



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Evaluación de la fracción de excreción de ácido úrico
en el estudio de la volemia (volumen sanguíneo total)**

Alumno: SERGIO PALACIOS FERNÁNDEZ

Tutor: JOSÉ MANUEL RAMOS RINCÓN

Curso: 2017/2018

ÍNDICE

Título	página 3
Resumen (objetivos y metodología del proyecto)	página 3
Title.....	página 4
Summary (objectives and methodology).....	página 4
1. Introducción.....	página 5
1.1. Antecedentes y estado actual del tema	página 5
2. Hipótesis y objetivos	página 8
2.1.Hipótesis	página 8
2.2.Objetivos.....	página 8
3. Material y métodos	página 10
3.1. Diseño.....	página 10
3.2. Ámbito de estudio.....	página 10
3.3. Sujetos de estudio	página 10
3.4. Tamaño de la muestra y estrategia de muestreo	página 11
3.5. Variables a estudio.....	página 12
3.6. Procedimientos y recogida de datos	página 12
3.7. Análisis estadísticos.....	página 13
3.8. Limitaciones	página 14
4. Plan de trabajo	página 15
5. Aspectos éticos	página 18
6. Interés y relevancia del proyecto de investigación.....	página 19
7. Viabilidad del proyecto	página 20
8. Justificación detallada de las partidas presupuestarias	página 21
9. Bibliografía.....	página 22
Anexo I: consentimiento informado	página 24
Anexo II: hoja de recogida de datos por parte del clínico	página 28

TÍTULO

Evaluación de la fracción de excreción de ácido úrico en el estudio de la volemia (volumen sanguíneo total)

RESUMEN (OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL PROYECTO)

La determinación del nivel de volumen sanguíneo total o volemia supone un reto clínico que resulta fundamental para la toma de decisiones terapéuticas en el paciente hospitalizado, tanto por la frecuencia de enfermedades que modifican el balance hídrico como por la influencia en morbilidad de recuperar de forma precoz la euvolemia. Pese a esto, los métodos habituales para detectar la volemia, como la exploración física, son insensibles e inespecíficos; y los métodos sensibles y específicos, como la variación del volumen sistólico o la variación de presión de pulso son invasivos y de alto coste.

La fracción de excreción de ácido úrico ha demostrado relación con el nivel de volemia en pequeños estudios hasta el momento, siendo un método no invasivo y de bajo coste. El presente estudio pretende evaluar la fracción de excreción de ácido úrico (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) para distinguir a pacientes euvolémicos o hipervolémicos de los hipovolémicos, usando como estándar oro la variabilidad del volumen sistólico medido mediante sonda FloTrac® y sistema Vigileo®.

Para ello, planteamos un estudio transversal en dos fases en el que se incluirá a todos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del hospital de San Juan que estén monitorizados mediante los sistemas previamente descritos. En la fase 1 se medirá la variación del volumen-latido y la fracción de excreción de ácido úrico en todos los seleccionados y en la fase 2 se medirá en aquellos pacientes que alcancen la situación de euvolemia según el sistema Vigileo®. Posteriormente se comparará el resultado de la fracción de excreción de ácido úrico con la variación del volumen latido y se determinarán la sensibilidad y especificidad.

TITLE

Sensitivity and Specificity of uric acid excretion fraction to measure volemia

SUMMARY (OBJECTIVES AND METHODOLOGY)

Addressing a patient's total volumen of blood or volemia is a hard issue that becomes essential to take therapeutic decisions in the hospitalized patient, due to the high frequency of diseases involving unbalanced volume status and to the influence of this status in morbidity and mortality. In spite of this, the most commonly used methods to measure volemia, such as physical exploration, have low sensitivity and specificity. Those methods with evidenced high specificity and sensitivity, such as systolic volumen variation, are invasive and costly.

The uric acid excretion fraction (UAEf) have shown to have association with the volumen status in small non randomly assigned studies. UAef is low cost and non invasive. This study aims to evaluate the uric acid excretion fraction (sensitivity, specificity and predictive values) to distinguish euvolemic or hypervolemic from hypovolemic patients, comparing the result with the systolic volumen variation measured with FloTrac catheter ® and Vigileo ® system.

This is a transversal, two phases study, in which all admitted and monitored patients in the intensive care unit of San Juan hospital will be included. During phase 1, systolic volumen variation and UAef will be measured in each patient and in phase 2, the same measurements will be repeated in all those that achieve the euvolemic status according to the Vigileo ® system. Eventually, the results of UAef and the systolic volumen variation will be compared and UAef sensitivity and specificity calculated.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La determinación del estado volémico supone un reto clínico al que se enfrentan diariamente los médicos asistenciales, ya que resulta fundamental para la toma de decisiones críticas para el paciente afectado por distintas entidades: en la insuficiencia cardíaca (1), sepsis (2), hiponatremia (3), deshidratación, hemorragias, etc.

Este problema es relevante por su frecuencia y porque ante un estado volémico concreto, el clínico deberá aplicar una terapia que será probablemente deletérea para el paciente en caso de que haya cometido un error en su valoración (4,5). Así, los pacientes con sospecha de hipovolemia son habitualmente tratados con cristaloides intravenosos, de acuerdo a las recomendaciones para el tratamiento del shock (6). El objetivo terapéutico en estos casos, es incrementar la precarga de forma que aumente el gasto cardíaco. Sin embargo, estudios en pacientes con enfermedades agudas y pacientes hipotensos en quirófano han demostrado que aproximadamente el 50% de las dosis de fluidoterapia fracasan en el objetivo de incrementar el gasto cardíaco (7,8). Además, hay cada vez más información acerca del posible daño causado por un exceso de fluidoterapia, incluyendo mayor mortalidad (4,5).

La administración de fluidoterapia es habitual en los casos de hipotensión y taquicardia, y sus alternativas, como iniciar vasopresores, coloides o productos hematológicos, implican riesgos y mayor consumo de recursos. El balance entre usar fluidoterapia intravenosa o tratamientos alternativos más caros hace que el uso de estos recursos deba realizarse de forma juiciosa, y subraya la importancia de técnicas precisas que predigan la respuesta a la resucitación con fluidos.

Actualmente existen distintos métodos para la valoración del estado hemodinámico, pero ninguno es perfecto. Los clínicos han confiado tradicionalmente en la exploración física, usando variables como la frecuencia cardíaca, la presión arterial o el pliegue cutáneo para guiar la decisión de administrar fluidoterapia. Sin embargo, aunque sencillos y baratos, estos métodos adolecen de baja sensibilidad y especificidad (9,10). Otros, como la natriuria y la fracción de excreción de sodio, son también sencillos de usar pero se ven influidos por múltiples factores, como el uso de diuréticos, la insuficiencia renal o el uso concomitante de fluidoterapia (9, 12, 13, 14) que reducen su

utilidad clínica. Recientemente se está desarrollando de forma intensiva investigación sobre la capacidad de la ecocardiografía para determinar el estado volémico, sin embargo, hasta la fecha los resultados no son concluyentes (15, 16).

Finalmente, existen métodos invasivos de determinación del estado hemodinámico, entre los que se incluyen la medida de presión venosa central mediante catéter venoso central, que es de uso habitual en pacientes con shock séptico en urgencias pero, sin embargo, un metaanálisis reciente de 23 estudios mostró un área bajo la curva para la predicción de respuesta a fluidos de sólo 0,56 (17).

La variación de presión de pulso (VPP) es la diferencia entre la máxima y mínima presión a lo largo del ciclo respiratorio, dividido por su media. Es una variable dinámica derivada de los cambios en la presión intratorácica durante la ventilación mecánica; en 2009 un metaanálisis demostró que la VPP es un buen predictor de la respuesta a fluidos (10), sin embargo, su uso requiere el uso de un catéter arterial y condiciones estrictas para asegurar su precisión, como la ausencia de respiración espontánea, ausencia de arritmias y el uso de volúmenes tidal > 8 mL/Kg (19,20,21); todas estas condiciones no son aplicables fuera de una unidad de cuidados intensivos. La variación del volumen sistólico (VVS) es similar a la VPP (24), presentando las mismas limitaciones.

El sensor FloTrac[®] conectado al monitor Vigileo (Edwards Lifescience, Irvine, CA, EEUU) permite realizar un análisis de la variabilidad en el volumen sistólico a través de la onda de pulso para calcular el gasto cardíaco y con ello la volemia. El sistema requiere cateterización arterial para monitorizar la onda de pulso y las condiciones previamente descritas en el paciente.

Todos estos métodos invasivos, si bien más fiables que los inicialmente descritos, requieren la colocación de catéteres centrales, catéteres arteriales, etc. sometiendo al paciente a riesgos que no están justificados en la mayoría de los casos de ingresados en plantas de hospitalización.

La fracción de excreción de ácido úrico ha demostrado tener relación estadísticamente significativa con el nivel de volemia en varios estudios de pequeño tamaño hasta el momento. En 1975 Diamond estudió el efecto sobre la fracción de excreción de ácido úrico de la administración de volumen intravenoso, observando que la magnitud de la uricosuria tenía relación con el volumen administrado, no así con la

concentración de cloruro sódico en dicho volumen (11). Posteriormente, Decaux en 1982 comprobó que los pacientes cirróticos con aumento del volumen vascular efectivo presentaban un incremento de la fracción de excreción de ácido úrico (23). En 1995 Musch estudió la utilidad de la FeAU para predecir la respuesta a dos litros de suero salino en pacientes con hiponatremia, observando que existía relación entre ambos parámetros, aunque de baja entidad (12). Finalmente, en 2005 se publicaron dos estudios al respecto: Neumayr realizó un estudio en ciclistas ultramaratonianos para comprobar la evolución de la FeAU a lo largo del esfuerzo físico, objetivando una reducción significativa de la FeAU tras la realización del ejercicio (21); Ochiai, por su parte, comprobó que en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y volumen efectivo disminuido, existía una reducción de la FeAU, apoyando la idea de su relación con la volemia (25). Los estudios descritos apoyan la idea de la existencia de relación entre la FeAU y el volumen plasmático total pero, sin embargo, su calidad, su pequeño tamaño, y su ámbito de estudio (cirróticos, maratonianos, pacientes con insuficiencia cardíaca grave) hacen que su validez interna y externa se vean mermadas. Se hace necesario, por ello, un estudio de mayor tamaño, sobre pacientes hospitalizados, que evalúe de forma clara el papel de la FeAU en el estudio de la volemia.

Lo que este estudio pretende aportar al conocimiento disponible es una herramienta capaz de predecir la respuesta a fluidos de forma barata, precisa y sencilla, que pueda aplicarse fácilmente en la mayoría de salas de hospitalización y que evite errores en la administración de fluidoterapia y/o tratamiento diurético.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La hipótesis principal del estudio es:

Hipótesis general: La fracción de excreción de ácido úrico permite distinguir con alta sensibilidad y especificidad a los pacientes adultos respondedores a fluidoterapia de los no respondedores.

Hipótesis operativa: La fracción de excreción de ácido úrico menor del 12% selecciona con una sensibilidad y especificidad mayores del 70% a los pacientes con una variabilidad de volumen sistólico mayor del 9,6% medida mediante sistema FloTrac ®.

2.2 OBJETIVOS

Objetivos principales:

- 1- Determinar la sensibilidad y la especificidad de la fracción de excreción de ácido úrico para distinguir a pacientes adultos respondedores a fluidoterapia de no respondedores ingresados en una unidad de cuidados intensivos a lo largo de un año.
- 2- Comparar la sensibilidad y la especificidad obtenidas por la fracción de excreción de ácido úrico para distinguir a pacientes respondedores a fluidoterapia de no respondedores, con las de natriuria y fracción de excreción de sodio.

Objetivos específicos

- 1- Determinar la sensibilidad y especificidad de una fracción de excreción de ácido úrico (FeAU) del 12% para distinguir a pacientes adultos respondedores a fluidoterapia de no respondedores ingresados en una unidad de cuidados intensivos.
- 2- Determinar la sensibilidad y especificidad de una fracción de excreción de sodio (FeNa) del 1% para distinguir a pacientes adultos respondedores a fluidoterapia

de no respondedores ingresados en una unidad de cuidados intensivos a lo largo de un año.

- 3- Determinar la sensibilidad y especificidad de una natriuria ($[Na]$) de 30 mEq/L para distinguir a pacientes adultos respondedores a fluidoterapia de no respondedores ingresados en una unidad de cuidados intensivos a lo largo de un año
- 4- Comparar las áreas bajo la curva de la FeAU, FeNa y $[Na]_u$.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Se trata de un estudio transversal en dos fases. Inicialmente se seleccionará a todos los pacientes que ingresen en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, que estén monitorizados con el sistema de monitorización continua Vigileo® y se encuentren en situación de ventilación mecánica controlada (no espontánea).

En la fase 1 se medirá la variación del volumen-latido en todos los pacientes seleccionados, y se obtendrá una muestra de sangre y otra de orina donde se estudiarán las concentraciones de sodio, creatinina y ácido úrico para calcular las fracciones de excreción de Na y AU, así como la concentración de sodio urinario.

En la fase 2, aquellos pacientes que modifiquen su status volémico a lo largo de su ingreso, ya sea desde la situación de “respondedor a fluidoterapia” a la de “no respondedor a fluidoterapia” o viceversa, serán de nuevo estudiados para FeNa, FeAU y [Na]u.

3.2 ÁMBITO DE ESTUDIO

Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

3.3 SUJETOS DE ESTUDIO

Población: la población diana es todo paciente mayor de 18 años. La población accesible está constituida por pacientes mayores de 18 años monitorizados mediante sistema Vigileo® y sensor FloTrac® ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Se seleccionarán de forma consecutiva a medida que ingresen en dicha unidad a lo largo de un año.

Criterios de inclusión: todos los pacientes mencionados en el párrafo anterior que dispongan de identificación de nombre, apellidos y fecha de nacimiento. Además

deberán encontrarse en tratamiento con ventilación mecánica no espontánea y haber dado su consentimiento informado (o ser dado por sus familiares en caso de incapacidad).

Criterios de exclusión: serán excluidos los pacientes que presenten arritmias cardíacas en el momento del estudio, aquellos que no firmen el consentimiento informado, aquellos que tengan un filtrado glomerular estimado en el momento del ingreso menor de 20 ml/min.

3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ESTRATEGIA DE MUESTREO

Objetivo 1: asumiendo una sensibilidad y especificidad de la FeAU del 80% (más desfavorable que la presente en estudios previos), con una precisión del 5%, precisaríamos 492 mediciones, 246 de hipovolémicos y 246 de no hipovolémicos. Puesto que en el análisis de sensibilidad y especificidad se incluirán hasta dos mediciones de cada individuo, que se realizarán en situación de hipovolemia y de no hipovolemia respectivamente, podemos calcular que deben incluirse en torno a 300 individuos.

Objetivo 2: para una sensibilidad y especificidad de FeAU del 80% y una sensibilidad y especificidad de FeAU y [Na]u del 70%, con una potencia del análisis del 80%, necesitaríamos un total de 592 individuos en el estudio. Puesto que, como se ha explicado previamente, cada individuo será analizado dos veces, podemos calcular un tamaño muestral de unos 350 individuos para alcanzar el tamaño suficiente para este objetivo.

Puesto que la UCI de HUSJA dispone de 15 camas, con una ocupación media del 70% y una estancia media de 5 días, asumiendo una frecuencia de monitorización con sistema VigiLeo® del 20% de los ingresados, necesitaríamos algo más de dos años de estudio para alcanzar el tamaño muestral necesario.

La estrategia de muestreo será no probabilística, de tipo muestreo consecutivo. Todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HUSJA que

cumplan los criterios de inclusión y exclusión serán incluidos en el estudio a medida que vayan ingresando.

3.5 VARIABLES A ESTUDIO

Variación del volumen sistólico: medido mediante catéter arterial radial conectado al sistema Vigileo ® mediante sensor FloTrac ®. Se considerará como punto de corte una VVS de 9,6%.

Fracción de excreción de ácido úrico: se considerará como punto de corte 12%. Calculado mediante la fórmula

$$(AU(u) \times Cr(s)) / (AU(s) \times Cr(u)) \times 100$$

Fracción de excreción de sodio: se considerará como punto de corte 1%. calculado mediante la fórmula

$$(Na(u) \times Cr(s)) / (Na(s) \times Cr(u)) \times 100$$

Concentración urinaria de sodio: se considerará como punto de corte 30 mEq/L

Otras variables a medir: edad, sexo, motivo de ingreso en UCI, comorbilidades cardiovasculares, volumen tidal de la ventilación mecánica, tipo de ventilación mecánica, volumen de fluidoterapia administrada entre la primera medición y la segunda, tipo de fluidoterapia administrada, tipo y dosis de drogas vasoactivas usadas antes, durante y tras las mediciones, uso de diuréticos concomitante, frecuencia cardíaca, tensión arterial, tipo y dosis de medicación hipnótica, tipo y dosis de medicación miorrelajante.

3.6 PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS

A su ingreso en la UCI del HUSJA, todos los pacientes monitorizados mediante sistema Vigileo ® que cumplan los criterios de inclusión y exclusión serán incluidos en el estudio de forma consecutiva, una vez firmado el consentimiento informado por ellos o

sus familiares. Se realizará una medición de cada una de las variables mencionadas en el apartado anterior en el momento del ingreso cuando la VVS se mantenga estable durante al menos 30 minutos. Posteriormente, se volverá a tomar una medición de las mismas variables la primera vez que presente durante al menos 30 minutos un cambio en la VVS con respecto a la del ingreso. En cada una de las mediciones se recogerán además todas las demás variables, considerando sólo los valores en el momento de la medición para la mayoría de ellas y los valores en las 12 ó 24 horas previas para las drogas vasoactivas, diuréticos, tratamiento miorrelajante e hipnótico.

3.7 ANALISIS ESTADÍSTICOS

Todos los datos serán recogidos en la hoja de recogida de datos, se informatizarán de forma anónima y se depurarán los datos.

En las estimaciones se determinará la precisión estadística mediante los intervalos de confianza al 95% con los métodos adecuados al tipo de medida y de los datos disponibles. Los análisis se realizarán tomando como medida cada una de las mediciones, sean o no del mismo paciente.

El programa estadístico utilizado será SPSS Statistics versión 23.0

- Objetivo 1: se realizará una tabla de contingencia y se calcularán:
 - Sensibilidad, definida como la probabilidad de que un paciente con diagnóstico positivo según la VVS medida con sistema FloTrac® sea positivo según la prueba a estudio o FeAU, calculada según la fórmula $VP/(VP+FN)$.
 - Especificidad, definida como la probabilidad de que un individuo sano sea correctamente clasificado, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sin hipovolemia según VVS ($VVS < 9,6\%$) se obtenga una FeAU negativa ($< 12\%$), calculada según la fórmula $VP/(VP+FP)$.
 - Valor predictivo negativo (VPN), probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo de la FeAU no presente hipovolemia según la VVS, calculado como $VN/(FN+VN)$.

- Valor predictivo positivo (VPP), definida como probabilidad de presentar hipovolemia según VVS cuando el resultado de la prueba a estudio (FeAU) es positivo para hipovolemia, calculada como $VP/(VP+FP)$.
 - El cociente de probabilidad positiva (CP+), en inglés *positive likelihood ratio*, se considerará como el cociente de sensibilidad/1-especificidad
 - El cociente de probabilidad negativa (CP-), en inglés (*negative likelihood ratio*), será el cociente 1-sensibilidad/especificidad.
 - La exactitud del test, es decir, la proporción de que todas las pruebas arrojen un resultado correcto, será definida como $(VP+VN)/\text{número de pruebas}$. La fiabilidad será expresada como el índice J y calculada como $((VP \times VN) - (FP \times FN)) / ((VP + FN)(VN + FP))$
 - Además se elaborará una curva ROC para la fracción de excreción de ácido úrico.
- Objetivo 2: se elaborarán curvas ROC para la fracción de excreción de sodio y la concentración de sodio urinario, además de calcularse su sensibilidad y especificidad. Posteriormente se realizará una comparación de las tres curvas ROC tanto gráfica como mediante el estadístico correspondiente.

3.8 LIMITACIONES

La decisión de monitorizar o no a los individuos en este estudio depende del criterio de los facultativos del Servicio de Medicina Intensiva, por lo que no se realiza de forma aleatoria, con el consiguiente riesgo de sesgo de selección.

El método de monitorización invasiva requiere unas condiciones concretas en el paciente monitorizado, como que esté ventilado mecánicamente, que el volumen ventilatorio sea inferior a 8 ml/kg y que no presente arritmias. Estas características concretas suponen también un riesgo de sesgo de selección, que limitaría la extrapolación de los resultados.

4. PLAN DE TRABAJO (etapas de desarrollo y distribución de tareas de todo el equipo investigador)

Equipo investigador

1. Sergio Palacios Fernández. Investigador principal
2. Andrés Gaviria. Investigador secundario
3. Ángel López Miralles. Investigador secundario
4. Adela Méndez Salgado. Enfermera que tomará las muestras

Fase de organización

1. Reunión previa al inicio de la recogida de datos de todo el equipo para organizar el desarrollo efectivo del proyecto, acordar fechas de diversas actividades y tareas incluidos mecanismos de transmisión de información y supervisión.
2. Elaborar la base de datos sobre la que se informatizará la información recogida, acuerdo de la forma de incluir los datos en la base.

Fase de recogida de datos – OCT2018-OCT2020:

1. Inicio de la recogida de datos de las distintas fases del estudio (investigador principal e investigadores secundarios). Los datos serán recogidos por el investigador principal siempre que esté de presencia física en el ámbito de estudio. En caso contrario, serán los investigadores secundarios los encargados de la recogida de datos.
2. Informatización de los datos en la base de datos (el investigador que los haya recogido). Se irán añadiendo a la base de datos a medida que sean recogidos. Las bases de datos de cada investigador se unificarán una vez al mes.
3. Tras tres meses del inicio y tras los primeros 12 meses, se realizará un análisis de la ejecución del proyecto y corrección de los procedimientos en caso de ser necesario (todo el grupo).

Fase de análisis de datos – NOV2020

1. Análisis de los datos, elaboración de las curvas ROC y comparación de las mismas.

2. Distribución de los resultados por objetivos y redacción de trabajos (todo el grupo).
3. Todas las partes con intervención de todo el grupo se realizarán en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante.



RESPONSABLE: Sergio Palacios Fernández		MESES											
Fase	Tareas	Participantes	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	18-20	21-23	24-26		
Fase 1 (Organización)	Reunión inicial	Todo el equipo	X										
	Elaboración de la base de datos	Investigador principal	X										
Fase 2 (recogida de datos)	Recogida de datos	Todo el equipo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Informatización de los datos	Investigadores principal y secundarios	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
		Análisis de ejecución	Todo el equipo		X			X					
Fase 3 (análisis de datos)	Análisis de los datos										X		
	Distribución de los resultados										X		

5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio será aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HUSJA. El estudio pretende conocer la utilidad de la FEAu para la determinación de la volemia, para lo que se requiere la obtención de muestras de sangre y de orina. Todos los pacientes, o en su defecto, sus familias directas o tutores legales, firmarán el consentimiento informado (anexo 1).

Se observará la confidencialidad de los datos obtenidos, el estudio seguirá la declaración de Helsinki (2013), las reglas de buenas prácticas clínicas y las leyes españolas y de la Comunidad Valenciana aplicables a este tipo de estudios. La información clínica se anonimizará y se usará un número de código para identificar a cada sujeto.



6. INTERÉS Y RELEVANCIA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Si los resultados muestran una alta sensibilidad y especificidad de la fracción de excreción de ácido úrico para distinguir a los pacientes respondedores a fluidoterapia de los no respondedores, esta medición se convertiría en una herramienta barata y de gran utilidad para el tratamiento de pacientes en urgencias y salas de hospitalización.

Podría incluirse en protocolos y guías de resucitación, como método de detección de pacientes subsidiarios de fluidoterapia y como método de monitorización de la misma. También debería incluirse en el catálogo de análisis urgentes disponibles en los hospitales.

Finalmente, protocolos diagnósticos establecidos como el de la hiponatremia, que dependen intensamente del nivel de volemia, podrían hacer uso de la FeAU para incrementar su precisión.



7. VIABILIDAD DEL PROYECTO

Para realizar el proyecto se hará uso del personal de enfermería del Hospital San Juan de Alicante para realizar las extracciones de sangre y toma de muestras de orina.

El análisis de las muestras se realizará en el laboratorio central de dicho hospital, tras solicitud formal a su jefatura.

La recogida de datos será realizada por los investigadores principal y secundarios sin recibir remuneración por ello, de forma voluntaria.

La monitorización de los pacientes se realizará mediante el sistema VigiLeo® indicado por los facultativos de la Unidad de Cuidados Intensivos a los pacientes que lo requieran por sus características clínicas.



8. JUSTIFICACIÓN DETALLADA DE LAS PARTIDAS PRESUPUESTARIAS SOLICITADAS

Partida de RRHH

No se ocasionarán gastos en recursos humanos

Partida de bienes y servicios (bienes inventariables, material fungible y gastos complementarios)

- Sensor FloTrac y monitor VigiLeo 750.000 euros
- Reactivos de laboratorio 8000 euros
- Material fungible (tubos, viales, botes colectores, etc) 5000 euros
- Otros gastos 1000 euros

Subtotal de gastos bienes y servicios: 764000

Partida gastos de viajes y dietas

- Reuniones de coordinación primer año 1000 euros
- Reuniones de coordinación, congresos segundo año 3000 euros
- Reuniones de coordinación y congresos posteriores 7000 euros

Subtotal de gastos de viajes y dietas: 11000 euros

Total solicitado: 775000 euros

Total + 21% costes indirectos: 937,750

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation*. 2009; 119(14):e391 LP-e479.
2. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011; 39(2):259–65.
3. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* . 2014;170(3):G1–47.
4. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intensive Care*. 2014;4:21.
5. Wang C-H, Hsieh W-H, Chou H-C, Huang Y-S, Shen J-H, Yeo YH, et al. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies*. *Crit Care Med*. 2014; 42(4):954–61.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):580–637.
7. Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007; 35(1):64–8.
8. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009; 37(9):2642–7.
9. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med*. 1987; 83(5):905–8.
10. McGee S, WB AIII, DL S. Is this patient hypovolemic? *JAMA*. 1999; 281(11):1022–9.
11. Diamond H, Meisel A. Influence of volume expansion, serum sodium, and fractional excretion of sodium on urate excretion. *Pflugers Arch*. 1975; 356(1):47–57.
12. Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med*. 1995; 99(4):348–55.
13. Fenske W, Stork S, Koschker A-C, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(8):2991–7.

14. Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. *Int Urol Nephrol.* 2001;32(3):475–93.
15. Mandeville JC, Colebourn CL. Can transthoracic echocardiography be used to predict fluid responsiveness in the critically ill patient? A systematic review. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:513480.
16. Wetterslev M, Haase N, Johansen RR, Perner A. Predicting fluid responsiveness with transthoracic echocardiography is not yet evidence based. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57(6):692–7.
17. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013; 41(7):1774–81.
18. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent J-L. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 2005; 31(4):517–23.
19. Soubrier S, Saulnier F, Hubert H, Delour P, Lenci H, Onimus T, et al. Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2007; 33(7):1117–24.
20. Lansdorp B, Lemson J, van Putten MJAM, de Keijzer A, van der Hoeven JG, Pickkers P. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth.* 2012; 108(3):395–401.
21. Neumayr G, Pfister R, Hoertnagl H, Mitterbauer G, Prokop W, Joannidis M. Renal Function and Plasma Volume Following Ultramarathon Cycling. Vol. 26, *International journal of sports medicine.* 2005. 2-8 p.
22. Decaux G, Prospert F, Namias B, Schlessler M, Soupart A. Raised urea clearance in cirrhotic patients with high uric acid clearance is related to low salt excretion. *Gut.* 1992; 33(8):1105–8.
23. Decaux G, Dumont I, Naeije N, Mols P, Melot C, Mockel J. High uric acid and urea clearance in cirrhosis secondary to increased “effective vascular volume”. *Am J Med.* 1982; 73(3):328–34.
24. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac™ and PiCCoPlus™ system. *Crit Care.* 2008; 12(3):R82–R82.
25. Ochiai ME, Barretto ACP, Oliveira MTJ, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JAF. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7(4):468–74.

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO “SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA FRACCIÓN DE EXCRECIÓN DE ÁCIDO ÚRICO PARA MEDIR LA VOLEMIA”

D. como paciente, de años de edad, con domicilio en DNI nº

D..... como familiar o tutor legal de D....., de Años de edad, con domicilio en y DNI nº.....

DECLARO:

Que el/la Dr./Dra....., me ha explicado que:

1.- Identificación, descripción y objetivos del procedimiento.

El Hospital San Juan de Alicante realiza investigaciones para estudiar aspectos relacionados con el nivel de fluidos en el organismo y su tratamiento.

Los resultados derivados de dichos proyectos de investigación pueden incluir el desarrollo de guías de práctica clínica que mejoren la decisión de los médicos clínicos en pacientes con alteraciones en el nivel de volumen de fluidos en el organismo.

El procedimiento que se me propone consiste en ser sometido a la realización de análisis de sangre y análisis de orina durante mi estancia en la unidad de cuidados intensivos.

2.- Beneficios que se espera alcanzar

Yo no recibiré ninguna compensación económica ni otros beneficios, sin embargo si las investigaciones tuvieran éxito, podrían ayudar en el futuro al mejor manejo de estos pacientes por parte de los clínicos responsables, evitando muchas veces el exceso de procedimientos diagnósticos, terapéuticos o clínicos.

3.- Alternativas razonables

La decisión de permitir el análisis de mis datos es totalmente voluntaria, pudiendo negarme e incluso pudiendo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación.

4.- Consecuencias previsibles de su realización y de la no realización

Su realización conlleva la obtención de muestras de sangre y de orina, que pueden conllevar la punción de una vena para las primeras.

Si decido libre y voluntariamente permitir la evaluación de mis datos, tendré derecho a decidir ser o no informado de los resultados de la investigación, si es que ésta se lleva a cabo.

5.- Riesgos frecuentes y poco frecuentes

La realización de la punción venosa que puede ser requerida para la obtención de sangre puede suponer dolor muy leve en el momento de la punción y/o aparición de un hematoma en la zona de la punción. Como riesgo infrecuente existe la posibilidad de infección o inflamación de la vena puncionada (flebitis). Todas estas complicaciones son de gravedad leve y existe tratamiento efectivo contra ellas.

6.- Riesgos y consecuencias en función de la situación clínica personal del paciente y con sus circunstancias personales o profesionales

.....
.....

7.- Protección de datos personales y confidencialidad.

La información sobre mis datos personales y de salud será incorporada y tratada en una base de datos informatizada cumpliendo con las garantías que establece la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria.

La cesión a otros centros de investigación de la información contenida en las bases de datos y relativa a mi estado de salud, se realizará mediante un procedimiento de disociación por el que se generará un código de identificación que impida que se me pueda identificar directa o indirectamente.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presto, mis datos no serán utilizados en ninguna investigación después de la fecha en que haya retirado mi consentimiento, si bien, los datos obtenidos hasta ese momento si podrán ser utilizados en la investigación actual

Asimismo, se me ha informado que tengo la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, en los términos previstos en la legislación vigente

Yo entiendo que:

Mi elección es voluntaria, y que puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Otorgo mi consentimiento para que el Hospital San Juan de Alicante y a los investigadores participantes en este estudio a obtener muestras de sangre mediante punción venosa y muestras de orina mediante diuresis espontánea o sonda vesical.

La información y el presente documento se me han facilitado con suficiente antelación para reflexionar con calma y tomar mi decisión libre y responsablemente.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Observaciones:

.....
.....
.....

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y en tales condiciones estoy de acuerdo y **CONSIENTO PERMITIR LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE Y ORINA.**

En, de de 200...

Firma del paciente

Firma de un testigo

Firma del médico DNI:

Fdo.:

Fdo.:.....

Fdo.:.....

(Nombre y dos apellidos)
apellidos)

(Nombre y dos apellidos)

(Nombre y dos

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA PERMITIR EL
USO DE MIS DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS PARA
INVESTIGACIÓN.**

D./D^a
como paciente (o representante del paciente
D.....), de años de
edad, con domicilio en
.....

..... DNI. n°
..... Revoco el consentimiento prestado en
fecha....., que doy con esta fecha por finalizado, sin tener que
dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En,de de 200...

Firma del paciente

Firma de un testigo

Firma del médico DNI:

Fdo.:

Fdo.:.....

Fdo.:.....

(Nombre y dos apellidos)
apellidos)

(Nombre y dos apellidos)

(Nombre y dos
apellidos)

ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS POR PARTE DEL CLÍNICO

ESTUDIO “SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA FRACCIÓN DE EXCRECIÓN DE ÁCIDO ÚRICO PARA MEDIR LA VOLEMIA”

Datos de identificación del paciente

- **Iniciales**
- **Número de SIP**
- **Fecha de nacimiento**
- **Sexo**

Datos clínicos del paciente

- Motivo de ingreso en UCI:
- Día de ingreso en UCI en el que se inició la monitorización con VigiLeo ®:
- Motivo de inicio de monitorización con VigiLeo ®:
- Función renal basal del paciente (FG estimado):
- Presencia de comorbilidades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, miocardiopatías, valvulopatías, hipertensión arterial):

DATOS DE LA FASE 1

- Variación de volumen sistólico según VigiLeo:
- Valor de Fracción de excreción de ácido úrico:
- Valor de Fracción de excreción de sodio
- Valor de concentración de sodio urinario
- Tensión arterial en el momento de la medición:
- Frecuencia cardíaca en el momento de la medición
- Tipo de ventilación mecánica
- Volumen Tidal en el momento de la medición
- Volumen de fluidos administrados en las últimas 24 horas
- Tipo de fluido administrado en las últimas 24 horas
- Drogas vasoactivas y su dosis en las últimas 6 horas:

- Diuréticos utilizados y su dosis en las últimas 24 horas

- Medicación hipnótica y su dosis en las últimas 12 horas

- Medicación miorelajante y su dosis en las últimas 12 horas

DATOS DE LA FASE 2

- Tiempo desde que se produjo el cambio de fase hasta la medición:
- Variación de volumen sistólico según VigiLeo:
- Valor de Fracción de excreción de ácido úrico:
- Valor de Fracción de excreción de sodio:
- Valor de concentración de sodio urinario:
- Tensión arterial en el momento de la medición:
- Frecuencia cardíaca en el momento de la medición:
- Tipo de ventilación mecánica:
- Volumen Tidal en el momento de la medición:
- Volumen de fluidos administrados en las últimas 24 horas:
- Tipo de fluido administrado en las últimas 24 horas:
- Drogas vasoactivas y su dosis en las últimas 6 horas:

- Diuréticos utilizados y su dosis en las últimas 24 horas

- Medicación hipnótica y su dosis en las últimas 12 horas

- Medicación miorrelajante y su dosis en las últimas 12 horas