



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**La Presencia de aniones no medibles calculados con el método de Stewart y del anión Gap corregido como variable pronóstica en pacientes críticos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

## **AUTOR**

**Jorge Luis de la Cruz Oré**

LIMA – PERÚ  
2011

**TITULO:** *“La Presencia de Aniones no Medibles Calculados Con el Método de Stewart y del Anión Gap Corregido Como Variable Pronostica En Pacientes Críticos Con Síndrome De Respuesta Inflamatoria Sistémica.”*

**INSTITUCIÓN:** HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA

**AUTOR:** JORGE LUIS DE LA CRUZ ORÉ

MEDICO EX-RESIDENTE DE MEDICINA  
INTERNA.

**ASESOR:** Dr. JOSÉ HUAMÁN MUÑANTE

**PRESIDENTE DEL**

**COMITÉ DE ESPECIALIDAD:** Dr. JUAN ELÍAS CARRASCO  
ESCOBEDO

**SEDE DOCENTE:** HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA

## **La Presencia de Aniones no Medibles Calculados Con el Método de Stewart y del Anión Gap Corregido Como Variable Pronostica En Pacientes Críticos Con Síndrome De Respuesta Inflamatoria Sistémica.**

Autor: Jorge Luis De La Cruz Oré, Médico residente de tercer año de Medicina Interna.

### **Resumen:**

**Objetivos:** Determinar la relación existente entre la presencia de aniones no medibles medidos por medio de los métodos de Stewart y del Anión gap corregido para los niveles de albúmina y lactato, con el riesgo de mortalidad en pacientes críticos que tengan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. **Materiales y métodos:** Se evaluaron los resultados de 74 pacientes, se dividió a los pacientes en 2 grupos dependiendo del valor del score de SOFA que presentan, grupo de bajo riesgo (SOFA < 7) y grupo de alto riesgo (SOFA ≥ 7) de mortalidad, se determinaron los valores de Anión gap corregido para los niveles de albúmina y lactato, y del Strong Ion Gap (SIG). Se compararon ambos grupos en función de sus medias y se evaluó la diferencia de medias para grupos independientes. **Resultados:** Se obtuvo un valor significativo para la diferencia de medias entre los grupos de bajo y alto riesgo, con una  $p < 0,01$  para ambos métodos de calcular la cantidad de aniones no medibles. **Conclusión:** Los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria severa presentan elevación de aniones no medibles, los cuales están más incrementados cuanto mayor sea la disfunción orgánica.

**Palabras clave:** Anión gap, Strong ion gap, Stewart, aniones no medibles.

*Dedicado a mi familia por enseñarme las cosas importantes de la vida, a mis maestros por sus enseñanzas, y a mis amigos.*

## INDICE

<b>I. CAPITULO I: INTRODUCCIÓN</b>	<b>06</b>
<b>II. CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>12</b>
<b>2.1. Tipo de estudio</b>	<b>12</b>
<b>2.2. Diseño de investigación</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Área de estudio</b>	<b>12</b>
<b>2.4. Problema de Investigación</b>	<b>12</b>
<b>2.5. Objetivos de la Investigación</b>	<b>13</b>
<b>2.6. Población y muestra</b>	<b>14</b>
<b>2.7. Criterios de inclusión</b>	<b>16</b>
<b>2.8. Criterios de exclusión</b>	<b>16</b>
<b>2.9. Técnicas e instrumentos de recolección de datos</b>	<b>17</b>
<b>2.10. Procesamiento y análisis de datos</b>	<b>18</b>
<b>III. CAPITULO III: RESULTADOS</b>	<b>23</b>
<b>IV. CAPITULO IV: DISCUSIÓN</b>	<b>29</b>
<b>V. CAPITULO V: CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>VI. CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>36</b>
<b>VII. CAPITULO VII: ANEXOS</b>	<b>40</b>

## I. CAPITULO I: INTRODUCCIÓN:

Las alteraciones del equilibrio ácido base son frecuentes en los pacientes médicos y/o quirúrgicos ingresados a las unidades de cuidados intensivos. Cuando estas alteraciones son extremas ( $7.000 < \text{pH} > 7.700$ ) y se instalan rápidamente ( $< 40$  hrs.) causan disfunción celular, del órgano (cardiovascular, respiratorio, metabólico, del SNC e inmune, etc.). Debido a esto es importante entender la fisiopatología del desequilibrio ácido base. Los cambios en la concentración de iones hidrógeno  $[\text{H}^+]$  ocurren como resultado de cambios en los ácidos volátiles o respiratorio ( $\text{pCO}_2$ ) y no volátiles o metabólico (láctico, sulfúrico, etc.)

Hasta el momento hay tres métodos que describen las alteraciones del equilibrio ácido base. Cada uno difiere en la valoración del componente metabólico y están de acuerdo que el componente respiratorio causa modificaciones en la  $[\text{H}^+]$ .

La metodología de Stewart para el abordaje de las alteraciones del equilibrio ácido base se fundamentan en dos leyes fisicoquímicas; la electroneutralidad, la cual dice que en soluciones acuosas, la suma de todos los iones cargados positivamente debe de ser igual la suma de todos los iones cargados negativamente; y la conservación de la masa, la cual dice que la cantidad de una sustancia permanece constante a

menos que ésta sea adicionada o generada, o removida o destruida. El origen de los H<sup>+</sup> es la disociación del agua. Los factores que están influenciando la disociación del agua son la diferencia de iones fuertes (SID, del inglés Strong Ion Difference), la pCO<sub>2</sub> y ATOT (Ácidos débiles no volátiles totales).

### SID

El plasma contiene iones, clasificados por su carga positiva (cationes) o negativa (aniones), o por su tendencia a disociarse en soluciones acuosas, fuertes o débiles.

### CLASIFICACIÓN DE IONES

Cationes y Aniones Fuertes: Na, K, Ca, Mg Cl, lactato. La diferencia entre la suma de todos los cationes fuertes y los aniones fuertes se conoce como SID aparente (SIDa).

$$SIDa = Na + K + Ca + Mg - (Cl + Lactato)$$

El valor normal de SIDa es de 40 a 42.

De acuerdo con el principio de la electroneutralidad el plasma no puede estar cargado, así que, el resto de las cargas negativas proviene del pCO<sub>2</sub> y ácidos débiles, llamado también SID efectivo (SIDe).

$$\text{SIDe} = 2.46 \times 10^{-8} \times \text{pCO}_2/10^{-\text{pH}} + \text{Alb g/L} (0.123 \times \text{pH} - 0.631) + \text{P mmol/L} (0.309 \times \text{pH} - 469)$$

Al sustraer el SIDe al SIDa se obtiene la brecha de iones fuertes (SIG, del inglés Strong Ion Gap).

$$\text{SIG} = \text{SIDa} - \text{SIDe}$$

El valor normal del SIG es  $< 2$  mEq/L y cuando está por arriba de estos valores hay aniones no medidos diferentes a lactato causando acidosis.

pCO<sub>2</sub>: La pCO<sub>2</sub> es una variable independiente que determina la [H<sup>+</sup>].

ATOT: Los ácidos débiles no volátiles son proteínas (albúmina) y fosfatos.

Aniones no medidos (XA<sup>-</sup>): Son los aniones que pueden ser calculados mediante la teoría de Stewart. Corresponden a fosfatos, proteínas diferentes a la albúmina, cetonas, etc.



El lactato es el más conocido y medido, pero las cetonas, sulfatos y ciertos venenos (metanol, salicilatos) poco conocidos y menos medidos, y aún, hay más aniones no medidos diferentes a los ya mencionados que están causando un SIG elevado.

Primero, es importante reconocer que las acidosis metabólicas están caracterizadas por una disminución de la SIDe, la cual produce disociación del agua, generando H<sup>+</sup>. EL SIDa disminuye debido a pérdida de cationes (diarrea), retención de aniones (acidosis tubular renal) o la adición de aniones exógenos (iatrógena o envenenamiento). La alcalosis metabólica ocurre como consecuencia de una SIDa inapropiadamente elevada, como cuando hay pérdida de cationes (vómito, diuréticos) o administración de aniones fuertes (transfusión de grandes volúmenes de sangre guardada en el banco de sangre).

La asociación entre acidosis y el incremento de la mortalidad en los pacientes críticamente enfermos ha sido claramente establecida. El reconocimiento temprano de la hipoperfusión tisular, generadora de la disfunción orgánica múltiple (DOM) y finalmente la muerte en pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca se realiza actualmente mediante la evaluación del estado ácido – básico que incluyen el cálculo del anión GAP, la base exceso y la determinación de las concentraciones de ácido láctico,

todas estas con inconsistencias en la determinación de la magnitud de la disoxia celular. La determinación de los aniones no medibles mediante el cálculo de la diferencia de iones fuertes propuesto en el modelo de Stewart, provee una herramienta útil para la evaluación del estado ácido básico, ya que contempla estas alteraciones propias del paciente críticamente enfermo, ofreciendo una medida más exacta de los aniones no medibles que se producen en los procesos de hipoperfusión.

El Score SOFA (Sequential Organ Failure Assesment), es una escala de valores que ha sido ampliamente validado como score pronóstico en pacientes críticos con Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple. La puntuación del SOFA se compone de la suma del puntaje obtenido de la evaluación de seis órganos, cada uno con una escala que va de 0 a 4 puntos, calificados según el grado de disfunción.

Motivado por la tendencia a describir el equilibrio ácido – base utilizando las variables de la teoría de Stewart, e intentando describir si los pacientes con mayor falla orgánica presentan también mayor cantidad de aniones no medibles calculadas por dos métodos: Stewart y el anión gap corregido, los mismos que podrían ser usados como variables asociadas a la disfunción orgánica y a la mortalidad, presento el siguiente trabajo de

investigación desarrollado en los servicios de cuidados críticos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

La pregunta de investigación fue: ¿Existe correlación entre la presencia de aniones no medibles y el pronóstico medido por la escala SOFA en los pacientes críticos con Síndrome de Respuesta inflamatoria sistémica?

Se desea evaluar la hipótesis nula que nos dice que no hay diferencias entre los valores de aniones no medibles en ambos grupos (de bajo y alto riesgo de mortalidad) calculados por ambos métodos.

## **II. CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS:**

### **2.1. Tipo de estudio:**

El presente estudio es de tipo cuantitativo

### **2.2. Diseño de investigación:**

Diseño no experimental, observacional, transversal, analítico.

### **2.3. Área de estudio:**

Ciencias Clínicas.

### **2.4. Problema de Investigación:**

¿Existe diferencia significativa en cuanto a la cantidad de aniones no medibles calculados por dos métodos distintos en los grupos de bajo riesgo y alto riesgo de mortalidad medidos por el score SOFA?

## **2.5. Objetivos de la Investigación:**

### **2.5.1. Objetivo General:**

Determinar si la presencia de aniones no medibles medidos por medio de los métodos de Stewart y del anion gap corregido para los niveles de albúmina y lactato son diferentes con respecto al riesgo de mortalidad en pacientes críticos que tengan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

### **2.5.2. Objetivos Específicos:**

- a. Determinar el grado de severidad de los pacientes evaluados, utilizando la escala de SOFA en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- b. Determinación de la presencia de aniones no medibles mediante el método de Stewart y el método del anion gap corregido para la albúmina y el lactato.
- c. Comparación de ambas estrategias para calcular los aniones no medibles: Método de Stewart y método del anion gap corregido como marcadores de severidad en pacientes críticos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

- d. Describir los niveles de electrolitos, pH, presión parcial de CO<sub>2</sub>, valores de lactato, bicarbonato, hemoglobina en los grupos de bajo y de alto riesgo de mortalidad medidos por la escala SOFA.

## **2.6. Hipótesis:**

Se plantean dos hipótesis generales, uno para cada método de calcular la presencia de aniones no medibles en dos grupos de riesgo de mortalidad (SOFA menor de 7 puntos y SOFA igual o mayor de siete puntos) como sigue:

### **2.6.1. Método de Stewart:**

Hipótesis nula: No hay diferencia en las medias poblacionales de las cantidades de aniones no medibles calculado por el método de Stewart en ambos grupos de riesgo (de bajo y alto riesgo de mortalidad).

Ho:  $\mu_1 = \mu_2$

Hipótesis alternativa: Hay diferencia en las medias poblacionales de las cantidades de aniones no medibles calculado por el método de Stewart en ambos grupos de riesgo (de bajo y alto riesgo de mortalidad).

Ha:  $\mu_1 \neq \mu_2$

#### **2.6.2. Método del anión corregido:**

Hipótesis nula: No hay diferencia en las medias poblacionales de las cantidades de aniones no medibles calculado por el método del Anion Gap corregido en ambos grupos de riesgo (de bajo y alto riesgo de mortalidad).

Ho:  $\mu_1 = \mu_2$

Hipótesis alternativa: Hay diferencia en las medias poblacionales de las cantidades de aniones no medibles calculado por el método del Anion Gap corregido en ambos grupos de riesgo (de bajo y alto riesgo de mortalidad).

Ha:  $\mu_1 \neq \mu_2$

## **2.7. Población y muestra:**

**2.7.1. Población:** Todos los pacientes hospitalizados en los servicios de áreas críticas del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, que cumplan criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

**2.7.2. Muestra:** Una muestra no probabilística de sujetos tipo, de pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados críticos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, que cumplen criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica durante los meses de setiembre 2009 a febrero del 2010.

Para el cálculo de tamaño de muestra se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

a. La probabilidad de presentación del desenlace, en nuestro caso disfunción orgánica múltiple, con el valor promedio (media) de la covariable o variable independiente que en nuestro caso es la diferencia de iones fuertes.

b. El "Odds ratio" (razón de disparidad) del evento (disfunción orgánica múltiple) cuando se aumenta en una desviación estándar el promedio (media) de la variable independiente (diferencia de iones fuertes).



c. El nivel de significancia ( $\alpha = 0.05$ ) y el poder ( $1-b = 0.80$ ).

No existen estudios previos en el país por lo cual fue necesario utilizar los resultados de un estudio piloto realizado en adultos de la unidad de cuidado intensivo del Hospital Militar Central de Colombia, que permitió determinar la probabilidad de disfunción orgánica múltiple con los valores medios de la diferencia de iones fuertes en 0.60 y para el aumento en una desviación estándar, lo cual nos da un OR de 1.5, con estos datos y con un nivel de significancia del 0.05 y poder de 0.8 el tamaño de muestra es de 70 pacientes como mínimo.

## **2.8. Criterios de inclusión:**

Pacientes hospitalizados en los servicios de cuidados críticos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, que cumplan los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y que tengan edades entre 18 y 90 años, y que cuenten con análisis de gases arteriales, albúmina y lactato al momento de su ingreso.

## **2.9. Criterios de exclusión:**

Los criterios de exclusión son la ausencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, pacientes con falla renal previa al ingreso al hospital, y edades menores a 18 años o mayores a 90 años, o que presenten otras causas de elevación de aniones no medibles evidentes (intoxicación con sustancias, cetoacidosis diabética).

También se excluyeron aquellos pacientes que no contaban con el examen de gases arteriales y electrolitos al momento de su ingreso a las unidades de cuidados críticos.

## **2.10. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:**

Los datos se recogieron en una ficha de recolección de datos (encuesta) preparada para recolectar las variables de interés. Tales variables fueron de tipo general (edad, sexo, enfermedad de fondo), y variables escalares relacionadas con el equilibrio ácido – base (sodio, potasio, cloro, bicarbonato, albúmina, lactato, calcio, fósforo, hemoglobina, presión parcial de CO<sub>2</sub>, pH) además se calculó el valor de disfunción orgánica para cada paciente de acuerdo a la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

La valoración se realizó mediante la tabla que fue diseñada por el Dr. Carlos Lescano Alva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, y validado en ese mismo hospital y en el Hospital Nacional Guillermo Almenara.

Se recolectaron los datos en visitas diarias realizados a los servicios de cuidados críticos del hospital, como son Unidad de cuidados intensivos generales, Unidad de cuidados intermedios de emergencia, observación de emergencia.

#### **2.11. Procesamiento y análisis de datos:**

Se creó una base de datos en Microsoft Excel versión 2003, en el cual se registraron los valores medidos de sodio, cloro, potasio, bicarbonato, lactato, albúmina, hemoglobina, presión parcial de CO<sub>2</sub>, pH, y utilizando la misma base de datos se calcularon mediante la introducción de fórmulas adecuadas los valores de Strong ion difference (SID), Anión gap (AG) y Anión gap corregido (AGc).

El cálculo del Strong Ion Gap (SIG) se realizó utilizando la hoja de cálculo en Excel preparado por el Dr. John Kellum de la

universidad de Pittsburg disponible en la página web de la misma universidad.

La manera de calcular las variables de estudio es como sigue:

Valor del score SOFA: Se toma del cálculo convencional por medio de la suma de variables preestablecida en el score. Su medición se hace al momento del diagnóstico de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y una nueva medición a las 48 horas aproximadamente. La valoración se hace mediante la tabla adjunta en los anexos, y que ha sido diseñado por el Dr. Carlos Lescano Alva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, y validado en ese mismo hospital y en el Hospital Nacional Guillermo Almenara.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Identificado por la presencia de al menos 2 de las siguientes manifestaciones:

- Temperatura corporal mayor que 38 °C o menor que 36 °C.
- Frecuencia cardíaca mayor que 90/min.

- Frecuencia respiratoria mayor que 20/min o PaCO<sub>2</sub> mayor que 32 mmHg.
- Cuenta global de leucocitos mayor que 12,0 x10<sup>3</sup>/L o menor que 4,0 x10<sup>3</sup>/L o la presencia de más 0,10 neutrófilos inmaduros.

Strong Ion Gap: Calculado usando la ecuación de Stewart, utilizando el diseño de la ecuación realizada por el Dr. John A. Kellum de la universidad de Pittsburgh, en Microsoft Excel. Disponible en la siguiente dirección web: [http://www.ccm.upmc.edu/education/resources/phorum\\_ref.html](http://www.ccm.upmc.edu/education/resources/phorum_ref.html)

Para su cálculo, se requieren los valores de: sodio, potasio, cloro, pH, pCO<sub>2</sub>, albúmina, lactato, calcio, magnesio, hemoglobina y fosfato. Para los valores de los análisis que no sean tomados a diario, se considera el valor promedio de las mediciones, la única medición, y en casos en que no se hayan tomado, se considera un valor normal, ejm. PO<sub>4</sub> de 3,6 mg/dl, que es el valor promedio normal. Todos los demás valores son tomados a diario en las unidades de cuidados críticos del hospital.

Anión gap corregido: Se realiza el cálculo del anión gap como la diferencia de (Na + K) – (Cl + HCO<sub>3</sub>).

La corrección para los niveles de albúmina se realizan sumando al anión gap hallado el resultado de la siguiente fórmula:

$$2,4(4,4 - \text{Albúmina en g/dl})$$

La corrección para el Lactato se realiza restando al valor obtenido previamente el valor del lactato obtenido en el análisis de gases arteriales.

El valor hallado al final de los tres procesos previos es lo que consideramos como anión gap corregido para los niveles de albúmina y lactato.

Se recolectaron datos en total de 74 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y de exclusión, datos que fueron divididos en dos grupos de acuerdo al resultado del puntaje SOFA. Así se obtuvieron dos grupos, los que presentaron SOFA menor de 7 (n=31) - menor riesgo de muerte - y los que presentaron SOFA igual o mayor que 7 (n=43) - mayor riesgo de muerte -, se obtuvieron las medias, varianzas y desviaciones estándares de los valores del strong ion gap (SIG) y de anión gap corregido (AGc). Se verificó que dichas variables siguen una distribución casi normal con la prueba de bondad de ajuste,

además, como cada muestra tiene más de 30 sujetos, se asume por el teorema del límite central que sus valores siguen distribuciones casi normales. Luego se aplicó la contrastación de hipótesis mediante el uso de la prueba de hipótesis para la diferencia de medias de dos extremos intentando rechazar la hipótesis nula que dice que las medias de ambos grupos son iguales. Este procedimiento se realizó tanto para los valores de Strong ion gap (SIG) como para el Anión gap corregido (AGc).

La clasificación de variables, la generación de tablas de frecuencia y el análisis de los datos fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 15 en español. Los cálculos de estadística descriptiva así como los gráficos fueron realizados en la hoja de cálculo Microsoft Excel, versión 2003, utilizando el complemento megastat.

Además, también se obtuvieron la media de los valores medidos, como son sodio, cloro, potasio, bicarbonato, hemoglobina y albúmina para su descripción.

### III. CAPÍTULO III: RESULTADOS:

De los 74 pacientes incluidos, 44 (60%) fueron varones, y 30 (40%) fueron mujeres. La edad promedio fue de 59 años, y la patología predominante como causa de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fue la sepsis (79,7%) de diferentes focos infecciosos, siendo los focos abdominal, urinario y pulmonar los que principalmente ocasionaban la sepsis (93%).

En cuanto a la puntuación SOFA, 31 pacientes (41,9%) presentaron valores menores de 7, mientras que 43 (58,1%) presentaron valores iguales o mayores a 7. Ambos grupos son catalogados como de bajo riesgo y alto riesgo de muerte respectivamente (Tabla N° 1).

**Tabla N° 1: SOFA (agrupada de acuerdo al riesgo de mortalidad).**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Bajo riesgo (SOFA < 7 puntos)	31	41.9	41.9
Alto riesgo (SOFA de 7 o más)	43	58.1	100.0
Total	74	100.0	



En lo que respecta a la presencia de aniones no medibles calculados por el método de Stewart, se encontró una media de la muestra de 9,45 mmol/l con una desviación estándar de 5,67 considerando toda la información como un solo grupo. Para los datos agrupados, se encontró una media en el grupo de bajo riesgo de 5.65 mmol/l con una desviación estándar de 4,60. Para el grupo de alto riesgo se encontró una media de 12,02 mmol/l con una desviación estándar de 4,87. Se realiza el cálculo del error estándar para la diferencia de medias, obteniéndose un valor de 1,11. Se estandariza la diferencia de medias de las muestras para evaluarlas con la distribución normal; se obtiene un valor estandarizados de la diferencia de las medias de -5,74 y se procede a la contrastación de la hipótesis nula a un nivel de significancia de 0,05 ( $\alpha=0,05$ ) con la prueba de dos extremos.

El estadístico obtenido cae en la zona de rechazo y se procede a rechazar la hipótesis nula que dice que no hay diferencia en los promedios de los aniones no medibles (Strong Ion Difference) calculados por el método de Stewart en ambos grupos de riesgo. De ésta manera se acepta la hipótesis alternativa a un nivel de significancia de 0,05. (Tabla N° 2.)

**Tabla N° 2: Strong Ion Difference (SID) de acuerdo al grupo de riesgo de mortalidad.**

	SOFA	Número de casos	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
SID	Bajo riesgo	31	5.650	4.5884	1.0013
	alto riesgo	43	12.024	4.8763	.8758

Se realiza el análisis en cuanto a la presencia de aniones no medibles calculados por el método del Anión Gap Corregido para los niveles de albúmina y lactato. Se encontró una media de la muestra de 20,37 mmol/l con una desviación estándar de 7,76 tomando en cuenta los datos en su conjunto. Para los datos agrupados, se encontró una media en el grupo de bajo riesgo de 15,91 mmol/l con una desviación estándar de 5,01. Para el grupo de alto riesgo se encontró una media de 23,39 mmol/l con una desviación estándar de 7,89. Se realiza el cálculo del error estándar de la diferencia de medias que resulta siendo 1,504. Se estandariza la diferencia de las medias para evaluarlas con la curva de distribución normal y resulta un valor estandarizado de -4,98. Se procede a la contrastación de la hipótesis nula a un nivel de significancia de 0,05 ( $\alpha=0,05$ ) con dos extremos y se evidencia que nuestro valor estandarizado cae en la zona de rechazo de la hipótesis nula.

Por tanto se rechaza la hipótesis nula que dice que el valor promedio de los aniones no medibles calculados por el método del anión corregido son iguales en ambos grupos de riesgo. De tal manera que se acepta la hipótesis alternativa con un nivel de significancia de 0,05 (Tabla N° 3).

**Tabla 3: Anion Gap corregido de acuerdo al grupo de riesgo de mortalidad.**

	SOFA	Número de casos	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
AG corregido	Bajo riesgo	31	15.911	5.0137	1.0941
	alto riesgo	43	23.390	7.8973	1.4184

Dentro de otros resultados tenemos que el valor promedio del sodio fue de 144,37 mEq/L y el promedio de sodio para el grupo de bajo riesgo de mortalidad de 139,80 mEq/L, mientras que fue de 147,5 mEq/L para el grupo de alto riesgo de mortalidad.

El valor promedio de cloro de todos los pacientes fue de 110,37 mEq/L, y para los datos agrupados en las categorías fue de 107,6 mEq/L para el grupo de bajo riesgo de mortalidad y de 112,2 mEq/L para el grupo de alto riesgo de mortalidad.

El valor del potasio promedio para ambos grupo fue de 4,58 mEq/L, sin diferencia significativa entre los valores promedios de la muestra.

El valor promedio del bicarbonato en la muestra fue de 20,38 mEq/L, de 23 mEq/L en el grupo de bajo riesgo de mortalidad y de 18,3 mEq/L en el grupo de alto riesgo de mortalidad.

El nivel promedio encontrado para el lactato en la muestra entera fue de 2,5 mmol/L, de 1,46 para el grupo de bajo riesgo, y de 3,20 mmol/L para el grupo de alto riesgo de mortalidad.

El promedio de albúmina para el total de pacientes fue de 2,46 g/dl, para el grupo de bajo riesgo de mortalidad fue de 2,68 g/dl y de 2,31 g/dl para el grupo de alto riesgo de mortalidad.

La hemoglobina promedio para la muestra resultó en 10,14 g/dl, para el grupo de bajo riesgo de mortalidad, resultó en un promedio de 10,23 g/dl, y de 10,07 g/dl en el grupo de alto riesgo de mortalidad (Tabla N° 4).

**Tabla N° 4: Valores de electrolitos, lactato, albúmina y hemoglobina para los grupos de riesgo de mortalidad.**

		Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Lactato (mmol/L)	Albúmina (g/dL)	Hemoglobina (g/dL)
		Media					
SOFA	Bajo riesgo	139.8	4.54	107.6	1.46	2.68	10.23
	Alto riesgo	147.5	4.62	112.2	3.2	2.31	10.07

#### **IV. CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN:**

Los resultados indican que existe una relación entre los valores de aniones no medidos calculados por los métodos de Stewart y del anión gap corregido con el nivel de disfunción orgánica calculado con el score SOFA. Así, los pacientes que presentaron un score SOFA igual o mayor a 7 (es decir, aquellos que tienen un riesgo alto de disfunción orgánica y fallecimiento), presentan también un valor elevado de aniones no medibles que puede calcularse por ambos métodos, mientras que los pacientes con SOFA menor de 7 presentan también menor cantidad de aniones no medibles.

Al eliminar la influencia del lactato en el cálculo del anión gap corregido, se elimina un anión muy importante y ampliamente distribuido entre los pacientes críticos, de esta manera, los aniones que se han calculado pudieran significar aniones que realmente podrían ser causa o por lo menos contribuir en la fisiopatología del síndrome de respuesta sistémica y en la disfunción orgánica.

La corrección efectuada para los niveles de albúmina es necesaria, ya que la mayoría de pacientes críticos presentan disminución en los niveles de albúminas, lo cual podría darnos un valor de anión gap aparentemente normal, y así induciéndonos a pensar que el paciente no está presentando elevación de aniones (ácidos débiles).

Se evidencia que los pacientes críticos presentan niveles de aniones no medibles más elevados que los pacientes no críticos, en los cuales se aceptan valores de anión gap de entre 8 y 12 mmol/l y desde cero hasta 2 mmol/l si se tiene en cuenta el método de Stewart. De esta manera, los pacientes críticos podrían estar produciendo más cantidad de estos aniones no medibles, que son el reflejo de su estado de salud, o incluso podrían integrar la fisiopatología de la disfunción orgánica.

Se desprende también que el método de cálculo de los aniones no medibles puede ser realizado tanto por el método de Stewart (fórmula de Stewart) o por el del anión gap corregido, ambos, con valores diferentes, nos van a dar una idea de que existe elevación de aniones no medibles, lo cual nos podría ayudar en la identificación de pacientes que están más

gravemente comprometidos, y podría sugerirnos ser más agresivos en el tratamiento.

La facilidad del cálculo del anión gap corregido nos da la ventaja de realizarla en la cabecera del paciente ahorrando tiempo y costos. El método de Stewart por su parte es más engorroso de realizar, requiriendo del desarrollo de una extensa fórmula, la cual puede ser reemplazada por métodos computacionales de su cálculo.

En cuanto a los otros valores, se evidencia que existen diferencias en ambos grupos en cuanto al sodio (más alto en los más críticos), bicarbonato (más disminuido en los más críticos) y albúmina (más disminuidos en los más críticos).

Fritz Sterz y colaboradores estudiaron la influencia de los aniones no medibles en el pronóstico de 228 pacientes sometidos a hipotermia terapéutica tras padecer de parada cardíaca en una clínica universitaria de los estados unidos, y encontró que una elevación del Strong Ion Gap 12 horas después del episodio de parada cardíaca estuvo asociado a un



peor pronóstico, con esos resultados sugirió que el incremento de aniones no medibles podría deberse al daño tisular resultante. Este estudio sugiere que el daño tisular, el cual también se observa en otras patologías severas podría expresarse como elevación de aniones no medibles, de ésta manera pueden éstos aniones ser considerados marcadores de la severidad del daño celular y tisular.

Leonardo Salazar y colaboradores, en Argentina compararon las estrategias tradicionales de interpretación del estado ácido-base en su capacidad para predecir resultados desfavorables en 66 pacientes pediátricos con disfunción multiorgánica en el post-operatorio de cirugía cardiaca, y encontraron que el análisis con el método de Stewart mostró acumulación de aniones no medibles en pacientes que luego tuvieron resultados desfavorables, de otro lado los métodos tradicionales de interpretación, como son los métodos centrados en el bicarbonato fallaron en encontrar alteraciones ácido-base en los mismos pacientes. En la presente tesis no se compararon los métodos tradicional con el de Stewart, pero si se llegó a la misma conclusión de que la presencia de aniones no medibles calculados con la fórmula de Stewart es más consistente en los pacientes que presentan scores de SOFA más incrementados y

por ende mayor riesgo de mortalidad. A pesar de que los resultados del trabajo de Leonardo Salazar no son extrapolables a ésta tesis por tratarse de pacientes pediátricos y en post-operatorio, los resultados allí encontrados indicarían que éstos aniones pueden ser usados como marcador de pronóstico en todas las edades.

Por otro lado, Cusack, estudió a 100 pacientes críticos y calculó la presencia de aniones no medibles al momento de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos en un hospital inglés. En ese trabajo, Cusack no encuentra valor pronóstico a la presencia de aniones no medibles calculados por la fórmula de Stewart. En ese trabajo se toma como medida de pronóstico al score APACHE para delimitar grupos de riesgo, y además se hace un seguimiento de la mortalidad a los 28 de días desde el ingreso de los pacientes.

Resulta interesante plantear algunas cuestiones que podrían ser investigadas en trabajos futuros. Una de tales cuestiones es considerar si estos aniones no medibles varían en función de la mejoría o empeoramiento del estado clínico del paciente, y si puede ser incorporado como una variable capaz de ser

monitorizada y tomada más en cuenta. Sería muy útil determinar si estos aniones no medibles juegan un rol en la patogenia de la disfunción orgánica o simplemente actúan como reflejo de la gravedad del mismo. También resulta interesante llegar a conocer si la manipulación de tales aniones no medibles, o su corrección podrían servir para mejorar el estado clínico de los pacientes. Tales consideraciones quedan planteadas para ser desarrolladas en futuros trabajos de investigación usando diseños más poderosos y mayor cantidad de pacientes.

## **V. CAPITULO V: CONCLUSIONES:**

Se concluye que los pacientes críticos con la mayor puntuación del score SOFA (mayor de 7 puntos, aquellos que tienen mayor riesgo de mortalidad) de las unidades críticas del Hospital Arzobispo Loayza presentan mayor cantidad de aniones no medibles en sangre en relación a los pacientes con menor riesgo de mortalidad, y que ésta elevación se puede evidenciar igualmente usando la fórmula de Stewart o el cálculo del anión gap corregido para niveles de albúmina y lactato. La elevación de aniones no medibles puede ser bien estimada en la cabecera del paciente usando el método del anión gap corregido o mediante el uso de una calculadora o computadora si se trata de usar el método de Stewart. La disfunción orgánica medida con el score SOFA, cuanto más severa, se encuentra asociada a mayor incremento de los valores de aniones no medibles.

## **VI. CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. J. -L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, et al. The SOFA is.related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* (1996) 22:707-710.
2. Ira Kurtz, Jeffrey Kraut, Vahram Ornekian, and Minhtri K. Nguyen. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol* 294: F1009–F1031, 2008.
3. Lakhmir S Chawla, Shirley Shih, Danielle Davison, Christopher Junker and Michael G Seneff. Anion gap, anion gap corrected for albumin, base deficit and unmeasured anions in critically ill patients: implications on the assessment of metabolic acidosis and the diagnosis of hyperlactatemia. *BMC Emergency Medicine* 2008, 8:18.
4. John A Kellum. Closing the gap on unmeasured anions. *Critical Care* 2003, 7:219-220.
5. Leonardo Salazar, Félix R. Montes, Hernán Charris, Olga Lucía Serrano, Yadira Sepúlveda, Raúl Carrizo, Marco Carvajal, Henry Oliveros. Comparación de las estrategias tradicionales y la teoría de Stewart en la interpretación de las alteraciones ácido-básicas en pacientes pediátricos con disfunción multiorgánica en el postoperatorio de cirugía cardiaca. *Rev. Col. Anest.* 31: 119, 2003.

- 6.** Peter Wilkes. Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol* 84:1740-1748, 1998.
  
- 7.** Kyle J Gunnerson, Melissa Saul, Shui He and John A Kellum. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care* 2006, 10:R22.
  
- 8.** Raúl Carrillo Esper, Jorge Raúl Carrillo Córdova, Luis Daniel Carrillo Córdova. Modelo fisicoquímico del equilibrio ácido-base. Conceptos actuales (3<sup>a</sup> de tres partes). *Rev Fac Med UNAM* Vol. 51 No. 5 Septiembre-Octubre, 2008.
  
- 9.** Otto Schüick, Karel Matoušovic. Relation Between Ph And The Strong Ion Difference (Sid) In Body Fluids. *Biomed. Papers* 149(1), 69–73 (2005).
  
- 10.** E. Wrenn Wooten. Science review: Quantitative acid–base physiology using the Stewart model. *Critical Care* 2004, 8:448-452.
  
- 11.** R. J. Cusack, A. Rhodes, P. Lochhead, B. Jordan, S. Perry, et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* (2002) 28:864–869.
  
- 12.** Howard E. Corey. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney International*, Vol. 64 (2003), pp. 777–787.

- 13.** P. Lloyd. Strong Ion Calculator – A Practical Bedside Application of Modern Quantitative Acid-Base Physiology. *Critical Care and Resuscitation* 2004; 6: 285-294.
- 14.** S. Rinaldi, A.R. De Gaudio. Strong ion difference and strong anion gap: The Stewart approach to acid base disturbances. *Current Anaesthesia & Critical Care* (2005) 16, 395–402.
- 15.** John A. Kellum, David J. Kramer, and Michael FL Pinsky. Strong Ion Gap: A Methodology for Exploring Unexplained Anions. *JournalofCriticalCare*, Vol10,No2(June),1995: 51-55.
- 16.** Bala Venkatesh and Thomas J Morgan. Unmeasured anions: the unknown unknowns. *Critical Care* 2008, 12:113.
- 17.** Jeffrey A. Kraut and Nicolaos E. Madias. Serum Anion Gap: Its Uses and Limitations in Clinical Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 162–174, 2007.
- 18.** Ankit N Mehta, Joshua B Emmett, Michael Emmett. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st Century. *Lancet* Vol 372 September 13, 2008.
- 19.** Howard E. Corey. The anion gap (AG): studies in the nephritic syndrome and diabetic ketoacidosis (DKA). *Clin Med* 2006;147:121–125.
- 20.** Andrew Z. Fenves, Haskell M. Kirkpatrick, Viralkumar V. Patel, Lawrence Sweetman, and Michael Emmett. Increased Anion Gap Metabolic Acidosis as a Result of 5-Oxoproline

(Pyroglutamic Acid): A Role for Acetaminophen. Clin J Am Soc Nephrol 1: 441–447, 2006.

**21.** Michael Emmett. Anion-gap interpretation: the old and the new. Nature Clinical Practice Nephrology, January 2006 vol 2 no 1.

**22.** Mark Feldman, Nilam Soni, and Beverly Dickson. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. J Lab Clin Med Volume 146, Number 6.



## VII. CAPITULO VII: ANEXOS:

### 7.1. Definición de términos:

Anión Gap (AG): Indica la cantidad de aniones no medibles diferentes a cloro y bicarbonato. Su valor normal va desde 8 hasta 12 mmol/L.

Anión Gap Corregido (AGc): Es el anión gap al que se le han aplicado las correcciones para eliminar la influencia del lactato y agregar un valor dependiente de la albúmina.

Strong Ion Gap (SIG): Indica la presencia de aniones no medibles tomando en cuenta la teoría de la electroneutralidad o de Stewart. Su valor normal es igual a cero.

SOFA: score que mide la presencia de disfunción orgánica múltiple. Valores más altos se han correlacionado con peor pronóstico en trabajos anteriores.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS): Indica la presencia de inflamación severa, sin importar su etiología que puede ser infecciosa, inflamatoria, traumática, tumoral, etc.

## 7.2. Cuadro de variables y operacionalización:

<u>VARIABLES</u>	<u>Definición</u>	<u>Def. operacional</u>	<u>Tipo de Variable</u>
Score SOFA	Del ingles: Sequence Organ Failure Assessment. Puntaje validado que se usa como predictor de mortalidad en pacientes críticos.	Su medición se hace al momento del diagnóstico de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y una nueva medición a las 48 horas aproximadamente. La valoración se hace mediante la tabla adjunta en los anexos, y que ha sido diseñado por el Dr. Carlos Lescano Alva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, y validado en ese mismo hospital y en el Hospital Nacional Guillermo Almenara.	Variable cualitativa ordinal
Anion Gap Corregido (albúmina, lactato)	Mide la presencia de aniones no medibles por métodos comúnmente utilizados.	Se realiza el cálculo del anión gap como la diferencia de $(Na + K) - (Cl + HCO_3)$ .  La corrección para los niveles de albúmina se realiza:  $2,4(4,4 - \text{Albúmina en g/dl})$  La corrección para el Lactato se realiza restando al valor obtenido previamente el valor del lactato obtenido en el análisis de gases arteriales.  El valor hallado al final de los tres procesos es el anión gap corregido para los niveles de albúmina y lactato.	Cuantativa continua
Strong Anion Gap (Stewart)	Método matemático para calcular la presencia de anions no medibles. Su valor normal es cero. Valores más altos que 2 indican presencia de aniones no medibles.	Calculado usando la ecuación de Stewart, utilizando el diseño de la ecuación realizada por el Dr. John A. Kellum de la universidad de Pittsburgh, en Microsoft Excel.	Cuantativa continua
Edad	Edad en años cumplidos	La edad del paciente, tomada de la historia clínica.	Cuantitativa discreta
Sexo	Varón o mujer	Tomado de la historia clínica	Cualitativa nominal
Origen de la respuesta inflamatoria	Enfermedad que está relacionada a la respuesta inflamatoria	Tomado de la historia clínica	Cualitativa nominal.

### 7.3. Ficha de recolección de datos:

Paciente:	
HC:	
Cama:	
Fecha:	
Na+:	
Cl-:	
K+:	
Lact-:	
HCO <sub>3</sub> -:	
Alb:	
Pi-:	
Ca <sup>++</sup> :	
Hb:	
AGm:	
AGc:	
SID:	
pCO <sub>2</sub> :	
pH:	
Hemoglobina:	
SOFA:	
Diagnóstico:	
Género/edad	

## 7.4. Score SOFA:

El SOFA durante los primeros días de ingreso en la UCI es un buen indicador de pronóstico. Tanto la media, como el score más alto son predictores particularmente útiles de resultados. Independiente de la puntuación inicial, un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%.

Score SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiración<sup>a</sup></b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221– 301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b> Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2– 1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b> Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina </=5 o dobutamina (cualquiera)	Dopamina >5 o norepinefrina </=0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
<b>SNC</b> Score Glasgow de Coma	15	13– 14	10–12	6–9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1.2	1.2– 1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

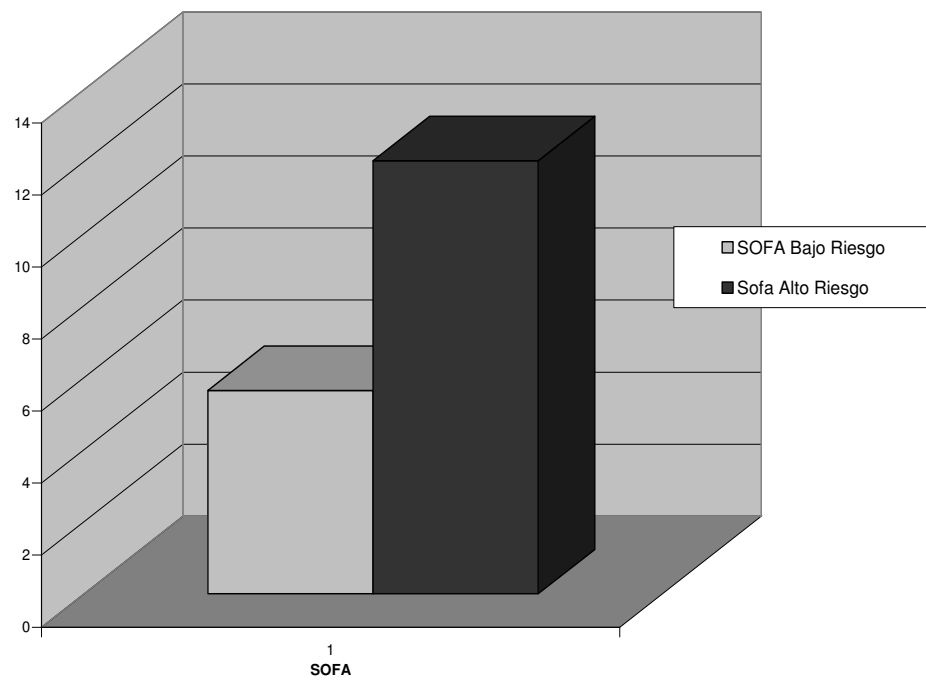
PAM, presión arterial media; SNC, sistema nervioso central; SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico.

<sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es usada;

<sup>b</sup>medicamentos vasoactivos administrados por al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina ug/kg/min).

## 7.5. Gráficos:

**Gráfico 1:** Valores medios de los niveles de Strong Ion Gap (SIG) en los grupos de SOFA de bajo y alto riesgo de muerte.



**Gráfico 2:** Valores medios del Anión Gap corregido para los niveles de albúmina y lactato en los grupos de SOFA de bajo y alto riesgo de mortalidad.

