



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado

---

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

INADECUADA CONCORDANCIA DE LAS CONCENTRACIONES SANGUÍNEAS DE Na<sup>+</sup> Y K<sup>+</sup> MEDIDOS  
POR ANALIZADOR DE GASES VS AUTOANALIZADOR BIOQUÍMICO EN PACIENTES GRAVEMENTE  
ENFERMOS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:

MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DR. RAMÓN ALEJANDRO LOEZA GÜEMEZ

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. CARMEN MARGARITA HERNÁNDEZ CÁRDENAS

DR. CARLOS TORRUCO SOTELO

DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA



CIUDAD DE MÉXICO. 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INADECUADA CONCORDANCIA DE LAS CONCENTRACIONES SANGUÍNEAS DE NA+ Y K+ MEDIDOS POR ANALIZADOR DE GASES VS AUTOANALIZADOR BIOQUÍMICO EN PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS**

**AUTORIZACIÓN**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
MEXICO, D.F.

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

**DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT**  
SUBDIRECTOR DE MEDICINA CRÍTICA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA**  
JEFE DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**TUTORA:**  
**DRA. CARMEN MARGARITA HERNÁNDEZ CÁRDENAS**  
MÉDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**CO TUTOR:**  
**DR. CARLOS TORRUCO SOTELO**  
MÉDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

## TABLA DE CONTENIDO

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| TABLA DE CONTENIDO.....          | 3  |
| RESUMEN.....                     | 4  |
| MARCO TEÓRICO.....               | 5  |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....   | 9  |
| JUSTIFICACIÓN .....              | 10 |
| HIPOTESIS .....                  | 11 |
| OBJETIVOS .....                  | 12 |
| Objetivos co-primarios:.....     | 12 |
| Objetivos secundarios:.....      | 12 |
| METODOLOGÍA .....                | 14 |
| Intervenciones:.....             | 14 |
| Selección de pacientes: .....    | 15 |
| Tamaños de la muestra: .....     | 16 |
| Análisis estadístico:.....       | 17 |
| Consideraciones éticas .....     | 19 |
| RESULTADOS .....                 | 20 |
| DISCUSIÓN .....                  | 22 |
| CONCLUSIONES .....               | 24 |
| REFERENCIAS BLIBLIOGRÁFICAS..... | 25 |
| TABLAS Y GRÁFICAS.....           | 29 |

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los métodos directos (analizadores de gases) e indirectos (autoanalizadores bioquímicos) para la medición de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  han mostrado tener una buena correlación pero mala concordancia en pacientes con proteínas totales bajas.

El objetivo de este estudio fue estimar el grado de correlación y concordancia entre ambos métodos en pacientes gravemente enfermos.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal de prueba diagnóstica. Incluimos 291 pacientes gravemente enfermos que tuvieran determinaciones simultáneas de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  medidas con analizador de gases (ABL800 Flex; Radiometer Medical ApS, Bronshoj, Denmark) y autoanalizador bioquímico (Clinical Chemistry System AU 2700; Beckman Coluter, CA, USA). Para la correlación usamos rho de Spearman y método de Bland&Altman para valorar concordancia entre ambos métodos.

**Resultados:** La correlación entre ambos métodos para el  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  fue buena ( $r_s$ : 0.82,  $p < 0.001$  y  $r_s$ : 0.92,  $p < 0.001$ , respectivamente). Sin embargo, observamos una falta de concordancia para los límites especificados a priori entre ambos métodos y para ambos electrolitos, siendo en algunos casos la diferencia de hasta 14 mEq/L y 3.5 mEq/L para  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , respectivamente.

**Conclusiones:** A pesar de la buena correlación entre ambos métodos para el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$ , la mala concordancia demostrada sugiere que los resultados obtenidos con ambos aparatos no pueden considerarse como intercambiables.

## MARCO TEÓRICO

El mantenimiento de la homeostasis es de primordial importancia para la vida en todos los organismos. En los humanos, la homeostasis del agua en los diferentes compartimentos corporales es una función primaria de 4 electrolitos principales: Sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )<sup>1</sup>. Estos además intervienen en funciones fisiológicas igual de importantes como regulación del potencial de membrana, vías de señalización de procesos neurohormonales, generación de energía, estado ácido base, etcétera<sup>2</sup>. El equilibrio del agua y los electrolitos es función del eje hipotálamo-hipofisis-riñón que se realiza mediante mecanismos finos de retroalimentación. La falla de este es común en los pacientes hospitalizados y se acentúa más en la enfermedad crítica<sup>3</sup>. La prevalencia de estos trastornos es grande en este grupo de pacientes y son predictores de mortalidad como describen Hu y su grupo de trabajo donde después de un análisis de 682 pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos se encontró que las alteraciones de electrolitos y el estado ácido base tuvo una fuerte asociación con la mortalidad hospitalaria<sup>4</sup>. En relación a esto, es importante contar con métodos de análisis que proporcionen resultados exactos en corto espacio de tiempo para la toma de decisiones terapéuticas.

A lo largo de la historia se han descrito varias técnicas para la medición de los electrolitos. La espectrofotometría de flama fue la técnica más utilizada hasta los años 80's cuando los métodos electroquímicos se abrieron paso con el desarrollo de los electrodos selectivos para iones (ISE por sus siglas en inglés)<sup>5</sup>. Los ISE se basan en la potenciometría, es decir, el cambio en la fuerza electromotriz dentro de un circuito para lo que se utilizan dos

electrodos, uno de referencia y otro selectivo para el ion de interés (ISE)<sup>1</sup>. Los ISE pueden realizar medidas de forma directa o indirecta. El método indirecto es más comúnmente usado y se caracteriza porque requiere dilución de la muestra. En el método directo se presenta la muestra al ISE sin dilución gracias al uso de micro electrodos y es el método utilizado en los analizadores de gases en la actualidad<sup>6</sup>.

Ningún método de análisis de electrolitos está exento de errores de medición. La US CLIA (United States Clinical Laboratory Improvement Amendment) acepta variaciones en la medición de 0.5mmol/L en la medición del potasio y 4 mmol/L en las mediciones de sodio<sup>7</sup>. Los errores de medición inician desde la etapa pre analítica donde las muestras de sangre pueden presentar hemólisis, variaciones en la temperatura y tiempo de procesamiento prolongado dentro de las causas más comunes<sup>8</sup>. Durante la etapa analítica uno de los principales factores que puede condicionar error de medición es el efecto de exclusión electrolítica, que se presenta fundamentalmente con los métodos de medición indirectos<sup>5,9</sup>. Para entender este fenómeno, debemos recordar que la fase sólida en una muestra de plasma (proteínas y lípidos) equivale aproximadamente al 7%, que el 93% corresponde a agua y que los electrolitos son confinados a la fase acuosa<sup>10</sup>. La determinación de Na<sup>+</sup> representa la concentración en el plasma total y no en el volumen de agua del plasma<sup>1</sup>. Si el plasma tiene 93% agua, y la medición de Na<sup>+</sup> fuera de 140mmol/L, la concentración de Na<sup>+</sup> en el agua total del plasma sería:  $140 \times 100/93$  o bien 150 mmol/L<sup>1</sup>. A pesar de esto, la concentración de agua en el plasma es suficientemente constante en condiciones no patológicas y esta diferencia puede ser ignorada<sup>1</sup>. Las condiciones cambian en los pacientes con hiperlipidemia o hiperproteinemia porque

laporción de agua del plasma se reemplaza con lípidos o proteínas que causan un valor electrolítico falsamente bajo<sup>5, 11</sup>. Por el contrario, en pacientes con hipoproteinemia, el contenido de agua del plasma es mayor de lo normal que da como resultado un artefacto recíproco y un valor de electrolito falsamente alto<sup>5, 11</sup>.

Los analizadores de gases arteriales actuales miden electrolitos mediante ISE directo, usan muestras de sangre total y por lo tanto superan el inconveniente del efecto de exclusión electrolítica al no requerir dilución de la muestra<sup>12</sup>. Los sistemas que utilizan ISE directo se basan en la medición de la actividad molecular en el agua y son independientes de las variaciones de la fase sólida del plasma por lo que las variaciones en la concentración de proteínas y lípidos no afectan el resultado de la medición<sup>13</sup>. Estas ventajas hacen que actualmente se recomiende el uso de potenciometría mediante ISE directo con muestras sin dilución para mediciones de electrolitos como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> y por lo tanto considerar el uso de los términos *sodio ionizado* o *potasio ionizado*<sup>14</sup>.

En la terapia intensiva, hasta el 25% de las muestras pueden mostrar discrepancias grandes entre los análisis de ISE directo e indirecto<sup>12</sup>. Bajo estas circunstancias se recomienda basar la terapéutica en las determinaciones mediante ISE directo. Sin embargo la evidencia es débil y aún no existe consenso sobre con qué tipo de análisis clínico dirigir la monitorización y el tratamiento de las alteraciones electrolíticas.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la terapia intensiva, muchas maniobras dirigidas al soporte de la vida afectan el balance de electrolitos; así mismo, muchas de estas alteraciones pueden presentar signos y síntomas inespecíficos. Los desórdenes electrolíticos son comunes tanto en el paciente críticamente enfermo como en el no crítico. En la terapia intensiva, estas alteraciones tienen una incidencia hasta del 25%<sup>2</sup>. Actualmente, se cuenta con evidencia que los desórdenes de sodio y potasio son predictores significativos de mortalidad. Esto hace que su detección y corrección temprana sea vital y, por lo tanto, enfatiza la importancia de la obtención de resultados exactos a la brevedad posible para la toma de decisiones terapéuticas <sup>4</sup>. Los analizadores más utilizados para la medición de los electrolitos se basan en ISE <sup>6</sup>. Estos, a su vez, se clasifican como directos o indirectos. Los métodos indirectos están sujetos a amplio margen de error, esto por el proceso propio que requiere dilución de la muestra para el análisis que hace que haya variaciones de medición en base a los cambios en la fase sólida del plasma representado por las proteínas y los lípidos<sup>11</sup>. Esta clase de errores se presenta sobre todo en la población de pacientes críticamente enfermos donde son frecuentes las alteraciones principalmente de las proteínas. Es bien sabido que los analizadores de sangre total que se emplean para la medición de gases utilizan el análisis por ISE directo que elimina la necesidad de dilución de las muestras. Esto no solo los hace más rápidos en relación a sus análogos indirectos, sino que también los hace más precisos. Tomando como base estos argumentos proponemos lo siguiente:

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> medidos con analizador de gases y autoanalizador bioquímico presentarán un alto grado de correlación y concordancia en la población de pacientes gravemente enfermos?

## JUSTIFICACIÓN

Se ha estudiado poco acerca del grado de correlación y concordancia de la medición de electrolitos mediante analizador de gases (ISE directo) y auto analizador bioquímico (ISE indirecto). Los electrolitos tienen un rol importante en muchas funciones corporales y ningún proceso metabólico es independiente o no se ve afectado por sus variaciones. Las anomalías electrolíticas son comunes en la terapia intensiva y son una de las causas comunes reversibles de morbilidad y mortalidad en esta población. Bajo este contexto, su detección y corrección temprana resulta fundamental y es de capital importancia la obtención de resultados exactos a la brevedad posible para la toma de decisiones terapéuticas.

Convencionalmente, los electrolitos se miden en suero obtenido de la sangre venosa que se analiza por un auto analizador bioquímico. La limitación de la medición de electrolitos en el suero es el retraso en el tiempo de respuesta y el tipo de procesamiento indirecto que los predisponen a presentar amplios márgenes de error. Las muestras heparinizadas de sangre total que comúnmente se obtienen para el análisis de gases y pH también pueden ser usadas para el análisis de los electrolitos. Estas superan el inconveniente de error de análisis al utilizar métodos directos que no requieren dilución de la muestra, además de ser mucho más rápidos para reportar resultados y muestran un alto grado de precisión.

Actualmente hay pocos datos publicados sobre la comparación de electrolitos medidos en suero por auto analizador bioquímico (ISE indirecto) y analizador de gases (ISE directo) por lo que consideramos es pertinente iniciar una línea de investigación al respecto.

### **HIPOTESIS**

Las mediciones de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> en sangre, procesadas con analizador de gases y el autoanalizador bioquímico tienen un coeficiente de correlación alto y buena concordancia según el método de Bland & Altman <sup>15, 16</sup>.

## OBJETIVOS

### Objetivos co-primarios:

- 01) Determinar el grado de correlación y concordancia de las mediciones de  $\text{Na}^+$  procesadas con analizador de gases y el autoanalizador bioquímico.
- 02) Determinar el grado de correlación y concordancia de las mediciones de  $\text{K}^+$  procesadas con analizador de gases y el autoanalizador bioquímico.

### Objetivos secundarios:

- Estimar la prevalencia de alteraciones del  $\text{Na}^+$  sérico (hiper e hiponatremia) en los pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva.
- Estimar la prevalencia de alteraciones del  $\text{K}^+$  (hiper e hipokalemia) sérico en los pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva.
- Estimar el efecto de los niveles de proteínas totales, globulinas y albúmina sobre la correlación entre la determinación de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  medidos con método ISE directo e indirecto.
- Determinar el porcentaje de pacientes clasificados como pseudohiponatremia, pseudohipernatremia o pseudonormonatremia con el método ISE indirecto, respecto al método ISE directo.
- Determinar el porcentaje de pacientes clasificados como pseudohipokalemia, pseudohiperkalemia o pseudonormokalemia con el método ISE indirecto, respecto al método ISE directo.
- Estimar el porcentaje de pacientes con diferencias entre el  $\text{Na}^+$  determinado con ISE directo e indirecto para los siguientes estratos:  $\geq|4|$ ,  $\geq|3|$ ,  $\geq|2|$ ,  $\geq|1|$ .

- Estimar el porcentaje de pacientes con diferencias entre el K<sup>+</sup> determinado con ISE directo e indirecto para los siguientes estratos de diferencias:  $\geq|1.5|$ ,  $\geq|1.0|$ ,  $\geq|0.5|$ .
- Estimar si la diferencia entre los métodos ISE directo e indirecto para ambos electrolitos se modifica dependiendo si el paciente presenta alteraciones en éstos al ingreso.

## METODOLOGÍA

### **Tipo de estudio:**

Retrospectivo, transversal de correlación de pruebas diagnósticas.

### **Intervenciones:**

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se recabaron datos en el sistema institucional labSis (Dynamtek Corp.; Miami, FL, USA) respecto a los exámenes de laboratorio al ingreso a terapia intensiva. Se incluyó a aquellos pacientes en quienes por indicación del médico tratante se hubiesen solicitado electrolitos séricos y gasometría venosa central de forma simultánea. La forma habitual en la que se realizan las tomas de dichas muestras en la unidad de terapia intensiva es la siguiente: se toman por personal de enfermería capacitado, con la técnica habitual descrita en el manual de procedimientos técnicos de terapia intensiva del Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de acuerdo al cual se utiliza el lumen proximal del acceso venoso central, se purga con 5ml de solución salina 0.9%, se toma una muestra de 5ml de sangre la cual se desecha y posteriormente se toman las muestras de sangre que se envían para analizar. Las muestras de química clínica se recolectan en tubos de BD Vacutainer SST (Becton Drive, Franklin Lakes, NJ, USA) y las gasometrías en tubos BD Preset Eclipse (Becton, Dickinson and Company, Plymouth, UK) las cuales cuentan con heparina de litio liofilizada y balanceada. El volumen de muestra estándar es de 5 ml para la química clínica y 3 ml para las gasometrías. Una vez tomadas las muestras, son enviadas al laboratorio central con una demora máxima de 10 minutos. La forma de procesamiento habitual de las muestras sanguíneas en el laboratorio central del instituto es la siguiente: las muestras de química clínica se reciben y se centrifugan una vez durante 10 minutos a 3,000 revoluciones por

minuto tras lo cual se procesa en equipo Clinical Chemistry System AU 2700 (Beckman Coluter; CA, USA) mediante método de ISE indirecto; una vez en proceso, el tiempo promedio para el reporte de resultados es de 5 a 7 minutos. Las muestras que se envían para el análisis de gases se reciben y se homogenizan por medio de inversión de 8 a 10 veces sin agitación, se destapa la jeringa y se retira la parte de la muestra que corresponde al pivote y se coloca en la jeringa de aspiración del equipo tras lo cual se lleva a cabo la medición con equipo ABL800 Flex (Radiometer Medical ApS; Bronshoj, Denmark), la medición se lleva a cabo con 200µL de muestra con técnica de ISE directo, tiene un tiempo promedio de procesamiento de 30-40 segundos. El control de calidad interno del equipo Clinical Chemistry System AU 2700 se lleva a cabo cada 12 horas y el equipo ABL800 Flex tiene calibraciones cada 1 y 2 puntos. Los valores obtenidos se suben a la base de datos del laboratorio central labsis (Dynamtek Corp.; Miami, FL, USA).

Los datos se pasaron formato ex profeso en el programa Microsoft Excel versión 15.33 (Office 365, 2017) y posteriormente se pasaron a una base de datos en el programa Stata MP versión 14.0 (Stata Corp, College Station, Texas, E. U. A) donde se realizó el análisis estadístico.

### **Selección de pacientes:**

#### ***A. Criterios de inclusión***

1. Pacientes mayores de 18 años que hayan ingresado a la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición en el periodo comprendido de Marzo del 2016 a Junio del 2017
2. Pacientes que cuenten con determinación simultánea a su ingreso de gasometría venosa central analizadas con el gasómetro ABL800 Flex



(Radiometer Medical ApS; Bronshoj, Denmark) y electrolitos séricos con analizador Clinical Chemistry System AU 2700 (Beckman Coluter; CA, USA).

### **B. Criterios de exclusión**

1. Pacientes en quienes las muestras no se hubieran tomado de forma simultánea.

#### **Tamaños de la muestra:**

Según los datos obtenidos de estudios previos<sup>17, 18</sup>, el coeficiente de correlación de Pearson entre los métodos ISE directo e indirecto para el Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, han sido mayores de 0.7. Utilizando la fórmula del tamaño de la muestra para estudios que utilizan un coeficiente de correlación<sup>19</sup>, con un Z $\alpha$  bilateral de 1.96, nivel de confianza del 95%, y un error tipo  $\beta$  de 0.20 obtuvimos una n de 13 pacientes.

Por lo anterior, se decidió utilizar la fórmula de comparación de 2 medias<sup>20</sup>:

$$n = \frac{2 * (Z\alpha + Z\beta)^2 * SD^2}{d^2}$$

Para realizar la estimación del número de sujetos (n), asumimos un error tipo  $\alpha$  de 0.05, con un Z $\alpha$  bilateral de 1.96, nivel de confianza del 95%, un error tipo  $\beta$  de 0.20, potencia del 80%, un valor mínimo de diferencia a detectar (d) de 1 mEq/L y de 0.5 mEq/L para Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> respectivamente y, según los datos previamente publicados para pacientes críticamente enfermos<sup>17, 21</sup>, usamos una desviación estándar (SD) de 4.31 mEq/L y de 0.9 mEq/L para Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, determinados mediante un método ISE directo en pacientes graves. Obtuvimos un cálculo del número de sujetos de 291 para Na<sup>+</sup> y de 51 para K<sup>+</sup>. Decidimos incluir 291 sujetos para poder tener la n necesaria para tener como objetivos co-primarios la diferencia de medias para ambos electrolitos.

**Análisis estadístico:**

Para realizar la estadística descriptiva e inferencial se utilizó los paquetes estadísticos Microsoft Excel para Mac versión 15.33 (Office 365, 2017) y Stata MP versión 14.0 (Stata Corp, College Station, Texas, E. U. A).

En el análisis exploratorio se evaluó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante el uso de histogramas, índice de asimetría, kurtosis y prueba de Shapiro-Wilk<sup>22</sup>. Durante dicho análisis se buscó la presencia de valores extremos (definidos como aquellos que son menores o mayores a 1.5 veces el rango intercuartil, por abajo del cuartil 1 o por arriba del cuartil 3, respectivamente). Cuando se encontró alguno de éstos valores, verificamos si el dato era un valor extremo verdadero o si se trataba de un error en la transcripción a la base de datos electrónica mediante su cotejo con la hoja de recolección de datos correspondiente y/o cotejando dicho valor con el valor en el expediente electrónico.

Debido a las características del estudio, no se consideró ninguna estrategia de manejo de datos perdidos.

Para la estadística descriptiva se utilizó medias e intervalos de confianza 95% para las variables cuantitativas que tuvieron una distribución normal; para las que no tuvieron distribución normal utilizamos medianas y rangos intercuartiles. Las variables categóricas fueron descritas como porcentajes o frecuencias.

Para la estadística inferencial se utilizó la prueba de t para las variables cuantitativas con distribución normal, U de Mann-Whitney para las que no tengan distribución normal y prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables nominales, según correspondió.

Se estimó la correlación lineal entre el Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> medidos con los métodos ISE directo e indirecto mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman (según corresponda), tomando los siguientes puntos de corte según se ha descrito previamente<sup>23</sup>: malo ( $\leq 0.30$ ), mediocre (0.31 – 0.50), moderada (0.51 – 0.70), bueno (0.71 – 0.90) y muy bueno ( $\geq 0.91$ ).

Para evaluar la concordancia entre ambos métodos (directo e indirecto), se utilizó el método de Bland y Altman como ha sido descrito previamente<sup>15, 16</sup>.

Utilizamos como límite de concordancia aceptable para el Na<sup>+</sup> 4 mEq/L, y para el K<sup>+</sup> de 0.5 mEq/L, según ha sido sugerido por la CLIA<sup>7</sup>.

Se estimó la prevalencia al ingreso de alteraciones en el Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, tomando en cuenta los valores obtenidos mediante método ISE directo y utilizando los valores de referencia de nuestro laboratorio central (136 – 146 mEq/L y 3.5 – 5.1 mEq/L, respectivamente).

Para la estimación del efecto de la concentración de proteínas totales, globulinas y albúmina sobre la correlación entre las determinaciones de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> medidos con método ISE directo e indirecto, se utilizó un gráfico de dispersión, poniendo en el eje de las Y la diferencia entre los métodos (ISE indirecto – ISE directo) y en el eje de las X la concentración de proteínas totales, globulina y albúmina (en gr/dl). Posteriormente se buscó la presencia de una correlación lineal y estimamos el coeficiente de correlación de Pearson, con lo que se buscó determinar la presencia de una tendencia de incremento / disminución del gradiente, dependiendo de la concentración de dichas sustancias<sup>24, 25</sup>.

Para estimar si la diferencia entre los métodos ISE directo e indirecto para ambos electrolitos se modifica dependiendo de la presencia de alteraciones en éstos, se utilizó el

mismo método arriba descrito, solo que en el eje de las Y de la gráfica de dispersión se puso las concentraciones de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> determinadas con el método ISE directo.

Para determinar de la presencia de pseudoalteraciones del Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, se utilizó como valor verdadero el arrojado por el método ISE directo y se utilizó la proporción de pacientes clasificados mal por el método ISE indirecto.

El análisis de estadística inferencial se realizó a dos colas y tomamos como nivel de significancia estadística una  $p < 0.05$ .

### **Consideraciones éticas**

En base a los artículos 14 (sección V), artículo 17 (sección I) y artículo 23 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud este tipo de estudio es catalogado como “sin riesgo para el paciente”.

Se mantendrá una estricta confidencialidad en los datos obtenidos durante el desarrollo de este estudio. No se permitirá el uso o acceso a la información de este protocolo por parte de terceros a menos que sea por disposición legal y/o con la autorización del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Las hojas de recolección de datos serán resguardadas bajo llave dentro de la unidad de terapia intensiva.

## RESULTADOS

Fueron incluidos 291 en los cuales, a su ingreso a la unidad de terapia intensiva, se encontró que en la mayor parte de los pacientes predominó la condición de hipoproteinemia e hipoalbuminemia (tabla 1).

Del total de pacientes incluidos 152 (52.4%) sujetos presentó alguna alteración del  $\text{Na}^+$  de los cuales 147 (50.52%) fueron hiponatremia y 5 (1.71%) fueron hipernatremia (tabla 2).

En relación al método directo, 152 (31.57%) sujetos se clasificaron en normonatremia y 139 (47.7%) en estado de  $\text{Na}^+$  alterado (tabla 2). De los sujetos en normonatremia de acuerdo al método directo, el 48 (31.57%) fueron clasificados como pseudonormonatremia cuando se comparó método directo vs método indirecto. De los 139 sujetos con  $\text{Na}^+$  alterado de acuerdo al método directo, 13 (9.35%) fueron clasificados como pseudohiponatremia y 6 (4.31%) como pseudohipernatremia en cuando se comparó método directo vs método indirecto (tabla 2).

Por otra parte, 103 (35.3%) sujetos de la población total presentó alguna alteración del  $\text{K}^+$  de los cuales 74 (24.42%) fueron hipokalemia y 29 (9.96%) fueron hiperkalemia (tabla 2).

En relación al método directo, 103 (35.3%) sujetos se clasificaron en normokalemia y 188 (64.6%) con alteración de  $\text{K}^+$  (tabla 2). De los sujetos en normokalemia de acuerdo al método directo, el 33 (32.03%) fueron clasificados como pseudonormokalemia cuando se comparó método directo vs método indirecto (tabla 2). De los 188 sujetos con  $\text{K}^+$  alterado de acuerdo al método directo, 1 (0.53%) fue clasificado como pseudohipokalemia y 6 (3.19%) como pseudohiperkalemia en cuando se comparó método directo vs método indirecto (tabla 2).

Las variables analizadas presentaron una distribución no normal por lo que la correlación se realizó mediante coeficiente de correlación de spearman. Para la medición del Na<sup>+</sup> se encontró adecuada correlación (rho: 0.82, p < 0.001) por este método, sin embargo la concordancia fue mala cuando se analizaron los resultados en el gráfico de Bland & Altman (gráfico 1 y 2).

El mismo comportamiento se observó en relación a las mediciones de K<sup>+</sup> donde se obtuvo una buena correlación (rho: 0.92, p < 0.001) con mala concordancia (gráfico 3 y 4).

Como se describió en estudios previos, en los gráficos de dispersión se encontró relación de las variaciones de medición entre ambos métodos para el análisis de Na<sup>+</sup> con las proteínas totales (rho: 0.27, p < 0.001) y las globulinas (rho: 0.29, p < 0.018), no fue así para la albúmina (gráfico 5 y 6).

Este comportamiento no se observó en relación a las variaciones en la medición de K<sup>+</sup>, por lo que se debe de estudiar si la falta de correlación y/o concordancia se deben a otros factores.

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de las alteraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y si las determinaciones sanguíneas de estos, usando diferente método y equipo de medición (analizador de gases vs autoanalizador bioquímico) son equivalentes y sus resultados pueden ser usados de forma intercambiable.

Los resultados de este estudio muestran que más del 50% de los pacientes de nuevo ingreso a la unidad presentan alteraciones tanto del  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  o ambos electrolitos. Sin embargo, cuando se usa el método indirecto de medición, existe una prevalencia de más del 30% de pacientes mal clasificados cuando se compara con el método directo (el cual es el que actualmente se recomienda para la medición de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ) (26).

Tanto el método directo como el indirecto han reportado variaciones mínimas que carecen de significancia clínica cuando se compara con los indicadores de rendimiento analítico de variación biológica. Sin embargo la variación biológica en los niveles de electrolitos tiene un estrecho margen de error en relación a otras variables bioquímicas que pueden ser medidas (27). Desde 1998 la CLIA acepta una variación de  $\text{K}^+$  de 0.5mEq/L y 4 mEq/L en los niveles de  $\text{Na}^+$  (7). En nuestro estudio obtuvimos variaciones de  $\text{Na}^+$  hasta de 14 mEq/L y de  $\text{K}^+$  de 3.5 mEq/L que exceden el límite de las recomendaciones vigentes. Nuestros datos coinciden con estudios previos que establecen que existe una buena correlación con baja concordancia entre los valores  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  obtenidos con estos dos métodos de medición y que esto puede afectar las decisiones terapéuticas que se toman en la práctica clínica diaria.

Las imprecisiones del método indirecto se han asociado a la dilución de las muestras que se acentúa más cuando hay cambios en la fase sólida del plasma como en los estados de hipo o hiperproteinemia. Nuestros pacientes, en su gran mayoría fueron clasificados en hipoproteinemia, con pocos casos de normoproteinemia y ninguno en hiperproteinemia. A pesar de esto solo se encontró correlación débil entre la variación de los métodos de medición para el  $\text{Na}^+$  con las proteínas y globulinas que ya se había documentado en ensayos previos. La variación entre los métodos de medición para el  $\text{K}^+$  no se vio influenciado por el nivel de las proteínas, albúmina o globulinas, por lo que consideramos que la falta de concordancia entre ambos métodos de medición para el  $\text{K}^+$  se puede deber a otros factores dentro de la etapa pre analítica de la toma de muestras o en las variaciones propias de ambos aparatos de medición, sin embargo se requiere de ensayos clínicos que fundamenten estas afirmaciones.

Nuestro estudio tiene el inconveniente de que no evaluó la reproducibilidad de ambos métodos de análisis y por lo tanto no se pudo estudiar la variación biológica. También, por su naturaleza retrospectiva, no hubo control de la fase pre analítica de la toma de muestras que es donde se producen la mayoría de los errores de medición de los electrolitos. Finalmente no se evaluaron si las diferencias entre ambos métodos persistían a lo largo del tiempo.



## CONCLUSIONES

1. La prevalencia de alteraciones del  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  al ingreso a la UTI es elevada.
2. A pesar de la buena correlación entre ambos métodos para el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$ , la mala concordancia demostrada sugiere que los resultados obtenidos con ambos aparatos no pueden considerarse como intercambiables.
3. Sugerimos el uso de métodos directos de medición para el diagnóstico de alteraciones electrolíticas en los pacientes gravemente enfermos y que cada hospital evalúe la concordancia entre los aparatos de medición.
4. Para el seguimiento de los trastornos del  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  recomendamos el uso de un solo método de medición.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5th edition. St. Louis Missouri: Elsevier; 2012. P. 807-37.
2. Yilmaz S, Uysal HB, Avcil M, Yilmaz M, Dağlı B, Bakış M, Ömürlü IK. Comparison of different methods for measurement of electrolytes in patients admitted to the intensive care unit. Saudi Med. J. 2016; 37(3): 262–7.
3. Morelle J, Goffin E, Devuyst O. Molecular Physiology of Water Balance. N. Engl. J. Med. 2015; 372(14): 1349–58.
4. Hu J, Wang Y, Chen R, Zhang X, Lin J, Teng J. Electrolyte and acid-base disturbances in critically ill patients : a retrospective and propensity-matched study. 2017; 10(1): 992–1003.
5. Turchin A, Seiffter JL, Seely EW. Mind the gap. N. Engl. J. Med. 2017; 349(15): 1465–9.
6. Hirst A, Steens J. Electrodes In clinical chemistry. Ann. Clin. Biochem. 1985; 22:460–88.
7. Ehrmeyer SS, Lsensing RH, Leinweber JE, Oryall JJ: 1990 Medicare/Clia final rules for proficiency testing: minimum intralaboratory performance characteristics (CV and bias) need to pass. Clin Chem 1990, 36: 1736-1740.
8. Baird G. Preanalytical considerations in blood gas analysis. 2013;23(1): 19–27.
9. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur. J. Endocrinol. 2014; 170(3): G1–G47.

10. Story \_\_\_\_\_ DA, Morimatsu H, Egi M, Bellomo R.  
The effect of albumin concentration on plasma sodium and chloride measurements in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2007; 104(4): 893-7.
11. Joosen AM, Boonen K, Hulsman N, Schuitemaker FJ, Thelen MH. Letter to the Editor Hypernatraemia in disguise. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2014; 52(11): 231–4.
12. Weld BA, Morgan TJ, Presneill JJ, Weier S, Cowley D, Morgan TJ. Plasma sodium measurements by direct ion selective methods in laboratory and point of care may not be clinically interchangeable. *J. Clin. Monit. Comput*. [Internet]. Springer Netherlands; 2016; Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s10877-016-9938-1>
13. Lewenstam A. Electric potential measured, concentration reported: How to get mmols from mV. *Scand. J. Clin. Lab. Investigation*. 1996; 56(224): 135–9.
14. Külpmann WR, Sachs C, Siggaard-andersen O. Recommendations for Measurement of and Conventions for Reporting Sodium and Potassium by Ion-Selective Electrodes in Undiluted Serum, Plasma or Whole Blood. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2000;38(10):1065–71.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8476):307-310. doi:10.1016/S0140-6736(86)90837-8.
16. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Int J Nurs Stud*. 2010;47(8):931-936. doi:10.1016/j.ijnurstu.2009.10.001.
17. Budak YU, Huysal K, Polat M. Use of a blood gas analyzer and a laboratory

- autoanalyzer in routine practice to measure electrolytes in intensive care unit patients. *BMC Anesthesiol.* 2012;12(1):17. doi:10.1186/1471-2253-12-17.
18. Uyanik M, Sertoglu E, Kayadibi H, et al. Comparison of blood gas, electrolyte and metabolite results measured with two different blood gas analyzers and a core laboratory analyzer. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(2):97-105. doi:10.3109/00365513.2014.981854.
19. Browner WS, Newman TB, Hulley SB. Estimating sample size and power: applications and examples. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB, eds. *Designing Clinical Research.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:65-94.
20. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Tamaño de la muestra. In: Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J, eds. *Métodos de Investigación Clínica Y Epidemiológica.* 4a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013:142-154.
21. Weld BA, Morgan TJ, Presneill JJ, Weier S, Cowley D. Plasma sodium measurements by direct ion selective methods in laboratory and point of care may not be clinically interchangeable. *J Clin Monit Comput.* September 2016:1-7. doi:10.1007/s10877-016-9938-1.
22. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anserson-Darling tests. *J Stat Model Anal.* 2011;2(1):21-33.
23. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Análisis de la concordancia. In: Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J, eds. *Métodos de Investigación Clínica Y Epidemiológica.* 4a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013:347-349.

24. Dimeski G, Barnett RJ. Effects of total plasma protein concentration on plasma sodium, potassium and chloride measurements by an indirect ion selective electrode measuring system. *Crit Care Resusc.* 2005;7:12-15.
25. Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, Venkatesh B. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care.* 2012;27(3): 326.e9-16. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.11.003.
26. Burnett R, Covington A, Andersen N, et al. Recommendations for Measurement of and Conventions for Reporting Sodium and Potassium by Ion-Selective Electrodes in Undiluted Serum, Plasma or Whole Blood. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38(10): 1065-71.
27. Budak YU<sup>1</sup>, Huysal K, Polat M. Use of a blood gas analyzer and a laboratory autoanalyzer in routine practice to measure electrolytes in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2012; 12:17

## TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso a la terapia intensiva

| Variable                 | Mediana            | RIC*                      | Valor de referencia     |
|--------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|
| Na+ directo (mEq/L)      | 135                | 132 - 138                 | 136 - 146               |
| Na+ indirecto (mEq/L)    | 137                | 134 - 140                 | 136 - 146               |
| K+ directo (mEq/L)       | 3.9                | 3.4 - 4.3                 | 3.4 - 4.5               |
| K+ indirecto (mEq/L)     | 4.15               | 3.64 - 4.59               | 3.5 - 5.1               |
| <b>Proteínas (gr/dl)</b> | <b><u>5.21</u></b> | <b><u>4.36 - 6.03</u></b> | <b><u>6.4 - 8.9</u></b> |
| <b>Albúmina (gr/dl)</b>  | <b><u>2.7</u></b>  | <b><u>2.2 - 3.3</u></b>   | <b><u>3.5 - 5.7</u></b> |
| Globulinas (gr/dl)       | 2.39               | 1.88 - 3.03               | 1.3 - 3.7               |

Tabla 2. Prevalencia de trastornos de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>

| Prevalencia de trastornos de Na <sup>+</sup> y K <sup>+</sup> al ingreso a la terapia intensiva            |                         |                     |                        |
|--|-------------------------|---------------------|------------------------|
| <b>Normonatremia</b>   | <b>139/291 (47.6%)</b>  | <b>Normokalemia</b> | <b>188/291 (64.6%)</b> |
| Clasificación de los trastornos de Na <sup>+</sup> y K <sup>+</sup> comparando método directo vs indirecto |                         |                     |                        |
| Pseudonormonatremia  | 48/152 (31.57%)         | Pseudonormokalemia  | 33/103 (32.03%)        |
| <b>Hiponatremia</b>  | <b>147/291 (50.51%)</b> | <b>Hipokalemia</b>  | <b>74/291 (24.42%)</b> |
| Pseudohiponatremia   | 13/139 (9.35%)          | Pseudohipokalemia   | 1/188 (0.53%)          |
| <b>Hipernatremia</b>   | <b>5/291 (1.71%)</b>    | <b>Hiperkalemia</b> | <b>29/291 (9.96%)</b>  |
| Pseudohipernatremia  | 6/139 (4.31%)           | Pseudohiperkalemia  | 6/188 (3.19%)          |

Gráfico 1. Correlación de las determinaciones de Na<sup>+</sup> medidos con método directo e indirecto.

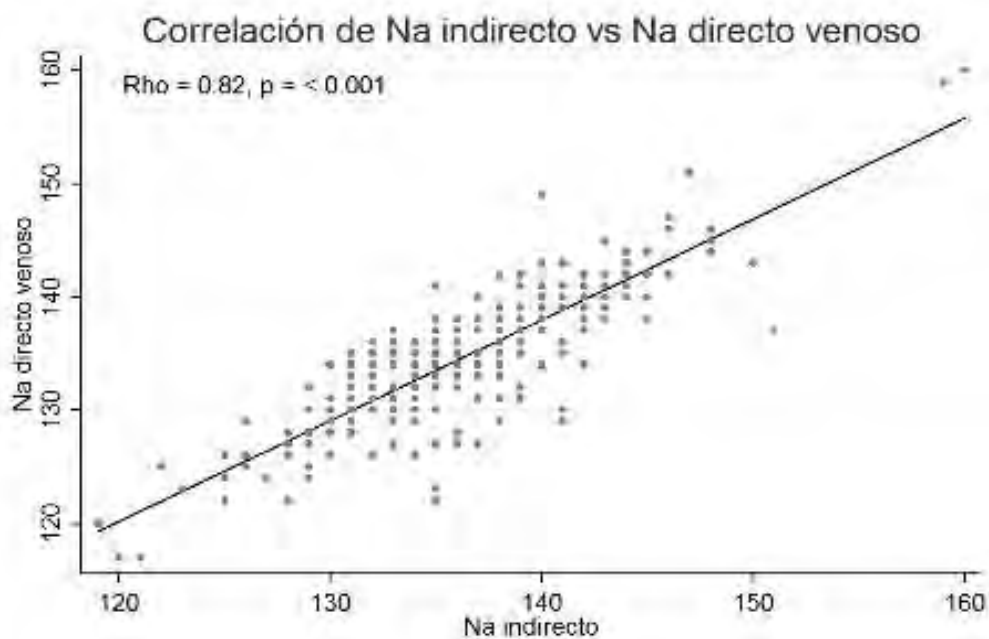


Gráfico 2. Concordancia de las determinaciones de Na<sup>+</sup> medidos con método directo e indirecto.

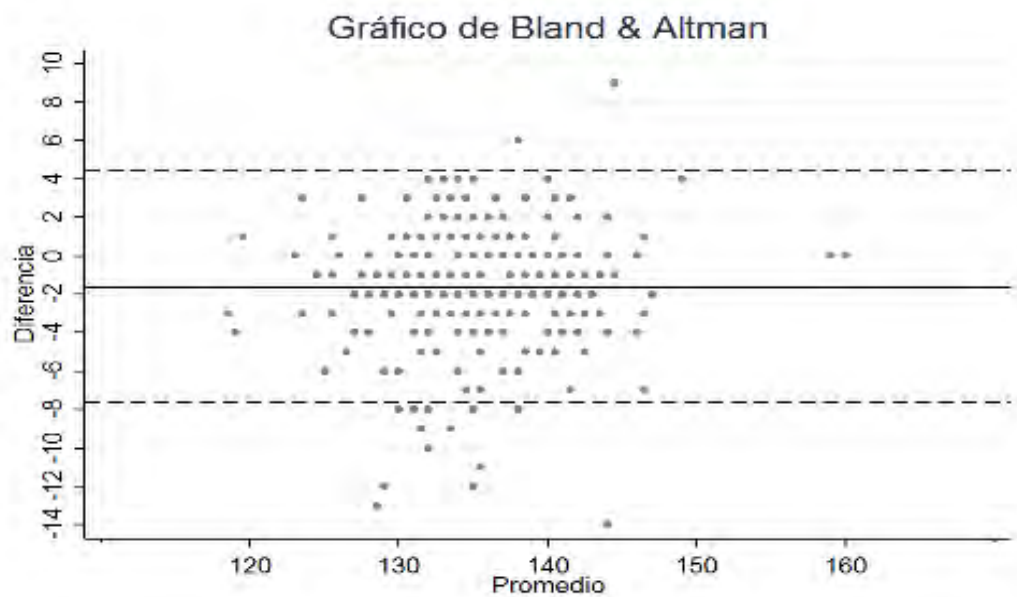


Gráfico 3. Correlación de las determinaciones de K<sup>+</sup> medidos con método directo e indirecto.

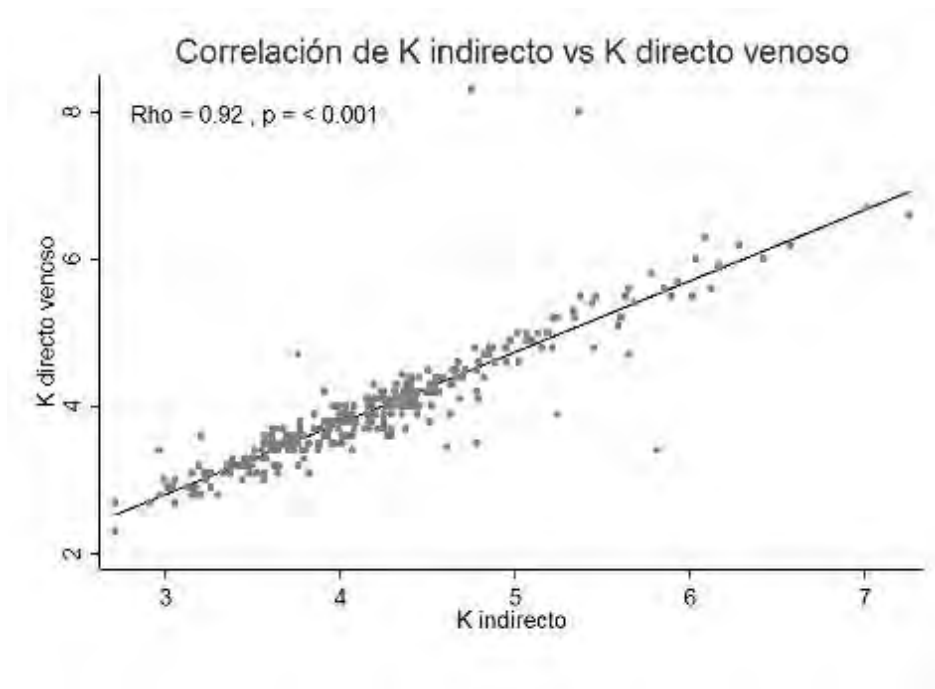


Gráfico 4. Concordancia de las determinaciones de K<sup>+</sup> medidos con método directo e indirecto.

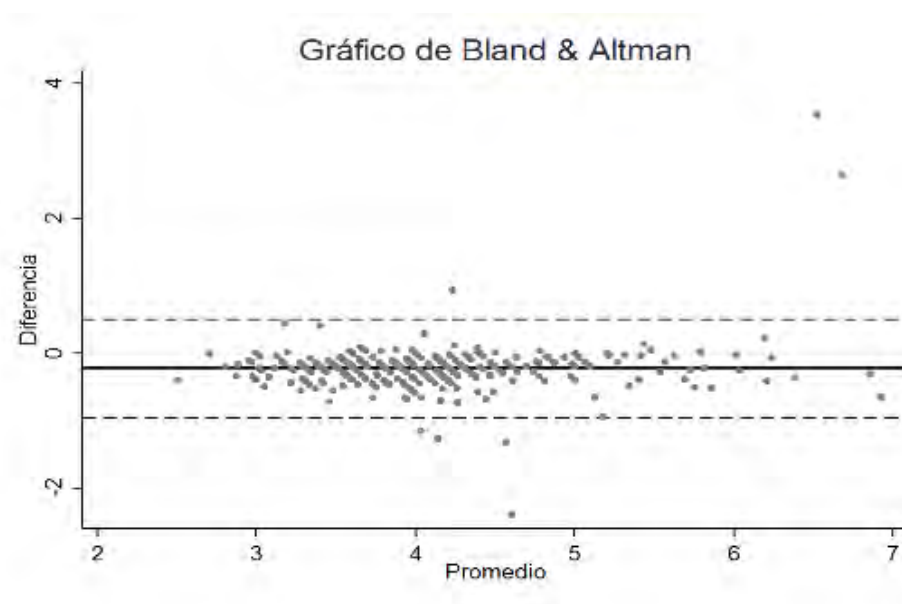




Gráfico 5. Correlación de la diferencia entre los métodos de medición para el Na<sup>+</sup> con el nivel de proteínas.

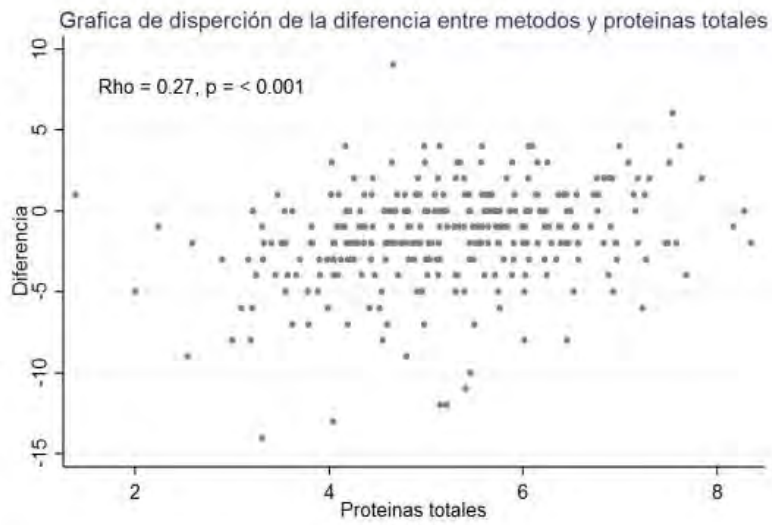


Gráfico 6. Correlación de la diferencia entre los métodos de medición para el K<sup>+</sup> con el nivel de proteínas.

