable agrupada. Teniendo el concepto de que un ión fuerte es aquel que se disocia completamente al entrar en la solución, podemos establecer que la DIF es la carga neta de iones fuertes y su valor se obtiene de la diferencia aritmética entre cationes fuertes y aniones fuertes. Los iones fuertes presente en el plasma son sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca), magnesio (Mg), cloro (Cl) y sulfato (SO_4). No obstante,

dentro del cálculo de la DIF se podría no considerar los valores de magnesio, calcio y sulfato debido a que sus cantidades son muy pequeñas y poco representativas en la mayoría de los casos. Por lo tanto, se define aritméticamente a la DIF como la resta de $(\text{Na}+\text{K}) - \text{Cl}$, con un valor normal de 40-42 mEq/L. (Gómez, 2012).

Los iones fuertes no pueden ser creados o destruidos para satisfacer el principio de electroneutralidad. Sin embargo, la concentración de hidrógeno puede ser generada o consumida por cambios en la disociación del agua.

En la mayoría de casos, la medición de la DIF plasmática es difícil debido a la imposibilidad de medir la totalidad de iones fuertes del plasma, pero puede estimarse como la DIF aparente:

$$\text{DIFa} = (\text{Na}+\text{K}+\text{Ca}+\text{Mg}) - (\text{Cl}) + \text{otros aniones fuertes.}$$

Hay que tener en cuenta que el lactato es un anión fuerte y debe ser incluido en la fórmula en caso de ser medido. Por otro lado, es posible calcular la DIF sumando todas las cargas negativas de los aniones débiles que se encuentran en el plasma, lo que se conoce como DIF efectiva.

$$\text{DIFe} = (\text{HCO}_3) + (\text{albúmina}) + (\text{fosfato}).$$

En situaciones normales, como se mencionó previamente, el valor de la DIF es de 40-42 mEq/l, tanto en la DIF aparente como en la efectiva, sin embargo, en pacientes críticamente enfermos existen muchas diferencias. Existe un delta de iones fuertes (delta DIF), la cual al aumentar su valor indica un exceso de aniones con respecto a cationes no medibles y es negativa cuando los cationes no medibles son mayores que los aniones no medibles. Su valor normal es 2. (Gómez, 2012).

La segunda variable independiente que determina cambios en el pH es la variable Atot o aniones no volátiles, constituida por las proteínas de la solución. No obstante, como lo había señalado Stewart, las globulinas tiene un efecto casi nulo desde el punto de vista iónico, por lo tanto quien constituye su mayor componente es la albúmina.

Según citas de Kellum de los aportes por Fencl, señala que el fosfato debe ser considerado como parte integral de los aniones débiles no volátiles. Por lo tanto, consideramos que Atot está constituida por la albúmina y el fosfato presentes en la solución. Contribuyen con las cargas restantes para cumplir con el principio de electroneutralidad. Su valor normal es de aproximadamente 14 mEq/L. (N.M. et al., 2010), (Gómez, 2012).

El tercer componente es el CO₂. Es ampliamente conocido el concepto de que el CO₂ disuelto en el plasma afecta las concentraciones de hidrógeno y, por lo tanto forma parte del tridente perfecto para entender como las variables independientes afectan a otros iones modificando el pH dentro del cuerpo humano.

2.2.3. MECANISMOS BASICOS DE ALTERACIONES METABOLICAS EN EL PH.

Efecto del agua:

Un cambio en la cantidad de agua, o disolvente orgánico, cambiaría la DIF diluyendo o concentrando diversos componentes. Aunque los valores de los electrolitos reportados por los laboratorios hospitalarios se dan en mmol/l, en realidad son los equivalentes por litro los que determinan la reactividad en las soluciones. Esta connotación se realiza porque no toda la masa de una sustancia está disponible para reaccionar debido a interacciones con otras sustancias en la solución.

Para relacionar estos conceptos, se ejemplifica de la siguiente manera. Un contenedor con agua tiene 140 mmol/l de Na y 100 mmol/l de Cl, teniendo como resultado una DIF de 40 mmol/L. Si se agrega 1 litro de agua pura, el sodio disminuye a 70 y el cloro a 50 mmol/l, por lo tanto la DIF sería 20 mmol/l. Por lo tanto, simplemente agregando agua disminuye el pH. Esto ocurre porque se necesita menos iones hidroxilo del agua disociada para equilibrar el sodio y, en cambio, la carga se equilibra con el aumento del cloro en relación con la disminución del sodio. Parte de estos iones hidroxilos pueden reasociarse con el hidrógeno, lo que disminuye la alcalinidad y aumenta la acidez de la solución. La conservación de las masas se mantiene sencillamente porque el agua pura agregada tiene más hidrógeno que solución original y permitió un nuevo valor de equilibrio. (Adrogué & Madias, 2016).

Estos mismos procesos suceden en el pH sanguíneo cuando cambia el contenido del agua en relación a los solutos, diluyendo o concentrando los electrolitos de la sangre.

Efecto del cloro:

Cambios en el anión cloro, constituye el mayor mecanismo de regulación no respiratorio fisiológico del medio interno. Para medir el efecto de las desviaciones del cloro, primero se debe corregir el efecto de dilución sobre la cantidad de agua que existe y el sodio. Esto se realiza multiplicando el cloro medido por el sodio estándar, es decir 140 mmol/l, y dividiendo el sodio medido. El razonamiento de este efecto es que el cloro efectivo debería ser mayor después de corregir por un efecto de dilución o menor si hubo un proceso de concentración. Es evidente que al corregir el valor del cloro, nos permite tener una visión más amplia dentro del enfoque físico químico, determinando cambios importantes en el pH sanguíneo. (Adrogué & Madias, 2016).

Efecto de las proteínas y otros aniones no medibles:

La albúmina es el principal contribuyente en el efecto proteico disociativo del hidrógeno y actúa como un ácido débil. El efecto de los ácidos débiles en las soluciones dependen de la concentración de todos sus componentes, la constante de disociación de la molécula intacta y la actividad iónica del anión, en este caso la albúmina. La actividad iónica de la albúmina fue establecida empíricamente por Figge y colaboradores, quienes midieron el cambio en el pH

sanguíneo, el cual ocurre con un cambio en la concentración de albúmina y también analizando en detalle las constantes de disociación de los principales grupos iónicos estudiados previamente.

Por último, para poder establecer todos los componentes que cambien la estructura del pH es identificar los iones no medibles. Normalmente suelen ser aniones, pero en pacientes hipercápnicos crónicos suelen tener cationes no identificados. El fundamento es que un exceso de base es una medida de factores metabólicos que explican las desviaciones del pH de lo normal después de tener en cuenta los cambios en el pH tras existir desviaciones del CO₂. Una observación curiosa de Kellum y colaboradores es que los pacientes con enfermedad hepática a menudo tienen aniones inexplicables. Por lo tanto, alguno de estos aniones están asociados con los aniones en el ciclo del ácido tricarbóxico. (Adrogué & Madias, 2016).

2.2.4. INTERPRETACIÓN DE LAS ANORMALIDADES ACIDO-BASE CON LA TEORIA DE STEWART.

Después de entender la relación que existe entre diversos componentes del medio interno, es importante identificar las anormalidades acido-base que se presentan en los pacientes críticamente enfermos. Con respecto a la acidosis metabólica, en donde se centra nuestro tema de investigación, se desconoce hasta la fecha la naturaleza exacta y la composición química de los aniones no medidos, los cuales han demostrado que su presencia en la sangre generan producción de ácido tisular y por lo tanto, mayor importancia clínica. No obstante, la

depuración de los tejidos de estos aniones no medibles es diferente a la del lactato y la captación se produce predominantemente a través del músculo esquelético y el tracto gastrointestinal.

Se ha podido estudiar distintas relaciones en pacientes críticamente enfermos que, dentro de las alteraciones del sodio y cloro, podrían indicarnos patrones en la etiología de la acidosis metabólica y de esta forma, determinar el pronóstico dentro de estas entidades.

En la acidosis metabólica, secundaria al exceso de cloro sanguíneo, se reduce la DIF pero es igual a la DIF efectiva debido a que no existe ácidos cuantificados en forma de aniones no medibles o lactato. En una acidosis metabólica asociada con la producción de ácido tisular, los aniones no medibles o el lactato pueden detectarse por la diferencia entre la DIF aparente y la DIF efectiva.

Distintos autores e investigadores, han podido estudiar la relación que existe entre la acidosis metabólica y las concentraciones de sodio-cloro en la sangre, permitiendo aumentar la aproximación diagnóstica de estos pacientes, y su pronóstico con respecto a puntos de cortes bien establecidos.

Durward y colaboradores, en diversos estudios, han podido definir el punto de corte de un índice cloro/sodio capaz de discriminar la etiología de la acidosis metabólica según el enfoque físico-químico de Stewart. (A. Durward et al., 2001).

El índice cloro/sodio sirve como un simple sustituto para cuantificar el papel de la hipercloremia en las alteraciones ácido-base. Según la teoría de Stewart, una relación cloro/sodio $>0,79$ tiene un efecto acidificante y una relación cloro/sodio $<0,75$ tiene un efecto alcalinizante en el plasma. En pacientes con acidosis metabólica, una elevación del índice cloro/sodio $>0,79$ indica que la causa de su trastorno es secundario a la hipercloremia y su magnitud es proporcional al índice. Por otro lado, un índice cloro/sodio $<0,75$ indica que la acidosis metabólica es secundaria a un delta de iones fuertes, probablemente asociado a aniones no medibles.(Andrew Durward & Murdoch, 2003).

Para mantener la electroneutralidad, otros aniones plasmáticos como el cloro y la albúmina pueden disminuir como mecanismo compensatorio si el sodio o el potasio permanecen constantes. En la práctica clínica, tanto el índice cloro/sodio y la albúmina aparecen bajos en presencia de ácidos tisulares.

Si existe un índice cloro/sodio entre 0,75 y 0,79 más acidosis metabólica, nos indica que existe un trastorno mixto, es decir hipercloremia más delta de iones fuertes. (Andrew Durward & Murdoch, 2003).

2.3. SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

Sepsis es la condición clínica de disfunción orgánica que pone en peligro la vida del paciente, es causada por una respuesta inflamatoria desregulada del huésped a la infección, conceptos que han evolucionado en el tiempo hasta el consenso de SEPSIS III en donde se define al proceso séptico como aquel proceso infeccioso documentado o sospechoso, más la alteración en dos puntos de novo en la escala SOFA dentro de las unidades de terapia intensiva, y choque séptico como el proceso séptico más la necesidad del uso de un vasopresor después de una reanimación hídrica adecuada para mantener tensiones arteriales medias alrededor de 65 mmhg y una elevación de lactato sérico mayor igual de 2 Mmol/L(Singer et al., 2016). Declarado desde el 2017 prioridad por la Asamblea Mundial de Salud como problema de salud pública mundial con tres ejes principales: prevención, diagnóstico y tratamiento(Singer et al., 2016). Aun con una alta incidencia en la última década 437 y 270 casos de sepsis y sepsis grave por 100 000 personas-año respectivamente y una mortalidad del 17% para sepsis, 26% para sepsis severa y 40% para choque séptico(Singer et al., 2016), (Reinhart et al., 2017).

Los mecanismos precisos de la lesión celular y la disfunción orgánica inducida por sepsis, no se comprenden completamente y continúan siendo un área activa de investigación científica. Terapias enfocadas en la resucitación temprana dirigida por objetivos han permitido en las dos últimas décadas disminuir la mortalidad, sin embargo, parecería ser que llegamos a una fase estacionaria. Análisis inmunohistoquímicos revelan que la muerte celular en la sepsis es

mínima(Singer et al., 2016); por lo que nuevas hipótesis se plantean donde la etiología parece ser muy amplia y probablemente paralela.

2.3.1. SEPSIS Y DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA.

La sepsis es una respuesta inmune desregulada del huésped a la infección, como resultado se produce daño celular, que puede llevar a disfunción multiorgánica poniendo en peligro la vida del pacienteⁱ. Los efectos de esta respuesta inmune inapropiada se caracterizan por un incremento en la respuesta inflamatoria y también por un estado de inmunosupresión(Reinhart et al., 2017), causando alteraciones macro circulatorias, micro circulatorias (endoteliales glicocálix), disfunción celular, incluyendo alteraciones mitocondriales, modificaciones del mecanismo de muerte celular (apoptosis, pyroptosis, netosis), así como, del rol de la microbiota intestinal. Además en modelos experimentales de acidosis hiperclorémica se ha documentado que el HCL influye en los niveles de TNF-a mejorando la transcripción del gen TNF-a(Reinhart et al., 2017), (Fleischmann et al., 2016).

Algunos de los mecanismos de disfunción multiorgánica en sepsis son similares para todos los órganos, e incluyen una combinación de alteraciones hemodinámicas y celulares, resultado del efecto de varios mediadores inflamatorios, en resumen, la fisiopatología de la sepsis como disfunción multiorgánica incluyen:

El proceso inicial de cualquier infección comprende la detección de los microorganismos y sus toxinas mediante la localización de sus componentes como los peptidoglicanos y lipopolisacáridos que se encuentran en la pared bacteriana de Gram positivos y Gram negativos, conocidos como PAMPs), reconocidos por las células de la inmunidad innata mediante los PRR como el TLR-4 LBP MD2, para su posterior eliminación y/o procesamiento mediante la activación de varios receptores de señalización intracelular como la quinasa asociada a receptor IL-1(IRAK) y el receptor asociado al factor de necrosis tumoral (TRAF), que conducen a la activación de vías intracelulares como (MAP3K, JNK y ERK) y el factor nuclear kappa beta (NFk-B), desencadenando la transcripción de varios genes para la producción de varias citoquinas proinflamatorias (TNF-a, IL-1, IL-2 IL-6, IL-12, IL-15) y antiinflamatorias (IL-1RA, IL-4, IL-10, TGF-1) responsables de la respuesta inmune temprana(Reinhart et al., 2017), con el objetivo de lograr la homeostasis corporal eliminando el microorganismo invasor, sin embargo esta respuesta inflamatoria puede volverse desregulada y a su vez generar DAMPs como el ADNmt, Glicosaminoglicanos, Heparanasa-1 los cuales pueden amplificar la respuesta inflamatoria al ser reconocidos por los PRR(Reinhart et al., 2017), generando excesivo daño tisular y celular alterando el metabolismo normal del oxígeno, vital para la vida celular pudiendo progresar a sepsis es decir disfunción orgánica.

Los procesos fisiopatológicos que conllevan al metabolismo anormal del oxígeno y falla orgánica son:

Disfunción circulatoria. - el paciente con sepsis genera disfunción circulatoria, causando un metabolismo anormal del oxígeno que se lo puede identificar por la producción de lactato > de 2 mmol/L flujo dependiente, ocasionado por una hipovolemia relativa secundaria al edema y pérdida del tono vascular asociado principalmente al estrés oxidativo, así como, depresión miocárdica por la toxicidad de los mediadores, que clínicamente se ven reflejadas en hipotensión arterial. Las anomalías macrocirculatorias son fáciles de identificar, pero las alteraciones microcirculatorias causantes de shunt (aumento del diámetro de difusión del oxígeno) a nivel celular como disminución en la densidad capilar y un aumento en la heterogeneidad de la perfusión, pueden ser valoradas utilizando técnicas especiales, como la microscopia electrónica de campo oscuro y polarización ortogonal (por ejemplo, en el área sublingual) en tiempo real. Los mecanismos causantes de esta disfunción pueden ser vasodilatación, microtrombosis y edema.(Opal & van der Poll, 2015).

Disfunción endotelial. – el endotelio tiene un rol importante en el tono vascular y el flujo sanguíneo, sus alteraciones son frecuentes en el paciente séptico e incluyen interrupción de las conexiones célula a célula mediante la degradación de las uniones adherentes, cadherina endotelial vascular y uniones estrechas que comprende principalmente caludinas y ocludinas generando edema, y perfusión microvascular reducida. Otras moléculas que están involucradas en la disrupción endotelial son VEGF, Angiopoyetina 1(Opal & van der Poll, 2015). El glicocálix endotelial es una lámina que recubre el endotelio, su degradación por sepsis puede generar DAMPs perpetuando e incrementando la respuesta inflamatoria y la fuga

de líquidos llevando al edema y alteración del metabolismo del oxígeno(Chelazzi et al., 2015).

Disfunción celular. - la disfunción celular en sepsis es una línea de investigación científica en las dos últimas décadas, estudios han proporcionado información importante sobre disfunción celular en sepsis como alteraciones en las vías de muerte celular, procesos de reciclaje intracelular (autofagia), disfunción mitocondrial (mitofagia y biogénesis) y estrés oxidativo intracelular.

Disfunción mitocondrial.- la mitocondria es un orgánulo clave para múltiples procesos esenciales incluyendo la producción de ATP, homeostasis del calcio intracelular, producción de especies reactivas de oxígeno, nitrógeno y algunas hormonas(Singer, 2014), así como en la activación de la apoptosis cuando hay permeabilización de la membrana mitocondrial(Czabotar et al., 2014), de ahí que cada vez es reconocido por ser fundamental en la fisiopatología de la sepsis, durante esta patología varias funciones mitocondriales se ven afectadas como carencia del ATP producto de la disminución de la fosforilación oxidativa, incremento en los niveles de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno(Arulkumaran et al., 2016). Además, las mitocondrias dañadas pueden liberar potentes DAMPS (ADNmt) que pueden perpetuar e incrementar la respuesta inflamatoria(Ma et al., 2018). Una probable hipótesis de las alteraciones mitocondriales tempranas en sepsis, es que se den como un mecanismo de adaptación para proteger a las células mediante la disminución de producción de sustancias nocivas, adaptación dependiente de un equilibrio entre la mitofagia (eliminación de mitocondrias dañadas) y biogénesis (producción de mitocondrias saludables).

2.3.2. HIPERCLOREMIA EN SEPSIS

La producción de óxido nítrico a través de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en procesos inflamatorios como la sepsis está bien documentado, Pedoto y col informaron la correlación entre de acidosis hiperclorémica con mayor actividad de la iNOS junto con mayor lesión a nivel pulmonar e intestinal a nivel experimental en roedores(Filis et al., 2018). Así como Bellocq y col. Sugieren que la disminución del pH de 7.4 a 7.0 amplifica la producción de NF- κ B dependiente de la vía iNOS(Bellocq et al., 1998). Kellum y col. In vitro informaron la correlación entre citoquinas inflamatorias IL-6 y IL-10 en modelos de acidosis perdiendo esta correlación positiva en ph extremos (pH 6.5) como en el caso anterior mencionado, sin embargo en modelos experimentales en murinos la infusión de HCL induce la producción de sustancia antiinflamatorias (IL-10) así como pro inflamatorias (IL-6), Los resultados anteriores ilustran las principales diferencias entre modelos ex vivo e in vivo [26] debido a una cantidad de otros parámetros desencadenados por la acidemia(John A. Kellum et al., 2006).

En conclusión, parece que la acidificación hiperclorémica tiene un efecto proinflamatorio principal basado en la liberación de ON, así como de IL-6 a IL-10 y NF- κ B esto visto en estudios ex vivo. La secreción reducida de TNF- α y actividad NF- κ B en acidosis severa sugieren que no todas las vías proinflamatorias se conservan en los extremos de la homeostasis ácido-base. En contraste, la acidosis láctica parece exhibir una acción antiinflamatorio disminuyendo la expresión de citoquinas y NF- κ B.

2.3.3. HIPERCLOREMIA Y HEMODINAMIA.

Los mecanismo fisiopatológicos que asocian acidosis severa en sepsis e inestabilidad hemodinámica son varios (disminución de la contractibilidad ventricular izquierda, disfunción diastólica, falla ventricular derecha, predisposición a arritmias, vasodilatación arterial, respuesta parcial a catecolaminas, alteración en la entrega de oxígeno a nivel celular)(Velissaris et al., 2015). Kellum y col. Demostraron en modelo murinos que la acidosis Hipercloremia disminuye la presión arterial media(John A. Kellum et al., 2004).

2.3.4. HIPERCLOREMIA Y MORTALIDAD EN EL PACIENTE SÉPTICO.

Hace menos de una década fue reportado por primera vez el impacto de la Hipercloremia en el paciente séptico(Noritomi et al., 2009), sin embargo en otro estudio se informó que los niveles de cl al ingreso a UCI no se correlacionan con mortalidad hospitalaria, sin embargo a las 72 horas si hubo esta asociación en otro estudio. Rochweg y col realizaron un metaanálisis del efecto de resucitación de diferentes fluidos (cristaloides vs coloides), una tendencia hacia la supervivencia se evidencio en paciente resucitados con soluciones equilibradas en comparación con soluciones salinas(Bram Rochweg et al., 2014). Shaw y sus colegas realizaron un estudio retrospectivo de cohorte donde demostraron una asociación entre niveles más bajos de Cl y menor mortalidad en hospitalizados pacientes con SIRS; esta observación fue independiente del volumen total de líquido administrado y permaneció significativo después del ajuste por gravedad de la enfermedad(Shaw et al., 2014).

Raghunathan et al(2014) Confirmó la observación anterior en pacientes sépticos que recibieron mayores proporciones de cristaloides equilibrados. El ensayo aleatorizado SMART demostró mayor mortalidad hospitalaria estadísticamente significativa a los 30 días en pacientes sépticos tratados con solución salina en comparación con los tratados con cristaloides equilibrados (Semler et al., 2018).

La solución salina al 0.9% es la solución cristaloides más utilizada a nivel mundial(Suetrong et al., 2016), a pesar de las dudas sobre los efectos fisiológicos estas observaciones llevaron a la producción de las primeras soluciones tamponadas. El drástico cambio en la fisiopatología de la acidosis metabólica en la sepsis dentro de las 8 horas de reanimación temprana con líquidos isotónico de forma agresiva generando acidosis debido a aniones no medidos hasta acidosis hiperclorémicaes un efecto que muchos médicos no son conscientes de esta condición común entre pacientes de UCI(Klemz et al., 2008),esto de alguna forma va modificándose en la práctica clínica de intensivistas, que favorecen el uso de cristaloides tamponados sobre solución salina según el estudio FENICE(Cecconi et al., 2015).Las últimas pautas de la campaña de supervivencia de sepsis no recomiendan cristaloides equilibrados sobre solución salina; sin embargo, se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de cloruro para evitar la hipercloremia(Rhodes et al., 2017).

Plantearse preocupaciones sobre la acidosis metabólica iatrogénica en pacientes críticos están totalmente justificadas, debido a la insuficiencia respiratoria compensatoria y el agotamiento anticipado de las reservas de buffer(J A Kellum et al., 1998). Cabe señalar que de los estudios

mencionados, no se puede determinar con seguridad si los eventos adversos observados en el caso de hipercloremia se deben a niveles elevados de Cl^- o acidosis per se.

El efecto beneficioso de los cristaloides equilibrados es compatible por los probables efectos nocivos de la solución salina en MAP, hemodinámica renal y tracto gastrointestinal, particularmente en el contexto de la sepsis con hipo perfusión sistémica, y por último, por las mayores tasas de mortalidad de pacientes que reciben solución salina(B Rochweg et al., 2015).

2.4. SEPSIS Y PREDICTORES DE MORTALIDAD.

2.4.1. CHOQUE CIRCULATORIO

La ESCIM en el 2014 define choque como la condición que pone en peligro la vida del paciente debido a una falla circulatoria asociada con inadecuada utilización de oxígeno por las células(Cecconi et al., 2014). Que pudiese resultar de uno o la combinación de cuatro mecanismos; el primero disminución del retorno venoso debido a la pérdida de volumen circulatorio, el segundo falla en la función de bomba que ejerce el corazón, el tercero es por obstrucción a la salida de flujo circulatorio y el cuarto mecanismo es la pérdida del tono vascular que ocasiona la mala redistribución del flujo vascular(J.-L. Vincent & De Backer, 2013). Por la tanto decimos que choque es un estado clínico agudo en el cual la circulación no puede entregar suficiente oxígeno para satisfacer las demandas de los tejidos, lo que resulta en disfunción celular. El resultado es la disoxia celular, es decir, la pérdida de la independencia

fisiológica entre el suministro de oxígeno y consumo de oxígeno (Figura 3). El biomarcador que resuma este complejo proceso sería el ideal, sin embargo aún no existe. Su fuerte asociación con objetivos en el paciente crítico con disfunción circulatoria hacen que esta fuerza de tarea tome como marcador de hipoxia tisular los aumentos de niveles de lactato.

2.4.2. METABOLISMO Y ACLARAMIENTO DEL LACTATO

Porque el lactato no es el biomarcador equivalente a la troponina en el infarto agudo de miocardio, para entender esto remitimos al lector a los capítulos iniciales de nuestro libro donde se aborda estas incógnitas de forma profunda y clara, sin embargo podemos decir que el lactato probablemente no es un marcador de lesión o disfunción celular, más bien es un fuelle del metabolismo anaerobio, sin negar que su acumulación y su medición en el tiempo se vuelve de momento la variable más fuerte relacionado con objetivos en el paciente crítico.

2.4.3. HIPOPERFUSIÓN TISULAR Y LACTATO

El suministro de oxígeno a nivel celular (DO_2) está determinado por los niveles de hemoglobina, saturación de oxígeno arterial y el gasto cardiaco. En condiciones experimentales y clínicas la disminución de cualquiera de estos componentes darán origen a un consumo reducido de oxígeno cuando alcance un valor crítico (Bakker & Vincent, 1991), (Bakker, 2003). Este estado de suministro y consumo de oxígeno es un sello distintivo de la hipoxia tisular y reducciones adicionales en el suministro de oxígeno aumentaría los niveles

de lactato, revertir estos trastornos en patrones de disfunción circulatoria sin mayor afectación microcirculatoria, celular, mitocondrial probablemente revierte la hipoxia tisular(H. Zhang et al., 1993), sin embargo en procesos sépticos su mecanismo es más complejo. Friedman y colaboradores demostraron que la dependencia del suministro de oxígeno estaba presente en la fase temprana del choque séptico, y no así en su fase posterior(Friedman et al., 1998).

Por lo tanto, especialmente en condiciones de shock séptico, el uso exclusivo de niveles aumentados de lactato para determinar la presencia de hipoxia tisular, después del período inicial de reanimación, es limitada(Hernandez et al., 2014). El uso de parámetros adicionales de perfusión tisular se ha propuesto para un mejor diagnóstico(Ospina-Tascón et al., 2016).

Para Jan Bakker invariablemente en condiciones tanto experimentales como clínicas la hipoxia tisular se caracteriza por un aumento agudo en los niveles de lactato(Cain, 1965). Fenómeno que se replica en el paciente crítico,(Bakker & Vincent, 1991) y considerando que el aumento de los niveles de lactato está relacionado con la presencia y la gravedad de la disfunción orgánica,(Jansen et al., 2009)los aumentos de lactato están vistos como un sello distintivo de disfunción circulatoria y daño tisular.

2.4.4. LACTATO EN SEPSIS

El ácido láctico fue descubierto y descrito por primera vez en la leche agria por el químico sueco Karl Wilhelm Scheele en 1780, contemporáneamente Araki y Zillessen encontraron que si interrumpían el suministro de oxígeno a los músculos de mamíferos y aves, el ácido láctico

se forma de novo e incrementa sus niveles, esta fue la primera demostración de la relación entre la hipoxia tisular y la formación de lactato.

Fue el médico, químico, geólogo, Alemán Johann Joseph Scherer(Kompanje et al., 2007), el que primero demostró la presencia de Ácido láctico en sangre humana post mortem en condiciones patológicas en 1843, y Carl Folgarczny en 1858 obtuvo ácido láctico en la sangre de un paciente vivo con leucemia.

El uso de lactato como herramienta pronostica fue sugerido por primera vez por Broder y Weil(Broder & Weil, 1964), estudiaron el incremento de lactato en una serie en 56 pacientes con signos clínicos de fracaso circulatorio, las mediciones se realizaron aproximadamente cada 8 horas desde la admisión de los pacientes hasta la recuperación o la muerte; Sólo pacientes quienes sobrevivieron 4 horas o más se incluyeron, los pacientes fueron observados durante un período medio de 36 horas de manera continua y hasta 5 días de manera esporádica.

La distribución de etiologías de falla circulatoria lo hicieron de la siguiente manera 17 pacientes; 9 septicemia ; 7 insuficiencia cardiaca ; 4 disfunción neural y deficiencias endocrinas ; 2 obstrucción vascular; 9 mixtas; y sin clasificar 8. Demostrando que aquellos pacientes que tenían un lactato menor de 2 mmol/L tenían una supervivencia de hasta el 63% y aquellos con mas de 4 mmol/L se redujo hasta un 11 %.

El valor predictivo de la medición inicial de lactato ha sido investigado en diversas poblaciones, pacientes sépticos(Howell et al., 2007), (Trzeciak et al., 2007); alto riesgo quirúrgico(Meregalli et al., 2004), pacientes críticos en general en UCI, en todos los estudios el valor inicial es un aceptable predictor de mortalidad en el paciente crítico con curvas de

ROC que varían de moderado a excelente, (Smith et al., 2001) ($<0,75$ o $> 0,75$ respectivamente), sin quedarse en el análisis general de una medida, cabe destacar que claramente demuestra asociación directa con mortalidad, aun sin afectación de la macrodinamia en el paciente séptico (choque oculto) como lo demuestra el trabajo de Michael D. Howell, et al; además una relación estrecha con la gravedad del paciente, un incremento de 0,62 puntos SOFA por cada 1 mmol/L de incremento de lactato como lo muestra el estudio de Jansen et al.

Por lo que la medición inicial de lactato podría reflejar un “signo de alarma” que exige un abordaje rápido y efectivo ante un paciente en el contexto de fallo circulatorio.

El aclaramiento de lactato, aunque tal vez confuso el termino como menciona Jan Bakker, porque hace mención más bien a un proceso que involucra integridad en el metabolismo del lactato, recomienda deberíamos utilizarlo como una disminución de lactato en cortes de tiempo.

Los cortes de tiempo utilizados para predecir mortalidad son diferentes para cada estudio y patología (6,12,24 horas), así como el porcentaje de disminución (10, 20, 50 %), aun teniendo en cuenta el amplio margen de variables que intervienen en el origen de la hiperlactacidemia flujo dependiente o flujo independiente que se lo analiza a profundidad en el capítulo respectivo, la disminución de lactato en sobrevivientes a paro cardiaco se asocia con menor mortalidad hospitalaria(Donnino et al., 2007); en pacientes sépticos una disminución del lactato de 10%, a las seis horas se asocia también con menor mortalidad(Arnold et al., 2009).

Y más aún Jean-Louis Vincent, et al, en una reciente revisión sistemática con un total de 96 estudios: catorce en poblaciones de la UCI, cinco en poblaciones quirúrgicas, cinco en pacientes post cirugía cardíaca, catorce en pacientes con traumatismos, treinta y nueve en pacientes con sepsis, cuatro en pacientes con choque cardiogénico, ocho en pacientes después de un paro cardíaco, tres en pacientes con insuficiencia respiratoria y cuatro en otros.

Concluyen que una disminución de los niveles de lactato en un corte de tiempo (6, 12, 24 horas) se asoció consistentemente con menores tasas de mortalidad en todos los subgrupos de pacientes, los cambios son lentos probablemente mediciones cada 1-2 horas son suficientes en la mayoría de condiciones agudas.(J. L. Vincent et al., 2016).

Previamente en el meta análisis y revisión sistemática realizada por Zhongheng Zhang, MM; Xiao Xu, MB, concluyeron también que la disminución de lactato en una corte de tiempo es un buen predictor de menor mortalidad en pacientes en general de terapia intensiva con una sensibilidad y especificidad de 0.83 (95% CI, 0.67–0.92) y 0.67 (95% CI, 0.59–0.75) respectivamente. (Zhongheng Zhang & Xu, 2014).

- Disminución de aproximadamente 11% en la probabilidad de mortalidad en pacientes sépticos por cada aumento del 10% en la disminución de lactato en un corte de seis horas.
- Falta de disminución de lactato es un fuerte predictor independiente de mortalidad (odds ratio, 4,9; IC del 95%, 1,5 y 15,9).

La meta óptima para guiar la resucitación aún está en debate; En la campaña sobrevivida a la sepsis 2016 recomiendan guiar la resucitación hacia normalizar el lactato en pacientes con hiperlactacidemia como marcador de hipo perfusión, hay varios trabajos que han comparado la disminución de lactato como guía de manejo terapéutico y su impacto en mortalidad en pacientes con sepsis (Jansen et al., 2010),(Jones et al., 2010), sin analizados de forma aislada no han podido evidenciar un beneficio. Sin embargo, Jan Bakker realiza un metaanálisis(Gu et al., 2015), con cuatro RCT(547 pacientes) y, un ensayo con análisis secuencial (TSA) encontrando disminución de la mortalidad al guiar la terapia de resucitación temprana con lactato (RR 0.65, 95 % CI 0.49–0.85, $p = 0.002$, $I^2 = 0\%$), sin embargo, los investigadores mencionaron que este resultado debe ser tomado con precaución para la aplicación en protocolos clínicos, ya que la muestra calculada por TSA es de 1586 pacientes. Cuatro años después Aimin Wang en una revisión sistemática y metaanálisis de estudios clínicos randomizados con TSA demostraron en comparación ScvO₂ que el aclaramiento de lactato como guía terapéutica se asocia con disminución en la mortalidad hospitalaria ([RR] 0.68, 95% [CI] 0.56 to 0.82), estancia corta en UCI ([MD]1.64 days, 95% CI_3.23 to_0.05), disminución del tiempo de ventilación mecánica (MD _10.22hours, 95% CI _15.94 to _4.5), y menor Score APACHE-II (MD _4.47, 95% CI _7.25 to _1.69). Una vez analizado con TSA se evidencio que al añadir el sexto estudio supera el valor Z, concluyendo que no se necesitan más estudios experimentales confirmando las conclusiones ya mencionadas.

CAPITULO III: METODOGLOGIA

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿En pacientes adultos hospitalizados por sepsis en unidades de cuidados intensivos la diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio serán predictores de mortalidad durante su estancia hospitalaria en medicina crítica?

3.1. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Establecer a la diferencia sodio-cloro e índice cloro-sodio como determinantes de severidad y mortalidad en pacientes sépticos ingresados en unidades de cuidados intensivos mediante la medición seriada en tres periodos.

Objetivos específicos:

- Describir a los pacientes sépticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos de las unidades de Medicina Critica de los hospitales (Pablo Arturo Suarez, Enrique Garcés y Docente Calderón)
- Asociar la hipercloremia con mortalidad en el paciente séptico ingresado en unidades de cuidados intensivos mediante la medición seriada en tres periodos.
- Comparar el rendimiento pronóstico de la diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio con relación al lactato en el paciente séptico ingresado en unidades de cuidados intensivos mediante la medición seriada en tres periodos.

3.2. HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS DE ESTUDIO (H1)

La diferencia sodio-cloro e índice cloro-sodio son determinantes de severidad y mortalidad en pacientes sépticos ingresados en tres unidades de cuidados intensivos.

HIPÓTESIS NULA (H0)

La diferencia sodio-cloro e índice cloro-sodio no son determinantes de severidad y mortalidad en pacientes sépticos ingresados en tres unidades de cuidados intensivos.

3.2.1. Muestra

La muestra se calculó en base a una población infinita con un error alfa de 0.05, para tener un nivel de confianza del 95% y un error beta de 0.2 para un poder de 80%, se calculará dos colas, basado en ello requerimos un N de 132 pacientes, muestra que ha sido calculada mediante el programa GRANMO para detectar un riesgo relativo mínimo de 1.5 si la tasa de enfermos en el grupo de no expuestos es del 0.5. Pacientes deberán cumplir estrictamente los criterios de inclusión para ser admitidos en el estudio. Sera multicéntrico, en tres centros hospitalarios que son: Hospital Pablo Arturo Suarez, Hospital Enrique Garcés y Hospital Docente Calderón.

3.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes hombres y mujeres que ingresan a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis según el último consenso SEPSIS III.

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes en los cuales se mide sodio y cloro a la hora cero de ingreso y a las 24 y 48 horas posteriores; además de las variables necesarias para el cálculo del SOFA.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que carezcan de información completa.

Pacientes que fallecen hasta 48 horas posteriores al ingreso a terapia intensiva.

Pacientes con enfermedades terminales

Mujeres embarazadas.

3.2.3. Tipo de estudio:

Estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, longitudinal, analítico.

3.2.4. Recolección de datos

Una vez obtenidos los respectivos permisos tanto del Hospital como de la Universidad, se procedió a recolectar información de los pacientes sépticos ingresados a las unidades de terapia intensiva de los hospitales (Pablo Arturo Suarez, Enrique Garcés y Docente Calderón, se recolecto los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los pacientes tanto de la historia clínica respectiva, así como de los datos registrados en las bitácoras de los pacientes

desde su fecha de ingreso, y durante toda su permanencia en las unidades de terapia intensiva de los respectivos hospitales, los mismos que se anotaron en la matriz de datos (Anexo 1). Posteriormente se colocó en una base de datos en formato Excel, base de datos transcrita al programa SPSS para su posterior análisis estadístico.

3.2.5. Plan de análisis de datos:

ANÁLISIS UNIVARIADO:

Las variables categóricas cualitativas se expresarán con frecuencia y porcentajes mientras que las variables cuantitativas serán expresadas con media, desviación estándar, rangos e intervalos de confianza, y realizaremos contraste de hipótesis para determinar significación estadística con un error alfa e 0.05 por ciento y un error beta de 95 por ciento.

ANÁLISIS BIVARIADO:

Utilizaremos pruebas de contraste de hipótesis, Chi cuadrado para variables categóricas y T de student para variables cuantitativas con significancia establecida con una $p < 0.05$

ANÁLISIS MULTIVARIADO:

Para el análisis predictivo multivariado realizaremos una regresión logística binomial y curvas de ROC para determinar área bajo la curva con las variables estadísticamente significativas.

ASPECTOS BIOÉTICOS:

Esta investigación no involucra ningún tipo de intervención experimental con los pacientes del estudio, de manera que no implica ningún riesgo para estos o los investigadores. Informando que partiremos de datos secundarios tomados de las químicas sanguíneas y bitácora de los pacientes por lo que no necesitaremos consentimiento informado, se seguirán los protocolos de la OMS y Helsinki sobre confidencialidad y uso de la información.

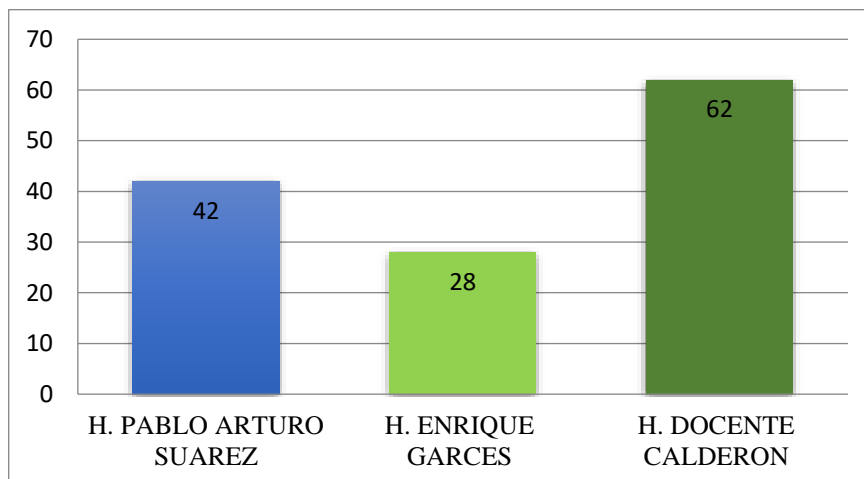
CAPITULO IV: RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.1.1. Datos demográficos.

La población de estudio incluyó 132 pacientes adultos ingresados a UCI, bajo el diagnóstico de sepsis según el consenso de SEPSIS III, de los cuales 62 pertenecían al “Hospital Docente Calderón” 42 pacientes al Hospital Pablo Arturo Suarez” y 28 pacientes al “Hospital Enrique Garcés”. La edad media se ubicó en 57.13 años. La mayoría de los pacientes con una pequeña diferencia correspondieron al sexo masculino, con un 50,89% (y femenino de 49,11%). (Figura 1)

Figura 1. Frecuencia de pacientes con diagnóstico de sepsis hospitalizados en cuidados intensivos en tres hospitales de Quito durante el periodo enero a julio del 2020.



Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración autores.

4.1.2. Características clínicas

La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus 26,79%, seguido de hipertensión arterial 16,96%, enfermedad renal crónica 8,04% (Tabla 1).

En cuanto al lugar de infección se observó con mayor frecuencia a nivel pulmonar 34,55%, seguido de abdominal 29,09%, urinario 20,91%, partes blandas 10%, biliar 2,73% e igual valor para neurológico.

Tabla 1.

Características demográficas de los pacientes.

Características de pacientes	(n = 132)
Edad, años, [media (DE)]	57
Género [n, (%)]	
Masculino	57 (50,89)
Femenino	55 (49,11)
IMC [media (DE)]	25,89
Comorbilidades [n, (%)]	
Diabetes mellitus	30 (26,79)
Hipertensión arterial	19 (16,6)
Enfermedad renal crónica	9 (8,04)

Nota: datos presentados como media \pm DE (desviación estándar) o n (%).

Fuente: base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés. Elaboración autores.

4.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

Dentro de los pacientes con sepsis a su egreso de terapia intensiva se encontró que la mortalidad por sexo presento diferencias estadísticamente significativas con mayor supervivencia en el sexo femenino (Tabla 2). En cuanto al sitio de infección se observó que las enfermedades de origen pulmonar causaron mayor mortalidad en el grupo de pacientes con diagnóstico de sepsis a diferencias de otros sitios de infección en los cuales no se observó diferencias significativas. (Tabla 2)

Los pacientes que fallecieron tuvieron una escala de SOFA promedio de 13,25 versus los sobrevivientes de 7,67 encontrando diferencias estadísticamente significativas en estos dos grupos. (Tabla 2)

Se observó mayor mortalidad en aquellos pacientes con diagnóstico de choque séptico durante su estancia hospitalaria, siendo las proporciones de no sobreviviente de 28,33% en pacientes con choque séptico vs 7,69% en pacientes sin choque séptico. (Tabla 2)

Tabla 2. Relación de las características clínicas de los pacientes con sepsis por condición de egreso.

Características clínicas	Total	Condición de egreso		p-valor
		No sobreviviente	Sobreviviente	
Edad (media (DE)) ^{1/} años	57,13 (18,8)	64,52 (15,1)	55,43 (19,23)	0,058
Sexo (n (%)) ^{2/}				
Femenino	55 (49,11)	6 (10,91)	49 (89,09)	0,037**
Masculino	57 (50,89)	15 (26,32)	42 (73,68)	
Comorbilidades (n (%)) ^{2/}				
HTA	19 (16,96)	4 (21,02)	15 (78,95)	0,753
DM	30 (26,79)	5 (16,67)	25 (83,33)	0,733
ERC	9 (8,04)	2 (22,22)	7 (77,78)	0,675
Lugar de infección (n (%)) ^{2/}				
Pulmonar	38 (34,55)	9 (23,68)	29 (76,32)	0,010**
Abdominal	32 (29,09)	9 (28,13)	23 (71,88)	
Urinario	23 (20,91)	0 (0,00)	23 (100,00)	
Partes blandos	11 (10,00)	0 (0,00)	11 (100,00)	
Biliar	3 (2,73)	2 (66,67)	1 (33,33)	
Neurológico	3 (2,73)	1 (33,33)	2 (66,67)	
IMC (media (DE)) ^{3/} kg/cm	25,89 (5,02)	26,01 (4,87)	25,86 (5,07)	0,902
SOFA (media (DE)) ^{1/}	8,75 (4,28)	13,43 (2,98)	7,67 (3,79)	0,000*
Terapia de reemplazo renal (n (%)) ^{2/}	5 (4,46)	2 (40,00)	3 (60,00)	0,235
Injuria renal aguda (n (%)) ^{2/}	63 (56,25)	14 (22,22)	49 (77,78)	0,286
Choque séptico (n (%)) ^{2/}				
Sí	60 (53,57)	17 (28,33)	43 (71,67)	0,005**
No	52 (46,43)	4 (7,69)	48 (92,31)	

Nota: DE=Desviación Estándar; ERC=Enfermedad Renal Crónica; 1/ basada en la prueba Mann Whitney; 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher; 3/ basada en la prueba t de muestras independientes; * diferencias significativas en las medias, ** diferencias significativas en la proporción de mortalidad, significancia si p-valor <0,05

Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración autores.

Al relacionar los parámetros de laboratorio con la condición de egreso se observó lo siguiente:

El sodio, cloro, la diferencia sodio-cloro o el índice cloro/sodio no presentaron diferencias al comparar entre las condiciones de no sobrevivientes y sobrevivientes de los pacientes con sepsis (Tabla 3).

El nivel de lactato en sangre al ingreso tuvo relación con mayor mortalidad cuando se encontraron valores iguales o mayores a 4,76 mmol/l. Así mismo, un valor menor o igual de HCO₃ de 13,89 mmol/l, un déficit de base de -7,60 mmol/l y un pH menor o igual de 7,26 alcanzando diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

En relación con la función renal, encontramos que un valor de creatinina mayor a 3,36 mg/dl se asoció con mayor mortalidad en el grupo de pacientes con sepsis, alcanzando un valor estadísticamente significativo a las 72 horas de ingreso a terapia intensiva (Tabla 3).

La incidencia de hipercloremia fue de 69,64%, al comparar la mortalidad entre pacientes con o sin hipercloremia se observó diferencias significativas, siendo la proporción de no sobrevivientes 24,36% en pacientes con hipercloremia vs 5,88% en pacientes sin hipercloremia (Tabla 3).

Tabla 3. Relación de parámetros de laboratorio de los pacientes con sepsis por condición de egreso.

Parámetros de laboratorio	Total	Condición de egreso		p-valor
		No sobreviviente	Sobreviviente	
NA (media (DE)) ^{1/} mEq/L				
Ingreso	137,61 (5,93)	138,67 (8,68)	137,36 (5,13)	0,366
24 horas	138,96 (4,96)	140,67 (6,58)	138,56 (4,46)	0,176
48 horas	140,3 (5,26)	142,24 (6,39)	139,86 (4,89)	0,061
Cl (media (DE)) ^{1/} mEq/L				
Ingreso	106,15 (7,18)	108,05 (7,62)	105,71 (7,04)	0,180
24 horas	108,01 (6,09)	109,9 (5,79)	107,57 (6,1)	0,114
48 horas	108,92 (6,89)	111,24 (7,91)	108,38 (6,56)	0,087
Dif. NA-Cl (media (DE)) ^{1/} mEq/L				
Ingreso	31,4 (4,81)	29,67 (3,25)	31,8 (5,04)	0,067
24 horas	30,89 (4,5)	30,24 (2,51)	31,04 (4,84)	0,285
48 horas	31,2 (4,71)	30 (3,42)	31,47 (4,93)	0,112
Índice Cl/NA (media (DE)) ^{1/}				
Ingreso	0,771 (0,037)	0,779 (0,03)	0,769 (0,039)	0,270
24 horas	0,777 (0,032)	0,781 (0,02)	0,776 (0,034)	0,372
48 horas	0,776 (0,035)	0,782 (0,036)	0,775 (0,035)	0,417
Brecha aniónica ingreso (media (DE)) ^{1/}	15,28 (5,67)	16,73 (6,47)	14,94 (5,45)	0,195
Lactato (media (DE)) ^{2/} mmol/l	2,62 (2,17)	4,76 (3,71)	2,13 (1,19)	<0,005
pCO ₂ (media (DE)) ^{2/} mmHg	29,56 (9,94)	26,39 (6,89)	30,3 (10,41)	0,113
HCO ₃ ingreso (media (DE)) ^{2/} mmol/L	16,18 (4,78)	13,89 (4,41)	16,7 (4,72)	0,010*
Déficit de base (media (DE)) ^{1/} mmol/L	-8,37 (6,18)	-11,7 (6,01)	-7,6 (5,99)	0,006*
pH (media (DE)) ^{2/}	7,3 (0,09)	7,26 (0,08)	7,31 (0,09)	0,007*
Creatinina media (DE) ^{2/} mg/dl				
Ingreso	2,01 (1,53)	2,5 (1,44)	1,9 (1,54)	0,058
72 horas	1,75 (1,69)	3,36 (1,82)	1,38 (1,44)	<0,005
Hipercloremia (n (%)) ^{3/}				
Sí	78 (69,64)	19 (24,36)	59 (75,64)	0,021**
No	34 (30,36)	2 (5,88)	32 (94,12)	

Nota: DE=Desviación Estándar; ERC=Enfermedad Renal Crónica; 1/ basada en la prueba Mann Whitney; 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher; 3/ basada en la prueba t de muestras independientes; * diferencias significativas en las medias entre grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes; ** diferencias significativas en la proporción de no sobrevivientes, significancia si p-valor <0,05

Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración Autores.

Teniendo en cuenta que se pretende predecir la mortalidad en pacientes con sepsis se utilizó la curva ROC para determinar posibles puntos de corte.

La estimación puntual del área bajo la curva ROC para las mediciones diferencia sodio-cloro y el índice cloro/sodio al ingreso, 24 y 48 horas no fueron significativas, por tanto estas mediciones en pacientes con sepsis no fueron pronosticadoras de mortalidad. (Tabla N° 4, gráfico N° 2 y 3)

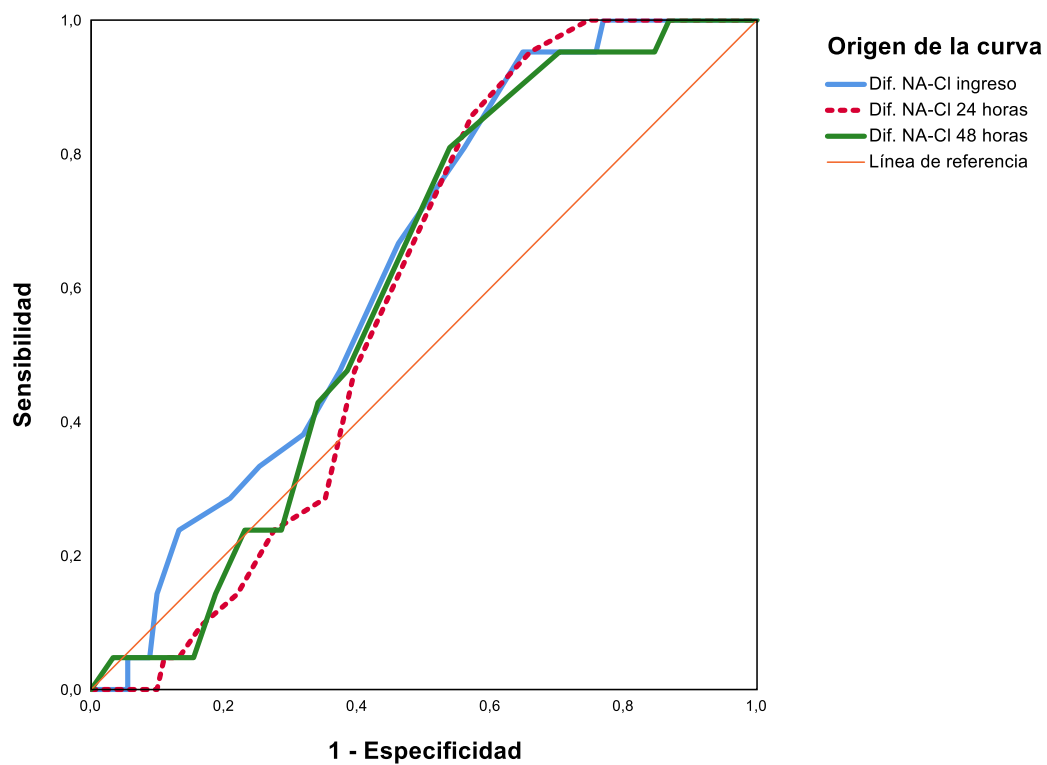
Tabla N° 4. Prueba para el área de la curva ROC para predecir mortalidad en pacientes con sepsis según mediciones.

Mediciones	Área	p-valor ^a	IC-95%	
			LI	LS
Dif. NA-Cl ingreso	0,637	0,052	0,525	0,748
Dif. NA-Cl 24 horas	0,593	0,186	0,488	0,698
Dif. NA-Cl 48 horas	0,603	0,143	0,492	0,714
Índice Cl/NA inicio	0,611	0,114	0,489	0,733
Índice Cl/NA 24 horas	0,590	0,201	0,477	0,702
Índice Cl/NA 48 horas	0,588	0,208	0,458	0,719

a: Hipótesis nula: área verdadera = 0,5; *significancia estadística $H_0 \neq 0,05$

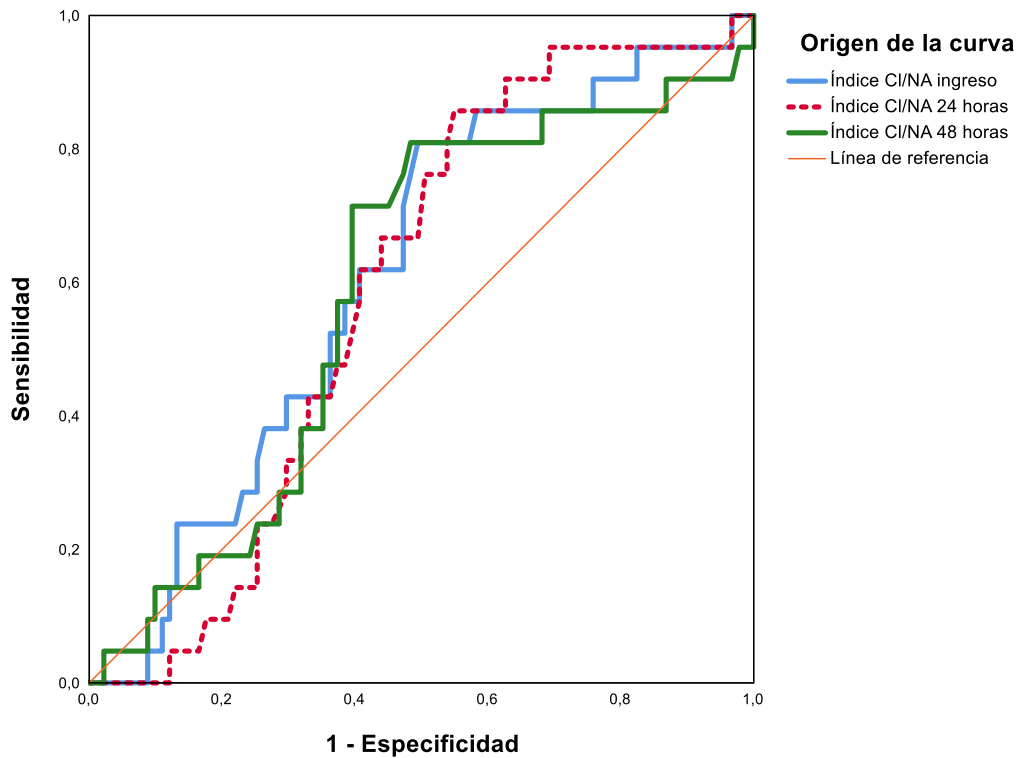
Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales
Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración:
Autores.

Figura 2. Curva ROC para predecir mortalidad en pacientes con sepsis según las mediciones de la diferencia sodio-cloro.



Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, **Elaboración:** Autores.

Figura 3. Curva ROC para predecir mortalidad en pacientes con sepsis según las mediciones del índice cloro/sodio.



Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración: Autores.

Pacientes con choque séptico.

De los pacientes con diagnóstico de choque séptico, aquellos que fallecieron obtuvieron un puntaje de SOFA mayor, dando un promedio de 13, a diferencia de los pacientes sobrevivientes quienes obtuvieron un puntaje alrededor de 7, siendo este dato estadísticamente significativo. No hubieron diferencias entre la edad, sexo, índice de masa corporal o algún tipo de comorbilidades. Pacientes con injuria renal y en terapia de remplazo renal tampoco alcanzaron diferencia estadísticamente significativa respecto a supervivencia.

En la tabla 5 se resume las características clínicas de los pacientes con choque séptico y su condición de egreso.

Tabla 5. *Relación de las características clínicas de los pacientes con choque séptico por condición de egreso.*

Características clínicas	Total	Condición de egreso		p-valor
		No sobreviviente	Sobreviviente	
Edad (media (DE)) ^{1/} años	59,80 (19,21)	65,53 (16,49)	57,53 (19,9)	0,234
Sexo (n (%)) ^{2/}				
Femenino	27 (45,00)	5 (18,52)	22 (81,48)	0,127
Masculino	33 (55,00)	12 (36,36)	21 (63,64)	
Comorbilidades (n (%)) ^{2/}				
HTA	11 (18,33)	2 (18,18)	9 (81,82)	0,408
DM	14 (23,33)	4 (28,57)	10 (71,43)	1,000
ERC	5 (8,33)	2 (40,00)	3 (60,00)	0,616
Lugar de infección (n (%)) ^{2/}				
Pulmonar	23 (38,33)	7 (30,43)	16 (69,57)	0,090
Abdominal	19 (31,67)	7 (36,84)	12 (63,19)	
Urinario	7 (11,67)	0 (0,00)	7 (100,00)	
Partes blandos	6 (10,00)	0 (0,00)	6 (100,00)	
Biliar	3 (5,00)	2 (66,67)	1 (33,33)	
Otras	2 (3,33)	1 (50,00)	1 (50,00)	
IMC (media (DE)) ^{3/} kg/cm	25,37 (4,02)	25,24 (4,45)	25,42 (3,89)	0,877
SOFA (media (DE)) ^{1/}	9,42 (4,72)	13,35 (3,24)	7,86 (4,31)	<0,005
Terapia de reemplazo renal (n (%)) ^{2/}	2 (3,33)	1 (50,00)	1 (50,00)	0,490
Injuría renal aguda (n (%)) ^{2/}	37 (61,67)	10 (27,03)	27 (72,97)	0,776

Nota: DE=Desviación Estándar; ERC=Enfermedad Renal Crónica; 1/ basada en la prueba Mann Whitney; 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher; 3/ basada en la prueba t de muestras independientes; * diferencias significativas en las medias p-valor <0,05

Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración propia de los autores.

Al relacionar los parámetros de laboratorio de los pacientes con choque séptico con la condición de egreso se observó lo siguiente:

En la población no sobreviviente valores de cloro al ingreso mayor o igual a 108,59 mEq/L y a las 48 horas de 112,12 mEq/L alcanzaron significancia estadística en nuestro estudio. Además, una diferencia sodio-cloro al ingreso menor de 29,65 mEq/L se asoció con mayor mortalidad en los pacientes con diagnóstico de choque séptico, y valores superiores a 32 mEq/L demostraron relación con supervivencia (Tabla 6).

El índice cloro/sodio al ingreso y a las 24 horas en la población de pacientes con choque séptico tuvo un corte de 0,786 y 0,783 respectivamente, lo cual implica que las acidemias de etiología mixta fueron la causa principal de mortalidad en este grupo de pacientes (Tabla 6).

El nivel de lactato en sangre en el subgrupo de pacientes con choque séptico al ingreso tuvo relación con mayor mortalidad cuando se encontraron valores iguales o mayores a 5,61 mmol/l. Respecto a las concentraciones de HCO_3 en sangre valores mayores a 16,88 mmol/l se asociaron con menor mortalidad a diferencia de los que fallecieron quienes presentaron un corte menor de 13,68 mmol/L. Así mismo, un déficit de base de -7,39 mmol/l y un pH menor o igual de 7,26 se relacionó con peor desenlace (Tabla 6).

En relación con la función renal, encontramos que un valor de creatinina mayor a 2,86 mg/dl se asoció con mayor mortalidad en el grupo de pacientes con choque séptico, alcanzando un valor estadísticamente significativo a las 72 horas de ingreso a terapia intensiva (Tabla 6).

La incidencia de hipercloremia fue de 46,67%, al comparar la mortalidad entre pacientes con o sin hipercloremia se observó diferencias significativas con p-valor 0,004, siendo la

proporción de no sobrevivientes 46,43% en pacientes con hipercloremia vs 12,50% en pacientes sin hipercloremia (Tabla 6).

Tabla 6. *Relación de parámetros de laboratorio de los pacientes con choque séptico por condición de egreso.*

Parámetros de laboratorio	Total	Condición de egreso		p-valor
		No sobreviviente	Sobreviviente	
NA (media (DE)) ^{1/} mEq/L				
Ingreso	137,6 (6,72)	138,24 (9,11)	137,35 (5,61)	0,649
24 horas	139,62 (5,46)	140,82 (6,64)	139,14 (4,92)	0,712
48 horas	140,88 (5,82)	142,53 (6,91)	140,23 (5,27)	0,285
Cl (media (DE)) ^{1/} mEq/L				
Ingreso	105,57 (7,36)	108,59 (7,57)	104,37 (7)	0,044*
24 horas	108,03 (6,56)	110,29 (6,04)	107,14 (6,61)	0,094
48 horas	109,00 (6,95)	112,12 (7,64)	107,77 (6,34)	0,028*
Dif. NA-Cl (media (DE)) ^{1/} mEq/L				
Ingreso	32,03 (4,56)	29,65 (3,43)	32,98 (4,64)	0,010*
24 horas	31,58 (3,77)	30,53 (2,65)	32 (4,08)	0,175
48 horas	31,88 (4,75)	30,41 (4,5)	32,47 (4,77)	0,132
Índice Cl/NA (media (DE)) ^{1/}				
Ingreso	0,767 (0,033)	0,786 (0,02)	0,76 (0,034)	0,005*
24 horas	0,773 (0,028)	0,783 (0,018)	0,77 (0,03)	0,038*
48 horas	0,774 (0,033)	0,786 (0,032)	0,768 (0,033)	0,061
Brecha aniónica ingreso (media (DE)) ^{1/}	16,39 (5,89)	17,14 (6,6)	16,1 (5,64)	0,540
Lactato (media (DE)) ^{2/} mmol/l	3,79 (2,39)	5,61 (3,63)	3,07 (1,07)	0,011*
pCO ₂ (media (DE)) ^{2/} mmhg	28,99 (8,68)	25,48 (5,59)	30,38 (9,32)	0,038*
HCO ₃ ingreso (media (DE)) ^{2/} mmol/L	15,98 (4,15)	13,68 (3,92)	16,88 (3,92)	0,004*
Deficit de base (media (DE)) ^{1/} mmol/L	-8,67 (5,36)	-11,91 (4,99)	-7,39 (4,99)	0,002*
pH (media (DE)) ^{2/}	7,3 (0,08)	7,26 (0,08)	7,32 (0,08)	0,012*
Creatinina media (DE) ^{2/} mg/dl				
Ingreso	2,16 (1,45)	2,29 (1,49)	2,11 (1,45)	0,755
72 horas	1,91 (1,6)	2,87 (1,56)	1,53 (1,47)	0,001*
Hipercloremia (n (%)) ^{3/}				
Sí	28 (46,67)	13 (46,43)	15 (53,57)	0,004**
No	32 (53,33)	4 (12,50)	28 (87,50)	

Nota: DE=Desviación Estándar; ERC=Enfermedad Renal Crónica; 1/ basada en la prueba Mann Whitney; 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher; 3/ basada en la prueba t de muestras independientes; * diferencias significativas en las medias entre grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes; ** diferencias significativas en la proporción de no sobrevivientes, p-valor <0,05

Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración: Autores.

La estimación puntual del área bajo la curva ROC para las mediciones diferencia sodio-cloro al ingreso e índice cloro/sodio al ingreso, 24 y 48 horas presentaron significancia estadística p-valor<0,05, siendo las áreas 0,695, 0,736, 0,676 y 0,694 respectivamente, es decir, estas mediciones pronosticadoras de mortalidad en pacientes con choque séptico (Tabla N° 7, gráfico N° 4 y 5).

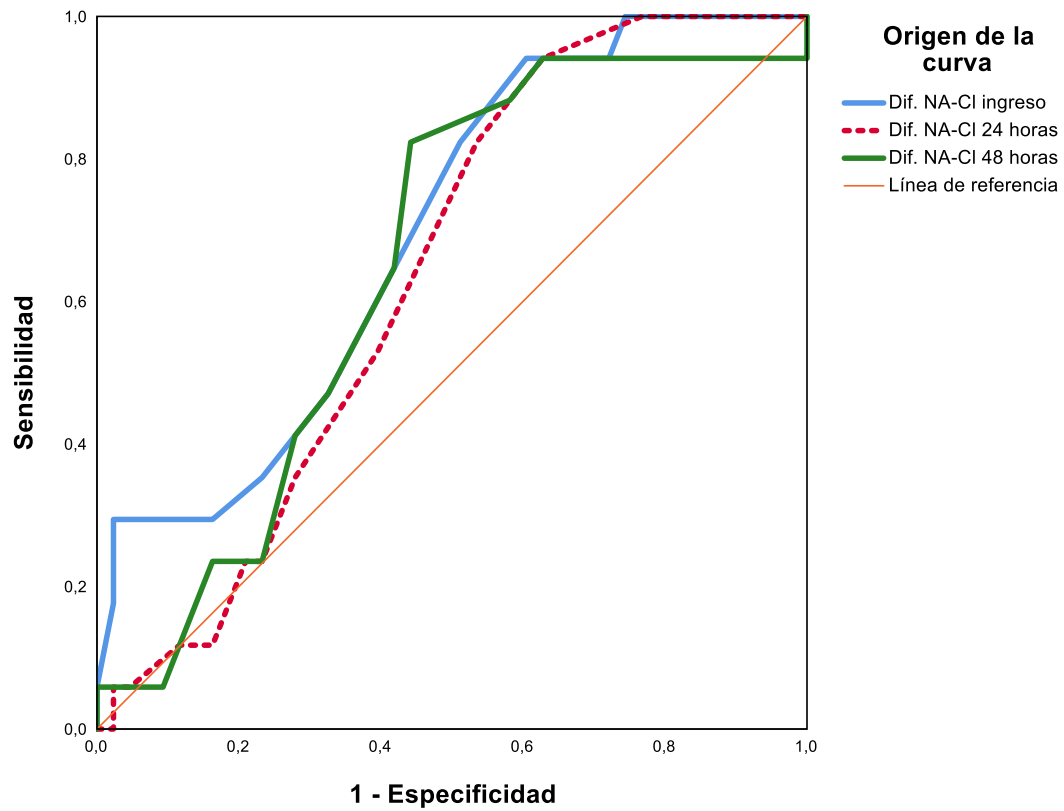
Tabla N° 7. Prueba para el área de la curva ROC para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico según mediciones.

Mediciones	Área	p-valor ^a	IC-95%	
			LI	LS
Dif. NA-Cl ingreso	0,695	0,019*	0,556	0,834
Dif. NA-Cl 24 horas	0,636	0,103	0,498	0,775
Dif. NA-Cl 48 horas	0,648	0,075	0,502	0,795
Índice Cl/NA inicio	0,736	0,005*	0,608	0,864
Índice Cl/NA 24 horas	0,676	0,034*	0,544	0,809
Índice Cl/NA 48 horas	0,694	0,020*	0,551	0,838

a: Hipótesis nula: área verdadera = 0,5; *significancia estadística $H_0 \neq 0,05$

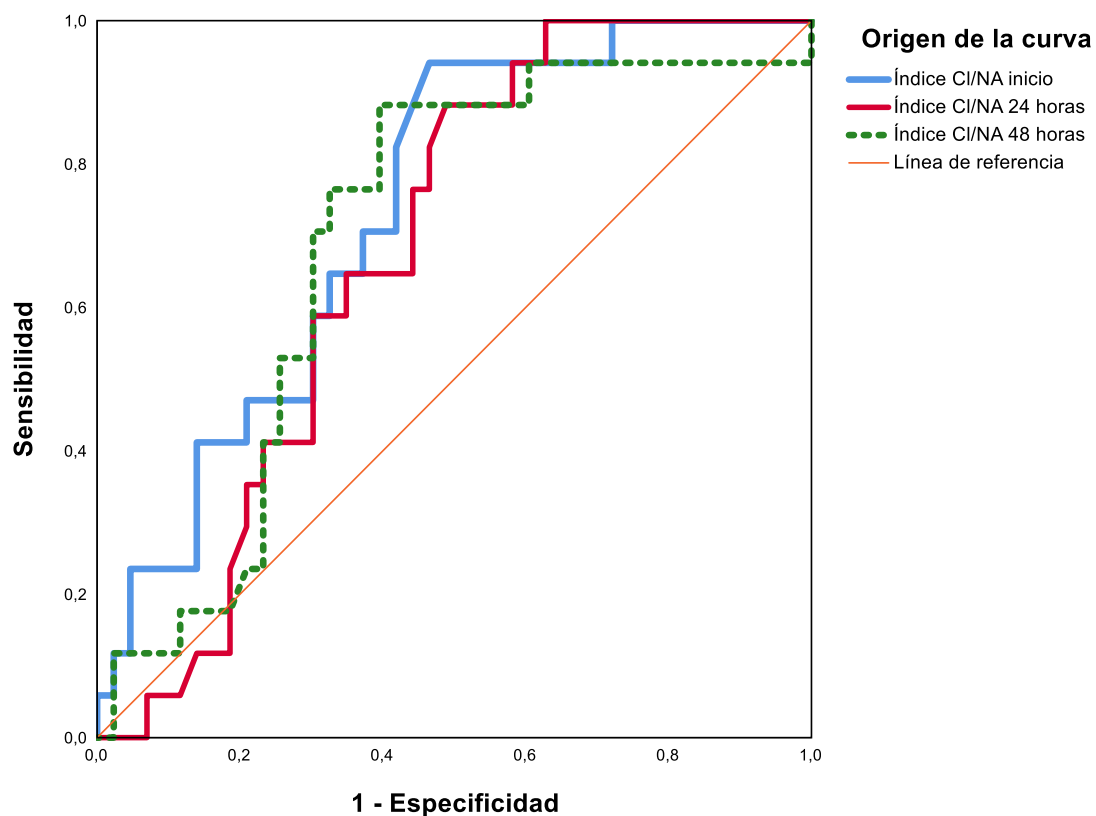
Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración: Autores.

Figura 4. Curva ROC para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico según las mediciones de la diferencia sodio-cloro.



Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración: Autores.

Figura 5. Curva ROC para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico según las mediciones del índice cloro/sodio.



Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, **Elaboración:** Autores.

Los resultados anteriores basados en la curva ROC permitió identificar puntos de corte para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico utilizando el índice de Youden, estos fueron:

La Diferencia sodio-cloro al ingreso con punto de corte 33 mEq/L con una sensibilidad 94,12%, y especificidad 39,53%, VPP de 38,10%, VPN de 94,44%; pacientes con diferencia sodio-cloro ≤ 33 mEq/L tienen 10,46 (IC 1,27 - 86,35) veces más probabilidad de morir.

El índice cloro/sodio al ingreso tuvo un punto de corte 0,765 con sensibilidad 94,12%, especificidad 53,49%, VPP de 44,44%, VPN de 95,83%; pacientes con índice cloro/sodio $\geq 0,765$ tienen 18,40 (IC 2,24 - 151,36) veces más probabilidad de morir (Tabla 8).

El índice cloro/sodio a las 24 horas tuvo un punto de corte 0,765 con sensibilidad 88,24%, especificidad 41,86%, VPP de 37,50%, VPN de 90,00%; pacientes con índice cloro/sodio $\geq 0,765$ tienen 5,40 (IC 1,10 - 26,61) veces más probabilidad de morir.

El índice cloro/sodio a las 48 horas tuvo un punto de corte 0,770 con sensibilidad 88,24%, especificidad 48,84%, VPP de 40,54%, VPN de 91,30%; pacientes con índice cloro/sodio $\geq 0,770$ tienen 7,16 (IC 1,46 - 35,18) veces más probabilidad de morir (Tabla 8).

Tabla N° 8. Parámetros relacionados con la predicción del riesgo de mortalidad en pacientes con choque séptico según mediciones.

Parámetros	Mediciones			
	Dif. NA-CI ingreso	Índice Cl/NA Inicio	Índice Cl/NA 24 horas	Índice Cl/NA 48 horas
Puntos de corte	33	0,765	0,765	0,770
Sensibilidad	94,12%	94,12%	88,24%	88,24%
Especificidad	39,53%	53,49%	41,86%	48,84%
VPP	38,10%	44,44%	37,50%	40,54%
VPN	94,44%	95,83%	90,00%	91,30%
OR (IC-95%)	10,46* (1,27 - 86,35)	18,40* (2,24 - 151,36)	5,40* (1,10 - 26,61)	7,16* (1,46 - 35,18)

Nota: VPP=Valor predictivo positivo, VPN=Valor predictivo negativo; * Odds Ratio (OR) significativo factor de riesgo

Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración: Autores.

Mediante regresión logística se determinaron las relaciones multivariantes de las mediciones que dieron significativas en el análisis bivariante con la mortalidad en pacientes con choque séptico (Tabla 9). El índice cloro/sodio al ingreso, el lactato al ingreso y el déficit de base dieron significativas para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico con p-valores 0,016, 0,040 y 0,020 respectivamente; para pacientes con índice cloro/sodio al ingreso $\geq 0,765$ estos tienen 18,94 veces más probabilidad de no sobrevivir, mientras que para lactato al ingreso $\geq 3,35$ mmol/l estos tienen 4,64 veces más probabilidad de no sobrevivir, por último

por cada disminución del déficit de base en un (1) mmol/L los pacientes con choque séptico incrementan la probabilidad de sobrevivir.

Tabla N° 9. Modelo de regresión logística multivariante para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico.

Variables	B	Wald	p-valor	OR	IC-OR 95%	
					Li	Ls
Incluidas en el modelo						
Índice Cl/NA inicio $\geq 0,765$	2,94	5,86	0,016*	18,94**	1,75	205,10
Lactato ingreso $\geq 3,35$ mmol/l	1,53	4,22	0,040*	4,64**	1,07	20,03
Déficit de base mmol/L	-0,21	5,41	0,020*	0,81***	0,68	0,97
Constante	-6,09	12,43	<0,005			
Excluidas del modelo						
Dif. NA-Cl ingreso ≤ 33 mEq/L		0,19	0,661			
Índice Cl/NA 24 horas $\geq 0,765$		0,01	0,941			
Índice Cl/NA 48 horas $\geq 0,770$		2,75	0,097			
pCO ₂ ingreso mmHg		0,00	0,961			
HCO ₃ ingreso mmol/L		0,49	0,484			

Nota: Basada en la prueba chi-cuadrado; * variable significativa p-valor<0,05,OR=odds ratio , ** factor de riesgo Li >1, ***factor protector Ls<1; basada en regresión logística procedimiento hacia delante

Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique Garcés, Elaboración propia de los autores.

Para las mediciones que dieron significativas en las curvas ROC se comparó los valores del SOFA en función de los puntos de cortes establecidos.

Los puntos de corte del índice de cloro/sodio al ingreso y a las 24 horas presentaron diferencias significativas en las medias de SOFA con p-valores 0,016 y 0,026 respectivamente; para el índice de ingreso las medias del SOFA fueron 10,67 para puntos $\geq 0,765$ vs 7,54 para puntos $< 0,765$; mientras que a las 24 horas las medias de SOFA fueron 10,40 para puntos $\geq 0,765$ vs 7,45 para puntos $< 0,765$ (Tabla 10).

Tabla N° 10. Comparación de los valores del SOFA según puntos de corte de las mediciones relacionadas con diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio.

Puntos de corte mediciones	SOFA		p-valor
	Media	DE	
Diferencia NA-Cl ingreso			
≤33 mEq/L	9,98	5,03	0,206
>33 mEq/L	8,11	3,71	
Índice Cl/NA ingreso			
≥0,765	10,67	5,14	0,016*
<0,765	7,54	3,30	
Índice Cl/NA 24 horas			
≥0,765	10,40	5,09	0,026*
<0,765	7,45	3,14	
Índice Cl/NA 48 horas			
≥0,770	10,35	5,17	0,069
<0,770	7,91	3,49	

Nota: DE=Desviación Estándar; basada en la prueba Mann Whitney; * diferencias significativas en las medias p-valor

<0,05

Fuente: Base de datos de las unidades de terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suarez, Docente Calderón y Enrique

Garcés, Elaboración propia de los autores.

CAPITULO V: DISCUSION

En la población de pacientes sépticos la diferencia sodio cloro y el índice cloro/sodio no tuvieron correlación con mortalidad durante la estancia en terapia intensiva. Sin embargo, en el grupo de pacientes con choque séptico se demostró que la hipercloremia estuvo relacionándose directamente con la mortalidad en la unidad de terapia intensiva (Shaw et al., 2014). Los puntos de corte que sugiere este estudio fueron de 108 y de 112 mEq/L al ingreso y a las 24 horas, respectivamente, resultados que se corroboran con otros trabajos (Shaw et al., 2014), (Raghunathan et al (2014).

En el grupo de pacientes con choque séptico la diferencia sodio-cloro con un punto de corte de 33 mEq/L tiene una sensibilidad 94,12%, especificidad 39,53%, VPP de 38,10%, VPN de 94,44% como predictor de mortalidad en la unidad de terapia intensiva, valor muy similar a otros estudios; (Cortés-Román et al., 2017). Además, pacientes con diferencia sodio-cloro ≤ 33 mEq/L tienen 10,46 (IC 1,27 - 86,35) veces más probabilidad de morir.

En este estudio, el índice cloro/sodio en la población de pacientes con choque séptico tuvo una relación estadísticamente significativa asociándose a mortalidad en la unidad de terapia intensiva durante las distintas fases establecidas; con un punto de corte $\geq 0,765$ al ingreso, indicando que probablemente la causa de nuestras acidemias sean de etología mixta, por lo tanto, involucra un manejo multifactorial para resolver este trastorno metabólico.

En el análisis multivariado en el grupo de pacientes con choque séptico se estableció que el lactato al ingreso fue un predictor independiente de mortalidad en la estancia hospitalaria en

terapia intensiva, con un corte ≥ 3.35 mmol/L con un p de 0.040. Parámetro identificado en la actualidad como el predictor más fuerte en relación con la población de pacientes con choque séptico. (Howell et al., 2007), (Trzeciak et al., 2007).

La mortalidad en sepsis fue del 8% y en choque séptico de 29%, valores bajos en relación a los reportados a nivel internacional (Singer et al., 2016), lo cual podría estar en relación a los sitios donde fue recogida la muestra, casas de salud donde la reanimación inicial guiada por objetivos fue temprana y el manejo hemodinámico fue personalizado. Desde el consenso SEPSIS III donde el proceso séptico incluye disfunción orgánica, ejemplo falla circulatoria, la acidosis metabólica puede estar presente al igual que en el choque séptico de ahí el interés de nuestro estudio en buscar la relación de nuestros índices en estos subgrupos.

La acidosis metabólica es el trastorno ácido base más común, pudiendo ser consecuencia de hiperlactacidemia, aniones no medidos e hipercloremia. Gunnerson y colaboradores, refieren que la acidosis metabólica está relacionada con el ion causante, la condicionada por lactato es la de peor pronóstico (Gunnerson, 2005). Durward y su grupo, documentaron el papel de la hipercloremia en la acidosis metabólica por medio del índice Cl^-/Na^+ , si el valor es >0.79 el Cl será el principal causante de la acidosis, si es <0.75 los aniones no medidos serán la principal causa, y si se mantiene entre 0.75 y 0.79 la causa sería mixta (Andrew Durward & Murdoch, 2003).

A la luz de diversos ensayos clínicos (Gunnerson, 2005), (Andrew Durward & Murdoch, 2003) que relacionan el papel del lactato ó aniones no medibles con acidosis metabólica y su

resultado catastrófico determinando mal pronóstico en el paciente crítico, se ha dejado a un lado el papel de la hipercloremia como factor independiente de mortalidad, sobre todo en pacientes con sepsis quienes tienen un enfoque de tratamiento inicial con soluciones que poseen un alto contenido de cloro, predisponiendo a una reducción de la diferencia de iones fuertes y determinando un desenlace fatal en el pronóstico de quienes lo reciben.

Las últimas recomendaciones de campaña sobrevida a la sepsis no distinguen entre qué tipo de cristaloides deberíamos usar (solución salina 0.9% o soluciones balanceadas), sin embargo a la luz de la nueva evidencia, el estudio SMART demostrando causa y efecto por su diseño, y el contexto fisiopatológico que lo rodea, parecería ser que aun en la actualidad no le hemos dado la importancia necesaria a la hipercloremia, o la acidosis metabólica y su relación con mayor mortalidad en el paciente con choque séptico (Semler et al., 2018). Este estudio apoya la relación que existe con mortalidad en la unidad de cuidados intensivos.

Dentro de las limitaciones del estudio recae en la figura del diseño metodológico, debido a que al ser observacional no se tiene intervenciones, y por lo tanto no se puede probar que alterando la “causa” se obtenga un efecto diferente.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio se puede establecer que es el primer ensayo de este tipo (cohorte prospectiva y multicéntrica) en nuestro entorno que evalúa la relación entre estos índices en el campo de la acidosis metabólica y la hipercloremia en el paciente séptico y con choque séptico, además establece valores de corte predictores de mortalidad aplicables a nuestra población.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES:

Los pacientes de nuestro estudio con diagnóstico de sepsis y choque séptico no tuvieron diferencia en relación con el sexo, su promedio de edad fue de 57 años, donde la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus. El sitio de infección más prevalente fue el respiratorio, sin embargo, el de mayor impacto en mortalidad fue el de etiología biliar, determinando valores de SOFA altos en la población no sobreviviente.

En este trabajo la hipercloremia a las 24 horas con un punto de corte de > 105 en el grupo de pacientes con sepsis se relaciona con mortalidad en la unidad de cuidados intensivos, y en el subgrupo de pacientes con choque séptico se relacionó con mortalidad en la unidad de cuidados intensivos con un punto de corte $>$ de 108 y 112 al ingreso y a las 24 horas respectivamente.

La diferencia sodio cloro y el índice cloro sodio en las diferentes cortes de tiempo comparado con el biomarcador sérico lactato, el cual constituye el gold estándar como predictor de mortalidad, no demostraron buen rendimiento pronostico.

La diferencia sodio-cloro e índice cloro sodio no son determinantes de severidad ni mortalidad durante la estancia en cuidados intensivos en pacientes con sepsis.

6.2. RECOMENDACIONES:

Realizar protocolos de reanimación inicial en el paciente séptico utilizando soluciones balanceadas, con la finalidad de evitar la hipercloremia la cual se asocia con mayor mortalidad en el paciente críticamente enfermo.

Profundizar el estudio de las posibles etiologías mixtas de la acidemia metabólica en el paciente con choque séptico, para identificar variables modificables que permitan cambiar el pronóstico de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos.

Amplificar la búsqueda de nuevos predictores de mortalidad en el paciente séptico, estableciendo un enfoque holístico que permita validar puntos de corte ajustados a nuestra realidad.

Utilizar el lactato sérico como medida inicial para establecer el pronóstico de los pacientes con choque séptico que ingresan a las unidades de cuidados intensivos.

CAPITULO VII: BIBLIOGRAFIA:

- Adrogué, H. J., & Madias, N. E. (2016). Assessing Acid-Base Status: Physiologic Versus Physicochemical Approach. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(5), 793–802. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.023>
- Arnold, R. C., Shapiro, N. I., Jones, A. E., Schorr, C., Pope, J., Casner, E., Parrillo, J. E., Dellinger, R. P., & Trzeciak, S. (2009). Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 32(1), 35–39. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181971d47>
- Arulkumaran, N., Deutschman, C. S., Pinsky, M. R., Zuckerbraun, B., Schumacker, P. T., Gomez, H., Gomez, A., Murray, P., & Kellum, J. A. (2016). MITOCHONDRIAL FUNCTION IN SEPSIS. *Shock (Augusta, Ga.)*, 45(3), 271–281. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000463>
- Bakker, J. (2003). Increased blood lactate levels: a marker of...? *Department of Intensive Care, Isala Klinieken, June*, 1–10. <https://acutecaretesting.org/en/articles/increased-blood-lactate-levels-a-marker-of>
- Bakker, J., & Vincent, J. L. (1991). The oxygen supply dependency phenomenon is associated with increased blood lactate levels. *Journal of Critical Care*, 6(3), 152–159. [https://doi.org/10.1016/0883-9441\(91\)90006-F](https://doi.org/10.1016/0883-9441(91)90006-F)
- Bellocq, A., Suberville, S., Philippe, C., Bertrand, F., Perez, J., Fouqueray, B., Cherqui, G., & Baud, L. (1998). Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB

- activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(9), 5086–5092.
<https://doi.org/10.1074/jbc.273.9.5086>
- Berend, K., Van Hulsteijn, L. H., & Gans, R. O. B. (2012). Chloride: The queen of electrolytes? *European Journal of Internal Medicine*, 23(3), 203–211.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.11.013>
- Bhave, G., & Neilson, E. G. (2011). Body fluid dynamics: Back to the future. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(12), 2166–2181.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2011080865>
- Bichet, D. G. (2012). Physiopathology of hereditary polyuric states: A molecular view of renal function. *Swiss Medical Weekly*, 142(JULY), 1–15.
<https://doi.org/10.4414/smw.2012.13613>
- Bourque, C. W. (2008). Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7), 519–531. <https://doi.org/10.1038/nrn2400>
- Broder, G., & Weil, M. H. (1964). Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science*, 143(3613), 1457–1459. <https://doi.org/10.1126/science.143.3613.1457>
- Cain, S. M. (1965). Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *The American Journal of Physiology*, 209(3), 604–610.
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1965.209.3.604>
- Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., Jaeschke, R., Mebazaa, A., Pinsky, M. R., Teboul, J. L., Vincent, J. L., & Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1795–

1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>

Cecconi, M., Hofer, C., Teboul, J.-L., Pettila, V., Wilkman, E., Molnar, Z., Della Rocca, G., Aldecoa, C., Artigas, A., Jog, S., Sander, M., Spies, C., Lefrant, J.-Y., & De Backer, D. (2015). Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Medicine*, *41*(9), 1529–1537. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3850-x>

Chelazzi, C., Villa, G., Mancinelli, P., De Gaudio, A. R., & Adembri, C. (2015). Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Critical Care*, *19*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0741-z>

Cortés-Román, J. S., Sánchez-Díaz, J. S., García-Méndez, R. C., Martínez-Rodríguez, E. A., Peniche-Moguel, K. G., Díaz-Gutiérrez, S. P., Pin-Gutiérrez, E., Rivera-Solís, G., Huanca-Pacaje, J. M., Castañeda-Balladares, E., & Calyeca-Sánchez, M. V. (2017). Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico. *Medicina Interna de Mexico*, *33*(3), 335–343.

Cusack, R., Rhodes, A., Lochhead, P., Jordan, B., Perry, S., Ball, J., Grounds, R., & Bennett, E. (2002). The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Medicine*, *28*(7), 864–869. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1318-2>

Czabotar, P. E., Lessene, G., Strasser, A., & Adams, J. M. (2014). Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *15*(1), 49–63. <https://doi.org/10.1038/nrm3722>

Donnino, M. W., Miller, J., Goyal, N., Loomba, M., Sankey, S. S., Dolcourt, B., Sherwin, R.,

- Otero, R., & Wira, C. (2007). Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 75(2), 229–234. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.03.021>
- Durward, A., Skellett, S., Mayer, A., Taylor, D., Tibby, S. M., & Murdoch, I. A. (2001). The value of the chloride: Sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Medicine*, 27(5), 828–835. <https://doi.org/10.1007/s001340100915>
- Durward, Andrew, & Murdoch, I. (2003). Understanding acid-base balance. *Current Paediatrics*, 13(7), 513–519. <https://doi.org/10.1016/j.cupe.2003.08.009>
- Filis, C., Vasileiadis, I., & Koutsoukou, A. (2018). Hyperchloraemia in sepsis. *Annals of Intensive Care*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0388-4>
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., & Reinhart, K. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259–272. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
- Friedman, G., De Backer, D., Shahla, M., & Vincent, J. L. (1998). Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Medicine*, 24(2), 118–123. <https://doi.org/10.1007/s001340050531>
- Gómez, A. (2012). 2. Homeostasis del ión hidrógeno: Una aproximación a la teoría del equilibrio ácido base de Stewart. In *Perfusión tisular. Evidencia médica y estrategia clínica*. (pp. 5–26).
- Gu, W.-J., Zhang, Z., & Bakker, J. (2015). Early lactate clearance-guided therapy in patients

with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. In *Intensive care medicine* (Vol. 41, Issue 10, pp. 1862–1863). <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3955-2>

Gunnerson, K. J. (2005). Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - epidemiology. *Critical Care (London, England)*, 9(5), 508–516. <https://doi.org/10.1186/cc3796>

Hernandez, G., Luengo, C., Bruhn, A., Kattan, E., Friedman, G., Ospina-Tascon, G. A., Fuentealba, A., Castro, R., Regueira, T., Romero, C., Ince, C., & Bakker, J. (2014). When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Annals of Intensive Care*, 4, 30. <https://doi.org/10.1186/s13613-014-0030-z>

Howell, M. D., Donnino, M., Clardy, P., Talmor, D., & Shapiro, N. I. (2007). Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Medicine*, 33(11), 1892–1899. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0680-5>

Jansen, T. C., van Bommel, J., Schoonderbeek, F. J., Sleswijk Visser, S. J., van der Klooster, J. M., Lima, A. P., Willemsen, S. P., & Bakker, J. (2010). Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(6), 752–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1918OC>

Jansen, T. C., van Bommel, J., Woodward, R., Mulder, P. G. H., & Bakker, J. (2009). Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Critical Care Medicine*, 37(8), 2369–2374.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a0f919>

- Jones, A. E., Shapiro, N. I., Trzeciak, S., Arnold, R. C., Claremont, H. A., & Kline, J. A. (2010). Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*, *303*(8), 739–746. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.158>
- Kaplan, L. J., & Kellum, J. A. (2010). Fluids, pH, ions and electrolytes. *Current Opinion in Critical Care*, *16*(4), 323–331. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833c0957>
- Kellum, J A, Bellomo, R., Kramer, D. J., & Pinsky, M. R. (1998). Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock (Augusta, Ga.)*, *9*(5), 364–368. <https://doi.org/10.1097/00024382-199805000-00009>
- Kellum, John A., Song, M., & Almasri, E. (2006). Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*, *130*(4), 962–967. <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.962>
- Kellum, John A., Song, M., & Venkataraman, R. (2004). Effects of Hyperchloremic Acidosis on Arterial Pressure and Circulating Inflammatory Molecules in Experimental Sepsis. *Chest*, *125*(1), 243–248. <https://doi.org/10.1378/chest.125.1.243>
- Kimura, S., Matsumoto, S., Muto, N., Yamanoi, T., Higashi, T., Nakamura, K., Miyazaki, M., & Egi, M. (2014). Association of serum chloride concentration with outcomes in postoperative critically ill patients: a retrospective observational study. *Journal of Intensive Care*, *2*(1), 39. <https://doi.org/10.1186/2052-0492-2-39>
- Klemz, K., Ho, L., & Bellomo, R. (2008). Daily Intravenous Chloride Load and the Acid-Base and Biochemical Status of Intensive Care Unit Patients. *Journal of Pharmacy*

Practice and Research, 38(4), 296–299. <https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2008.tb00393.x>

Kompanje, E. J. O., Jansen, T. C., van der Hoven, B., & Bakker, J. (2007). The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814–1869) in January 1843. *Intensive Care Medicine*, 33(11), 1967–1971. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0788-7>

Krajewski, M. L., Raghunathan, K., Paluszkiewicz, S. M., Schermer, C. R., & Shaw, A. D. (2015). Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *The British Journal of Surgery*, 102(1), 24–36. <https://doi.org/10.1002/bjs.9651>

Liu, V., Escobar, G. J., Greene, J. D., Soule, J., Whippy, A., Angus, D. C., & Iwashyna, T. J. (2014). Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*, 312(1), 90–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>

Ma, K. C., Schenck, E. J., Pabon, M. A., & Choi, A. M. K. (2018). The role of danger signals in the pathogenesis and perpetuation of critical illness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(3), 300–309. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2460PP>

Mallat, J., Michel, D., Salaun, P., Thevenin, D., & Tronchon, L. (2012). Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *American Journal of Emergency Medicine*, 30(3), 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.11.039>

Masevicius, F. D., & Dubin, A. (2015). Enfoque tradicional y de Stewart. In *Terapia Intensiva*. (5ta ed., pp. 925–933).

- Meregalli, A., Oliveira, R. P., & Friedman, G. (2004). Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Critical Care (London, England)*, 8(2), 60–65. <https://doi.org/10.1186/cc2423>
- Murray, C. J. L., Atkinson, C., Bhalla, K., Birbeck, G., Burstein, R., Chou, D., Dellavalle, R., Danaei, G., Ezzati, M., Fahimi, A., Flaxman, D., Foreman, Gabriel, S., Gakidou, E., Kassebaum, N., Khatibzadeh, S., Lim, S., Lipshultz, S. E., London, S., ... Murray. (2013). The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*, 310(6), 591–608. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.13805>
- N.M., Y., R., B., D., S., & J., K. (2010). Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Critical Care*, 14(4), 1–10. <http://ccforum.com/content/14/4/226> <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2011379348>
- Nagaoka, D., Nassar Junior, A. P., Maciel, A. T., Taniguchi, L. U., Noritomi, D. T., Azevedo, L. C. P., Neto, L. M. da C., & Park, M. (2010). The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Journal of Critical Care*, 25(3), 525–531. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.02.003>
- Noritomi, D. T., Soriano, F. G., Kellum, J. A., Cappi, S. B., Biselli, P. J. C., Libório, A. B., & Park, M. (2009). Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Critical Care Medicine*, 37(10), 2733–2739. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181a59165>
- Opal, S. M., & van der Poll, T. (2015). Endothelial barrier dysfunction in septic shock.

Journal of Internal Medicine, 277(3), 277–293. <https://doi.org/10.1111/joim.12331>

- Ospina-Tascón, G. A., Umaña, M., Bermúdez, W. F., Bautista-Rincón, D. F., Valencia, J. D., Madriñán, H. J., Hernandez, G., Bruhn, A., Arango-Dávila, C., & De Backer, D. (2016). Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Medicine*, 42(2), 211–221. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4133-2>
- Pasantes-Morales, H., & Cruz-Rangel, S. (2010). Brain volume regulation: Osmolytes and aquaporin perspectives. *Neuroscience*, 168(4), 871–884. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.074>
- Raghunathan, K., Shaw, A., Nathanson, B., Stürmer, T., Brookhart, A., Stefan, M. S., Setoguchi, S., Beadles, C., & Lindenauer, P. K. (2014). Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. *Critical Care Medicine*, 42(7), 1585–1591. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000305>
- Reinhart, K., Daniels, R., Kisson, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *The New England Journal of Medicine*, 377(5), 414–417. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170>
- Reynolds, R. M., Padfield, P. L., & Seckl, J. R. (2006). Clinical review Disorders of sodium balance. *Bmj*, 332(March), 702–205.
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Rubinfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellingham, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D.,

- Coopersmith, C., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. In *Critical Care Medicine* (Vol. 45, Issue 3). <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Rochwerg, B., Alhazzani, W., Gibson, A., Ribic, C. M., Sindi, A., Heels-Ansdell, D., Thabane, L., Fox-Robichaud, A., Mbuagbaw, L., Szczeklik, W., Alshamsi, F., Altayyar, S., Ip, W., Li, G., Wang, M., Włodarczyk, A., Zhou, Q., Annane, D., Cook, D. J., ... Guyatt, G. H. (2015). Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, *41*(9), 1561–1571. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3794-1>
- Rochwerg, B., Alhazzani, W., Sindi, A., Heels-Ansdell, D., Thabane, L., Fox-Robichaud, A., Mbuagbaw, L., Szczeklik, W., Alshamsi, F., Altayyar, S., Ip, W.-C., Li, G., Wang, M., Włodarczyk, A., Zhou, Q., Guyatt, G. H., Cook, D. J., Jaeschke, R., & Annane, D. (2014). Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, *161*(5), 347–355. <https://doi.org/10.7326/M14-0178>
- Sakr, Y., Santos, C., & Rother, S. (2014). *Sodium in Critical Illness: An Overview* (pp. 595–611). https://doi.org/10.1007/978-3-319-03746-2_44
- Semler, M. W., Self, W. H., Wanderer, J. P., Ehrenfeld, J. M., Wang, L., Byrne, D. W., Stollings, J. L., Kumar, A. B., Hughes, C. G., Hernandez, A., Guillaumondegui, O. D., May, A. K., Weavind, L., Casey, J. D., Siew, E. D., Shaw, A. D., Bernard, G. R., & Rice, T. W. (2018). Balanced crystalloids versus saline in Critically Ill adults. *New England Journal of Medicine*, *378*(9), 829–839. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>
- Shaw, A. D., Raghunathan, K., Peyerl, F. W., Munson, S. H., Paluszkievicz, S. M., &

- Schermer, C. R. (2014). Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Medicine*, *40*(12), 1897–1905. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3505-3>
- Singer, M. (2014). The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*, *5*(1), 66–72. <https://doi.org/10.4161/viru.26907>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *315*(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Smith, I., Kumar, P., Molloy, S., Rhodes, A., Newman, P. J., Grounds, R. M., & Bennett, E. D. (2001). Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Medicine*, *27*(1), 74–83. <https://doi.org/10.1007/s001340051352>
- Soussi, S., Ferry, A., Chaussard, M., & Legrand, M. (2017). Chloride toxicity in critically ill patients: What's the evidence? *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, *36*(2), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.03.008>
- Sterns, R. H. (2015). Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction. *New England Journal of Medicine*, *372*(1), 55–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1404489>
- Stewart, P. A. (1983). Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *61*(12), 1444–1461. <https://doi.org/10.1139/y83-207>

- Story, D. A., Morimatsu, H., & Bellomo, R. (2004). Strong ions, weak acids and base excess: a simplified FencI-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *British Journal of Anaesthesia*, 92(1), 54–60. <https://doi.org/10.1093/bja/ae018>
- Strange, K. (2004). Cellular volume homeostasis. *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*, 28(4), 155–159. <https://doi.org/10.1152/advan.00034.2004>
- Suetrong, B., Pisitsak, C., Boyd, J. H., Russell, J. A., & Walley, K. R. (2016). Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Critical Care (London, England)*, 20(1), 315. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1499-7>
- Tani, M., Morimatsu, H., Takatsu, F., & Morita, K. (2012). The incidence and prognostic value of hypochloremia in critically ill patients. *The Scientific World Journal*, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/474185>
- Tisdall, M., Crocker, M., Watkiss, J., & Smith, M. (2006). Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 18(1), 57–63. <https://doi.org/10.1097/01.ana.0000191280.05170.0f>
- Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Chansky, M. E., Arnold, R. C., Schorr, C., Milcarek, B., Hollenberg, S. M., & Parrillo, J. E. (2007). Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Medicine*, 33(6), 970–977. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0563-9>
- Velissaris, D., Karamouzos, V., Ktenopoulos, N., Pierrakos, C., & Karanikolas, M. (2015). The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: A literature update on a long term debate. *Critical Care Research and Practice*, 2015(January 1980).

<https://doi.org/10.1155/2015/605830>

- Verbalis, J. G. (2010). Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience*, 168(4), 862–870. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.042>
- Verbalis, Joseph G. (2003). Disorders of body water homeostasis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 17(4), 471–503. [https://doi.org/10.1016/s1521-690x\(03\)00049-6](https://doi.org/10.1016/s1521-690x(03)00049-6)
- Vincent, J.-L., & De Backer, D. (2013). Circulatory Shock. *New England Journal of Medicine*, 369(18), 1726–1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>
- Vincent, J. L., e Silva, A. Q., Couto, L., & Taccone, F. S. (2016). The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Critical Care*, 20(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S13054-016-1403-5>
- Yunos, N. M., Bellomo, R., Hegarty, C., Story, D., Ho, L., & Bailey, M. (2012). Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*, 308(15), 1566–1572. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13356>
- Zhang, H., Spapen, H., Benlabeled, M., & Vincent, J. L. (1993). Systemic oxygen extraction can be improved during repeated episodes of cardiac tamponade. *Journal of Critical Care*, 8(2), 93–99. [https://doi.org/10.1016/0883-9441\(93\)90013-B](https://doi.org/10.1016/0883-9441(93)90013-B)
- Zhang, Zheng, Duckart, J., Slatore, C. G., Fu, Y., Petrik, A. F., Thorp, M. L., & Cohen, D. M. (2014). Individuality of the plasma sodium concentration. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 306(12), F1534-43. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00585.2013>

Zhang, Zhongheng, & Xu, X. (2014). Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 42(9), 2118–2125.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000405>

CAPITULO VIII: ANEXOS:

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
SEXO		
EDAD ACTUAL		
IMC		
SOFA		
NA INGRESO UCI	NA A LAS 24 HORAS	NA A LAS 48 HORAS
CL INGRESO UCI	CL A LAS 24 HORAS	CL A LAS 48 HORAS
CL > 105 MEQ INGRESO		
BICARBONATO DE INGRESO A UCI		
BRECHA ANIONICA		
DEFICIT DE BASE		
PH SANGUINEO INGRESO A UCI		
LACTATO INGRESO A UCI		
SITIO DE INFECCION		
BALANCE HIDRICO POSITIVO 24 HORAS	BALANCE HIDRICO POSITIVO 48 HORAS	BALANCE HIDRICO POSITIVO 48 HORAS
CREATININA AL INGRESO UCI		CREATININA A LAS 72 HORAS EN UCI
MORTALIDAD EN UCI		

