

Brecha de iones fuertes y su cinética de aclaramiento como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico

Andrés Santillana Juárez,* María Del Rosario Muñoz Ramírez,* Víctor Manuel Sánchez Nava,* Carlos Eduardo Chávez Pérez*

RESUMEN

Introducción: Existe evidencia clínica de que la brecha de iones fuertes obtenida por el método de Stewart de equilibrio ácido-base es mejor predictor de mortalidad que los parámetros tradicionales en algunos pacientes críticamente enfermos.

Objetivo: Evaluar la cinética de depuración de la brecha de iones fuertes en individuos con choque séptico durante las primeras 48 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo observacional, con datos obtenidos del expediente clínico, realizado en una unidad de cuidados intensivos adultos en un hospital privado de la ciudad de Monterrey, Nuevo León. Se evaluaron variables demográficas, así como datos obtenidos de gasometrías y química sanguínea al ingreso, a las 24 y 48 horas posteriores, para calcular parámetros tradicionales del equilibrio ácido-base y los obtenidos por el método de Stewart. Se calculó también la cinética de eliminación de dichos parámetros para evaluar sus cambios a través del tiempo y su relación con la mortalidad.

Resultados: Se estudiaron 91 personas con choque séptico entre junio de 2014 y junio de 2016, con una mortalidad de 28.6%. La depuración de lactato, brecha aniónica corregida y brecha de iones fuertes a 48 horas no fueron capaces de predecir mortalidad, aunque sí los niveles individuales de dichos parámetros a las 48 horas. El mejor predictor de mortalidad fue AG_{COR} a 48, con un área bajo la curva ROC de 0.71805, contrario a la brecha de iones fuertes (SIG por sus siglas en inglés) a 48 horas, con un área bajo la curva ROC de 0.67367.

Conclusiones: Los cambios a través de las primeras 48 horas de la brecha de iones fuertes son asociados a mortalidad, pero no aportan mayor beneficio que los parámetros tradicionales en sujetos con choque séptico.

Palabras clave: Choque séptico, equilibrio ácido-base, abordaje de Stewart, diferencia de iones fuertes, brecha de iones fuertes, brecha aniónica.

SUMMARY

Introduction: There is clinical evidence that the strong ion gap obtained by Stewart's acid-base approach is a better predictor of mortality than those obtained by the traditional approach in some critically ill patients.

Objective: To evaluate the strong ion gap clearance kinetics in patients with septic shock during the first 48 hours in the intensive care unit.

Material and methods: A retrospective, observational study obtained from a patient database in a private intensive care unit in Monterrey, Nuevo León. Patient's demographics were analyzed, along with data collected from their laboratory work at admission and at 24 and 48 hours to calculate traditional acid-base parameters and parameters obtained by the Stewart's method. Clearance at 48 hours was also calculated to track their changes over time and to evaluate their relation to patient mortality.

Results: Data from 91 patients with septic shock admitted between June 2014 and June 2016 were studied, with a 28.6% mortality rate. Lactate clearance, corrected anion gap clearance and strong ion gap clearance at 48 hours were not related to patient mortality, although their individual values at 48 hours were able to predict mortality. The best predictor of mortality was AG_{COR} at 48, with an area under the ROC curve of 0.71805, compared with an area under the ROC curve of 0.67367 for SIG at 48 hours.

Conclusions: Strong ion gap changes over the first 48 hours were associated with mortality; however, they do not offer any advantage over traditional acid-base parameters in patients with septic shock.

Key words: Septic shock, acid-base balance, Stewart approach, strong ion difference, strong ion gap, anion gap.

RESUMO

Introdução: Existe evidência clínica que o hiato de íons fortes, obtido pelo método de Stewart de ácido-base, é melhor preditor de mortalidade que os parâmetros tradicionais em alguns pacientes graves.

Objetivo: Avaliar a cinética de depuração do hiato de íons fortes em pacientes com choque séptico durante as primeiras 48 horas de estadia na unidade de terapia intensiva.

Materiais e métodos: Um estudo retrospectivo, observacional com dados obtidos a partir do prontuário médico. Realizado na UTI de um hospital particular na cidade de Monterrey, em Nuevo León. Foram avaliadas as variáveis demográficas e os dados obtidos a partir da gasometria e química sanguínea na admissão, 24 horas e 48 horas posteriores para calcular os parâmetros tradicionais do equilíbrio ácido-base e os obtidos pelo método de Stewart. Calculou-se também as cinéticas de eliminação destes parâmetros e assim avaliar as alterações ao longo do tempo e a sua relação com a mortalidade.

Resultados: Foram estudados 91 pacientes com choque séptico entre junho de 2014 e junho de 2016, com uma taxa de mortalidade de 28.6%. A depuração de lactato, hiato aniónico corrigido e hiato de íons fortes às 48 horas não foram capazes de prever a mortalidade, se bem que previram os níveis individuais de estes parâmetros às 48 horas. O melhor preditor de mortalidade foi AG_{COR} às 48 com uma área sob a curva ROC de 0.71805, contrário ao SIG às 48 horas com uma área sob a curva ROC de 0.67367.

Conclusões: As alterações através das primeiras 48 horas do hiato de íons fortes está associada com a mortalidade, mas não fornecem maior benefício que os parâmetros tradicionais em pacientes com choque séptico.

Palavras-chave: Choque séptico, equilíbrio ácido-base, método de Stewart, diferença de íons fortes, hiato de íons fortes, hiato aniónico.

INTRODUCCIÓN

Dentro del abordaje de los trastornos ácido-base, el método propuesto por Stewart en 1978 hace énfasis en la diferencia de iones fuertes y la concentración de ácidos débiles disociados para los trastornos metabólicos.^{1,2} El fundamento del abordaje de Stewart es el concepto de variables independientes y dependientes en la homeostasis ácido-base.^{3,4} Las variables independientes son aquellas que se alteran fuera del sistema sin afectar al resto, mientras que las variables dependientes son aquellas cuyos valores representan la reacción del sistema a un valor externo impuesto. Con base en lo anterior, la concentración de hidrogeniones y bicarbonato es dependiente de tres variables independientes: la diferencia de iones fuertes (SID), la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) y la concentración de ácidos totales débiles en una solución (A_{TOT}). La diferencia de iones fuertes (SID) puede ser calculada como la diferencia entre los cationes totalmente disociados y los aniones totalmente disociados —principalmente albúmina, fosfato y, en la sangre total, hemoglobina—. La DIF puede ser calculada por la diferencia entre iones fuertes medidos; también es conocido como DIF «aparente» (SID_a); asimismo, puede ser calculado por la adición de bicarbonato y otros buffers, o DIF «efectivo» (SID_e). Ante la aparición de un anión anormal «no medido», aparecerá una brecha entre la diferencia de iones fuertes aparente y la efectiva; a esto se le denomina la «brecha de iones fuertes» (SIG). El valor normal de la brecha de iones fuertes, por lo tanto, debe ser cercana a 0 mEq/L y hasta cierto punto se considera análoga a la diferencia de brecha aniónica tradicional (ΔAG). De

* Hospital San José, Tecnológico de Monterrey.

esta manera, se describen dos tipos de acidosis metabólica por el método de Stewart: una acidosis con SID_a bajo y brecha de iones fuertes alta, similar a una acidosis metabólica con brecha aniónica alta, y una acidosis con SID_a bajo y brecha de iones fuertes normal, similar a una acidosis metabólica con brecha aniónica normal.⁵ El método de Stewart para abordaje de desórdenes ácido-base aún no tiene un papel bien definido en el manejo de los pacientes críticamente enfermos.⁶ Utilizar este método para diagnóstico de desórdenes complejos del equilibrio ácido-base es comparable con el método tradicional, especialmente si se añade la influencia de la albúmina al cálculo de la brecha aniónica tradicional (brecha aniónica corregida o AG_C).⁶⁻¹² Por otro lado, la brecha de iones fuertes representa aniones fuertes no medibles, los cuales se acumulan en sepsis, lesión renal y falla orgánica múltiple, y su origen bioquímico no ha sido estudiado por completo. Su acumulación probablemente sea por aumento en la glicólisis, catabolismo proteico, disfunción mitocondrial y disminución en su depuración. Algunos candidatos potenciales incluyen los sulfatos, uratos, hidroxibutirato, succinato, piroglutamato, D-lactato e intermediarios del ciclo de Krebs, pero también componentes de medicamentos, nutrientes o coloides sintéticos.^{13,14} Además, se ha demostrado que la brecha de iones fuertes guarda una relación estrecha con marcadores de inflamación y mortalidad en algunas poblaciones de individuos críticamente enfermos.^{15,16} De esta manera, existe evidencia clínica contradictoria que apunta a que hay una relación entre la brecha de iones fuertes por el abordaje de Stewart y la mortalidad en ciertas poblaciones de pacientes críticos.¹⁷⁻³⁰ Sin embargo, esta se ha medido sólo en un momento específico en el tiempo y no se han estudiado sus cambios a través del curso de la enfermedad o su comportamiento ante la reanimación hídrica.³¹ Por lo tanto, un marcador aún no explorado es la cinética de la brecha de iones fuertes en personas críticamente enfermas, análoga a la cinética de «depuración» del lactato, donde las medidas seriadas de lactato son un predictor independiente de mortalidad ya establecido.^{32,33} El objetivo del estudio fue evaluar la cinética de la brecha de iones fuertes en relación con el resto de los parámetros clásicos del equilibrio ácido-base como predictora de mortalidad en sujetos con choque séptico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. Los exámenes diagnósticos utilizados en el protocolo forman parte del cuidado rutinario de los pacientes críticos, como lo marca la literatura actual, por lo que en este proyecto de investigación no se consideró el uso de un consentimiento informado. El trabajo se realizó en una unidad de cuidados intensivos adultos de 14 camas en un hospital

privado de la ciudad de Monterrey, en Nuevo León. Al tratarse de una unidad abierta, los individuos representan una población heterogénea, incluyendo pacientes quirúrgicos y médicos. Desde su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, las personas son manejadas bajo la discreción de un médico tratante externo especialista en medicina crítica, quien dicta el abordaje del sujeto.

La muestra del estudio fue por conveniencia y se incluyeron todos los pacientes admitidos a la terapia intensiva con diagnóstico de ingreso de choque séptico, de acuerdo a las guías.³⁴ Se incluyeron individuos mayores de 18 años hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos entre el primero de junio de 2014 y el 30 de junio de 2016, con una estancia mayor a 48 horas en la unidad, independientemente de las comorbilidades o pronóstico de la enfermedad de base. Se excluyeron personas que no contaran con la información completa en el expediente clínico, que no cursaran con una estancia de al menos 48 horas en la unidad, que contaran con un SOFA menor de un punto y un APACHE II menor de 8 puntos, así como mujeres embarazadas. Se registraron la variables demográficas de edad, género, comorbilidades, foco infeccioso, y los puntajes de SOFA y APACHE II, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y mortalidad a 30 días o al egreso hospitalario. Se registraron los parámetros obtenidos de gasometrías sin hacer distinción entre muestras arteriales o venosas de pH, presión parcial de CO₂ (PCO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), exceso de base (EB) y lactato al ingreso, a las 24 horas y a las 48 horas. Se extrajeron también las variables de la química sanguínea de sodio sérico (Na⁺), potasio sérico (K⁺), cloro sérico (Cl⁻), magnesio total (Mg⁺⁺), calcio total (Ca⁺⁺), fósforo (PO₄³⁻), albúmina y creatinina al ingreso, a las 24 horas y a las 48 horas. De ser necesario, las unidades se convertían al Sistema Internacional de Unidades (unidades métricas). A partir de estos datos, se calcularon los parámetros de brecha aniónica tradicional (AG), brecha aniónica corregida para albúmina (AG_C), diferencia de brecha aniónica (ΔAG), diferencia de iones fuertes aparente (SID_a), diferencia de iones fuertes efectiva (SID_e) y brecha de iones fuertes (SIG) de acuerdo a las fórmulas ya descritas en la literatura, a saber:¹⁻⁵

- (1) AG = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)
- (2) AG_C = AG + ([albúmina] × 2.5)
- (3) DAG = Brecha aniónica calculada - brecha aniónica esperada
- (4) SID_a = ([Na⁺] + [K⁺] + [Ca⁺⁺] + [Mg⁺⁺]) - ([Cl⁻] + [lactato])
- (5) SID_e = (1,000 × 2.46 × 10⁻¹¹ × PCO₂/10^{-pH}) + [albúmina] × (0.123 × pH-0.631) + [fósforo] × (0.309 × pH-0.469)
- (6) SIG = DIF_a-DIF_e

A partir de estos parámetros, se evaluó la cinética de eliminación dentro de las 24 y 48 horas del lactato, AG, AG_C , y SIG, que se expresa como porcentaje a partir de la fórmula:³¹

(7) Concentración inicial-concentración final/concentración final × 100

Dichos parámetros también se convirtieron en una variable nominal como una cinética mayor o menor de 70% a las 24 horas.^{31,33}

De igual manera, se registró el tipo y cantidad de soluciones de reanimación utilizadas durante las primeras 12, 24 y 48 horas, el balance durante las primeras 12, 24 y 48 horas, así como sus totales acumulados. Se registró la administración de albúmina exógena, la administración de diuréticos, el uso de terapias de reemplazo renal en cualquiera de sus modalidades y el empleo de bicarbonato de sodio durante este tiempo.

Las variables de estudio se registraron y analizaron utilizando el software estadístico JMP® en su versión 12.1.0. Se analizó la distribución de cuentas y porcentajes para variables cualitativas, así como medias y desviaciones estándar para variables continuas. Para las diferencias en variables nominales, se utilizó χ^2 , mientras que para comparar variables numéricas, se empleó prueba de Mann-Whitney o Fisher, según aplicara, así

como t de Student para las variables continuas. Se realizó un ajuste de bondad de modelo por regresión logística de las variables continuas en relación con la mortalidad utilizando el método de Hosmer-Lemeshow. A partir de esto, se evaluó la habilidad pronóstica de las variables continuas como área bajo la curva (AUC) de la curva característica operativa del receptor (ROC). También se realizó un análisis multivariante para evaluar posibles interacciones entre las diferentes variables. Para los objetivos de este estudio, se consideró una p de dos colas ≤ 0.05 como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se encontraron 99 pacientes con el diagnóstico de choque séptico que ingresaron a terapia intensiva en el periodo del estudio. Se excluyeron ocho individuos por no contar con un expediente clínico completo, lo que dio un total de 91 sujetos analizados. La edad promedio fue de 64.82 (± 18.49) años; 49 (54%) personas eran de género masculino y 42 (46%), de género femenino. El foco infeccioso más común fue abdominal, representando 35% de los casos, seguido del foco genitourinario, con 24%, y el pulmonar, con 20% del total. Las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión arterial sistémica, que se presentó en 30 pacientes, la diabetes, en 26 individuos, la insuficiencia renal crónica, en 18 sujetos, y la enferme-

Cuadro I. Variables demográficas

Variable	General	Supervivencia	Mortalidad	Valor de P
Edad (Años)	64.82 (± 18.49)	62.93 (± 18.21)	69.53 (± 18.68)	0.1322
Género				0.1626
Masculino	49 (54%)	38 (42.7%)	11 (12.1%)	
Femenino	42 (46%)	27 (29.7%)	15 (16.5%)	
Foco				0.2803
SNC	3 (3.3%)	3 (3.3%)	0 (0)	
Circulatorio	5 (5.5%)	4 (4.4%)	1 (1.1%)	
Pulmón	18 (20.2%)	11 (12.1%)	7 (7.7%)	
Abdomen	32 (35.2%)	25 (27.5%)	7 (7.7%)	
Urinario	22 (24.2%)	17 (18.7%)	5 (5.5%)	
Piel y tejidos blandos	5 (5.5%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	
Hueso	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0)	
Otros	5 (5.5%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	
Comorbilidades				
Ninguno	15			
Diabetes	26			
Oncológico sólido	13			
Oncológico hematológico	9			
Cirrosis hepática	3			
Insuficiencia renal crónica	18			
Enfermedades autoinmunes	6			
Hipertensión arterial sistémica	30			
Dislipidemia	2			
Enfermedades endocrinas	5			
Cardiopatía isquémica	9			
Arritmias	6			
Insuficiencia cardiaca	5			
EPOC/asma	3			

Continúa Cuadro I. Variables demográficas

Variable	General	Supervivencia	Mortalidad	Valor de P
Peso (kg)	71.48 (\pm 18.23)	70.89 (\pm 16.41)	72.96 (\pm 22.44)	0.6722
Talla (m)	1.64 (\pm 0.10)	1.65 (\pm 0.10)	1.62 (\pm 0.10)	0.1592
APACHEII	18.72 (\pm 7.44)	17.38 (\pm 7.38)	22.0 (\pm 6.58)	0.0046*
SOFA	8.29 (\pm 3.54)	7.80 (\pm 3.11)	9.53 (\pm 4.24)	0.0662
Solución de reanimación 12				0.6411
Ninguno	9 (9.9%)	5 (5.5%)	43 (47.3%)	
Solución salina 0.9%	16 (17.65%)	12 (13.2%)	4 (4.4%)	
Solución Hartmann	58 (63.7%)	43 (47.3%)	15 (16.5%)	
Solución mixta	7 (7.7%)	4 (4.4%)	3 (3.3%)	
Glucosa 5%	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0)	
Albúmina 6%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Otro	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Solución de reanimación 24				0.5359
Ninguno	9 (9.9%)	6 (6.6%)	15 (16.5%)	
Solución salina 0.9%	20 (22%)	15 (16.5%)	5 (5.5%)	
Solución Hartmann	56 (61.5%)	41 (45.1%)	15 (16.5%)	
Solución mixta	5 (5.5%)	2 (2.2%)	3 (3.3%)	
Glucosa 5%	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0)	
Albúmina 6%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Otro	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Solución de reanimación 48				0.2970
Ninguno	16 (17.6%)	12 (13.2%)	4 (4.4%)	
Solución salina 0.9%	20 (22%)	14 (15.4%)	6 (6.6%)	
Solución Hartmann	50 (55.5%)	37 (40.7%)	13 (14.3%)	
Solución mixta	4 (4%)	1 (1.1%)	3 (3.3%)	
Glucosa 5%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Albúmina 6%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Otro	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0)	
Cantidad de solución 12 (mL)	945.04 (\pm 631.50)	963.14 (\pm 605.88)	899.82 (\pm 702.08)	0.6886
Cantidad de solución 24 (mL)	1500.20 (\pm 951.66)	1542.24 (\pm 976.86)	1395.13 (\pm 895.19)	0.4936
Cantidad de solución 48 (mL)	1004.97 (\pm 786.03)	962.00 (\pm 773.07)	1112.41 (\pm 823.10)	0.4274
Balance 12 (mL)	1079.73 (\pm 1330.64)	951.65 (\pm 1327.25)	1399.96 (\pm 1309.67)	0.1484
Balance 24 (mL)	832.92 (\pm 1602.41)	681.84 (\pm 1727.61)	1210.62 (\pm 1181.31)	0.0985
Balance 48 (mL)	658.41 (\pm 658.41)	518.99 (\pm 1118.82)	1006.99 (\pm 1679.57)	0.1811
Balance acumulado (mL)	2571.07 (\pm 3082.14)	2152.48 (\pm 2992.94)	3617.57 (\pm 3110.05)	0.0461*
Administración de bicarbonato	13 (14.3%)	9 (9.9%)	4 (4.4%)	0.5423
Terapia de reemplazo renal	6 (6.6%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	0.5539
Diuréticos	47 (51.6%)	29 (31.9%)	18 (19.8%)	0.0286*
Administración de albúmina				0.3529
Ninguna	26 (28.6%)	20 (21.9%)	6 (6.6%)	
Continua	34 (37.4%)	25 (27.5%)	9 (9.9%)	
Bolos	7 (8%)	17 (18.7%)	7 (7.7%)	
Ambos	24 (26.4%)	3 (3.3%)	4 (4.4%)	
SOFA cardiovascular 0				0.0978
0	5 (5.5%)	4 (4.4%)	1 (1.1%)	
1	21 (23.2%)	13 (14.3%)	8 (8.8%)	
2	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0 (0)	
3	13 (14.3%)	13 (14.3%)	0 (0)	
4	50 (55.5%)	33 (36.3%)	17 (18.7%)	
SOFA cardiovascular 24				0.1288
0	28 (30.8%)	21 (23.1%)	7 (7.7%)	
1	9 (9.9%)	6 (6.6%)	3 (3.3%)	
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
3	15 (16.5%)	14 (15.4%)	1 (1.1%)	
4	39 (42.9%)	24 (26.4%)	15 (16.5%)	
SOFA cardiovascular 48				0.0013*
0	42 (26.2%)	35 (38.5%)	7 (7.7%)	
1	3 (3.3%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)	
2	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0 (0)	
3	17 (18.7%)	15 (16.5%)	2 (2.2%)	
4	27 (29.7%)	12 (13.2%)	15 (16.5%)	
Tiempo de estancia en UCIA (días)	8.63 (\pm 6.70)	7.47 (\pm 5.75)	11.53 (\pm 8.05)	0.0248*
Mortalidad	26 (28.6%)			

dad cerebrovascular, en 14 personas. Cabe mencionar que 15 pacientes se encontraron sin patologías previas. El SOFA promedio fue de 8 (\pm 3.5) y el APACHE II promedio fue de 19 (\pm 7.4). El tiempo promedio de estancia

en la unidad de cuidados intensivos fue de 8.6 (\pm 6.7) días. De los 91 individuos analizados, 26 fallecieron dentro de la estancia hospitalaria o en los siguientes 30 días, para una mortalidad de 28.5% (*Cuadro I*).

Cuadro II. Química y gasometrías.

Variable	General (91)	Sobrevivientes (65)	Mortalidad (26)	Valor de P
Sodio 0 (mEq/L)	137.47 (\pm 6.11)	138.20 (\pm 5.60)	135.66 (\pm 7.04)	0.1098
Sodio 24 (mEq/L)	137.85 (\pm 5.39)	138.85 (\pm 4.95)	135.34 (\pm 5.71)	0.0088*
Sodio 48 (mEq/L)	138.76 (\pm 4.64)	139.33 (\pm 4.16)	137.36 (\pm 5.51)	0.1095
Potasio 0 (mEq/L)	4.19 (\pm 0.94)	4.18 (\pm 0.95)	4.24 (\pm 0.93)	0.7774
Potasio 24 (mEq/L)	4.17 (\pm 0.80)	4.17 (\pm 0.81)	4.15 (\pm 0.78)	0.9080
Potasio 48 (mEq/L)	4.01 (\pm 0.68)	3.98 (\pm 0.73)	4.08 (\pm 0.57)	0.4762
Cloro 0 (mEq/L)	106.55 (\pm 0.68)	107.47 (\pm 6.76)	104.26 (\pm 9.40)	0.1221
Cloro 24 (mEq/L)	107.40 (\pm 7.69)	108.57 (\pm 5.72)	104.49 (\pm 7.33)	0.0151*
Cloro 48 (mEq/L)	107.36 (\pm 6.45)	108.12 (\pm 5.01)	105.48 (\pm 6.15)	0.0589
Fósforo 0 (mg/dL)	3.85 (\pm 5.46)	3.78 (\pm 1.46)	4.03 (\pm 2.09)	0.5747
Fósforo 24 (mg/dL)	4.06 (\pm 1.66)	3.81 (\pm 1.43)	4.68 (\pm 2.74)	0.1351
Fósforo 48 (mg/dL)	3.72 (\pm 1.92)	3.49 (\pm 1.29)	4.31 (\pm 2.33)	0.0980
Calcio 0 (mg/dL)	8.20 (\pm 1.69)	8.17 (\pm 0.93)	8.29 (\pm 0.91)	0.5648
Calcio 24 (mg/dL)	8.06 (\pm 0.80)	8.06 (\pm 0.76)	8.08 (\pm 0.90)	0.9242
Calcio 48 (mg/dL)	8.20 (\pm 0.77)	8.22 (\pm 0.68)	8.16 (\pm 0.97)	0.7758
Magnesio 0 (mg/dL)	1.95 (\pm 0.38)	1.95 (\pm 0.36)	1.95 (\pm 0.43)	0.9687
Magnesio 24 (mg/dL)	1.96 (\pm 0.34)	1.94 (\pm 0.34)	2.03 (\pm 0.32)	0.2416
Magnesio 48 (mg/dL)	1.99 (\pm 0.29)	1.96 (\pm 0.28)	2.065 (\pm 0.30)	0.1502
Albúmina 0 (g/dL)	2.48 (\pm 0.66)	2.52 (\pm 0.71)	2.35 (\pm 0.51)	0.2046
Albúmina 24 (g/dL)	2.57 (\pm 0.58)	2.62 (\pm 0.57)	2.45 (\pm 0.60)	0.2329
Albúmina 48 (g/dL)	2.66 (\pm 0.63)	2.72 (\pm 0.59)	2.49 (\pm 0.72)	0.1545
pH 0	7.35 (\pm 0.096)	7.36 (\pm 0.08)	7.34 (\pm 0.11)	0.3318
pH 24	7.36 (\pm 0.09)	7.37 (\pm 0.08)	7.34 (\pm 0.09)	0.1620
pH 48	7.38 (\pm 0.08)	7.39 (\pm 0.07)	7.37 (\pm 0.09)	0.3962
PCO ₂ 0 (mmHg)	34.6 (\pm 8.9114762)	34.43 (\pm 7.6)	35.11 (\pm 11.63)	0.7834
PCO ₂ 24 (mmHg)	34.78 (\pm 8.50)	34.55 (\pm 8.02)	35.34 (\pm 9.75)	0.7153
PCO ₂ 48 (mmHg)	35.10 (\pm 7.84)	35.26 (\pm 7.81)	34.73 (\pm 8.07)	0.7762
HCO ₃ 0 (mEq/L)	19.77 (\pm 5.88)	19.92 (\pm 5.52)	19.40 (\pm 6.81)	0.7326
HCO ₃ 24 (mEq/L)	20.16 (\pm 5.49)	20.38 (\pm 5.29)	19.61 (\pm 6.03)	0.5727
HCO ₃ 48 (mEq/L)	21.38 (\pm 5.28)	21.88 (\pm 5.45)	20.14 (\pm 4.70)	0.1345
EB 0 (mEq/L)	-5.26 (\pm 6.21)	-4.96 (\pm 5.96)	-5.99 (\pm 6.87)	0.5099
EB 24 (mEq/L)	-4.79 (\pm 5.73)	-4.41 (\pm 5.52)	-5.74 (\pm 6.25)	0.3504
EB 48 (mEq/L)	-3.30 (\pm 5.52)	-2.78 (\pm 5.64)	-4.60 (\pm 5.08)	0.1419
Lactato 0 (mmol/L)	2.42 (\pm 1.88)	2.39 (\pm 2.05)	2.49 (\pm 1.40)	0.8040
Lactato 24 (mmol/L)	2.10 (\pm 1.77)	1.92 (\pm 1.66)	2.58 (\pm 1.98)	0.1430
Lactato 48 (mmol/L)	1.59 (\pm 0.93)	1.45 (\pm 0.86)	1.95 (\pm 1.02)	0.0366*
Creatinina 0 (mg/dL)	1.97 (\pm 2.00)	1.70 (\pm 1.36)	2.64 (\pm 3.00)	0.1352
Creatinina 24 (mg/dL)	1.98 (\pm 2.03)	1.67 (\pm 1.26)	2.75 (\pm 3.16)	0.1026
Creatinina 48 (mg/dL)	1.9 (\pm 1.81)	1.64 (\pm 1.39)	2.70 (\pm 2.46)	0.0474*
AG 0	11.14 (\pm 5.46)	10.80 (\pm 5.20)	12.00 (\pm 6.07)	0.3828
AG 24	10.28 (\pm 5.205)	9.90 (\pm 5.09)	11.23 (\pm 5.44)	0.2883
AG 48	10.01 (\pm 4.17)	9.32 (\pm 4.14)	11.73 (\pm 3.79)	0.0101*
AG _{COR} 0	14.94 (\pm 5.42)	14.48 (\pm 5.06)	16.10 (\pm 6.19)	0.2424
AG _{COR} 24	13.84 (\pm 5.00)	13.34 (\pm 4.71)	15.10 (\pm 5.56)	0.1645
AG _{COR} 48	13.35 (\pm 4.22)	12.50 (\pm 4.04)	15.49 (\pm 3.97)	0.0022*
ΔAG 0	2.94 (\pm 5.42)	2.48 (\pm 5.06)	4.10 (\pm 6.19)	0.2424
ΔAG 24	1.84 (\pm 5.00)	1.34 (\pm 4.71)	3.10 (\pm 5.56)	0.1645
ΔAG 48	1.35 (\pm 4.22)	0.50 (\pm 4.04)	3.49 (\pm 3.97)	0.0022*
SID _a 0	36.26 (\pm 5.84)	36.09 (\pm 5.80)	36.67 (\pm 6.04)	0.6777
SID _a 24	36.11 (\pm 4.36)	36.13 (\pm 4.14)	36.08 (\pm 4.97)	0.9657
SID _a 48	37.17 (\pm 4.86)	37.06 (\pm 4.78)	37.43 (\pm 5.16)	0.7540
SID _e 0	28.91 (\pm 6.19)	29.27 (\pm 5.96)	28.02 (\pm 6.76)	0.4139
SID _e 24	29.34 (\pm 5.26)	29.74 (\pm 4.95)	28.35 (\pm 5.95)	0.2983
SID _e 48	30.64 (\pm 5.61)	31.02 (\pm 5.81)	29.70 (\pm 5.06)	0.2860
SIG 0	7.51 (\pm 4.83)	7.05 (\pm 4.84)	8.65 (\pm 4.70)	0.1549
SIG 24	6.78 (\pm 4.00)	6.40 (\pm 3.82)	7.73 (\pm 4.34)	0.1805
SIG 48	6.39 (\pm 3.75)	5.85 (\pm 3.83)	7.73 (\pm 3.23)	0.0213*

* Valor de p < 0.05.

Las variables asociadas a la mortalidad fueron el APACHE II, el sodio sérico a las 24 horas, el cloro sérico a las 24 horas, los niveles de creatinina a las 48 horas, los niveles de lactato a las 48 horas, la brecha aniónica tradicional a las 48 horas, la brecha aniónica corregida a las 48 horas, la diferencia de brecha aniónica a las 48 horas, la brecha de iones fuertes a las 48 horas, el balance acumulado, los días de estancia en la UCIA, el uso de diuréticos y un SOFA cardiovascular de 4 a las 48 horas (*Cuadro II*).

El pH, el exceso de base, el bicarbonato, la diferencia de iones fuertes aparente y la efectiva, así como el porcentaje de depuración tanto a las 24 como a las 48 horas de lactato, brecha de iones fuertes y brecha aniónica no se asociaron a mortalidad (*Cuadro III*). Una depuración menor de 70% a las 48 horas de brecha de iones fuertes se asoció a mortalidad con un riesgo relativo de 5.2 ($p = 0.0457$), lo cual no se observó con el resto de los cálculos de cinética de lactato, brecha aniónica, brecha aniónica corregida a las 24 o 48 horas, ni para la depuración de brecha de iones fuertes a las 24 horas (*Cuadro IV*). Cabe mencionar que la brecha de iones fuertes presentó un descenso del ingreso a las 48 horas de 7.51 a 6.39 ($p = 0.0441$) en la población en general; en las personas que fallecieron no se observó esta diferencia (8.65 versus 7.73; $p = 0.1329$), pero sí en aquellas que sobrevivieron (7.05 versus 5.85; $p = 0.0456$).

La mejor área bajo la curva característica operativa del receptor para predecir mortalidad por bondad de ajuste de modelo fue la de la brecha aniónica corregida a las 48 horas, con un área bajo la curva de 0.71805, seguida de la diferencia de brecha aniónica a las 48 horas, con un área bajo la curva de 0.71805, y el so-

dio sérico a las 24 horas, con un área bajo la curva de 0.66509 (*Cuadro V y Figura 1*).

Asimismo, cabe mencionar que se encontró una relación entre los valores de diferencia de iones fuertes aparente a las 48 horas con el tipo de solución de 34.7 mEq/L con solución salina, versus 38.1 mEq/L con solución Hartmann ($p = 0.0234$), sin afectar los valores de sodio y cloro séricos. También se encontró una relación entre los niveles de brecha aniónica corregida a albúmina con la brecha de iones fuertes y de la diferencia de brecha aniónica con la brecha de iones fuertes tanto al ingreso como a las 24 y 48 horas (*Figura 2*).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La utilidad clínica del método de Stewart para equilibrio ácido-base ha sido investigada en dos escenarios clínicos, ya sea para el abordaje diagnóstico de desórdenes ácido-base o como marcador pronóstico en el estado de choque,⁶ el cual fue el enfoque del presente trabajo. El estudio de la brecha de iones fuertes como marcador de mortalidad en pacientes críticos resulta interesante debido a dos procesos concomitantes: por una parte, funciona como marcador de daño celular, y por otra, como marcador de la respuesta inflamatoria. La brecha de iones fuertes representa aniones fuertes no medibles, los cuales se acumulan en sepsis, lesión renal y falla orgánica múltiple. Su origen bioquímico no ha sido estudiado por completo, pero su acumulación probablemente sea por aumento en la glicólisis, catabolismo proteico, disfunción mitocondrial y disminución en su depuración, y represente un marcador sustituto del daño celular que ocurre en los estados de choque.^{13,14} Algunos candidatos potenciales incluyen los sulfatos,

Cuadro III. Cinética de eliminación.

Variable	General	Supervivencia	Mortalidad	Valor de P
Depuración de SIG 24	10.26 (± 130.60)	17.051 (144.202)	-6.718 (88.066)	0.3422
Depuración de SIG 48	-24.82 (± 227.58)	-29.338 (266.181)	-13.547 (70.010)	0.6599
Depuración de lactato 24	3.85 (± 40.91)	6.0016 (42.7502)	-1.5138 (36.1216)	0.3994
Depuración de lactato 48	12.75 (± 50.46)	14.2498 (50.1213)	9.0092 (52.1379)	0.6635
Depuración de AG 24	1.24 (± 46.28)	2.1233 (48.1717)	-0.9429 (42.0136)	0.7644
Depuración de AG 48	3.47 (± 56.76)	-1.1828 (63.7823)	-9.1932 (33.7269)	0.4395
Depuración de AG _c 24	3.34 (± 33.05)	3.44838 (35.5375)	3.08978 (26.4639)	0.9582
Depuración de AG _c 48	3.69 (± 34.74)	6.2373 (37.7440)	-2.6620 (25.2904)	0.1963

Cuadro IV. Cinética de eliminación. Depuración menor de 70%.

Variable	General	Supervivencia	Mortalidad	RR	Valor de P
Depuración de SIG 48 menor de 70%	77 (84.6%)	52 (57.1%)	25 (27.5%)	5.2	0.0457*
Depuración de lactato 48 menor de 70%	86 (94.5%)	60 (65.9%)	26 (28.6%)	NA	0.1776
Depuración de AG 48 menor de 70%	88 (96.7%)	62 (68.1%)	26 (28.6%)	NA	0.3596
Depuración de AGc 48 menor de 70%	91 (100%)	65 (71.4%)	26 (28.6%)	NA	1

* Valor de p < 0.05.

Cuadro V. Característica operativa del receptor.

Variable	Área bajo la curva	Nivel de P
AG _{COR} 48	0.71805	0.0044*
ΔAG 48	0.71805	0.0044*
Sodio 24 (mEq/L)	0.66509	0.0070*
Cloro 24 (mEq/L)	0.69290	0.0082*
APACHE II	0.68343	0.0083*
Estancia en UCIA	0.67041	0.0139*
AG 48	0.66716	0.0162*
Creatinina 48	0.65325	0.0246*
Creatinina 24	0.61657	0.0558
Lactato 48	0.67337	0.0312*
SIG 48	0.67367	0.0373*

* Valor de p < 0.05.

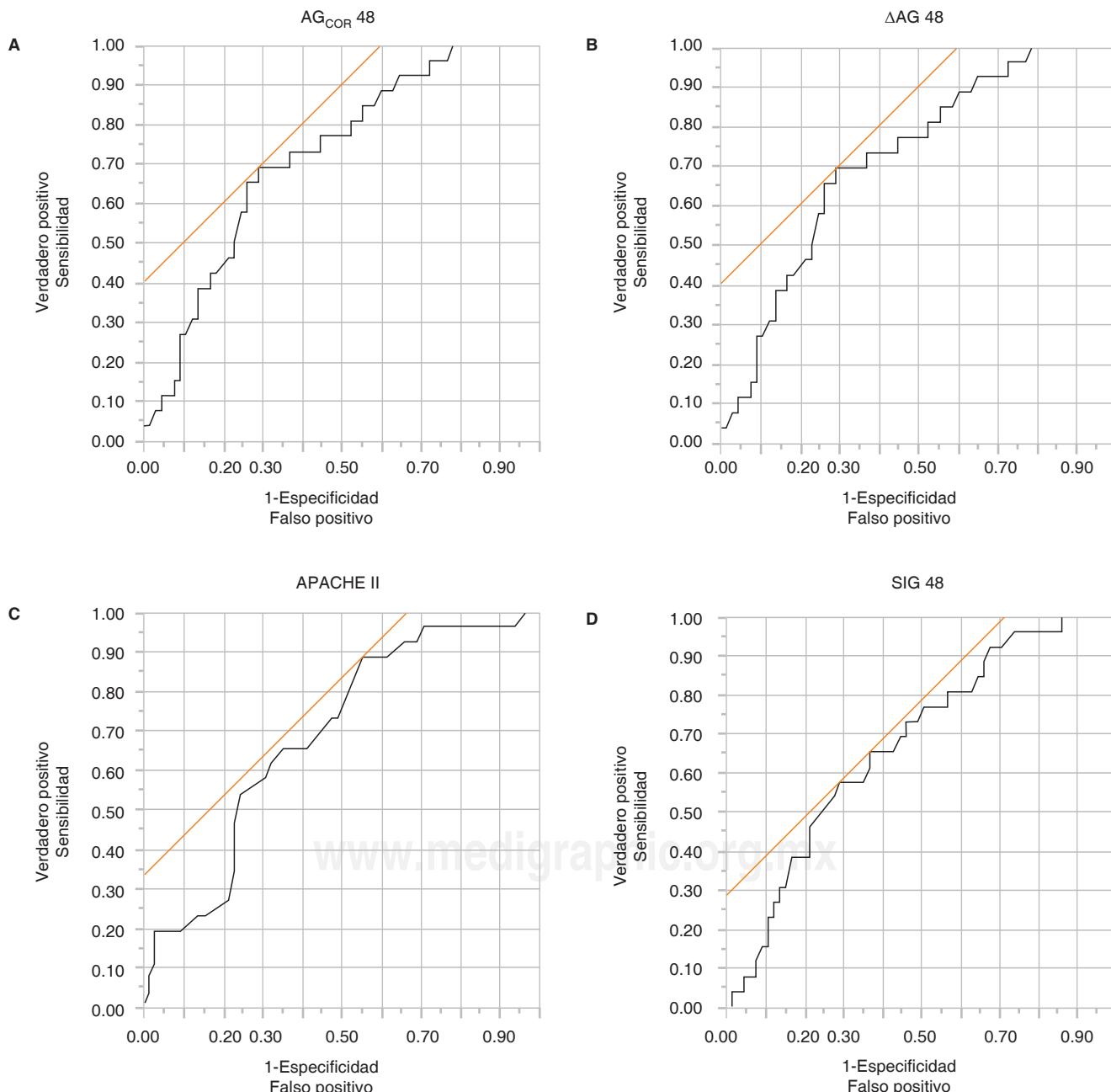


Figura 1. A. Área bajo la curva AG_{COR} 48, B. Área bajo la curva ΔAG 48, C. Área bajo la curva APACHE II y D. Área bajo la curva SIG 48.

uratos, hidroxibutirato, succinato, piroglutamato, D-lactato e intermediarios del ciclo de Krebs.

En 2004, Kaplan y Kellum¹⁷ demostraron en 282 pacientes de trauma con lesión vascular que la brecha de iones fuertes al ingreso a la unidad de urgencias era superior al resto de los parámetros de equilibrio ácido-base para predecir mortalidad a 28 días. El área bajo la curva ROC era de 0.911 para la brecha de iones fuertes, comparada con un área de 0.905 para el puntaje de severidad de la lesión clásico. Posteriormente, estos mismos investigadores analizaron una población no seleccionada de trauma y nuevamente demostraron

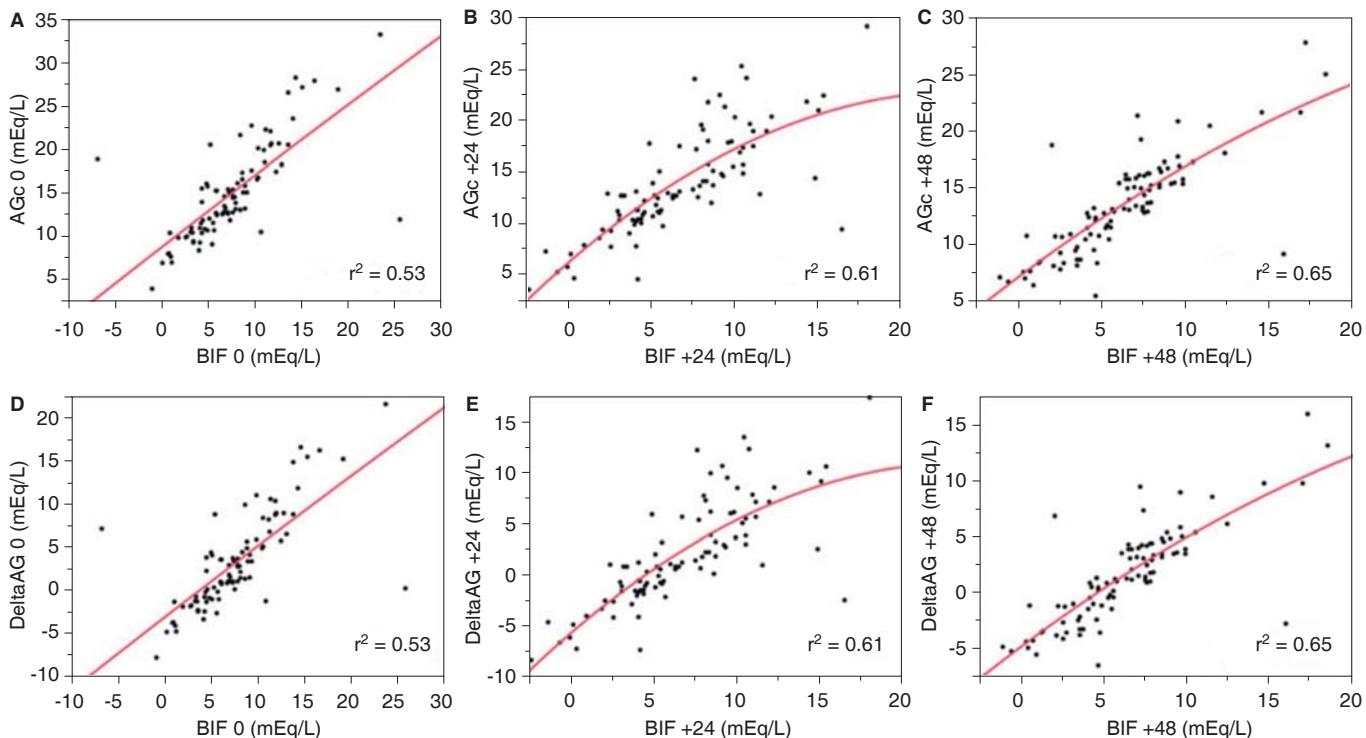


Figura 2. A. Correlación entre AG_{COR} 0 y SIG 0, B. Correlación entre AG_{COR} 24 y SIG 24, C. Correlación entre AG_{COR} 48 y SIG 48, D. Correlación entre ΔAG 0 y SIG 0, E. Correlación entre ΔAG 24 y SIG 24, y F. Correlación entre ΔAG 48 y SIG 24.

que la brecha de iones fuertes al ingreso predecía fuertemente la mortalidad, incluso con un mejor desempeño que el lactato.¹⁸ Más tarde, Funk y colaboradores¹⁹ evaluaron los parámetros ácido-base al ingreso y las 12 horas en individuos que tuvieron retorno de la circulación espontánea tras un paro cardiorrespiratorio; ellos no sólo encontraron una relación positiva entre la brecha de iones fuertes y la mortalidad, sino también una relación con los desenlaces neurológicos a seis meses. En sujetos con hepatitis hipóxica,²⁰ una brecha de iones fuertes elevada se asoció con mortalidad, mientras que en personas con falla renal aguda, la mortalidad se vinculó a una menor brecha de iones fuertes.²¹ En la población pediátrica, la brecha de iones fuertes también ha sido ligada a los desenlaces de los individuos. Se ha encontrado una relación entre ésta y la mortalidad en pacientes pediátricos críticamente enfermos no seleccionados,²² durante el postquirúrgico de cirugía cardíaca,^{23,24} y en aquellos con quemaduras extensas.²⁵

No toda la evidencia clínica indica que la brecha de iones fuertes funciona como un marcador de mortalidad en sujetos críticos. Rocktaeschel y colaboradores,²⁶ en una cohorte de 300 pacientes críticos no seleccionados, no demostraron habilidad de los parámetros ácido-base clásicos o por método de Stewart obtenidos al ingreso de predecir mortalidad. Martin,²⁷ contrario a la evidencia de Kaplan y Kellum, no probó una habilidad pronóstica de la brecha de iones fuertes para mortalidad en enfermos

de trauma, encontrando un área bajo la curva ROC de 0.54. Finalmente, el estudio más grande realizado a la fecha, con 6,878 pacientes críticos,²⁸ tampoco encontró habilidad de la brecha de iones fuertes para diferenciar entre sobrevivientes y no sobrevivientes. La brecha de iones fuertes al ingreso de la UCIA demostró un área bajo la curva ROC de 0.631, comparada con 0.701 para las concentraciones de lactato, aunque al agregar dicho parámetro, sí mejoraba la habilidad pronóstica de otras herramientas de predicción como el MPM III. Estos resultados contradictorios podrían ser explicados por variaciones en los métodos de medición, incluyendo el tipo de equipo,²⁹ las fórmulas utilizadas y la dependencia en el número extenso de variables que se requieren para los cálculos.^{6,29} También es posible que la disponibilidad creciente de las mediciones de lactato en escenarios clínicos y su inclusión dentro de la fórmula de la brecha de iones fuertes haya eliminado la necesidad de medir parámetros indirectos como la brecha de iones fuertes o la brecha aniónica clásica para su detección.^{6,30}

En los estudios previamente mencionados, los parámetros del método de Stewart han sido medidos en un solo punto del tiempo, por lo general, al ingreso al departamento de urgencias o a terapia intensiva, sin consideración para los cambios potenciales que pueden ocurrir a través del tiempo. Sólo Noritomi ha seguido los cambios de la brecha de aniones fuertes a lo largo de varios días.³¹ En 60 individuos con choque séptico, demostró

que los sobrevivientes presentaron una disminución en la brecha de iones fuertes a los cinco días, en contraste con aquellos sujetos que no sobrevivieron, aunque de una manera no estadísticamente significativa. El objetivo del estudio fue evaluar dichos cambios a través del tiempo como un análogo a la cinética del lactato, la cual ha demostrado su relación con mortalidad a lo largo de varias investigaciones y situaciones clínicas variadas.³¹

En este respecto, demostramos que la brecha de iones fuertes disminuyó a través del tiempo dentro de las primeras 48 horas tras el ingreso en la UCIA en mayor medida en las personas que sobrevivieron; sin embargo, en nuestro trabajo esto no fue mejor predictor de mortalidad que las variables clásicas del equilibrio ácido-base.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61(12):1444-1461.
2. Rastegar A. Clinical utility of Stewart's method in diagnosis and management of acid-base disorders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(7):1267-1274.
3. Figge J, Mydosh T, Fencl V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med.* 1992;120(5):713-719.
4. Fencl V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respiratory Physiology.* 1993;91(1):1-16.
5. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int.* 2003;64(3):777-787.
6. Masevicius FD, Dubin A. Has Stewart approach improved our ability to diagnose acid-base disorders in critically ill patients? *World J Crit Care Med.* 2015;4(1):62-70.
7. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2246-2251.
8. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Goldsmith D, Poustie S, Story D, et al. Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology. *Crit Care.* 2003;7(4):R60.
9. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1377-1382.
10. Moviat MA, van Haren FM, van der Hoeven JG. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care.* 2003;7(3):R41-45.
11. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1264-1270.
12. Tuhay G, Pein MC, Masevicius FD, Kutscherauer DO, Dubin A. Severe hyperlactatemia with normal base excess: a quantitative analysis using conventional and Stewart approaches. *Crit Care.* 2008;12(3):R66.
13. Oudemans-van Straaten HM, Elbers PW. How to explain and exploit the beneficial effects of high-volume hemofiltration on hemodynamics and strong ion gap. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):1140-1142.
14. Bellomo R, Lipcsey M, Calzavacca P, Haase M, Haase-Fielitz A, Licari E, et al; RENAL Study Investigators and ANZICS Clinical Trials Group. Early acid-base and blood pressure effects of continuous renal replacement therapy intensity in patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med.* 2013;39(3):429-436.
15. Zampieri FG, Kellum JA, Park M, Ranzani OT, Barbeiro HV, de Souza HP, et al. Relationship between acid-base status and inflammation in the critically ill. *Crit Care.* 2014;18(4):R154.
16. Marano M. Relationship between reduced albumin and inflammation in the critically ill. *Crit Care.* 2015;19:177.
17. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med.* 2004;32(5):1120-1124.
18. Kaplan LJ, Kellum JA. Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock.* 2008;29(6):662-666.
19. Funk GC, Doberer D, Sterz F, Richling N, Kneidinger N, Lindner G, et al. The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. *Intensive Care Med.* 2009;35(2):232-239.
20. Kneidinger N, Funk GC, Lindner G, Drolz A, Schenk P, Fuhrmann V. Unmeasured anions are associated with short-term mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2013;125(15-16):474-480.
21. Zheng CM, Liu WC, Zheng JQ, Liao MT, Ma WY, Hung KC, et al. Metabolic acidosis and strong ion gap in critically ill patients with acute kidney injury. *Biomed Res Int.* 2014;2014:819528.
22. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27(8):1577-1581.
23. Murray DM, Ohlsson V, Fraser JL. Defining acidosis in postoperative cardiac patients using Stewart's method of strong ion difference. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2004;5(3):240-245.
24. Durward A, Tibby SM, Skellett S, Austin C, Anderson D, Murdoch IA. The strong ion gap predicts mortality in children following cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3):281-285.
25. Sen S, Wiktor A, Berndtson A, Greenhalgh D, Palmieri T. Strong ion gap is associated with mortality in pediatric burn injuries. *J Burn Care Res.* 2014;35(4):337-341.
26. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med.* 2003;31(8):2131-2136.
27. Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Belzberg H. Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *J Trauma.* 2005;58(2):238-243.
28. Ho KM, Lan NS, Williams TA, Harahsheh Y, Chapman AR, Dobb GJ, Magder S. A comparison of prognostic significance of strong ion gap (SIG) with other acid-base markers in the critically ill: a cohort study. *J Intensive Care.* 2016;4:43.
29. Nguyen BV, Vincent JL, Hamm JB, Abalain JH, Carre JL, Nowak E, et al. The reproducibility of Stewart parameters for acid-base diagnosis using two central laboratory analyzers. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1517-1523.
30. Kotake Y. Unmeasured anions and mortality in critically ill patients in 2016. *J Intensive Care.* 2016;4:45.
31. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Libório AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2733-2739.
32. Vincent JL, Quintairos E, Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016;20(1):257.
33. Park TK, Yang JH, Choi SH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, et al. Clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by severe refractory cardiogenic shock assisted with percutaneous cardiopulmonary support. *Yonsei Med J.* 2014;55(4):920-927.
34. 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.* 2016;315(8):801-810.

Correspondencia:

Andrés Ulises Santillana Juárez
Hospital San José, Tecnológico de Monterrey.
Morones Prieto Núm. 3000 Pte,
Col. Los Doctores, 64710, Monterrey, Nuevo León.
Tel: (81)83475828
E-mail: santillana.e@gmail.com