



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

La elevación de la brecha de iones fuertes, según el modelo de Stewart, como factor pronóstico de mortalidad temprana en los pacientes con sepsis que ingresan por urgencias.

Alumno: MARROQUIN VALZ, Hugo Antonio

Tutor: LLORENS SORIANO, Pere

Curso: 2016 -2017

INDICE

Resumen	4
Abstract.....	5
1. INTRODUCCION.....	6
2. HIPOTESIS	8
2.1. Hipótesis conceptual	8
2.2. Hipótesis de trabajo	8
3. OBJETIVOS	9
3.1. Objetivo principal	9
3.2. Objetivos específicos	9
4. METODOLOGIA	9
4.1. Diseño	9
4.2. Lugar.....	9
4.3. Tiempo de ejecución.....	9
4.4. Sujeto de estudio.....	10
4.5. Variables de estudio.....	10
4.6. Recogida de variables	13
4.7. Análisis de datos	14
4.8. Dificultades y limitaciones	15
5. PLAN DE TRABAJO	15
5.1. Cronograma	15
5.2. Distribución de tareas	16
5.3. Experiencia del equipo investigador.....	17
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	17
7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	18
8. PRESUPUESTO	18
9. BIBLIOGRAFÍA	19
10. ANEXOS	21
Anexo 1	22
Anexo 2	23

ABREVIATURAS

- BIF:** Brecha de iones fuertes.
- CHUC:** Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.
- DE:** Desviación estándar.
- DIFa:** Diferencia de iones fuertes aparente.
- DIFe:** Diferencia de iones fuertes efectiva.
- HTA:** Hipertensión arterial.
- IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%.
- OR:** Odds ratio.
- PCR:** Proteína C Reactiva.
- ROC:** Receiver Operating Characteristic = Característica Operativa del Receptor.
- SIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- SMS:** Servicio Murciano de Salud.
- SOFA:** Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment.
Evaluación secuencial de la disfunción orgánica [Relacionada a la sepsis]
- qSOFA:** quick SOFA, SOFA rápido.

La elevación de la brecha de iones fuertes, según el modelo de Stewart, como factor pronóstico de mortalidad temprana en los pacientes con sepsis que ingresan por urgencias.

Resumen

Introducción: El abordaje físico-químico del equilibrio ácido-base según el modelo de Stewart permite la determinación de la elevación de los aniones no medibles, la brecha de iones fuertes. El trastorno ácido-base más frecuente en situaciones de sepsis es la acidosis metabólica y puede depender de la elevación del lactato como de la elevación de la brecha de iones fuertes. El lactato ha sido establecido como factor pronóstico independiente de mortalidad en sepsis grave y choque séptico, pero no hay información suficiente sobre la brecha de iones fuertes y su capacidad de predecir la mortalidad por sepsis en los pacientes que llegan a los servicios de urgencias hospitalarios.

Objetivo: Determinar si la elevación de la brecha de iones fuertes es un factor pronóstico de la mortalidad temprana intrahospitalaria en los pacientes con sepsis que ingresan por los servicios de urgencias hospitalarios.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y analítico a realizarse en el servicio de urgencias hospitalario. Se incluirá a pacientes mayores de 18 años diagnosticados de sepsis según el Tercer Consenso Internacional de definiciones para la Sepsis y Shock Séptico. Se recogerán los datos demográficos, clínicos, de laboratorio y se determinará la brecha de iones fuertes según el modelo de Stewart. Para evaluar las características operativas de estos factores en relación con la mortalidad temprana se determinará el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic, Característica Operativa del Receptor) y una vez obtenidos los mejores puntos de cortes se evaluará la asociación entre sobrevivientes y no sobrevivientes.

Palabras claves: Servicios de urgencias hospitalarios, brecha de iones fuertes, método de Stewart, sepsis, aniones no medidos, acidosis metabólica, mortalidad.

The elevation of the strong ion gap, according to the Stewart model, as a prognostic factor for early mortality in patients with sepsis admitted to the hospital emergency department.

Abstract

Introduction: The physico-chemical approach to calculating acid-base balance according to the Stewart model allows the determination of unmeasured anions, strong ion gap. The more common acid-base disorder in sepsis is metabolic acidosis and may depend on the elevation of lactate as elevation on strong ion gap. Lactate has been established as independent prognostic factor for mortality in severe sepsis and septic shock, but there is not enough information about the strong ions gap and their ability to predict mortality from sepsis in patients admitted to the hospital emergency department.

Objective: To determine if the elevation of the strong ion gap is a prognostic factor of early in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to hospital emergency department.

Methods: An observational, prospective, longitudinal and analytical study to be performed in the hospital emergency department. Patients, older than 18 years, diagnosed with sepsis will be included according to the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. Demographic, clinical, laboratory data will be collected and the strong ion gap determined according to the Stewart model. In order to evaluate the operational characteristics of these factors in relation to early mortality, the area under the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve will be determined and once the best cut points are obtained, the association between survivors and non-survivors will be assessed.

Key words: Hospital emergency department, strong ion gap, Stewart model, sepsis, unmeasured anions, metabolic acidosis, mortality.

1. INTRODUCCION.

La sepsis es un síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por la infección. El análisis, de 2006 a 2011, de la base de datos de alta hospitalaria a nivel nacional indica la creciente presencia de sepsis grave con un notable aumento en tasas de incidencia y mortalidad¹. En Febrero del 2016 se publicó el Tercer Consenso Internacional de definiciones para la Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3)², los expertos en sepsis definen sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”. En este tercer consenso para la identificación de la disfunción orgánica, el grupo de trabajo recomienda emplear una variación de 2 o más puntos en la escala SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment), una puntuación de SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general^{2,3}; además, se desarrolla una nueva escala, denominada qSOFA (quick SOFA, SOFA rápido), que incluye exclusivamente criterios clínicos fácil y rápidamente mensurables a pie de cama. Freund et al. en un estudio multicéntrico prospectivo europeo confirmó que el qSOFA tiene una mayor precisión pronóstica para la mortalidad hospitalaria que el SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) o la sepsis grave entre los pacientes que acuden a un servicio de urgencias hospitalario por sospecha de infección⁴.

El lactato ha sido establecido como predictor independiente de mortalidad en sepsis severa y choque séptico⁵. El trastorno ácido-base más frecuente en estas situaciones es la acidosis metabólica y puede depender de la elevación del lactato como de la elevación de aniones no medibles^{6,7}. La disfunción mitocondrial asociada a sepsis alteraría las vías metabólicas del ciclo de Krebs y traería como consecuencia la elevación de intermediarios que contribuirían a la elevación de los aniones no medibles⁸⁻¹⁰. El abordaje físico-químico del equilibrio ácido base según Stewart¹¹ permite una determinación de la elevación de los aniones no medibles, que constituyen la brecha de aniones fuertes, que conduce a una acidosis metabólica¹². La aplicación de este abordaje permite detectar con mayor precisión los diversos trastornos del equilibrio ácido base que subyacen dentro de los trastornos mixtos, así es frecuente encontrar en el contexto de la sepsis una acidosis metabólica láctica, por elevación de aniones no medibles, hiperclorémica inducida por el exceso de

cristaloides administrados y en el caso de la presencia de hipoalbuminemia asociada, una alcalosis metabólica hipoalbuminémica. Todo esto conllevará a alteraciones del pH, el exceso de bases, el bicarbonato, cuyo análisis aislado posiblemente no nos permita detectar dichos trastornos con precisión. Para el cálculo de la brecha de iones fuertes, es necesario calcular la diferencia de iones fuertes aparente (DIFa) y la diferencia de iones fuertes efectiva (DIFe), la diferencia entre ambas será la brecha de iones fuertes (BIF):

- $DIFa = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [Lactato^-]$
- $DIFe = [Albúmina \text{ g/L}] \times (0.123 \times pH - 0.631) + [Fosfato \text{ mmol/L}] \times (0.309 \times pH - 0.469) + 0.0301 \times pCO_2 \times 10^{(pH-6.1)}$
- $BIF = DIFa - DIFe$

El punto de corte para considerar que existe una elevación en la BIF es 5 mEq/L.

Tomando en cuenta estas consideraciones nos planteamos determinar si la elevación de la BIF se asocia a la mortalidad temprana intrahospitalaria en los pacientes con sepsis que ingresan por urgencias. Consideraremos como mortalidad temprana intrahospitalaria a aquella que suceda dentro de los 30 primeros días contados desde el ingreso del paciente por urgencia hospitalaria.

La relación de la BIF y la mortalidad ha sido motivo de estudios publicados con respuestas afirmativas y negativas al respecto, algunos retrospectivos y otros prospectivos con un tamaño muestral inadecuado¹³⁻¹⁶.

Rocktaeschel et al¹³ llevaron a cabo un estudio retrospectivo, de 300 pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos de un hospital terciario, calculando la relación entre los iones no medidos y capacidad de predecir la mortalidad, entre los cuales incluyeron el BIF, encontrando en el análisis de regresión logística una correlación significativa de la BIF con la frecuencia de mortalidad (OR: 1,08; IC 95%: 1,03-1,13) pero con un área bajo la curva ROC (Característica Operativa del Receptor) pequeña para la predicción de la mortalidad (Área bajo la curva ROC: 0,63; IC 95%: 0,56-0,70; p=0,002). Kaplan y Kellum¹⁴ en un estudio retrospectivo observacional en pacientes de trauma encontraron que la BIF (8.3 ± 4.4 vs. 1.3 ± 3.6 mEq/L; p< 0,001) fue significativamente diferente en el grupo de los no sobrevivientes.

En cuanto a la relación entre la BIF y los procesos infecciosos, Sanchez Diaz et al¹⁵ en un estudio retrospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos, en el cual se incluyeron pacientes con choque séptico concluyen que los aniones no medidos calculados por el método de Flenc-Stewart simplificado al ingreso identifican a los paciente con choque séptico en menor riesgo de muerte, con un punto de corte de -2mEq/L en el área bajo la curva ROC. Gómez y colaboradores¹⁶ en un estudio prospectivo, piloto, llevado a cabo en 40 pacientes con abdomen en tabla encuentran que una BIF ≥ 14 mmol/L clasifican correctamente al 75% de los pacientes que presentaron mortalidad en el primer mes después de la cirugía pero el analisis mostró un area bajo la curva ROC pequeña y no significativa.

En la actualidad hay poca información en relación a la BIF calculado por el método de Stewart y su relación con la mortalidad temprana en los pacientes que ingresan por urgencias con un cuadro séptico por lo que es un campo que merece ser investigado.

2. HIPOTESIS

2.1. Hipótesis conceptual

La elevación de la brecha de iones fuertes es un factor pronóstico de la mortalidad temprana en los pacientes con sepsis que ingresan por los servicios de urgencias hospitalarios.

2.2. Hipótesis de trabajo

Para el desarrollo de la investigación se plantean las siguientes hipótesis de trabajo, contraste de hipótesis:

2.2.1. Hipótesis nula

La elevación de la brecha de iones fuertes no se asocia a la mortalidad temprana en los pacientes con sepsis que ingresan por los servicios de urgencias hospitalarios.

2.2.2. Hipótesis alternativa

La elevación de la brecha de iones fuertes se asocia a la mortalidad temprana en los pacientes con sepsis que ingresan por los servicios de urgencias hospitalarios.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Determinar si la elevación de la brecha de iones fuertes es factor pronóstico de la mortalidad temprana intrahospitalaria en los pacientes con sepsis que ingresan por los servicios de urgencias hospitalarios.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar la relación de la elevación del lactato y la mortalidad temprana en sepsis.
- Determinar la relación de las alteraciones del equilibrio ácido básico y la mortalidad temprana en sepsis.
- Determinar la relación de la Proteína C Reactiva (PCR) y la procalcitonina con la mortalidad temprana en sepsis.
- Determinar un índice de mortalidad temprana en sepsis con los diferentes datos obtenidos.
- Determinar si la elevación de la brecha de iones fuertes se asocia al aumento de la estancia hospitalaria en los pacientes con sepsis.

4. METODOLOGIA

4.1. Diseño

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y analítico.

4.2. Lugar

Servicio de Urgencia hospitalaria de un hospital secundario.

El Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena del Servicio Murciano de Salud (SMS), donde se desarrollará el estudio, atendió un total de 129.748 urgencias generales durante el año 2016.

4.3. Tiempo de ejecución

18 meses.

4.4. Sujeto de estudio

4.4.1. Población de estudio

Se considerará como población de estudio a todo paciente mayor de 18 años que ingrese por urgencias del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena y cumplan los criterios de sepsis.

4.4.2. Criterios de inclusión

Pacientes de 18 años o más, diagnosticados de sepsis que cumplan los criterios del Tercer Consenso Internacional de definiciones para la Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3).

4.4.3. Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años, pacientes que no cumplan criterios de sepsis según el Tercer Consenso Internacional de definiciones para la Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3).

4.4.4. Tamaño muestral

Considerando que se trata de un estudio que determinará una proporción, se aplicará la siguiente fórmula, con un nivel de confianza o seguridad del 95%, valor de $\alpha=0,05$:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Dónde:

$Z_{\alpha}^2 = 1,96^2$, para un nivel de confianza del 95%.

$p = 45\%$, proporción esperada, obtenida del estudio de Gómez y col¹⁶.

$q = 1 - p = 55\%$.

$d = 7\%$, precisión.

$n = 380$.

Considerando una proporción de pérdidas del 10%, “n” sería de 423 pacientes.

4.5. Variables de estudio

4.5.1. Variable principal del estudio o dependiente

Mortalidad temprana, hasta los 30 días de su ingreso por urgencias, en el paciente con sepsis.

4.5.2. Variable independiente

Brecha de iones fuertes, calculado por el método de Stewart.

4.5.3. Variables intervinientes

- **Edad:** Variable cuantitativa continua.
Mide la edad en años completos, sin decimales.
- **Género:** Variable cualitativa dicotómica.
Indica el género del sujeto como hombre o mujer.
- **Origen de la infección:** Variable cualitativa dicotómica.
Indica donde fue obtenida la infección: adquirida en la comunidad o nosocomial.
Definiendo como infección nosocomial: Una infección contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección. Una infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internado. Comprende las infecciones contraídas en el hospital, pero manifiestas después del alta hospitalaria y también las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento¹⁷.
- **Co-morbilidades:** Variable cualitativa.
Se recogerá el o los procesos crónicos que sea portador el paciente como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, neoplasias, inmunodeficiencia y obesidad.
- **Sitio de la infección:** Variable cualitativa.
Se consignará el sitio anatómico donde se encuentra el proceso infeccioso origen de la sepsis.
- **Exámenes de laboratorio:** Variables cuantitativas continuas.
Con la finalidad de completar la puntuación en la escala de SOFA, determinar la BIF y la relación de algunas de las pruebas con la presencia de sepsis, se recogerá información sobre los datos de laboratorio señalados en la Tabla 1.

Tabla 1. Pruebas de laboratorio a recoger en el estudio

Prueba de laboratorio	Unidades	Rango
Hemoglobina	gr/dL	13,5 – 17,5
Leucocitos	x 10 ⁹ /L	4,50 -11,00
Neutrófilos	x 10 ⁹ /L	1,80 – 7,70
Plaquetas	x 10 ⁹ /L	150 - 450
pH		7,335 – 7,450
pCO ₂	mmHg	35,0 – 45,0
pO ₂	mmHg	80,0 – 100,0
HCO ₃ c	mmol/L	22,0 – 26,0
BE (exceso de base)	mmol/L	-2.0 – 2,0
Lactato	mmol/L	0,5 – 1,6
Saturación de oxígeno	%	94,0 – 100,0
Sodio	mmol/L	132 -146
Potasio	mmol/L	3,5 – 5,5
Cloruro	mmol/L	99 – 109
Magnesio	mg/dL	1,3 – 2,7
Calcio total	mg/dL	8,6 – 10,4
Calcio iónico	mg/dL	4,6 – 5,2
Fosfato	mg/dL	2,4 – 5,1
Albumina	g/dL	3,2 – 4,8
Creatinina hombre	mg/dL	0,7 – 1,3
Creatinina mujer	mg/dL	0,5 – 1,1
Bilirrubina total	mg/dL	0,2 – 1,2
Proteína C Reactiva	mg/dL	< 0,5
Procalcitonina	ng/dL	< 0,5

Para la determinación de los exámenes de laboratorio se cuenta con los siguientes equipos:

- ✓ Analizador de gases en sangre ABL90 FLEX Radiometer®.
- ✓ Analizador de hematología automático por citometría de flujo de fluorescencia y sistema integrado XN-9000 series, Sysmex®
- ✓ Analizador de bioquímica automático con sistema integrado modular con inmunoanálisis Cobas® 8000 series ROCHE®.

4.6. Recogida de variables

El paciente a su llegada a urgencias, si es catalogado como portador de un cuadro séptico, se puntuará según la escala de qSOFA² según los siguientes criterios:

- Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la Escala de Glasgow ≤ 13 .
- Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg.
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones por minuto.

También se puntuará con la escala de SOFA, Tabla 2. De tener 2 o más puntos en la escala, SOFA ≥ 2 y/o qSOFA ≥ 2 , se identificará al paciente y se incluirá en el estudio, previa firma del consentimiento informado.

Tabla 2. Escala SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment)²

Sistemas	Score				
	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	>400	<400	<300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Coagulación Plaquetas, x10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina, mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular	PAM \geq 70 mmHg	PAM<70 mmHg	Dopamina<5 ^a Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina 5,1-15 Epinefrina \leq 0,1 Norepinefrina \leq 0,1 ^a	Dopamina >15 Epinefrina >0,1 Norepinefrina>0,1 ^a
S.N.C. E. Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina, mg/dL Flujo urinario, mL/d	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂ = Presión parcial de oxígeno. FiO₂ = Fracción inspirada de oxígeno. PAM = Presión arterial media. E. Glasgow = Escala de coma de Glasgow.

^a Medicamentos vasoactivos administrados por lo menos durante 1 hora como $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Además de las pruebas de laboratorio y otros consideradas por el médico responsable del paciente, en la que esté incluida el estudio gasométrico, se avisará a laboratorio para que se incluya las determinaciones de albumina sérica, calcio sérico, magnesio sérico y fosfato sérico.

Recordemos que para el cálculo de la brecha de iones fuertes, es necesario calcular la diferencia de iones fuertes aparente (DIFa) y la diferencia de iones fuertes efectiva (DIFe), la diferencia entre ambas será la brecha de iones fuertes (BIF):

- $DIFa = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [Lactato^-]$
- $DIFe = [Albúmina \text{ g/L}] \times (0.123 \times pH - 0.631) + [Fosfato \text{ mmol/L}] \times (0.309 \times pH - 0.469) + 0.0301 \times pCO_2 \times 10^{(pH-6.1)}$
- $BIF = DIFa - DIFe$

La brecha de iones fuertes será calculada con ayuda del software que proporciona la página web www.acidbase.org.

Se hará el seguimiento del paciente, a través de su historia clínica electrónica, en cuanto a la evolución del mismo y se cumplimentará la hoja de datos correspondientes, consignando la estancia hospitalaria y la mortalidad. De ser dado de alta y/o trasladado a otro centro se hará el seguimiento vía telefónica.

Anexo 1.

4.7. Análisis de datos

En las variables categóricas se señalará en número y porcentaje, su análisis será realizado con el test del chi-cuadrado, la prueba exacta de Fisher será usada cuando unos de los valores esperados sean menores a 5. Las variables continuas serán analizadas con la t de student, los resultados serán expresados como media \pm DE (desviación estándar).

Para evaluar las características de los factores metabólicos en relación a la mortalidad se determinará el área bajo la curva ROC, obtenido los mejores puntos de cortes se evaluará la asociación entre sobrevivientes y no sobrevivientes mediante el test del chi-cuadrado.

Determinados los factores que se encuentran relacionados de manera estadísticamente significativa a la mortalidad por sepsis se realizará un análisis

de regresión logística con la finalidad de determinar la asociación de los mismos a la mortalidad.

Un valor $p < 0.05$ será considerados estadísticamente significativo y en los casos que así fuese se determinará el intervalo de confianza al 95%.

Todas las variables se incluirán en una hoja de cálculo en el programa Excel® (Microsoft Corp.) para una revisión preliminar donde se verifiquen la cumplimentación adecuada de todos los datos y posteriormente ser analizadas en el programa estadístico SPSS.

4.8. Dificultades y limitaciones

Inclusión de pacientes las 24 hora del día por facultativos adjuntos y residentes (supervisados), lo cual podría en algunos casos ser infravalorados y podrían no ser incluidos.

Que todo paciente que cumpla con los criterios de inclusión firmen el consentimiento informado, por lo que habrá de desarrollar las habilidades necesarias para saber explicar a paciente y/o familiar y conseguir la participación en el estudio.

5. PLAN DE TRABAJO

5.1. Cronograma

- **Inicio del proyecto:** Marzo 2017
- Elaboración del protocolo de investigación: 4 meses
- Presentación al comité de ética para su aprobación: Última semana de Junio.
- Presentación del protocolo de investigación en el Servicio de urgencias.
- Recogida de datos, seguimiento de pacientes y cumplimentación de base de datos en Excel: 9 meses.
- Análisis e interpretación de los resultados: 2 meses.
- Preparación de manuscrito: 4 meses. Para defensa de tesis doctoral y/o publicación y/o presentación en un congreso. Se realizará la presentación del informe del trabajo de investigación al comité de ética del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (CHUC).

Tabla 3. Cronograma de actividades del proyecto de investigación.

Actividades programadas	MAR 17	ABR 17	MAY 17	JUN 17	JUL 17	AGO 17	SEP 17	OCT 17	NOV 17	DIC 17	ENE 18	FEB 18	MAR 18	ABR 18	MAY 18	JUN 18	JUL 18	AGO 18	
Elaboración de protocolo	x	x	x	X															
Presentación al comité de ética CHUC				X															
Presentación al Servicio de Urgencia.					x														
Recogida de datos					x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Análisis e interpretación de resultados													x	x	x				
Preparación de manuscrito														x	x	x	x		
Presentación de trabajo																			x

5.2. Distribución de tareas

- **Elaboración del proyecto:** Investigador principal.
- **Presentación en el comité de ética:** Investigador principal.
- **Presentación en el Servicio de Urgencia:** Investigador principal y colaboradores, que será un mínimo de 6, uno por equipo de guardia.
- **Recogida de datos:** Investigador principal e investigadores colaboradores.
- **Análisis de datos:** Investigador principal e investigadores colaboradores.
- **Análisis de datos e interpretación:** Investigador principal e investigadores colaboradores.
- **Preparación de manuscrito:** Investigador principal e investigadores colaboradores.
- **Presentación al comité de ética:** Investigador principal y/o investigadores colaboradores.

El investigador principal supervisará el correcto llenado de la hoja de recogida de datos y participará activamente en el análisis de los resultados, así como la preparación del manuscrito, recogiendo la opinión de los investigadores colaboradores. Coordinará el flujo de información con el comité de ética y el equipo investigador.

5.3. Experiencia del equipo investigador.

Investigador principal:

Médico especialista en Cirugía General (1993). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Facultativo especialista de área (FEA) de urgencias hospitalarias en el Servicio de Urgencias del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena desde Noviembre de 2007 a la actualidad.

Actualmente cursando el Master de Investigación en Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández.

Cuenta con experiencia como autor y colaborador en proyectos de investigación en el ámbito de la medicina de urgencias hospitalarias y en anestesiología. Ha participado activamente en el desarrollo de protocolos de investigación, análisis de datos y redacción de manuscritos en diversas investigaciones llevadas a cabo en el CHUC que han sido presentados en congresos y/o publicados. La última investigación en que participó “Comparison of the macintosh and airtraq laryngoscopes in morbidly obese patients: a randomized and prospective study” fue publicada en *Journal of Clinical Anesthesia*¹⁸ en Febrero de 2017.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se pondrá a consideración del Comité de Ética e Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena-Murcia para su aprobación. Cumplirá con los aspectos básicos de la Buena Práctica Clínica y todos los datos de carácter personal se tratarán de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento que la desarrolla.

Se verificará la correcta cumplimentación del consentimiento informado de los pacientes. Anexo 2.

7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

La sepsis es una entidad a la cual nos enfrentamos en el quehacer diario de los Servicios de Urgencias, el tener una herramienta más que apoye el diagnóstico y pronóstico del cuadro séptico nos permitirá implementar el tratamiento oportuno y adecuado a cada paciente.

8. PRESUPUESTO

El estudio no supone ninguna intervención especial, por lo que la información se obtendrá de la historia clínica de los pacientes y los estudios de laboratorio serán los que habitualmente se emplean para los pacientes con el diagnóstico de sepsis, a excepción de las determinaciones de albumina y fosfato que son análisis que se procesan rutinariamente en laboratorio y que no demandaría un gasto adicional.

Ordenador portátil:.....	400,00 €
Material de oficina constituido por folios y otros:.....	20,00 €
Impresora y tinta para impresora:.....	100,00 €
Software SPSS:.....	2.596,00 €
Difusión de los resultado en congreso, 6 investigadores.....	6.000,00 €
Total:	9.116,00 €

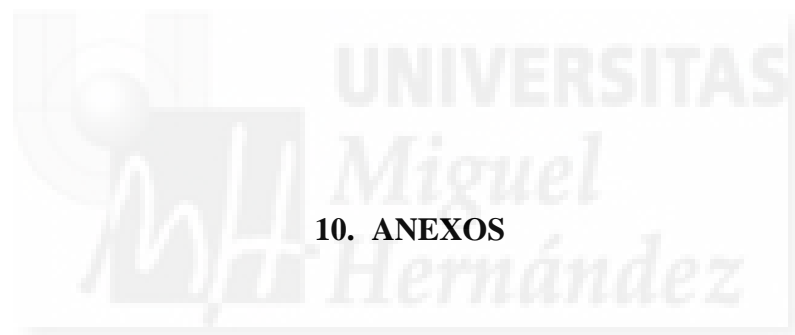
El presupuesto podría disminuir si consideramos como alternativa el uso de los ordenadores de los investigadores. Se solicitaría la autorización para su uso del software SPSS a través del Servicio Murciano de Salud (SMS).

En cuanto a la difusión de los resultados con participación en congreso podría disminuirse solicitando al SMS que nos considerarse dentro los recursos que tiene para estos fines, también se podría buscar subvención a través de la industria farmacéutica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis.* 21 de diciembre de 2014;14:3863.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):762-74.
4. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 17 de enero de 2017;317(3):301-8.
5. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Häberle H, et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* abril de 2015;30(2):439.e1-439.e6.
6. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJC, Libório AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med.* octubre de 2009;37(10):2733-9.
7. Moviat M, Terpstra AM, Ruitenbeek W, Kluijtmans LAJ, Pickkers P, van der Hoeven JG. Contribution of various metabolites to the «unmeasured» anions in critically ill patients with metabolic acidosis*. *Crit Care Med.* marzo de 2008;36(3):752-8.
8. Bowling FG, Morgan TJ. Krebs cycle anions in metabolic acidosis. *Crit Care.* 5 de octubre de 2005;9(5):E23.
9. Forni LG, McKinnon W, Lord GA, Treacher DF, Peron J-MR, Hilton PJ. Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. *Crit Care.* 5 de octubre de 2005;9(5):R591-5.
10. Venkatesh B, Morgan TJ. Unmeasured anions: the unknown unknowns. *Crit Care.* 2008;12(1):113.

11. Kellum JA, Elbers PW, editores. Stewart's Textbook of Acid-Base. 2nd ed. Pittsburgh: Lulu Enterprises, UK Ltd; 2009.
12. Kishen R, Honor PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Waele E, De Regt J, et al. Facing acid-base disorders in the third millennium - The Stewart approach revisited. Vol. 7, International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. Dove Press; 2014. p. 209-17.
13. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? Crit Care Med. agosto de 2003;31(8):2131-6.
14. Kaplan LJ, Kellum JA. Comparison of acid base models for prediction of hospital mortality following trauma. Shock. junio de 2008;29(6):662-6.
15. Sánchez-Díaz JS, Meneses Olguín C, Monares Zepeda E, Torres Gómez A, Aguirre Sánchez J, Franco Granillo J. La diferencia de iones fuertes (DIF) calculada por el método de Fencl-Stewart simplificado es un predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. Arch Med Urgenc México. 2014;6(1):5-11.
16. Gómez J, Ayala JC, Domínguez LC. ¿Es la diferencia de aniones fuertes un buen marcador de mortalidad en adultos con abdomen en tabla? Rev Colomb Cir. 2014;29:305-12.
17. Duce G, Fabry J, Nicolle L, Revisores. Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía Práctica. 2a. ed. Malta: Organización Mundial de la Salud; 2003. 1-71 p.
18. Castillo-Monzón CG, Marroquín-Valz HA, Fernández-Villacañas-Marín M, Moreno-Cascales M, García-Rojo B, Candia-Arana CA. Comparison of the macintosh and airtraq laryngoscopes in morbidly obese patients: a randomized and prospective study. J Clin Anesth. febrero de 2017;36:136-41.



10. ANEXOS

ANEXO 1

Brecha de iones fuertes como factor pronóstico de mortalidad en sepsis.

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

Fecha: Iniciales:..... Historia clínica N°:

DATOS DEMOGRAFICOS:

SEXO:..... EDAD:

COMORBILIDAD: Diabetes
HTA
EPOC
ERC
ICC
Neoplasia
Inmunosupresión
.....

PUNTUACION: qSOFA SOFA

ORIGEN DE LA INFECCIÓN: Adquirida en la comunidad

Nosocomial

SITIO DE LA INFECCIÓN: Respiratorio

Tracto urinario

Abdominal

.....

ANALISIS DE LABORATORIO:

Nivel de lactato: Albumina:

Leucocitos: Fosfato:

Neutrófilos: Sodio:

Plaquetas: Potasio:

Proteína C reactiva: Calcio:

Procalcitonina: Cloro:

Bilirrubina Magnesio

MORTALIDAD: SI NO A cuantos días de su ingreso:.....

Tiempo de hospitalización: días.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Diferencia de iones fuertes como factor pronóstico en sepsis

Objetivo

El objetivo del estudio es comprobar cuál de los análisis que solemos realizar tiene mayor fiabilidad en poder predecir cuál será la evolución de su enfermedad y así poder brindarle una mejor atención.

Participación voluntaria

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio, y su decisión no influirá en la atención médica que recibirá.

Beneficios y riesgos esperados

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de su participación en el estudio.

Los análisis a realizarse son los mismos que suelen hacer en el caso de tener una infección que consideramos importante.

Confidencialidad

Si usted decide participar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre.

Sus documentos médicos podrán ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad.

Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente.

Durante la realización del estudio, usted podrá en todo momento ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición a sus datos ante el investigador, tal como establecen el Real Decreto 1720/2007 y Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

Yo, _____

(Nombre y apellidos del paciente y/o familiar responsable)

D.N.I. Nº _____

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo los objetivos del estudio así como las condiciones en las que se llevará a cabo.

He hablado con el Dr./a. _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos posteriores.

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma paciente y/o familiar: _____ Firma investigador/a: _____

REVOCACION (el paciente y/o familiar)

Yo, D/D^a _____ con D.N.I. Nº _____, revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha ____/____/____, y expreso mi deseo de no proseguir con el procedimiento, asumiendo toda responsabilidad y posibles consecuencias que esta decisión pudiera conllevar.

Fdo. _____