



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA” DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

Título de la investigación:

**ASOCIACIÓN DE LA HIPERCLOREMIA CON LA MORTALIDAD DE  
PACIENTES ADULTOS SÉPTICOS EN EL HOSPITAL TEODORO  
MALDONADO CARBO EN LA CIUDAD DE GUAYAQUIL, 2015-2016.**

**Trabajo de titulación que se presenta como requisito previo a optar  
el título de MÉDICO**

**AUTOR: SAMANTHA STEPHANIE FLORES CEVALLOS**

**TUTOR: LOURDES BEATRIZ GONZÁLEZ-LONGORIA BOADA**

**SAMBORONDÓN, OCTUBRE DE 2017**

## HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 4 de octubre del 2017

Yo, Dra. Lourdes González-Longoria Boada, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema ***“Asociación de la Hipercloremia con la Mortalidad de Pacientes Adultos Sépticos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en la Ciudad de Guayaquil, 2015-2016”*** presentado por la alumna Samantha Flores Cevallos, egresada de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúne los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de la Facultad “Enrique Ortega Moreira” de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.



---

Dra. Lourdes González-Longoria Boada

## **DEDICATORIA**

A mi madre, la Sra. Verónica Cevallos de Flores, que con todo el amor y cariño le dedico el esfuerzo y perseverancia que he puesto para la elaboración de este trabajo de titulación.

A mi padre, el Ing. Gonzalo Flores Urbano MSc, que es el faro que guía mi desarrollo profesional, ejemplo de perseverancia y de éxito total.

A mi hermana, la Srta. Scarleth Flores Cevallos, por ser la persona que me ha brindado el apoyo incondicional para que cumpla con todos los objetivos que me propongo.

A mi abuelita, la Sra. Alicia Gallegos Balda, que con su apoyo, entusiasmo y sabios consejos me ayudó a llegar hasta el final de los retos que se me han presentado.

A mi abuelito, el Sr. Héctor Cevallos García, que durante su vida siempre se mostró orgulloso de mí y nunca dudo de mi capacidad para convertirme en una profesional. Te llevo siempre en mi corazón.

A mi abuelito, el Sr. Dr. Guillermo Flores Zapata, que perennemente se preocupó de mi desarrollo profesional y me apoyó en todo momento.

A mi abuelita, la Sra. Martha Urbano Flores, que me apoyó y alentó en mi carrera universitaria durante el tiempo que estuvo con nosotros.

## **RECONOCIMIENTO**

    Mi reconocimiento profundo a la Universidad de Especialidades Espiritu Santo y a su Facultad de Ciencias Médicas, que de alguna forma me ayudaron e hicieron más fácil el camino a seguir.

    Finalmente, a mi tutora, la Dra. Lourdes González-Longoria Boada, que siempre estuvo presta a ayudarme a cumplir los objetivos trazados en la elaboración de esta tesis.

## ÍNDICE GENERAL

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR .....	ii
DEDICATORIA .....	iii
RECONOCIMIENTO .....	iv
ÍNDICE GENERAL .....	v
ÍNDICE DE TABLAS .....	vii
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	viii
RESUMEN.....	ix
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1.....	5
1.1 ANTECEDENTES .....	5
1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA .....	8
1.3 JUSTIFICACIÓN .....	10
1.4 OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS) .....	12
1.4.1 Objetivo General .....	12
1.4.2 Objetivos Específicos .....	12
1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS .....	13
CAPÍTULO 2.....	14
2.1 MARCO TEÓRICO .....	14
2.1.1 Hipercloremia .....	14
2.1.2 Sepsis .....	18
2.1.3 Choque séptico .....	22
2.1.4 Mortalidad y Sepsis .....	24
2.2 MARCO CONCEPTUAL.....	25
2.3 MARCO LEGAL.....	26

CAPÍTULO 3.....	30
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	30
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	32
3.3 DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS Y HERRAMIENTAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	35
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	37
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	38
CAPÍTULO 5.....	52
5.1 CONCLUSIONES.....	52
5.2 RECOMENDACIONES.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS.....	66
ANEXO 1: SOLICITUD DE PERMISO INSTITUCIONAL.....	66
ANEXO 2: APROBACIÓN INSTITUCIONAL.....	67
ANEXO 3: VERIFICACIÓN DE SAFE ASSIGN.....	68
ANEXO 4: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	69

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Condiciones asociadas con hipercloremia.....	16
<b>Tabla 2:</b> Matriz de conceptualización y operacionalización de las variables .....	31
<b>Tabla 3:</b> Criterios de inclusión para la selección de pacientes.....	33
<b>Tabla 4:</b> Criterios de exclusión para la selección de pacientes.....	33
<b>Tabla 5:</b> Características principales de la muestra. ....	39
<b>Tabla 6:</b> Frecuencia y porcentaje de comorbilidades.....	39
<b>Tabla 7:</b> Valores séricos de cloro al ingreso y a las 72 horas de ingreso.	40
<b>Tabla 8:</b> Valores séricos de cloro al ingreso y a las 72 horas de ingreso.	41
<b>Tabla 9:</b> Niveles de cloro sérico al ingreso de los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos. ....	42
<b>Tabla 10:</b> Niveles de cloro sérico a las 72 horas de los pacientes que sobrevivieron y fallecieron. ....	42
<b>Tabla 11:</b> Asociación entre los valores séricos de cloro al ingreso y las 72 horas y la mortalidad. ....	43
<b>Tabla 12:</b> Asociación entre los valores séricos de cloro al ingreso y las 72 horas y la estancia hospitalaria.....	46
<b>Tabla 13:</b> Diferencia de las distribuciones de las comorbilidades expresados en frecuencia y porcentaje, entre los grupos de mortalidad, comparados por la prueba del Chi <sup>2</sup> .....	49
<b>Tabla 14:</b> Asociación entre los valores séricos de cloro a las 72 horas y la mortalidad intrahospitalaria. ....	50

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Fórmulas básicas de Stewart modificada por Figge .....	6
<b>Gráfico 2:</b> Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica .....	19
<b>Gráfico 3:</b> Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) .....	20
<b>Gráfico 4:</b> qSOFA (quick SOFA) .....	21
<b>Gráfico 5:</b> Fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra .....	34
<b>Gráfico 6:</b> Diferencia de los promedios de cloro sérico al ingreso entre los grupos según su mortalidad. ....	44
<b>Gráfico 7:</b> Diferencia de los promedios de cloro sérico a las 72h del ingreso entre los grupos según su mortalidad. ....	45
<b>Gráfico 8:</b> Diferencia de los promedios de cloro sérico al ingreso entre los grupos según su estancia hospitalaria.....	47
<b>Gráfico 9:</b> Diferencia de los promedios de cloro sérico a las 72 horas entre los grupos según su estancia hospitalaria. ....	48



## RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar que los niveles elevados de cloro plasmático están asociados a la mortalidad en los pacientes adultos sépticos.

**Metodología:** Estudio de tipo retrospectivo y correlacional analítico. Se elaboró una base de datos de 316 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis o choque séptico de enero de 2015 a diciembre de 2016 en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

La asociación de la hipercloremia al ingreso y a las 72 horas con la mortalidad fue examinada expresando las variables cuantitativas en términos de media con desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante la prueba de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas fueron comparadas mediante Chi cuadrado. Asimismo, se utilizó la regresión logística binomial, para determinar los predictores independientes significativos de mortalidad.

**Resultados:** De los 316 individuos sépticos con hipercloremia, se extrajeron los niveles de cloro al ingreso y a las 72 horas de admisión en UCI, obteniendo una media de  $116 \pm 7$  mEq/L y de  $116 \pm 9$  mEq/L respectivamente.

Se relacionaron las variables mediante un análisis univariado que demostró que la hipercloremia a las 72 horas se asocia significativamente con la mortalidad (valor  $p < 0,01$ ).

Asimismo, los modelos de regresión binomial logística mostraron que, para aquellos hiperclorémicos a las 72 horas con comorbilidades, cada unidad de mEq/L de cloro sérico, aumenta 1,05 veces el riesgo de fallecer [OR 1,05, IC del 95% (1,01 - 1,08),  $P < 0,01$ ].

**Conclusión:** La hipercloremia es un marcador sérico que se encuentra asociado directamente con la mortalidad de los pacientes sépticos.

**Palabras clave:** Cloro, hipercloremia, sepsis, choque séptico, mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

El cloro es el anión más abundante en el plasma humano después del sodio (1). Este electrolito juega un papel fundamental en muchas funciones corporales incluyendo el equilibrio ácido-base, la actividad muscular, la ósmosis y la inmunomodulación (2). No obstante, a pesar de su valor fisiológico, su importancia clínica es objeto de debate.

Asimismo, a pesar de la alta prevalencia de niveles anormales de este anión en la unidad de cuidados intensivos (UCI), las investigaciones sobre sus posibles efectos perjudiciales son escasas.

Recientemente, el cloro sérico ha captado la atención de la comunidad científica por la aparición de estudios que asociaron las soluciones ricas en cloro con la acidosis metabólica hiperclorémica (3) y con la mortalidad a corto plazo antes y durante las intervenciones quirúrgicas (4) (5).

Gran parte del interés nace por el hecho de tratar de demostrar los mecanismos precisos de la acidosis metabólica hiperclorémica y su relación con la mortalidad. Estos son algo controvertidos: dilución del bicarbonato (6); el cloro como un factor clave en la disminución de la diferencia de iones fuertes que influye en la disociación del agua con la generación de hidrogeniones (7); y la dilución desequilibrada del sistema tampón (8).

Otro aspecto que resulta interesante es el hecho de que la hipercloremia puede ser inducida por la administración intravenosa de

cloruro de sodio al 0,9% (NaCl 0,9%) que en la práctica clínica es ampliamente utilizada, particularmente en enfermedades críticas, y que contiene cloruro en una cantidad fisiológicamente elevada (9) (10).

La hipercloremia en los pacientes críticos también resulta del fallo renal agudo que se genera como consecuencia del estado de estos individuos (11). La sepsis ha sido reconocida durante mucho tiempo como el principal precipitante de la insuficiencia renal aguda (IRA). La IRA asociada a sepsis se encuentra vinculada a un alto índice de morbilidad y mortalidad en niños y adultos. Aunque la comprensión de su fisiopatología aún es incompleta, esta IRA inducida por sepsis es generada por una constelación única de mecanismos hemodinámicos, inflamatorios e inmunes. Actualmente, representa importantes desafíos clínicos para los médicos y, además, no se ha desarrollado ninguna terapia efectiva para alterar su historia natural. Como resultado, aún quedan muchas interrogantes pendientes de respuesta, enfocadas a analizar los efectos de la hipercloremia sobre el resultado clínico en pacientes con diagnóstico de sepsis (12).

El propósito de este estudio fue determinar si existe una asociación de los niveles elevados de cloro sérico (Cl) en dos momentos diferentes de la estancia en las salas de cuidados críticos con la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes sépticos. Los dos periodos evaluados fueron al ingreso y a las 72 horas.

Esta investigación busca validar la hipótesis de que la hipercloremia es un marcador asociado de manera individual con la mortalidad en los pacientes con sepsis.

Esta tesis está estructurada en 5 capítulos que permiten observar el desarrollo paso a paso, de acuerdo al siguiente detalle:

Capítulo I: Corresponde al planteamiento del problema, el contexto de la investigación, la delimitación del problema, su evaluación, el problema de investigación y su justificación.

Capítulo II: Se encuentra el marco teórico, donde se realiza la revisión bibliográfica encaminada al problema de investigación y se desarrollan las teorías actualizadas sobre la hipercloremia, sepsis, choque séptico.

Del mismo modo, dentro de este capítulo se conceptualizan las definiciones de los términos básicos referidos a lo largo del desarrollo de la tesis.

Capítulo III: Describe la metodología y diseño de la investigación que es de tipo cuantitativo, longitudinal, observacional y analítico. Se establece el universo y la muestra entre los pacientes diagnosticados con sepsis y choque séptico, así como también los métodos y técnicas y los instrumentos que se utilizan que son las historias clínicas de los pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Capítulo IV: Dentro de este capítulo, se presenta la interpretación de los resultados de los análisis estadísticos realizados a la base datos elaborada con las historias clínicas de los pacientes. Dichos resultados son confrontados con los objetivos a fin de sacar conclusiones para determinar la comprobación o no de la hipótesis.

Capítulo V: Corresponde a las Conclusiones y Recomendaciones en donde se resume los principales resultados de esta investigación.

Finalmente se establecen las referencias bibliográficas y los respectivos anexos.

## **CAPÍTULO 1**

### **1.1 ANTECEDENTES**

Entre los estudios consultados durante la elaboración de este trabajo de titulación, aquí se presentan las diversas investigaciones científicas efectuadas en los últimos años, cada una con un aporte para analizar si existe asociación entre la hipercloremia y la mortalidad hospitalaria.

En el año 2009, el trabajo titulado “La importancia de la hipercloremia intraoperatoria” (4), elaborado por Silva Junior y asociados, fue una de las primeras investigaciones en estudiar al cloro de manera individual y las repercusiones que se producen en el paciente al elevarse. Este estudio prospectivo tuvo una duración de 5 meses y participaron trescientos noventa y tres pacientes mayores de 18 años sometidos a procedimientos quirúrgicos y admitidos en la unidad de cuidados intensivos en el postoperatorio. El mismo concluyó que la incidencia de hipercloremia al final de una cirugía es elevada y ésta se asocia con acidosis metabólica, cirugías más largas y mayor mortalidad postoperatoria.

Posteriormente, se tiene que, en el año 2011, fue presentada una investigación de cohorte prospectivo por Márcio M. Boniatti donde se cuestionó si las variables del equilibrio ácido-base se encuentran asociadas con la mortalidad en pacientes críticos (13). Este estudio se llevó a cabo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en Porto Alegre, Brasil. En este

trabajo se incluyeron 175 pacientes ingresados en UCI en los cuales se midió la variación del equilibrio ácido-base utilizando las fórmulas básicas de Stewart modificada por Figge (Gráfico 1) (14).

**Gráfico 1: Fórmulas básicas de Stewart modificada por Figge**

$$DIFa = [(Na^+ + K^+ + Mg^{2+} + Ca^{2+}) - (Cl^- + lactato)]$$

DIFa: Diferencia de iones fuertes aparente	Mg: Magnesio
Na: Sodio	Ca: Calcio
Cl: Cloro	K: Potasio

$$DIFe = [2,46 \times 10^{-8} \times PaCO_2^2 (mmHg)/10^{-pH} + (Albumina (g/dL) \times (0,123 \times pH - 0,631) + (Fosfato (mg/dL) \times (0,309 \times pH - 0,469))]$$

DIFe: Diferencia de iones fuertes efectiva  
PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial

$$BIF = DIFa - DIFe$$

BIF: Brecha de iones fuertes

Fuente: Barbosa MBG, Alves C de AD, Queiroz Filho H. *Avaliação da acidose metabólica em pacientes graves: método de Stewart-Fencl-Figge versus a abordagem tradicional de henderson-hasselbalch*. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. diciembre de 2006;18(4):380–4. (14)

Además, se utilizaron los niveles de cloro y albúmina ajustados a la escala de predicción de mortalidad “*Sepsis related Organ Failure Assessment*” (SOFA) la cual será detallada en el marco teórico. El análisis de los resultados permitió determinar que, de todos los pacientes, 101 fueron encasillados con hipercloremia, identificándola como una condición que se encuentra asociada a la mortalidad y que no puede ser explicada por la influencia de otros factores (marcador independiente) con una predicción del 37.5%.

En un tercer trabajo, realizado por McCluskey en el 2013 en Canadá, se buscó establecer la incidencia de la hipercloremia postoperatoria aguda y determinar si esta alteración electrolítica se asocia con un aumento en la duración de la estancia hospitalaria, morbilidad o mortalidad postoperatoria a los 30 días. En los pacientes con hipercloremia aguda postoperatoria, se encontró un incremento en el riesgo de mortalidad, así como mayor estancia hospitalaria. Este estudio de cohorte, sugirió a la hipercloremia como marcador independiente de mortalidad a los 30 días con un odd ratio de 2.05 e intervalo de confianza del 95% (5).

Asimismo, se consultó el estudio que, en septiembre de 2015, fue presentado por Javier A. Neyra y asociados. Este trabajo de cohorte retrospectivo analiza la asociación de la hipercloremia con la mortalidad hospitalaria en pacientes sépticos en la UCI. Se incluyó un total de 1940 pacientes de los cuales 615 pacientes (31,7%) tuvieron hipercloremia. La investigación concluyó que la presencia de la hipercloremia en la admisión a la UCI y una hipercloremia que empeoraba a las 72 horas en la UCI están asociadas significativamente con la mortalidad intrahospitalaria (15).



En la labor de investigación y consulta también se encontró el estudio titulado “*El impacto del cloro y la diferencia de iones fuertes en UCI sobre la mortalidad hospitalaria en una población mixta de cuidados intensivos*”, presentado en diciembre de 2016, por Niels Van Regenmortel y asociados. La muestra estudiada fue de 8830 pacientes adultos de una unidad terciaria de cuidados intensivos que permanecieron por lo menos 24 horas de estancia en la UCI. Este trabajo establece, a través de la modalidad de investigación de cohorte retrospectivo, que la presencia de hipercloremia al ingreso se asocia significativamente con el aumento de la mortalidad en la UCI (16). Por otra parte, la disminución de la diferencia de iones fuertes no tuvo un impacto en la mortalidad.

En conjunto estos estudios se relacionan con la investigación planteada, ya que sugieren que existe una relación entre la hipercloremia y la mortalidad. Del mismo modo, interesa, en sobremanera, apreciar el trabajo de Neyra que logra asociar la hipercloremia con la mortalidad específicamente en los pacientes sépticos de UCI como se pretende realizar en esta investigación.

## 1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En la actualidad, la sepsis representa un desafío emergente de salud en la población. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de datos epidemiológicos se estima que hay alrededor de 31 millones y 24 millones de casos de septicemia y de choque séptico al año, respectivamente (17). Asimismo, de estos pacientes, aproximadamente 6 millones fallecen a consecuencia de esta enfermedad.

Los pacientes con sepsis y choque séptico, generalmente al ser admitidos en la UCI se encuentran en un cuadro de acidosis metabólica. Varias investigaciones han logrado relacionar la evolución de la acidosis metabólica con la severidad y el desenlace fatal de esta patología (18) (19) (20).

En este contexto, la acidosis metabólica básicamente se produce por un estado de hipoperfusión del paciente, en donde los principales órganos reguladores de electrolitos, riñón y pulmón, se ven afectados (21). La hipoperfusión pulmonar, provoca una inadecuada compensación respiratoria, generando un aumento en la circulación de ácidos no mensurables que disminuyen activamente el pH del paciente y, en el intento de revertir la acidosis, el organismo trata de compensar consumiendo bicarbonato.

Asimismo, la hipoperfusión renal conlleva a alteraciones de los sistemas tubulares provocando una disminución de la tasa de filtración glomerular y, por ende, una desregulación de la concentración de la orina que tiene como consecuencia un trastorno grave de electrolitos como el cloro (22). Así, este anión no puede ser eliminado rápidamente y se concentra a nivel sanguíneo a mayor velocidad que otros electrolitos. Por esta razón, la hipercloremia en este cuadro podría ser catalogada como un marcador sérico de laboratorio temprano asociado a mortalidad.

Por otro lado, cabe recalcar que además los pacientes sépticos se exponen comúnmente al cloruro de sodio al 0,9% durante la fase de reanimación temprana, dada en las primeras seis horas después del reconocimiento de este estado (23). Esta solución tiene una cantidad suprafisiológica de cloro (154 mEq/L) (24) y, por lo tanto, estos pacientes

son susceptibles a manifestar una hipercloremia posterior a la reanimación. Esta práctica conlleva también, como efecto adverso fisiopatológico, a una acidosis metabólica hiperclorémica secundaria (25) y esto a su vez, acarrea consecuencias perjudiciales como hipotensión, deterioro de la función renal con necesidad de terapia de reemplazo renal, mayor liberación de citocinas proinflamatorias (26) y la muerte (13).

De acuerdo a las situaciones previamente mencionadas, el problema de investigación planteado es determinar si los niveles elevados de cloro sérico, están relacionados a la mortalidad en este grupo de pacientes.

Del problema de investigación se deriva la siguiente interrogante:

*¿Es la hipercloremia un marcador sérico asociado a la mortalidad en los pacientes sépticos?*

### 1.3 JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de titulación pretende que, una vez que se realice la revisión de estudios previos, análisis estadístico e interpretación de los resultados y se determine que existe la asociación de la hipercloremia con la mortalidad en los pacientes sépticos se podría identificar al cloro plasmático, en futuras investigaciones, como un marcador biológico predictor de mortalidad en este conjunto de pacientes.

Se procura que los resultados obtenidos en este trabajo de investigación sugieran una orientación a la comunidad médica sobre la

presencia de este marcador y permita la toma de decisiones o prácticas clínicas eficientes en los pacientes con esta patología.

Asimismo, esto genera un beneficio a la comunidad, ya que, al aportar con este trabajo de investigación, se podría mejorar el profesionalismo de la atención brindada en el ambiente hospitalario.

Del mismo modo, esto podría ayudar a disminuir los índices de mortalidad de los pacientes sépticos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo o en otra unidad de salud.

La investigación es viable ya que se posee autorización del centro de investigaciones y jefes de área para realizar el estudio y de esta manera acceder a la información necesaria en esta institución hospitalaria de tercer nivel.

De la misma forma, con esta tesis se espera dar paso a más investigaciones en el futuro sobre este tema que podrían traer consigo mayor relevancia a los diferentes factores involucrados en la mortalidad de los pacientes sépticos.

## 1.4 OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS)

### 1.4.1 Objetivo General

Demostrar que los niveles elevados de cloro plasmático se encuentran asociados a la mortalidad en los pacientes adultos sépticos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar la población objeto de estudio.
2. Relacionar la evolución de los niveles de cloro con la mortalidad en los pacientes sépticos.
3. Analizar los valores de cloro sérico en los pacientes con diagnóstico de sepsis y su relación con la estancia hospitalaria.
4. Relacionar la hipercloremia con la mortalidad en los pacientes sépticos con comorbilidades.

## 1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

La hipercloremia es un marcador sérico asociado de manera individual con la mortalidad en los pacientes con sepsis.

## CAPÍTULO 2

### 2.1 MARCO TEÓRICO

#### 2.1.1 Hipercloremia

El cloro (Cl<sup>-</sup>) es el ion más abundante en el compartimento extracelular (CE), que incluye al plasma sanguíneo y al espacio intersticial (27). Es un elemento esencial que desempeña roles fisiológicos importantes en conjunto con otros electrolitos como el potasio (K<sup>+</sup>) y el sodio (Na<sup>+</sup>), tanto en la regulación de los fluidos corporales como en el equilibrio ácido-base (28). Las concentraciones normales de cloruro sérico varían de 98 a 106 mEq/L (29). Este anión se encuentra intrínsecamente ligado al sodio, es probablemente por esta razón por la cual el cloro de forma individual no ha captado una importancia clínica relevante.

De acuerdo a Guyton y Hall (30), los riñones son responsables de mantener el equilibrio total del cloro corporal. Ellos logran mantener la homeostasis por la capacidad de las nefronas para reabsorberlo y así mantener la concentración de cloruro sérico dentro de un intervalo estrecho. La mayor parte de éste se reabsorbe con sodio a través de la primera porción del túbulo, el túbulo proximal. En el segmento ascendente del asa de Henle, el cloruro es reabsorbido activamente por un proceso

mediado por el transportador  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$  que reabsorbe dos iones  $\text{Cl}^-$  por cada ion de sodio y potasio. El túbulo distal y el conducto colector, aunque reabsorben una cantidad menor de cloruro, también aportan en este equilibrio. El cloro no reabsorbido es excretado en la orina.

Esta capacidad de los riñones de regular la excreción diaria de cloro mantiene los valores de cloruro corporal total relativamente constantes y conserva las concentraciones de cloruro sérico dentro de un rango estrecho a pesar de las marcadas variaciones en la ingesta diaria.

La presencia de trastornos clínicos específicos, como la sepsis, puede afectar la capacidad de los riñones para mantener el equilibrio de este anión. El resultado es la presencia de concentraciones elevadas o reducidas de cloruro sérico. En este trabajo de titulación se va a hacer referencia únicamente a la hipercloremia.

La hipercloremia se define como el aumento en la concentración del cloro plasmático mayor a 110 mEq/L (15). Las condiciones clínicas que resultan de la elevación de la concentración de cloruro sérico se deben principalmente a trastornos asociados con la pérdida de líquidos libres de electrolitos (pérdida de agua pura); pérdida de fluidos hipotónicos (déficit hídrico con déficit de sodio y cloruro); o administración de fluidos que contienen cloruro de sodio (NaCl) (Tabla 1).



**Tabla 1: Condiciones asociadas con hipercloremia.**

<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Pérdida de líquidos libres de electrolitos</i><ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pérdidas insensibles incrementadas: Fiebre</li><li>▪ Estados hipermetabólicos: Tirotoxicosis</li><li>▪ Aumento de la temperatura ambiente</li><li>▪ Ingesta inadecuada de agua</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Pérdida de fluidos hipotónicos</i><ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diarrea</li><li>▪ Quemaduras</li><li>▪ Diuresis osmótica</li><li>▪ Diuréticos</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Ganancia de sodio</i><ul style="list-style-type: none"><li>▪ Administración de 3 a 5% de NaCl</li><li>▪ Ahogamiento de agua salada</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Acidosis metabólica hiperclorémica</i><ul style="list-style-type: none"><li>▪ Acidosis tubular renal</li><li>▪ Administración de sales ácidas</li><li>▪ Hiperalimentación</li><li>▪ Insuficiencia renal aguda</li><li>▪ Hiperparatiroidismo primario</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <i>Alcalosis respiratoria</i><ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sepsis</li><li>▪ Embarazo</li><li>▪ Infecciones pulmonares</li><li>▪ Ansiedad</li></ul></li></ul>

Fuente: Nagami GT. Hyperchloremia - Why and how. Nefrología [Internet]. 2016;36(4):347–53. (28)

Asimismo, la hipercloremia puede ocurrir cuando el cuerpo está expuesto a fluidos con alto contenido de cloro. Un ejemplo de esto es la administración de grandes volúmenes de solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9% usada con frecuencia para la reanimación volumétrica de los pacientes (12). Cabe señalar que cuando un individuo normal recibe un bolo de solución salina isotónica, puede tardar hasta 2 días en volver al estado de pre-tratamiento de electrolitos (31). Esta retención de cloro ocurre como resultado de la exposición a niveles suprafisiológicos de cloro por la solución salina isotónica. La concentración normal de cloro en el plasma está en el rango de 98-106 mEq/L, mientras que la solución salina tiene una concentración de cloro de 154 mEq/L (24).

Del mismo modo, el empleo de suero salino se ha asociado con acidosis hiperclorémica (32) ya que el excedente de cloro del espacio extracelular desplaza al bicarbonato (9) (33). Este efecto ha sido observado en pacientes posquirúrgicos (34) y politraumatizados (35).

Otro dato relevante es que, la administración de solución salina isotónica a humanos sanos resulta en una disminución del flujo sanguíneo renal y perfusión cortical (36). Esta información es preocupante ya que, a los pacientes sépticos, que por su estado ya poseen una disfunción orgánica de fondo, se les administra bolos de solución salina durante la reanimación, pudiendo complicar posteriormente su cuadro.

Asimismo, en el paciente séptico debido a la falla multiorgánica y por el estado hipovolémico que maneja, se produce una disminución de la perfusión renal por depleción de volumen que lo lleva rápidamente a la insuficiencia renal aguda (37). Al haber falla renal, se genera un aumento en la circulación de ácidos no mesurables, disminuyendo el pH del medio interno y desencadenando una acidosis metabólica.

Del mismo modo, como hay un estado de hipoperfusión renal se provoca un daño a nivel tubular, alterando el mecanismo de absorción-secreción-reabsorción en la nefrona que trae como consecuencia un trastorno grave del cloro. Este se acumula en el torrente sanguíneo generando hipercloremia.

### 2.1.2 Sepsis

En la actualidad, una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes responsables de la sepsis ha acelerado la necesidad de revisar y actualizar las definiciones de sepsis y choque séptico. Por esta razón, en el año 2016 se realizó un consenso en donde un grupo de especialistas en sepsis de la *Society of Critical Care Medicine* y de la *European Society of Intensive Care Medicine* definieron la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta anómala del huésped hacia un agente infeccioso, provocando daño a sus propios tejidos y órganos (38).

Esta modificación generó la eliminación de los criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), mostrados en el Gráfico 2, en la identificación de los pacientes sépticos ya que estos criterios resultaron inespecíficos (39) al encontrarse presentes en la mayoría de los pacientes hospitalizados y en muchas condiciones benignas, relacionadas como no relacionadas con infección.

### Gráfico 2: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

<b>SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)</b>
Dos o más de los siguientes:
Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
Frecuencia cardíaca $>90/\text{min}$
Frecuencia respiratoria $>20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 <32\text{mm Hg}$ (4,3 kPa)
Concentración de leucocitos $>12000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ células en cayado

Elaborado por: Bone (40)

Fuente: Guillén E. Nueva definición de sepsis. Biomarcadores de infección/sepsis. CATLAB [Internet]. (41)

Por otro lado, la nueva definición hace hincapié en la disfunción orgánica. La gravedad de la disfunción orgánica en los pacientes sépticos se ha evaluado con varios sistemas de puntuación que cuantifican las anomalías de acuerdo a los hallazgos clínicos, datos de laboratorio o intervenciones terapéuticas. La escala predominante en el uso actual es la escala SOFA (42) (Gráfico 3).

La disfunción orgánica es identificada como un cambio brusco y agudo en la puntuación de la escala SOFA mayor o igual a 2 puntos. El reconocimiento de esta condición requiere una respuesta rápida y adecuada. La puntuación más alta de la escala SOFA se asocia con un aumento de la probabilidad de mortalidad (42).

Cabe destacar que, la puntuación obtenida de la escala SOFA no debe ser empleada como una herramienta para decidir el manejo o terapéutica del paciente, sino para definir su estado clínico.

### Gráfico 3: Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)

**Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

	0	1	2	3	4
<b>Respiración<sup>a</sup></b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) o SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b>					
Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b>					
Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
<b>Sistema Nervioso Central</b>					
Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; <sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>; <sup>b</sup>Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Elaborada por: Vincent JL (43)

Extraído de: Gamazo del Rio J, Álvarez Manzanares J, González del Castillo J. Los Nuevos Criterios de Sepsis. SEMES [Internet]. 2016. (44)

Actualmente, se ha introducido una nueva herramienta denominada qSOFA (quick SOFA) que tiene como propósito identificar a los pacientes con sospecha de infección y riesgo de sepsis pero que son tratados fuera de la UCI (45). El qSOFA (Gráfico 4) será positivo si el paciente manifiesta dos o más de sus tres componentes: estado mental alterado, frecuencia respiratoria igual o mayor a 22 y presión arterial sistólica de 100 mmHg o menos.

**Gráfico 4: qSOFA (quick SOFA)**



Elaborado por: Seymour CW (45)

Extraído de: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Nuevas definiciones de Sepsis y Shock Séptico. [Internet]. 2016. (46)

El beneficio que brinda esta nueva herramienta es que no requiere pruebas de laboratorio y puede ser evaluado de forma rápida y repetida, ayudando a los médicos a investigar más a fondo la disfunción de órganos, iniciar o intensificar la terapia según corresponda y considerar la derivación a cuidados críticos o aumentar la frecuencia de la monitorización si tales acciones no han sido emprendidas.

La sepsis es un síndrome complejo que hoy en día no posee una prueba diagnóstica estándar. Por este motivo, se han establecido criterios clínicos que sean útiles y válidos para su reconocimiento, como sucede con la escala SOFA y qSOFA.

Cabe recalcar que, el término “sepsis severa”, según el Tercer Consenso Internacional para definir Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3), ya no debe ser utilizado por resultar redundante (38). La sepsis siempre debe garantizar una continua intervención y monitoreo, incluyendo la posible admisión a cuidados intensivos o instalaciones de alta dependencia.

### 2.1.3 Choque séptico

Durante mucho tiempo, se utilizaron múltiples definiciones para el choque séptico (47). Actualmente, se define como un subconjunto de la sepsis en el que las alteraciones del metabolismo celular y del sistema circulatorio son significativamente profundas como para acrecentar la mortalidad del paciente (38).

En el año 2006, un estudio prospectivo multicéntrico publicado por Vincent JL (48), informó una mortalidad del 32.2% en pacientes con sepsis grave y del 54.1% en los diagnosticados con choque séptico durante las estancias en UCI.

Los pacientes con choque séptico son identificados por poseer un cuadro clínico de sepsis en adición a una hipotensión persistente con necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg y el lactato sérico mayor a 2 mmol/L (18 mg/dL) a pesar de una reposición de volumen adecuada (38).

La hipotensión sostenida genera un descenso crítico de la perfusión tisular que conlleva al síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), afectando principalmente a los pulmones y a los riñones.

El síndrome de disfunción multiorgánica es la presencia de alteraciones en la función de dos o más sistemas de órganos durante una enfermedad aguda, de tal manera que para mantener la homeostasis se requiere de intervención clínica. Cabe recalcar que, otras condiciones además del choque séptico pueden causar el SDMO, incluyendo traumas, quemaduras y choque hemorrágico severo.

El Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y la insuficiencia renal aguda (IRA) son manifestaciones comunes del SDMO. Por fallo renal, en el paciente con choque séptico, se



produce un descenso en la concentración de bicarbonato sérico y se observa una disminución del pH sanguíneo conduciendo a un estado de acidosis metabólica (49). La respuesta compensadora fisiológica de los pulmones involucraría la eliminación del PaCO<sup>2</sup>, pero esto no ocurre por la disfunción pulmonar a consecuencia del estado crítico del paciente. Finalmente, una vez establecida esta acidosis metabólica descompensada, el shock séptico puede ser irreversible y fatal.

Cabe recalcar que la incidencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es de aproximadamente el 18% en pacientes con choque séptico (50). Asimismo, múltiples estudios han informado que la incidencia de IRA entre los pacientes sépticos en la unidad de cuidados intensivos oscila entre el 16% y el 67% (51) (52) (53) (54) (55).

#### 2.1.4 Mortalidad y Sepsis

La sepsis es un desafío global en la salud que afecta aproximadamente a 1 de cada 3 pacientes de la unidad de cuidados intensivos (56). Puede causar insuficiencia multiorgánica y termina generando la muerte en el 30-50% de los casos (57). De acuerdo al Centro Nacional de Estadísticas de Salud, la incidencia anual de sepsis en los Estados Unidos aumentó en un 7-8% anual en un período de 8 años, de 221 cada 100000 personas en el 2000 a 377 cada 100000 personas en el 2008 (58). Asimismo, más de 200000 personas murieron por sepsis en Estados Unidos en el año 2007 generando costos hospitalarios anuales de 24.300 millones de dólares (59). Además, se encontró que la sepsis en este país es mucho más

común que el infarto agudo de miocardio, el cáncer de colon o el cáncer de mama (60) (61).

La creciente incidencia de casos documentados de sepsis se ha atribuido a los cambios demográficos, con una mayor población de ancianos, pacientes que padecen más de una enfermedad crónica al mismo tiempo, y a tratamientos con fármacos y con medidas invasivas médicas y de cuidados intensivos que debilitan la respuesta del sistema inmune (62).

El acoplamiento de estos conocimientos, refuerzan la necesidad e importancia de la búsqueda de factores poco complejos que permitan identificar a tiempo a los individuos con riesgo de muerte por sepsis.

## 2.2 MARCO CONCEPTUAL

- ✓ Hipercloremia: Aumento en la concentración del cloro plasmático mayor a 110meq/L (15).
- ✓ Sepsis: Disfunción orgánica que amenaza la vida del paciente causada por una respuesta irregular del huésped hacia un agente infeccioso (38).
- ✓ Choque séptico: Subconjunto de la sepsis donde las alteraciones del sistema circulatorio y metabólico son lo suficientemente profundas como para aumentar la mortalidad del paciente (38).
- ✓ Mortalidad: Culminación de la vida del paciente (63).

## 2.3 MARCO LEGAL

Esta Tesis tiene su fundamentación legal en:

- La Constitución de la República del Ecuador (64) con vigencia a partir del veinte de octubre de 2008 establece lo siguiente:

Art. 3.- Son deberes primordiales del Estado:

Garantizar sin discriminación alguna el efectivo goce de los derechos establecidos en la Constitución y en los instrumentos internacionales, en particular la educación, la salud, la alimentación, la seguridad social y el agua para sus habitantes.

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad,

eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

- La Ley Orgánica de Salud (65) pone de manifiesto:

#### Capítulo I: De las Acciones de Salud

Art. 1.- Las áreas de salud en coordinación con los gobiernos seccionales autónomos impulsarán acciones de promoción de la salud en el ámbito de su territorio, orientadas a la creación de espacios saludables, tales como escuelas, comunidades, municipios y entornos saludables.

Todas estas acciones requieren de la participación interinstitucional, intersectorial y de la población en general y están dirigidas a alcanzar una cultura por la salud y la vida que implica obligatoriedad de acciones individuales y colectivas con mecanismos eficaces como la veeduría ciudadana y rendición de cuentas, entre otros.

La Ley de Derechos y Amparo del Paciente del Congreso Nacional del Ecuador que entró en vigencia el 3 de febrero de 1995 con su última modificación el 22 de diciembre del 2006 (66) establece:

- Los Derechos del Paciente en el Capítulo II de la Ley 77:

Art. 2.- Derecho a una atención digna. - Todo paciente tiene derecho a ser atendido oportunamente en el centro de salud de acuerdo a la dignidad que merece todo ser humano y tratado con respeto, esmero y cortesía.

Art. 3.- Derecho a no ser discriminado. - Todo paciente tiene derecho a no ser discriminado por razones de sexo, raza, edad, religión o condición social y económica.

Art. 4.- Derecho a la confidencialidad. - Todo paciente tiene derecho a que la consulta, examen, diagnóstico, discusión, tratamiento y cualquier tipo de información relacionada con el procedimiento médico a aplicársele, tenga el carácter de confidencial.

Art. 5.- Derecho a la información.- Se reconoce el derecho de todo paciente a que, antes y en las diversas etapas de atención al paciente, reciba del centro de salud a través de sus miembros responsables, la información concerniente al diagnóstico de su estado de salud, al pronóstico, al tratamiento, a los riesgos a los que médicamente está expuesto, a la duración probable de incapacitación y a las alternativas para el cuidado y tratamientos existentes, en términos que el paciente pueda razonablemente entender y estar habilitado para tomar una decisión sobre el procedimiento a seguirse. Exceptúense las situaciones de emergencia. El paciente tiene derecho a que el centro de salud le informe quien es el médico responsable de su tratamiento.

Art. 6.- Derecho a decidir. - Todo paciente tiene derecho a elegir si acepta o declina el tratamiento médico. En ambas circunstancias el centro de salud deberá informarle sobre las consecuencias de su decisión.

## **CAPÍTULO 3**

### **3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Este trabajo de investigación es de tipo cuantitativo ya que se recolectaron datos de las historias clínicas en busca de pacientes adultos (18 años de edad o más) que fueron diagnosticados con Sepsis o Choque Séptico entre los meses de enero del 2015 y diciembre del 2016 en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo ubicado en la ciudad de Guayaquil, Ecuador. Este estudio hace uso de herramientas informáticas y estadísticas para la obtención de resultados.

Se realiza un análisis correlacional positivo ya que se comparó la asociación de dos variables (Hipercloremia vs Mortalidad) descritas en la Tabla 2, para determinar si la alteración electrolítica se relaciona con la mortalidad de los pacientes sépticos.

El estudio es de tipo transversal y observacional ya que se analizó el cloro sérico en el ingreso y a las 72 horas de haber sido admitido el paciente en las salas críticas, una sola vez y de manera individual, sin pretender evaluar su evolución en el tiempo.

Asimismo, es de carácter retrospectivo ya que su diseño se dio una vez ocurrido los hechos motivo de estudio y la información fue obtenida de una base de datos pre-elaborada.

Finalmente, es un estudio analítico porque plantea y pone a prueba una hipótesis, relacionando las distintas variables que se han recolectado en la base de datos.

**Tabla 2: Matriz de conceptualización y operacionalización de las variables**

<b>Hipótesis</b>					
<i>La hipercloremia es un marcador sérico asociado de manera individual con la mortalidad en los pacientes con sepsis.</i>					
<b>Variables</b>	<b>Tipo de variable según su naturaleza</b>	<b>Tipo de variable según su relación</b>	<b>Indicador o definición operativa</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría y valores</b>
Hipercloremia	Cuantitativa	Independiente	Aumento en la concentración del cloro plasmático >110 mEq/L.	Razón	Cloro al ingreso [mEq/L] Cloro a las 72 horas [mEq/L]
Mortalidad	Cualitativa	Dependiente	Culminación de la vida del paciente (63).	Nominal	Falleció: Sí No
Edad	Cuantitativa	Interviniente	Años de vida que tienen los pacientes en la historia clínica al momento del estudio.	Razón	Años
Sexo	Cualitativa	Interviniente	Masculino o femenino	Nominal	Masculino Femenino



Comorbilidad	Cualitativa	Interviniente	Es la presencia de dos o más patologías en el mismo individuo (67).	Nominal	Hipertensión arterial Insuficiencia cardiaca Diabetes mellitus 2 EPOC Asma Cirrosis Enfermedad Cerebrovascular Úlcera gástrica Hipotiroidismo Parkinson Demencia
Estancia hospitalaria	Cualitativa	Dependiente	Días de permanencia del paciente en el hospital (68).	Ordinal	Menor a quince días. Mayor o igual a quince días.

### 3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio serán los pacientes adultos con diagnóstico de sepsis o choque séptico ingresados desde enero de 2015 a diciembre de 2016 en las observaciones críticas o en la UCI del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil.

La selección de los pacientes para este trabajo de investigación se dará mediante criterios de inclusión y exclusión.

**Tabla 3: Criterios de inclusión para la selección de pacientes.**

<b>Criterios de inclusión</b>			
Pacientes adultos con diagnóstico de Sepsis o Choque Séptico.	Pacientes con registro de los valores de cloro plasmático en su historia clínica en el ingreso al área de observación crítica o en la UCI.	Pacientes con registro de los valores de cloro plasmático en su historia clínica a las 72 horas de hospitalización en el área de observación crítica o en la UCI.	Pacientes con registro del diagnóstico de egreso.

Fuente: Autora.

**Tabla 4: Criterios de exclusión para la selección de pacientes.**

<b>Criterios de exclusión</b>			
Pacientes menores de edad.	Pacientes que fueron trasladados a otra casa de salud.	Pacientes con diagnóstico previo de fracaso renal.	Pacientes con tratamiento permanente de sustitución renal.

Fuente: Autora.

De acuerdo al universo de investigación y siguiendo la metodología de investigación científica, se calcula una muestra para este estudio que represente el número de casos suficientes para extraer conclusiones valederas, que involucren a su universo, para lo cual se utilizó la fórmula del Gráfico 5.

**Gráfico 5: Fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra**

$$n = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z^2 \times p \times q}$$

**Simbología:**

n = Tamaño de la muestra

N = Tamaño de la población

$Z_{\alpha}$  = Nivel de confianza deseado

p = Proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia

q = Proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 - p).

d = Precisión absoluta

Fuente: Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. Salud en Tabasco [Internet]. 2005;11(1-2):333-8. (69)

Para el cálculo de esta fórmula, se considera una población de 1773 pacientes que registraban en las historias clínicas del HTMC desde enero de 2015 a diciembre de 2016, el código CIE 10 A40-A41 y R572 que corresponden a diagnóstico de sepsis y choque séptico, respectivamente. El nivel de confianza deseado para el estudio es del 95%, por ende, el valor de Z será de 1.96. La proporción esperada será del 50%, es decir 0,5. Además, se establecerá una precisión del 5%, o sea 0.05:

$$n = \frac{1773 * 1.96^2 * 0.50 * 0.50}{[0.05^2 * (1773 - 1)] + [1.96^2 * 0.50 * 0.50]}$$

$$n = \frac{1702.79}{5.39}$$

$$n = 316$$

Al realizar el cálculo, se obtiene una muestra ideal de 316 pacientes para estudiarlos en esta investigación.

### 3.3 DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS Y HERRAMIENTAS DE LA INVESTIGACIÓN.

Para la elaboración de este estudio, los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil - Ecuador. De estas fichas se extrajo el diagnóstico, los datos demográficos, antecedentes patológicos, los exámenes de laboratorio relevantes para esta investigación y las condiciones de egreso de los pacientes estudiados.

Para la recolección de los datos, el instrumento utilizado fue una computadora portátil Envy color gris de marca Hewlett-Packard con un procesador Intel Core i5 de séptima generación.

Una vez recolectados los datos de forma física, se procedió a tabularlos en una base de datos de Microsoft® Excel versión 2016 diseñada por la autora. Los datos obtenidos fueron ingresados en el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para su respectivo análisis estadístico.

### 3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La normalidad de la distribución fue explorada en las variables cuantitativas generando histogramas y usando el test de Shapiro-Wilk, definiendo como distribución normal las variables con una  $p > 0,05$  según dicho test y mediante una evaluación visual de los histogramas.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes; su distribución entre los grupos fue comparada mediante el test de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se expresaron en términos de media, cada una con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante la prueba de Mann Whitney.

Se utilizó una regresión logística binomial paso a paso, incluyendo todas las variables con un  $P < 0.05$  después del análisis univariado, para determinar los predictores independientes significativos de mortalidad. Se calcularon las odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC)

para los factores de riesgo independientes para mortalidad. Los valores de  $P < 0,05$  se consideraron significativos.

Los análisis fueron realizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21 año 2012 y a partir de los resultados obtenidos se elaboraron tablas y gráficos.

### 3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar esta investigación se solicitó autorización con oficio de fecha 13 de enero del 2017 (Anexo 1) al Centro de Investigaciones del Hospital Teodoro Maldonado Carbo dirigido por la Dra. María Antonieta Zunino. Este permiso institucional fue aprobado el 20 de enero del 2017 (Anexo 2) siguiendo el acuerdo de confidencialidad establecido en el Artículo 2 del Capítulo II del Reglamento de Información Confidencial en el Sistema Nacional de Salud que entró en vigencia bajo el Acuerdo Ministerial 5216 el 29 de enero del 2015 (70).

Cabe recalcar que, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no fue necesario cumplir con el requisito de consentimiento informado.

## CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la exploración de datos no se encontraron valores extremos anormales, ni datos faltantes. Ninguna de las variables cuantitativas siguió una distribución normal por lo que se optó por el uso de pruebas no paramétricas para su comparación entre grupos.

En base al primer Objetivo Específico planteado que es: “*caracterizar la población objeto de estudio*” se analizó, por medio de estadística descriptiva las características principales de la base de datos, obteniéndose de la misma 316 pacientes que constituye la muestra del estudio.

De éstos:

- ✓ 233 (73,7%) fueron de sexo masculino y 83 de sexo femenino (26,3 %).
- ✓ La edad media de todos los individuos fue de  $61 \pm 19$  años.
- ✓ El promedio de la estancia hospitalaria fue de  $26 \pm 13$  días.
- ✓ Del total de la muestra, el 90,2% ( $n = 281$ ) presentaron al menos una comorbilidad de las especificadas en la Tabla 6.
- ✓ La mortalidad de los pacientes fue del 57.3% ( $n = 181$ ), expuesta en la Tabla 5.

**Tabla 5: Características principales de la muestra.**

<b>Características Principales</b>		<b>N = 316</b>
<b>Sexo; n (%)</b>	Masculino	233 (73,3)
	Femenino	83 (26,3)
<b>Edad (años); media ± DE</b>		61±19
<b>Estancia hospitalaria (días); media ± DE</b>		26±13
<b>Comorbilidades; n (%)</b>		281 (90,2)
<b>Mortalidad Intrahospitalaria; n (%)</b>		181 (57,3)

Fuente: Autora.

**Tabla 6: Frecuencia y porcentaje de comorbilidades.**

<b>Comorbilidades</b>	
<b>Hipertensión Arterial; n (%)</b>	170 (53,8)
<b>Insuficiencia Cardíaca; n (%)</b>	61 (19,3)
<b>Diabetes Mellitus 2; n (%)</b>	119 (37,7)
<b>EPOC; n (%)</b>	43 (13,6)
<b>Asma; n (%)</b>	81 (25,6)
<b>Cirrosis; n (%)</b>	23 (7,3)
<b>Enfermedad Cerebrovascular; n (%)</b>	30 (9,5)
<b>Úlcera gástrica; n (%)</b>	73 (23,1)



<b>Hipotiroidismo; n (%)</b>	69 (21,8)
<b>Parkinson; n (%)</b>	4 (1,3)
<b>Demencia; n (%)</b>	8 (2,5)

Fuente: Autora.

Se obtuvieron los valores séricos de cloro al ingreso y a las 72 horas. Se contabilizó la frecuencia de los mismos, de acuerdo a los intervalos de cloremia que presentaban los pacientes. Dichos valores se exponen en la Tabla 7.

**Tabla 7: Valores séricos de cloro al ingreso y a las 72 horas de ingreso.**

<b>Cloro sérico [mEq/L]</b>	<b>Ingreso</b>		<b>72 horas</b>	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>&lt;= 91</b>	1	0.32%	0	0%
<b>92 - 96</b>	4	1.27%	1	0.32%
<b>97 - 101</b>	11	3.48%	12	3.80%
<b>102 - 106</b>	12	3.80%	25	7.91%
<b>107 - 111</b>	52	16.46%	60	18.99%
<b>112 - 116</b>	87	27.53%	71	22.47%
<b>117 - 121</b>	71	22.47%	50	15.82%
<b>122 - 126</b>	54	17.09%	51	16.14%
<b>127 - 131</b>	23	7.28%	40	12.66%
<b>132+</b>	1	0.32%	6	1.90%

Fuente: Autora.

Asimismo, en la Tabla 8 se calculó la media de los valores de cloro sérico al ingreso y a las 72 horas para conocer el promedio estándar de cloremia de la muestra y observar si hubo alguna modificación con el tiempo. Del mismo modo, se obtuvo la desviación estándar para identificar cuánto se alejan los valores concretos de la media.

**Tabla 8: Media de los valores séricos de cloro al ingreso y a las 72 horas de ingreso.**

	<b>Media</b>	<b>Desviación Estándar (DE)</b>
<b>Cloro sérico (ingreso) [mEq/L]</b>	116	7
<b>Cloro sérico (72h) [mEq/L]</b>	116	9

Fuente: Autora.

Como se puede observar, los valores de cloro en promedio se mantuvieron estables desde el ingreso hasta las 72h de ingreso sin cambio aparente.

Con respecto a la mortalidad intrahospitalaria, se contabilizó la frecuencia de los pacientes que vivieron y murieron según su rango de cloro sérico al ingreso y a las 72 horas. Dichos valores se exponen en la Tabla 9 y en la Tabla 10.

**Tabla 9: Niveles de cloro sérico al ingreso de los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos.**

Cloro sérico (ingreso) [mEq/L]	Mortalidad Intrahospitalaria			
	Sobrevive		Fallecido	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>&lt;= 91</b>	0	0%	1	0.6%
<b>92 - 96</b>	0	0.0%	4	2.2%
<b>97 - 101</b>	3	2.2%	8	4.4%
<b>102 - 106</b>	4	3.0%	8	4.4%
<b>107 - 111</b>	29	21.5%	23	12.7%
<b>112 - 116</b>	43	31.9%	44	24.3%
<b>117 - 121</b>	27	20.0%	44	24.3%
<b>122 - 126</b>	23	17.0%	31	17.1%
<b>127 - 131</b>	5	3.7%	18	9.9%
<b>132 +</b>	1	0.7%	0	0%

Fuente: Autora.

**Tabla 10: Niveles de cloro sérico a las 72 horas de los pacientes que sobrevivieron y fallecieron.**

Cloro sérico (72 horas) [mEq/L]	Mortalidad Intrahospitalaria			
	Sobrevive		Fallecido	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>&lt;= 96</b>	0	0.0%	1	.6%
<b>97 - 101</b>	9	6.7%	3	1.7%

<b>102 - 106</b>	13	9.6%	12	6.6%
<b>107 - 111</b>	33	24.4%	27	14.9%
<b>112 - 116</b>	31	23.0%	40	22.1%
<b>117 - 121</b>	21	15.6%	29	16.0%
<b>122 - 126</b>	18	13.3%	33	18.2%
<b>127 - 131</b>	7	5.2%	33	18.2%
<b>132 +</b>	3	2.2%	3	1.7%

Fuente: Autora.

En base al Objetivo Específico No.2, que es: “*Relacionar la evolución de los niveles de cloro con la mortalidad en los pacientes sépticos*” se procedió a ejecutar análisis univariados para determinar la diferencia del promedio de cloro sérico tanto al ingreso como las 72 horas en aquellos pacientes que fallecieron en comparación con aquellos sobrevivientes en el tiempo que se mantuvieron ingresados (Tabla 11).

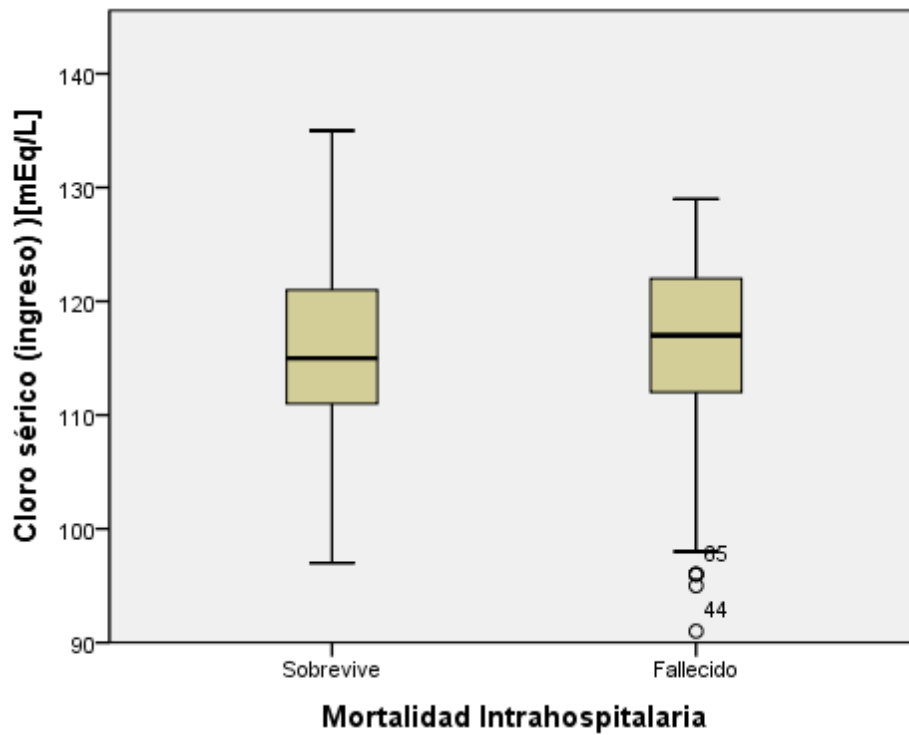
**Tabla 11: Asociación entre los valores séricos de cloro al ingreso y las 72 horas y la mortalidad.**

	<b>Mortalidad Intrahospitalaria</b>		<b>Valor p</b>
	Sobrevive	Fallecido	
<b>Cloro sérico (ingreso) [mEq/L]; media ± DE</b>	116 ± 6	116 ± 8	0,23
<b>Cloro sérico (72 horas) [mEq/L]; media ± DE</b>	114 ± 8	118 ± 8	<0,01

Fuente: Autora.

La diferencia de los promedios de los valores de cloro sérico al ingreso no fue significativa entre los grupos según la mortalidad (Gráfico 6).

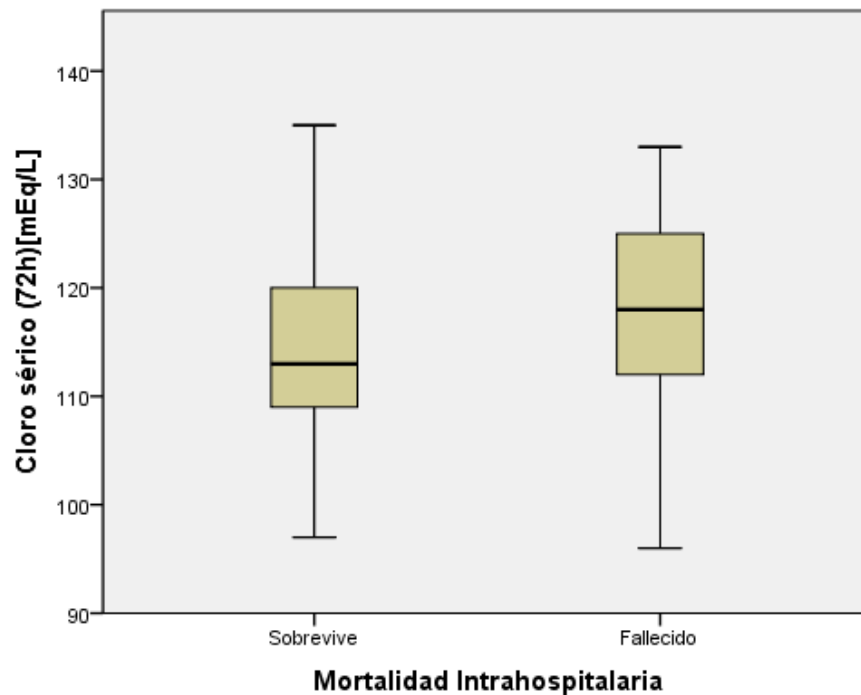
**Gráfico 6: Diferencia de los promedios de cloro sérico al ingreso entre los grupos según su mortalidad.**



Fuente: Autora.

Sin embargo, sí se encontró una asociación significativa entre los valores séricos de cloro a las 72 horas del ingreso y la mortalidad en los pacientes analizados ( $p < 0,01$ ) (Gráfico 7).

**Gráfico 7: Diferencia de los promedios de cloro sérico a las 72h del ingreso entre los grupos según su mortalidad.**



Fuente: Autora.

Los datos obtenidos indican que el cloro al ingreso no tiene relevancia con la mortalidad de los pacientes. No obstante, si a las 72 horas los niveles de cloro aumentan o se mantienen elevados, el paciente debe ser categorizado como un individuo asociado a mortalidad hospitalaria.

Similares datos fueron reportados en el trabajo investigativo de Jin Young Lee y cols (35), donde no se asoció el cloro al ingreso con la mortalidad hospitalaria en su muestra de 266 pacientes politraumatizados. Adicionalmente, este estudio asoció el cloro a las 48 horas como un

predictor independiente, con un aumento de la mortalidad en 30 días (OR = 4.567, 95% IC [1,634 - 12,764], P = 0,004).

Basándose en Objetivo Específico No.3, que es: “*Analizar los valores de cloro sérico en los pacientes con diagnóstico de sepsis y su relación con la estancia hospitalaria*” se reagrupó en categorías las variables “estancia hospitalaria”, conformando así dos grupos, aquellos con estancia hospitalaria menor a quince días y aquellos con una estancia mayor o igual a quince días (Tabla 12). Se tomó de referencia este número de días ya que es el rango aproximado que corresponde a una estancia dentro de la UCI.

**Tabla 12: Asociación entre los valores séricos de cloro al ingreso y las 72 horas y la estancia hospitalaria.**

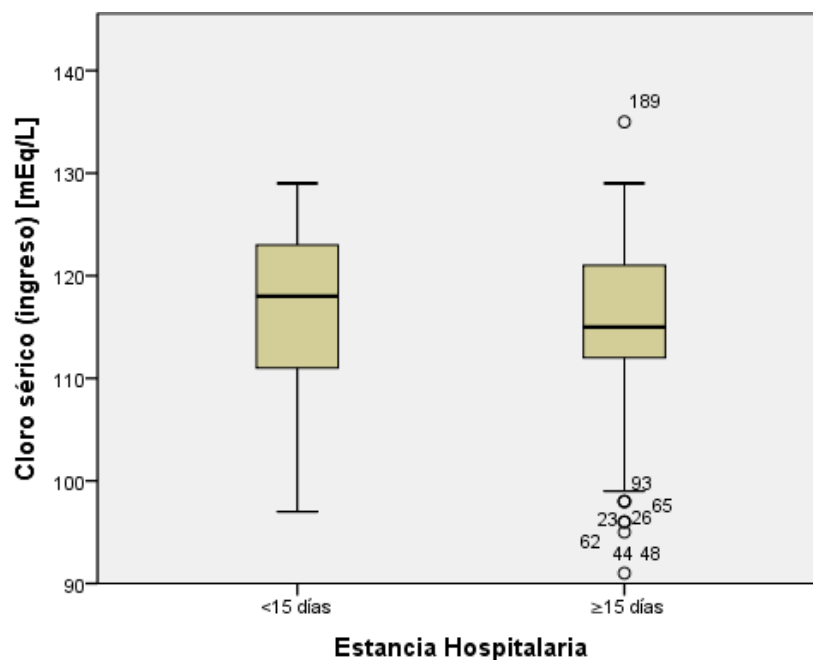
	Estancia Hospitalaria		Valor p
	<15 días	≥ 15 días	
<b>Cloro sérico (ingreso) [mEq/L] Media ± DE</b>	117 ± 7	115 ± 7	0,08
<b>Cloro sérico (72 horas) [mEq/L] Media ± DE</b>	118 ± 8	116 ± 9	0,02

Fuente: Autora.

No se encontró una relación estadística relevante entre los grupos de estancia hospitalaria con los valores de cloro al ingreso (Gráfico 8).

Por otro lado, al comparar los días de hospitalización con los niveles de cloro a las 72 horas se demuestra que sí existe una relación significativa ( $p = 0,02$ ). Dicha asociación refleja un menor valor sérico de cloro en aquellos pacientes con una estancia hospitalaria mayor o igual a quince días (Gráfico 9).

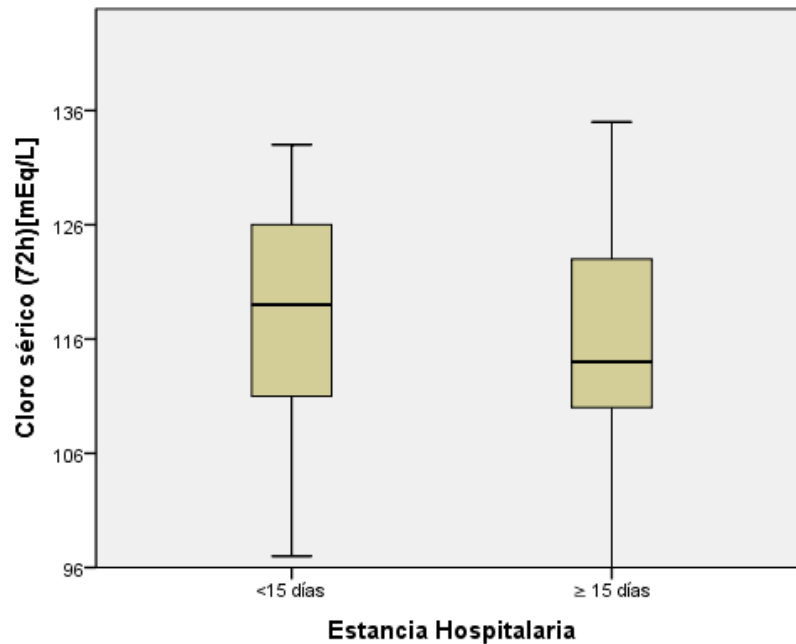
**Gráfico 8: Diferencia de los promedios de cloro sérico al ingreso entre los grupos según su estancia hospitalaria.**



Fuente: Autora.



**Gráfico 9: Diferencia de los promedios de cloro sérico a las 72 horas entre los grupos según su estancia hospitalaria.**



Fuente: Autora.

Estos datos reflejan que, el cloro sérico de ingreso no es útil para estimar la estancia hospitalaria de los pacientes sépticos. Empero, la cloremia a las 72 horas sugiere que, a mayor valor sérico, menores serán los días de hospitalización y viceversa.

Por el contrario, Stuart A. McCluskey y cols (5), demostraron en su estudio que los pacientes hiperclorémicos durante el postoperatorio de una cirugía cardíaca reflejaban una mayor estancia hospitalaria (7,0 días) en comparación con los pacientes con niveles normales de cloruro sérico (6,3 días).

Para cumplir con el Objetivo Específico No.4, que indica: “Relacionar la hipercloremia con la mortalidad en los pacientes sépticos con comorbilidades”, inicialmente, se realizó un análisis univariado entre las patologías para seleccionar únicamente las enfermedades de fondo que tienen una relación estadística relevante con la mortalidad (Tabla 13).

**Tabla 13: Diferencia de las distribuciones de las comorbilidades expresados en frecuencia y porcentaje, entre los grupos de mortalidad, comparados por la prueba del Chi<sup>2</sup>.**

Comorbilidades	Mortalidad Intrahospitalaria				Valor p
	Sobrevive		Fallecido		
	N	%	N	%	
<b>Hipertensión Arterial</b>	58	43,0%	112	61,9%	<0,01*
<b>Insuficiencia Cardíaca</b>	17	12,6%	44	24,3%	0,01*
<b>Diabetes Mellitus tipo II</b>	46	34,1%	73	40,3%	0,26
<b>EPOC</b>	15	11,1%	28	15,5%	0,26
<b>Asma</b>	27	20,0%	54	29,8%	0,05
<b>Cirrosis</b>	12	8,9%	11	6,1%	0,34
<b>Enfermedad Cerebrovascular</b>	9	6,7%	21	11,6%	0,14
<b>Úlcera gástrica</b>	25	18,5%	48	26,5%	0,09

<b>Hipotiroidismo</b>	34	25,2%	35	19,3%	0,21
<b>Parkinson</b>	0	0,0%	4	2,2%	0,08
<b>Demencia</b>	5	3,7%	3	1,7%	0,25

Se muestran con un (\*) las diferencias significativas.

Fuente: Autora.

Aquí se observa que, de todas las comorbilidades, únicamente la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardiaca (IC) mostraron una diferencia significativa, por ende, solo las dos fueron incluidas al modelo final como factores independientes de mortalidad (Tabla 14).

**Tabla 14: Asociación entre los valores séricos de cloro a las 72 horas y la mortalidad intrahospitalaria.**

<b>Predictores</b>	<b>Mortalidad Intrahospitalaria</b>			
	<i>Modelo 1</i>		<i>Modelo 2</i>	
	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>Valor p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>Valor p</i>
<b>Cloro sérico (72 horas) [mEq/L]</b>	1,1 (1,03 - 1,12)	<0,001	1,05 (1,01 - 1,08)	<0,01
<b>HTA</b>	...	...	1,6 (0,9 - 2,7)	0,06
<b>IC</b>	...	...	1,3 (0,7 - 2,6)	0,41

Fuente: Autora.

En el modelo 2 al agregar las dos variables (hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca) los valores de cloro sérico a las 72 horas siguen manteniendo su significancia estadística (valor p por debajo de 0,05) en asociación con la mortalidad intrahospitalaria (OR no ajustado 1,1 (1,03 - 1,12); [ $<0,001$ ]; y OR ajustado 1,05 (1,01 - 1,08); [ $<0,01$ ]).

Este análisis de regresión indica que, por cada unidad de mEq/L de cloro sérico a las 72 horas por encima del rango normal (98 - 106 mEq/L), aumenta 1,05 veces el riesgo de fallecer, incluso ajustándolo para comorbilidades con impacto directo en la mortalidad.

Con estos datos se manifiesta que la asociación de la hipercloremia a las 72 horas y la mortalidad hospitalaria persiste, incluso en pacientes sépticos con otras patologías asociadas.

De la misma manera, la investigación llevada a cabo por Javier A. Neyra y cols (15) reportó que, en los sujetos con cloro sérico elevado a las 72 horas, cada aumento de 5 mEq/L en la cloremia se asocia con un aumento del 15% en las probabilidades de mortalidad hospitalaria (OR = 1,15, 95% IC [1,05-1,29], P = 0,003). Sin embargo, estas cifras fueron obtenidas sin analizar la asociación con las comorbilidades de los pacientes.

## CAPÍTULO 5

### 5.1 CONCLUSIONES

De los 316 pacientes incluidos en el estudio, 181 (57.3%) sobrevivieron y 135 (42.7%) murieron durante su periodo de hospitalización. La edad media de los pacientes fue de 61 años y 233 (73,7%) fueron hombres. Al menos una comorbilidad fue detectada en el 90,2% de todos los individuos. La duración general de la estancia hospitalaria fue de 26 días.

El presente estudio demuestra la importancia de medir los niveles de cloro sérico en los pacientes adultos con diagnóstico de sepsis. Los datos analizados demuestran que sí existe una relación directa entre la hipercloremia medida a las 72 horas y la mortalidad. Empero, el cloro sérico al ingreso no muestra ningún tipo de asociación con la mortalidad en este tipo de pacientes.

Asimismo, se encontró que la hipercloremia presente a las 72 horas de ingreso es un factor coadyuvante que refleja asociación con la estancia hospitalaria del paciente. Sin embargo, se obtuvo que aquellos individuos que poseen un valor medio de  $116 \pm 9$  mEq/L permanecen hospitalizados más de quince días. Por otro lado, si su cloremia se encuentra en  $118 \pm 8$  mEq/L su estancia se reduce. El valor del cloro al ingreso tampoco tiene relación relevante con la mortalidad.

Del mismo modo, se demuestra que la presencia de hipercloremia a las 72 horas continúa siendo un marcador preciso asociado a mortalidad en pacientes sépticos que presentan comorbilidades.

Finalmente, los resultados de este trabajo corroboran la hipótesis planteada es decir que, la hipercloremia es un marcador sérico que se asocia directamente con la mortalidad de los pacientes sépticos.

## 5.2 RECOMENDACIONES

- ✓ Ejecutar investigaciones que implementen mecanismos para disminuir la mortalidad a causa de sepsis. Se requiere regularizar y estandarizar el manejo de esta patología en los centros hospitalarios y buscar todos los parámetros necesarios que ayuden en la lucha contra este desafío emergente para la salud de la población.
- ✓ Efectuar estudios prospectivos para manejar información de mayor calidad, ya que los actuales sistemas estadísticos (CIE-10) limitan los datos obtenidos al encontrarse sujetos al criterio clínico del médico que los ingresa, generando sesgos en los trabajos investigativos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall J, Guyton A. Constituyentes de los líquidos extracelular e intracelular. En: Tratado de Fisiología Médica. 13<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2016. p. 767–71.
2. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans ROB. Chloride: The queen of electrolytes? *Eur J Intern Med.* 2012;23(3):203–11.
3. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* [Internet]. mayo de 1999 [citado 25 de septiembre de 2017];90(5):1265–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10319771>
4. Silva JM, Neves EF, Santana TC, Ferreira UP, Marti YN, Silva JMC. The Importance of Intraoperative Hyperchloremia. *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. mayo de 2009 [citado 19 de septiembre de 2017];59(3):304–13. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034709409700522>
5. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* [Internet]. agosto de 2013 [citado 14 de enero de 2017];117(2):412–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23757473>
6. Asano S, Kato E, Yamauchi M, Ozawa Y, Iwasa M. The mechanism of acidosis caused by infusion of saline solution. *Lancet* (London, England) [Internet]. 4 de junio de 1966 [citado 25 de septiembre de 2017];1(7449):1245–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4161214>
7. Jo S, Jeong T, Lee JB, Jin YH, Yoon J. Hyperchloremia Versus Nonhyperchloremia or Hyperchloremia Versus Normochloremia? *Crit Care Med* [Internet]. enero de 2016 [citado 11 de enero de 2017];44(1):e53. Disponible en:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672945>

8. Doberer D, Funk G-C, Kirchner K, Schneeweiss B. A critique of Stewart's approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. *Intensive Care Med* [Internet]. 17 de diciembre de 2009 [citado 25 de septiembre de 2017];35(12):2173–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19533091>
9. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* [Internet]. 17 de octubre de 2012 [citado 14 de enero de 2017];308(15):1566–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073953>
10. Langer T, Santini A, Scotti E, Van Regenmortel N, Malbrain MLNG, Caironi P. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anestezjol Intens Ter* [Internet]. 29 de diciembre de 2015 [citado 25 de septiembre de 2017];47(J):78–88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588483>
11. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* [Internet]. junio de 2017 [citado 25 de septiembre de 2017];43(6):816–28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28364303>
12. Yunos N, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care* [Internet]. 8 de julio de 2010 [citado 19 de septiembre de 2017];14(4):226. Disponible en: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9052>
13. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care* [Internet]. abril de 2011 [citado 11 de enero de 2017];26(2):175–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619601>

14. Barbosa MBG, Alves C de AD, Queiroz Filho H. Avaliação da acidose metabólica em pacientes graves: método de Stewart-Fencel-Figge versus a abordagem tradicional de henderson-hasselbalch. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. diciembre de 2006 [citado 18 de septiembre de 2017];18(4):380–4. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2006000400010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000400010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
15. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. Crit Care Med [Internet]. septiembre de 2015 [citado 11 de enero de 2017];43(9):1938–44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26154934>
16. Van Regenmortel N, Verbrugghe W, Van den Wyngaert T, Jorens PG. Impact of chloride and strong ion difference on ICU and hospital mortality in a mixed intensive care population. Ann Intensive Care [Internet]. diciembre de 2016 [citado 15 de enero de 2017];6(1):91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639981>
17. OMS. Mejora de la prevención, el diagnóstico y la atención clínica de la septicemia. 2017 [citado 16 de septiembre de 2017]; Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB140/B140\\_12-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-sp.pdf)
18. Mallat J, Michel D, Salaun P, Thevenin D, Tronchon L. Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. Am J Emerg Med [Internet]. marzo de 2012 [citado 16 de septiembre de 2017];30(3):391–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277142>
19. 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 [Internet]. octubre de 2009 [citado 14 de enero de 2017];37(10):2733–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885998>

20. Gunnerson K, Saul M, He S, Kellum J. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. febrero de 2006 [citado 16 de septiembre de 2017];10(1):R22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507145>
21. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. *Med Intensiva* [Internet]. 2011 [citado 19 de septiembre de 2017];35(7):424–32. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912011000700005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912011000700005)
22. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 19 de septiembre de 2017];22(6):999–1006. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566052>
23. 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* [Internet]. febrero de 2013 [citado 15 de enero de 2017];41(2):580–637. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>
24. Li H, Sun S, Yap JQ, Chen J, Qian Q. 0.9% saline is neither normal nor physiological. *J Zhejiang Univ Sci B* [Internet]. marzo de 2016 [citado 11 de enero de 2017];17(3):181–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984838>
25. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B, Annane D, et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* [Internet]. 2010 [citado 11 de enero de 2017];14(5):325. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067552>

26. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic Acidosis Increases Circulating Inflammatory Molecules in Experimental Sepsis. *Chest* [Internet]. octubre de 2006 [citado 16 de septiembre de 2017];130(4):962–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035425>
27. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Cheng Z, Qian Q. Chloride alterations in hospitalized patients: Prevalence and outcome significance. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 17 de septiembre de 2017];12(3):e0174430. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328963>
28. Nagami GT. Hyperchloremia – Why and how. *Nefrología* [Internet]. 2016 [citado 11 de enero de 2017];36(4):347–53. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021169951630025X>
29. MD Kamel G. Chloride: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels [Internet]. *Medscape*. 2014 [citado 13 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/2087713-overview>
30. Hall J, Guyton A. Reabsorción de cloro, urea y otros solutos. En: *Tratado de Fisiología Médica*. 13ª ed. Elsevier; 2016. p. 874.
31. Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent “pre-renal” acute kidney injury?: con. *Kidney Int*. 2014;86(6):1096–105.
32. Burdett E, Roche AM, Mythen MG. Hyperchloremic Acidosis: Pathophysiology and Clinical Impact. *Transfus Altern Transfus Med* [Internet]. 1 de octubre de 2003 [citado 17 de septiembre de 2017];5(4):424–30. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1778-428X.2003.tb00184.x>
33. Funes S, de Morais HA. A Quick Reference on Hyperchloremic Metabolic Acidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* [Internet]. marzo de 2017 [citado 17 de septiembre de 2017];47(2):201–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017409>

34. Burdett E, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, Cro S, Gan TJ, Grocott MPW, et al. Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 12 de diciembre de 2012 [citado 14 de enero de 2017];12:CD004089. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235602>
35. Lee JY, Hong TH, Lee KW, Jung MJ, Lee JG, Lee SH. Hyperchloremia is associated with 30-day mortality in major trauma patients: a retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 4 de octubre de 2016 [citado 14 de enero de 2017];24(1):117. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27716363>
36. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A Randomized, Controlled, Double-Blind Crossover Study on the Effects of 2-L Infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte® 148 on Renal Blood Flow Velocity and Renal Cortical Tissue Perfusion in Healthy Volunteers. *Ann Surg* [Internet]. julio de 2012 [citado 14 de enero de 2017];256(1):18–24. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201207000-00005>
37. Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care* [Internet]. 6 de octubre de 2016 [citado 14 de enero de 2017];20(1):315. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27716310>
38. 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* [Internet]. 23 de febrero de 2016 [citado 14 de enero de 2017];315(8):801–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338>

39. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2 de marzo de 2013 [citado 21 de septiembre de 2017];381(9868):774–5.  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23472921>
40. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* [Internet]. 1 de junio de 1992 [citado 21 de septiembre de 2017];101(6):1644–55.  
Disponible en:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921638415X>
41. Guillén E. Nueva definición de sepsis. Biomarcadores de infección/sepsis. CATLAB [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2017]; Disponible en:  
[http://www.catlab.cat/uploads/20170607/CI\\_81\\_Sepsis.pdf](http://www.catlab.cat/uploads/20170607/CI_81_Sepsis.pdf)
42. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* [Internet]. noviembre de 1998 [citado 21 de septiembre de 2017];26(11):1793–800. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824069>
43. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. julio de 1996 [citado 21 de septiembre de 2017];22(7):707–10.  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>
44. Gamazo del Rio J, Álvarez Manzanares J, González del Castillo J. Los Nuevos Criterios de Sepsis. SEMES [Internet]. 2016 [citado 24 de septiembre de 2017]; Disponible en:  
<https://semes.org/sites/default/files/archivos/Los-Nuevos-Criterios-De-Sepsis.pdf>

45. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. JAMA [Internet]. 23 de febrero de 2016 [citado 21 de septiembre de 2017];315(8):762. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903335>
46. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Nuevas definiciones de Sepsis y Shock Séptico. [Internet]. 2016 [citado 24 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://ubicuasemes.org/?p=496>
47. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. JAMA [Internet]. 23 de febrero de 2016 [citado 22 de septiembre de 2017];315(8):775. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903336>
48. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med [Internet]. febrero de 2006 [citado 23 de septiembre de 2017];34(2):344–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424713>
49. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. Semin Nephrol [Internet]. enero de 2015 [citado 23 de septiembre de 2017];35(1):2–11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795495>
50. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. Crit Care Med [Internet]. enero de 2010 [citado 23 de septiembre de 2017];38(1):261–75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19829099>
51. Andrikos E, Tseke P, Balafa O, Cruz DN, Tsinta A, Androulaki M, et al. Epidemiology of Acute Renal Failure in ICUs: A Multi-Center Prospective Study. Blood Purif [Internet]. 2009 [citado 23 de septiembre de 2017];28(3):239–44. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684390>

52. Medve L, Antek C, Paloczi B, Kocsi S, Gartner B, Marjanek Z, et al. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Nephrol* [Internet]. 13 de diciembre de 2011 [citado 23 de septiembre de 2017];12(1):43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910914>
53. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol* [Internet]. noviembre de 2011 [citado 23 de septiembre de 2017];77(11):1072–83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597441>
54. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* [Internet]. 5 de marzo de 2013 [citado 23 de septiembre de 2017];39(3):420–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291734>
55. Poukkanen M, Vaara S, Pettilä V, Kaukonen K, Korhonen A, Hovilehto S, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. agosto de 2013 [citado 14 de enero de 2017];57(7):863–72. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/aas.12133>
56. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis\*. *Crit Care Med* [Internet]. marzo de 2014 [citado 25 de septiembre de 2017];42(3):625–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24201173>



57. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* [Internet]. 23 de marzo de 2007 [citado 25 de septiembre de 2017];33(4):606–18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323051>
58. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief* [Internet]. junio de 2011 [citado 25 de septiembre de 2017];(62):1–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142805>
59. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* [Internet]. marzo de 2012 [citado 25 de septiembre de 2017];40(3):754–61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963582>
60. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J V., Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 10 de junio de 2010 [citado 25 de septiembre de 2017];362(23):2155–65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558366>
61. National Cancer Institute. *Cancer Statistics* [Internet]. 2017 [citado 25 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
62. Angus DC, Pereira CAP, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [Internet]. junio de 2006 [citado 25 de septiembre de 2017];6(2):207–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16787296>
63. Venemedia. ¿Qué es Mortalidad? - Definición, Concepto y Significado [Internet]. 2014 [citado 14 de enero de 2017]. Disponible en: <http://conceptodefinicion.de/mortalidad/>

64. Asamblea Constituyente. TÍTULO II - Capítulo segundo - Sección séptima - Salud. En: Constitución de la República del Ecuador [Internet]. Ecuador; 2008 [citado 20 de septiembre de 2017]. p. 29. Disponible en:  
[http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion\\_de\\_bolsillo.pdf](http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_bolsillo.pdf)
65. Congreso Nacional del Ecuador. CAPITULO I: De las acciones de salud. En: Ley Orgánica de Salud [Internet]. 2012 [citado 20 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/09/Reglamento-a-la-Ley-Organica-de-Salud.pdf>
66. Congreso Nacional del Ecuador. Ley de Derechos y Amparo del Paciente. 2006 [citado 15 de enero de 2017]; Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/09/Normativa-Ley-de-Derechos-y-Amparo-del-Paciente.pdf>
67. National Institute on Drug Abuse. Comorbilidad [Internet]. 2017 [citado 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/temas-relacionados/la-comorbilidad>
68. Instituto de Salud del Estado de México. Información Metodológica - Hospitalización [Internet]. 2017 [citado 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: [http://salud.edomexico.gob.mx/html/estadisticas\\_nmet\\_hosp.html](http://salud.edomexico.gob.mx/html/estadisticas_nmet_hosp.html)
69. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. Salud en Tabasco [Internet]. 2005 [citado 18 de septiembre de 2017];11(1-2):333-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711206>
70. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Reglamento de Información Confidencial en el Sistema Nacional de Salud. 2015 [citado 15 de enero de 2017]; Disponible en: [http://instituciones.msp.gob.ec/cz6/images/lotaip/Enero2015/Acuervo\\_Ministerial\\_5216.pdf](http://instituciones.msp.gob.ec/cz6/images/lotaip/Enero2015/Acuervo_Ministerial_5216.pdf)

## ANEXOS

### ANEXO 1: SOLICITUD DE PERMISO INSTITUCIONAL

Guayaquil, 13 de Enero del 2017

Doctora

María Antonieta Zunino C.

**COORDINADORA GENERAL DE INVESTIGACION DEL HTMC**

En su despacho.-

Por medio de la presente solicito a usted se digne dar trámite respectivo a la presentación de mi Perfil de Trabajo de Titulación: **ASOCIACIÓN DE LA HIPERCLOREMIA CON LA MORTALIDAD DE PACIENTES ADULTOS SÉPTICOS EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL PERIODO ENERO-2015 A DICIEMBRE- 2016.**

Por su debida atención a la presente y para los fines legales pertinentes, le anticipo mis agradecimientos.

Atentamente,



Samantha Flores Cevallos

CI: 0916712409

**INTERNA UEES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO**

## ANEXO 2: APROBACIÓN INSTITUCIONAL

Correo - sammyfloresc@hotmail.com

<https://outlook.live.com/owa/?path=/mail/search/rp>

### TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Maria Zunino <coordinacioninvestigacionhtmc@gmail.com>

vie 20/01/2017 8:43

Para: sammyfloresc@hotmail.com <sammyfloresc@hotmail.com>;

2 archivos adjuntos (932 KB)

dbrp0348\_pacientes\_con\_diagnÓsticos\_cie-

10\_(a40\_a400\_a401\_a402\_a403\_a408\_a409\_a41\_a410\_a411\_a412\_a413\_a414\_a415\_a418\_a419\_a427\_b377\_r572).zip; IESS-HTMC-CGMC-2017-0190-M.pdf;

Estimado (a)

Reciba un saludo cordial de la Coordinación General de Investigación del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.

En relación a lo solicitado, adjuntamos lo enviado por el servicio de tecnología del HTMC

Aprovechando la ocasión, le recordamos que una vez culminado su trabajo de investigación, debe entregar en nuestra oficina la presentación del mismo en formato de libro y digital.

Saludos cordiales,

Dra. María Antonieta Zunino C.

Coordinación General de Investigación

Hospital del IESS Dr. Teodoro Maldonado Carbo

[mzunino@htmc@gob.ec](mailto:mzunino@htmc@gob.ec)

[coordinacioninvestigacionhtmc@gmail.com](mailto:coordinacioninvestigacionhtmc@gmail.com)

## ANEXO 3: VERIFICACIÓN DE SAFE ASSIGN



(<http://safeassign.blackboard.com/>)

---

ROOT - LOURDES BEATRIZ GONZALEZ- LONGONRIA BOADA  
LOURDES BEATRIZ GONZALEZ- LONGONRIA BOADA  
on Thu, Oct 05 2017, 2:29 AM

12% match

Submission ID: 159910712

### Attachments (1)

TESIS FINAL CORREGIDA - SA.pdf ???orig.plag.score.label???

Word Count: 9,951 Attachment ID: 180619580

---

#### TESIS FINAL CORREGIDA - SA.pdf

##### 1 UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

##### FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA” DE CIENCIAS MÉDICAS

##### 2 ESCUELA DE MEDICINA

##### 3 TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

ASOCIACIÓN DE LA HIPERCLOREMIA CON LA MORTALIDAD DE

PACIENTES ADULTOS SÉPTICOS EN EL HOSPITAL TEODORO

MALDONADO CARBO EN LA CIUDAD DE GUAYAQUIL, 2015-2016.

##### 4 TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PREVIO A OPTAR

el título de MÉDICO

AUTOR: SAMANTHA STEPHANIE FLORES CEVALLOS

ANEXO 4: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2016							
	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Elaboración de ficha técnica								
Revisión de ficha técnica por comité								
Taller de elaboración de tesis y correcciones de ficha técnica								
Recepción y aprobación de ficha técnica								
Recolección de datos								
Elaboración de anteproyecto								

ACTIVIDADES	2017									
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
Elaboración de anteproyecto										
Revisión del anteproyecto										
Procesamiento de datos										
Análisis de resultados										
Entrega del borrador de tesis										
Corrección del borrador										
Entrega de trabajo de titulación										
Sustentación de tesis										

