



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**UTILIDAD DEL ACLARAMIENTO DE LACTATO COMO
INDICADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA CON SEPSIS
SEVERA Y CHOQUE SEPTICO.**

TESIS

QUE PRESENTA

DR. ALEJANDRO TELLO GUTIERREZ

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE:**

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

ASESOR:

DR. JOSÉ ANTONIO FONSECA LAZCANO

MEXICO D.F. 2013



**INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

JEFE DE ENSEÑANZA

DR. GUILLERMO DOMINGUEZ CHERIT

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA

DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

DR. JOSE ANTONIO FONSECA LAZCANO

ADSCRITO A TERAPIA INTENSIVA

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
JUSTIFICACION.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	11
HIPOTESIS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ANEXOS.....	26

INTRODUCCION

La sepsis, la sepsis severa y el choque séptico, son consideradas actualmente como causas crecientes de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en todo el mundo. Las nuevas definiciones de consenso han permitido una mejor caracterización de esta patología y por lo tanto contribuido al reconocimiento temprano de estos pacientes. El entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos, que conducen al desarrollo de sepsis, se mantiene en evolución constante, esto ha permitido el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas que han mejorado el cuidado de estos pacientes, sin embargo, la mortalidad en las distintas UCI alrededor de todo el mundo, continua siendo relativamente alta, con tasas reportadas entre un 20-30% (1-2).

La sepsis es definida en base a las recientes guías del comité de la campaña sobreviviendo a la sepsis, como la presencia (probable o documentada) de infección junto con manifestaciones sistemas de infección. La sepsis severa se define como sepsis más disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular. Choque séptico es definido como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una adecuada resucitación con líquidos. Hipotensión inducida por sepsis es definida como presión sistólica menor a 90 mmhg, o presión arterial media menor a 70 mmhg o una disminución de la presión sistólica mayor a 40 mmhg en ausencia de otras causas de hipotensión. Hipoperfusión tisular inducida por sepsis, es definida como una hipotensión inducida por infección, elevación de lactato u oliguria. (3). Dentro de la amplia investigación realizada en las últimas décadas, en torno a sus mecanismos fisiopatológicos, se ha considerado a la Sepsis como una respuesta sistémica excesiva a un proceso infeccioso en la que intervienen mediadores bioquímicos que activan cascadas inflamatorias y se expresa con manifestaciones clínicas anormales y diferentes grados de severidad. La transición de sepsis a sepsis severa y

choque séptico es dinámica, y puede evolucionar en el transcurso de pocas horas, en ella interviene la liberación de mediadores inflamatorios, alteraciones circulatorias que conllevan a un imbalance entre entrega de oxígeno y su demanda, daño endotelial, hipoxia tisular global y falla orgánica múltiple, conduciendo en última instancia a la muerte (4). La sepsis severa y el choque séptico están asociadas con cambios cardiovasculares que pueden llevar al desarrollo de hipoperfusión tisular. Los perfiles hemodinámicos inicialmente son caracterizados por componentes hipovolémico, cardiogénico y distributivo. El reconocimiento temprano de sepsis e hipoperfusión tisular es importante para iniciar soporte hemodinámico necesario que limite el daño y prevenga cambios orgánicos irreversibles. Es por esto que se han desarrollado protocolos de tratamiento de resucitación cuantitativa, guiada por objetivos fisiológicos o de laboratorio predefinidos, manipulando precarga, poscarga y contractilidad, para ser alcanzados dentro de las primeras horas, y que han demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes, ya que restauran la perfusión tisular efectiva y normalizan el metabolismo tisular. Dentro de tales objetivos se encuentran los hemodinámicos, como volumen intravascular, presión sanguínea y gasto cardiaco, que pueden optimizarse con estrategias terapéuticas tales como resucitación agresiva con líquidos, el uso de agentes vasopresores, agentes inotrópicos y en casos seleccionados, transfusión de hemoderivados.(5).

Los valores hemodinámicos solos son insuficientes en demostrar la presencia o ausencia de hipoperfusión tisular (que finalmente conduce a la falla multiorganica) en pacientes con sepsis, ya que esta puede presentarse aun con valores hemodinamicos normales. Es por esta razón que se han empleado otros marcadores de hipoperfusión tisular, los cuales pueden dividirse en índices regionales e índices globales de hipoperfusión. Dentro de estos últimos se encuentran la saturación venosa mixta (SVO₂) y el nivel de

lactato sanguíneo. El primero obtenido por métodos invasivos, cateterización de venas centrales torácicas (catéter de flotación pulmonar o su subrogado [ScVO₂] obtenido por catéter venoso central), mientras el segundo puede ser obtenido a partir de muestras sanguíneas periféricas. La utilización del catéter de flotación pulmonar puede proporcionar información útil respecto a la hemodinamia del paciente, diferenciar el tipo de choque, evaluar la respuesta a distintas intervenciones y valorar la progresión de la enfermedad, sin embargo su utilidad es aun debatida, en parte sobre todo, en lo referente a la adecuada interpretación de datos. Los determinantes de la SVO₂, incluyen el gasto cardiaco, la demanda de oxígeno, hemoglobina y saturación arterial de O₂. Sus valores normales se encuentran entre 70-75%. Puede estar elevada en sepsis como consecuencia de una mala distribución del flujo sanguíneo, sin embargo puede presentarse con niveles bajos o normales. Su utilidad es en el contexto de la resucitación con líquidos, niveles bajos (generalmente asociado con bajo GC) requieren agresivas intervenciones para optimizar la entrega de oxígeno a los tejidos y minimizar la hipoperfusión inducida por sepsis. (5,6).

En los pacientes con falla circulatoria aguda y en los enfermos críticos en general, la concentración de lactato es ahora reconocida como un buen indicador de la severidad y pronóstico. El incremento en sus concentraciones es debido a una reducción crítica en la entrega de oxígeno, por lo que el metabolismo aerobio a través del ciclo de Krebs, no puede ser sostenida, convirtiéndose el piruvato en lactato. La conversión de piruvato a lactato se ve favorecida por condiciones de hipoxia, hipoperfusión regional o sistémica, aunque también puede observarse por incremento de la glucólisis aerobia, con producción de piruvato que excede la capacidad de la piruvato deshidrogenasa, así como en la disfunción mitocondrial que desvía el piruvato a lactato. Finalmente su concentración elevada refleja una combinación de exceso de producción o disminución de consumo/aclaramiento, casi

siempre por mecanismos patológicos, y reflejan hipoxia tisular o daño tisular no hipoxico. Valores normales son considerados inferiores a 2 mmol/L. La producción de lactato proviene del tejido muscular (25%), piel (25%), cerebro (20%), intestino (10%) y eritrocitos (20%). En pacientes críticos, se agregan otras fuentes como pulmones, leucocitos y órganos asplánicos. El metabolismo del lactato es realizado en el hígado (50%), riñón (30%), corazón (10%). Puede estar elevado en condiciones de hipoperfusión, en los que los demás parámetros hemodinámicos no estén afectados (fases tempranas), condición en la cual se incrementa la mortalidad. Su aplicación clínica resulta de ser un marcador de hipoperfusión, que puede ser reconocido de manera temprana, sin procedimiento invasivo previo incluso, y se correlaciona bien con la severidad de la enfermedad. Sus valores elevados pueden ser pronósticos en ambientes hospitalarios como el servicio de urgencias así como los servicios de terapia intensiva. En pacientes selectos, los niveles de lactato y su modificación en el tiempo, un concepto conocido como aclaramiento de lactato, pueden ser usados como guías terapéuticas para la resucitación temprana. La medición del lactato en una muestra sanguínea, no difiere entre muestras arteriales periféricas, venosas centrales (catéter venoso central) o venosas mixtas (catéter de flotación pulmonar). (7,8).

La relación de concentración de lactato arterial y supervivencia en sepsis ha sido demostrada en animales y existen estudios en pacientes con sepsis, que demuestran una relación pronóstica entre hiperlactacidemia y sepsis severa/choque séptico, encontrándose que la elevación del lactato persistente > 24 horas está asociado con el desarrollo de falla orgánica múltiple (FOM) a través de varios mecanismos fisiopatológicos, que aun no son del todo dilucidados, y que conducen a la elevada mortalidad de esta patología. (9). Esto a llevado a considerar que en pacientes con sepsis severa y choque séptico, determinaciones de los niveles de lactato en sangre, podrían predecir el desarrollo de Falla Orgánica

Múltiple y Muerte, de la misma forma que puede inferirse de las escalas pronósticas de mortalidad y Falla Orgánica validadas como son APACHE II y SOFA Score. (10) Sin embargo, la duración de los niveles de lactato elevados en sangre son más importantes que una sola determinación de lactato inicial, ya que recientes investigaciones han demostrado que el descenso de las concentraciones de lactato en el curso de la evolución del paciente con sepsis severa y choque séptico, resultado de las intervenciones terapéuticas, se asocia a un descenso de biomarcadores (Antagonista del receptor de Interleucina 1, Interleucina 6, Interleucina 8, Interleucina 10, Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Moléculas-1 de Adhesión intracelular, D-Dímero y Caspasa-3) de inflamación, coagulación, apoptosis, disfunción orgánica y por lo tanto mortalidad en esta población. (11,12). A este rubro en particular el denominado aclaramiento de lactato (porcentaje de disminución de lactato en el tiempo) resulta ser de mejor valor pronóstico en la falla orgánica y mortalidad, que mediciones aisladas de lactato sérico. Aunque varios factores pueden contribuir a la hiperlactatemia, las observaciones actuales son compatibles con el papel directo de la hipoxia tisular prolongada en el desarrollo de complicaciones que siguen al choque séptico. (13). Estudios que detectan y erradican de manera temprana la hipoxia tisular global incluso después de la normalización de los signos vitales tradicionales han dado cuenta del beneficio en la mortalidad de la sepsis severa y el choque séptico (14). Por lo tanto como una medida de la hipoxia tisular y estratificación de riesgo, mediciones de lactato han sido ahora incorporados dentro de los protocolos de manejo y cuidados de los pacientes. Resultando de todo lo anterior la importancia de la estimación de la depuración de lactato en el paciente con sepsis severa y choque séptico, tanto para guiar y modificar esquemas de tratamiento, como por su papel como probable indicador pronóstico de mortalidad a considerar, al ingreso de los pacientes graves a las unidades de cuidados intensivos. (15)

JUSTIFICACION

La sepsis grave y el choque séptico continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la mayoría de las Unidades de Cuidados Intensivos, con una incidencia anual promedio de entre 50 a 640 casos por 100 mil habitantes a nivel mundial, y una tasa de mortalidad entre un 20-30%, estrechamente relacionado con el número de fallas orgánicas, constituyendo una de las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensivos no cardiológicas.

Pese al mejor entendimiento de la fisiopatología de esta entidad y como consecuencia, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, la mortalidad continua siendo elevada. En los últimos años, se ha enfatizado en el reconocimiento y evaluación temprana de la enfermedad, estimando su severidad, permitiendo implementar guías terapéuticas objetivas en los estadios iniciales, lo que ha demostrado a lo largo de varios estudios, influir positivamente en el resultado. Es por esto que el desarrollo de modelos de predicción e índices pronósticos de mortalidad, como el sistema APACHE II y el SOFA Score, validados internacionalmente, suponen una herramienta fundamental en el manejo de estos pacientes, ya que permiten por un lado, estimar el pronóstico y gravedad de un paciente ayudando al proceso de selección y toma de decisiones, discriminando pacientes que se benefician de un tratamiento más agresivo, priorizando los recursos disponibles, y por otro lado, permiten evaluar el seguimiento y valorar la respuesta a las intervenciones que se realizan. Sin embargo algunos de los sistemas actualmente disponibles requieren de un mínimo de 24 hrs de estancia en el servicio para realizarlos.

La depuración de lactato de 6 horas, que es el cálculo de las concentraciones de lactato y su modificación en función del tiempo, suponen una herramienta eficaz, barata y

disponible en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos, ya que solamente se requiere contar con un gasómetro, y según los estudios actuales, permite establecer una relación pronóstica entre sus niveles y el desenlace del paciente, proporcionando una herramienta temprana y accesible que permite delimitar una estrategia terapéutica. Los alcances de este índice pronóstico se extienden más allá de las unidades de terapia, ya que podrían ser incorporados en los protocolos de manejo de los diferentes servicios involucrados en la identificación y atención inicial de este tipo de pacientes, ayudando a identificar a aquellos que presentan potencial deterioro y por lo tanto demandan mayor atención mejorando de esta manera la calidad en la atención médica. El presente estudio pretende determinar la utilidad del cálculo de la depuración de lactato y su relación con la mortalidad, en nuestra unidad de cuidados intensivos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una relación entre la falta de depuración de lactato en el tiempo (6 hrs) y la mortalidad, que permita usarlo como indicador pronóstico en pacientes graves con sepsis severa y choque séptico que ingresan a la Unidad de Cuidados Críticos de esta Institución?

¿Es la depuración de lactato de 6 hrs, un indicador de mortalidad en pacientes graves con sepsis severa y choque séptico de cualquier etiología que ingresan a la Unidad de Cuidados Críticos de esta Institución?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad del aclaramiento de lactato, como indicador pronóstico de mortalidad, en pacientes graves con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Determinar el aclaramiento de lactato de los pacientes de estos pacientes y su relación con el tiempo de estancia, de ventilación mecánica y de sedación.
- 2.- Establecer las características demográficas de los pacientes con choque séptico y sepsis severa que ingresan a la UCI de esta Institución.
- 3.- Analizar la cantidad de líquidos entre las dos determinaciones iniciales de lactato y determinar su influencia en el nivel de aclaramiento.
- 4.- Evaluar las patologías asociadas al ingreso a UCI de estos pacientes y su relación pronóstica.

HIPOTESIS GENERAL

(H1) La depuración de lactato arterial a las 6 hrs de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos posee valor predictivo en relación a la mortalidad en los pacientes con sepsis severa y choque séptico de cualquier etiología que ingresan a la unidad de cuidados intensivos.

HIPOTESIS ALTERNA

(H0) La depuración de lactato a las 6 hrs de estancia en Cuidados Intensivos, no posee valor predictivo en relación a la mortalidad de pacientes con sepsis severa y choque séptico de cualquier etiología que ingresan a la unidad de cuidados intensivos.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una investigación de tipo analítica, observacional y retrospectiva, tomando como universo de trabajo de todos los pacientes que acudieron a los servicios médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, ubicado en la ciudad de México, constituyendo la población de estudio aquellos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de Enero a Diciembre del año 2012, con diagnóstico de Sepsis Severa y Choque Séptico, de cualquier etiología. Se consideraron criterios de inclusión, pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico de cualquier etiología, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y a los cuales se les realizó por lo menos dos determinaciones de lactato por gasometría durante las primeras 6 hrs de estancia y la determinación del puntaje SOFA y APACHE II. No se incluyeron a pacientes que durante su estancia en el servicio hayan presentado infarto del miocardio, choque hemorrágico, convulsiones, cetoacidosis diabética, estado post RCP inmediato, cirrosis hepática, ya que estos pacientes presentan alteraciones adicionales en la depuración de lactato. Se eliminaron aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente a menos de 6 hrs de ingreso a la Terapia Intensiva, aquellos que presentaron expediente incompleto o extravió del mismo. Se tomaron en cuenta las siguientes definiciones operacionales de variables. Se definió escalas pronósticas de mortalidad, como sistemas de valores numéricos para describir la posible evolución de la enfermedad del paciente. Estas escalas son el resultado de cálculos matemáticos a los que se le asignan probabilidad de muerte a través de una fórmula matemática; la utilidad de la misma depende en su exactitud y de la variable a predecir.

La sepsis severa se define como sepsis más disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular. Choque séptico es definido como hipotensión inducida por sepsis que

persiste a pesar de una adecuada resucitación con líquidos. Hipotensión inducida por sepsis es definida como presión sistólica menor a 90 mmhg, o presión arterial media menor a 70 mmhg o una disminución de la presión sistólica mayor a 40 mmhg en ausencia de otras causas de hipotensión. Hipoperfusión tisular inducida por sepsis, es definida como una hipotensión inducida por infección, elevación de lactato u oliguria. SOFA es el acrónimo de Sequential Organ Failure Assessment, sistema de puntuación descriptivo para la valoración secuencial del grado de disfunción orgánica, que incluye 6 sistemas (hemodinámico, respiratorio, neurológico, renal, hepático, coagulación) a los cuales se les asigno un valor en relación al grado de afección. APACHE II es el acrónimo de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation en su segunda versión y es el sistema de puntuación que se utiliza para establecer la predicción individual de mortalidad en el paciente hospitalizado. El aclaramiento de lactato de 6 hrs, se definió como el cociente de la diferencia entre lactacidemia inicial (L1) menos la lactacidemia a la segunda muestra (L2) y la lactacidemia inicial $[(L1 - L2) / L1]$. Valores positivos implican un descenso en la lactacidemia respecto al registro inicial y valores negativos significan un aumento.

Se tomaron en cuenta un total de 30 pacientes, tomados de una muestra aleatorizada, que cumplían con los criterios de inclusión. Se tomaron las características demográficas de cada uno de los pacientes, así como los antecedentes presentes a su ingreso a la Terapia Intensiva, se procedió a la determinación de los puntajes SOFA y APACHE II. Se recolectaron las características demográficas, comorbilidades presentes al ingreso, sistema de origen del proceso infeccioso (sospechado o documentado), días previos al ingreso a UCI, duración de estancia en UCI y durante la evolución, las variables hemodinámicas, duración de la terapia con aminas (independientemente de si se usó aminas/inotrópicos), así como también los días de ventilación mecánica y tiempo de sedación, hasta presentar el

egreso del servicio por cualquier motivo, mejoría o defunción. Se documentó al ingreso de cada paciente, las determinaciones del lactato sanguíneo, el tiempo entre las determinaciones, así como la cantidad de líquidos entre muestras.

Para el análisis y procesamiento de los datos se utilizó el software estadístico SPSS en su versión 12, para lo cual procedió a la construcción de una matriz de datos, basada en los valores que se asignaron a cada variable. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$ (probabilidad del azar menos del 5%) y el intervalo de confianza (IC) al 95%.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio un total de 30 pacientes de acuerdo a los criterios diagnósticos y los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. En el cuadro 1 se muestra las características generales de los pacientes que ingresaron al protocolo.

CUADRO 1.- Características Generales de los Pacientes.

<i>CARACTERISTICAS</i>	<i>MEDIA [INTERCUARTIL]</i>
<i>Pacientes en Estudio</i>	30
<i>Distribución por Sexo</i>	
<i>Varones</i>	11 (35.5%)
<i>Mujeres</i>	19 (61.3%)
<i>Edad (años)</i>	49 [32-66]
<i>Estancia UCI (Días)</i>	15.30 [5-18]
<i>Días Hospitalizado Previo a Ingreso a UCI</i>	3.63 [1-4]
<i>APACHE II (puntuación calculada)</i>	22.67 [19-28]
<i>Mortalidad Calculada por APACHE II</i>	40.27 [25-43]
<i>SVO2 (Saturación al ingreso en porcentaje)</i>	74.13 [68-89]
<i>SOFA al Ingreso a UCI</i>	9.00 [6-11]
<i>SOFA a las 24 hrs de estancia UCI</i>	9.80 [7-12]
<i>SEDACION (días)</i>	7.70 [1-10]
<i>VENTILACION MECANICA (Dias)</i>	13.20 [3.75-17]
<i>AMINAS (Dias)</i>	7.87 [2-10]
<i>Mortalidad en UCI (Porcentaje)</i>	43%

El valor se expresa en medias, y rango intercuartilico.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score. APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation. SVO2: Saturacion Venosa Central de O2.

La distribución por sexo, quedo de la siguiente manera, género masculino 11 pacientes (35.5%), género femenino 19 pacientes (61.3%). La mortalidad calculada en el grupo de estudio fue de 43% (un total de 13 pacientes fallecieron) dentro del periodo de estudio.

El sistema de origen documentado o sospechado en los pacientes que ingresaron al protocolo de estudio se muestran en el cuadro número 2. El sistema respiratorio (principal diagnostico Neumonía Grave) fue causa del ingreso de 15 pacientes correspondiendo al 50%, el origen intraabdominal (principal diagnostico sepsis abdominal, se incluye quirúrgico o no) con 9 pacientes correspondiendo al 30%, sistema genitourinario (principal

diagnostico infección parenquimatosa renal) 4 pacientes, corresponde al 13.3 % del total de casos, y tejidos blandos dio origen al cuadro en el 3.3% de los casos.

CUADRO 2.- Sistemas de Origen al Ingreso a UCI

<u>Sistema</u>	<u>Pacientes</u>	<u>Porcentaje</u>	<u>Acumulado</u>
<i>Pulmón</i>	15	50%	50%
<i>Intra-Abdominal</i>	9	30%	80%
<i>Genito-Urinario</i>	4	13.3%	93.3%
<i>Tejidos Blandos</i>	1	3.3%	96.7%
<i>Otros/Desconocido</i>	1	3.3%	100%
<i>Total</i>	30	100%	

CUADRO 3.- Comorbilidades al Ingreso a UCI.

<u>Patologías</u>	<u>Sobrevivientes</u>	<u>No Sobreviviente</u>	<u>P Valor</u>
Hemodiálisis	6 (35%)	5 (36.7%)	0.85
Cáncer	6 (35.3%)	2 (15.4%)	0.22
Diabetes	2 (11.8%)	4 (30.8%)	0.19
Hipertensión	4 (23.5%)	6 (46.2%)	0.17
Obesidad	2 (11.8%)	3 (23%)	0.41
Reumatológico	1 (5.9%)	3 (23.1%)	0.17
Cirrosis	0	1 (7.7 %)	0.24
IRC	1 (5.9%)	1 (7.7%)	0.84
Pancreatitis	0	1 (7.7%)	0.24
Inmunocompromiso	1 (5.9%)	1 (7.7%)	0.84
Cardiacos	1 (5.9%)	2 (15.4%)	0.39
Tiroides	3 (17.6%)	1 (7.7%)	0.42

En cuanto a los antecedentes, se encontró la distribución mostrada en el cuadro 3. Se muestra la comparación entre grupos (sobrevivientes vs no sobrevivientes). Las comorbilidades que se encuentran en mayor frecuencia son Hipertensión Arterial, Cáncer (leucemia el que se determinó con mayor frecuencia en nuestra población) y Diabetes Mellitus. El desarrollo de Lesión Renal Aguda que amerito Hemodiálisis también se muestra en la tabla. No se observaron diferencias significativas entre grupos. De la recolección del aclaramiento de lactato, tomado de las dos determinaciones iniciales al

ingreso del paciente a UCI, se muestra el cuadro 4. En el cual se expresa la media de la depuración global entre grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes.

CUADRO 4.- Aclaramiento de Lactato porcentual Global

	<u>Sobrevivientes *</u>	<u>No Sobrevivientes</u>	<u>P Valor</u>
<u>Aclaramiento de Lactato(%)</u>	11.43 ± 36.35	- 1.15 ± 42.63	0.54 (IC 95% - 16.30, 33.76)

*Valores Expresados en Media y DE. P no significativa (Mann-Whitney Test).

Al realizar la separación por puntos de cortes del 10%, es decir, aquellos que depuraron lactato a las 6 hrs de por lo menos un 10% contra los que no lo hicieron, se obtuvo el cuadro 5. Donde se realiza la comparación estadística entre ambos grupos.

CUADRO 5.- Aclaramiento de Lactato. Corte 10%.

<u>ACLARAMIENTO</u>	<u>Sobrevivientes</u>	<u>No Sobrevivientes</u>
<u>Aclaramiento < 10%</u>	7 (41.2%)	7 (53.8%)
<u>Aclaramiento > 10%</u>	10 (58.8%)	6 (46.2%)
<u>TOTAL*</u>	17 (100%)	13 (100%)

*Valor de P = 0.144 IC 95% (-0.0854739, 0.585474)

Se establecieron diferentes valores de corte para depuración de lactato en función del tiempo, tomando en cuenta aquellos que no depuraron lactato (valores negativos) y todos aquellos que si lo hicieron, para establecer un corte superior que permitiera mayor capacidad predictiva. Dichos valores se muestran en el cuadro 6.

CUADRO 6.- Aclaramiento de Lactato. Cortes Variables.

<u>Grupos %</u>	<u>Negativo</u>	<u>< 10%</u>	<u>10- 19%</u>	<u>20- 29%</u>	<u>30- 39%</u>	<u>40- 49%</u>	<u>50- 59%</u>	<u>60- 69%</u>	<u>Total</u>
<u>Sobrevivientes</u>	5 (29%)	2 (11%)	2 (11%)	3 (17%)	1 (5.9%)	2 (11%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	17 (100%)
<u>Defunciones</u>	5 (38%)	2 (15%)	0	3 (23%)	2 (15%)	1 (7.7%)	0	0	13 (100%)
<u>Total*</u>	10 (33%)	4 (13%)	2 (6.7%)	6 (20%)	3 (10%)	3 (10%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	30 (100%)

*Sin significancia estadística.

Finalmente se analizó la relación existente entre la depuración de lactato con punto de corte sugerido del 10% con la evolución del paciente dentro de la UCI en términos de tiempo en

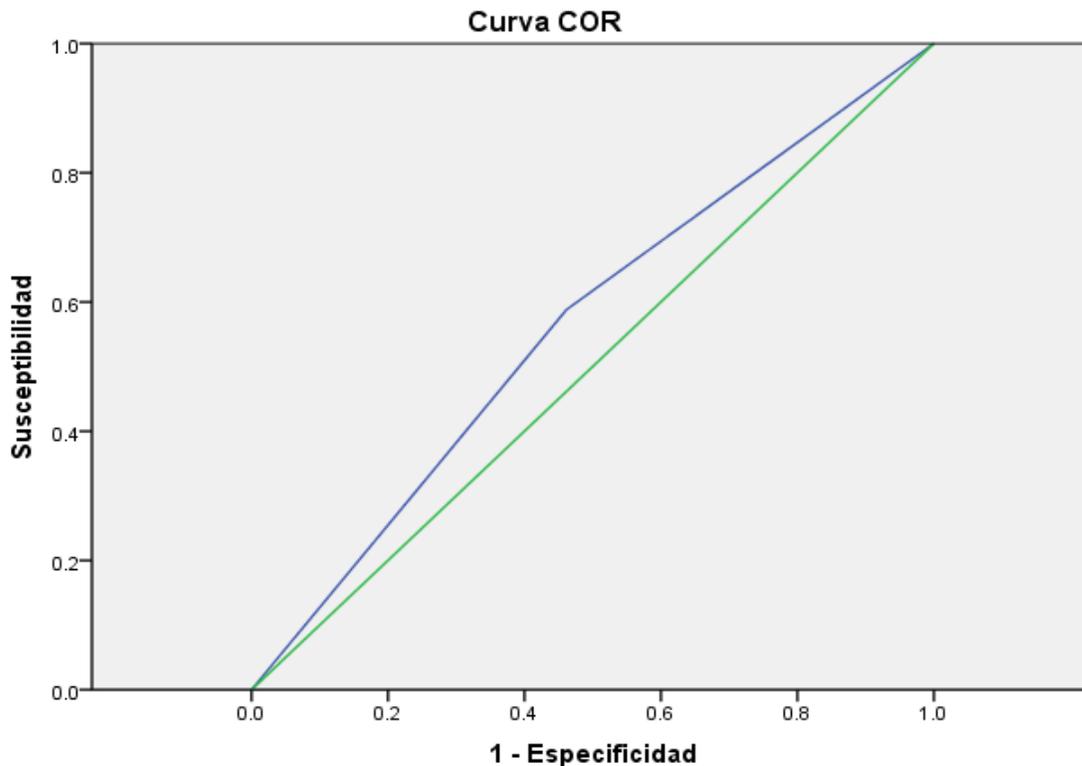
días de estancia en el servicio, aminoras, ventilación mecánica así como sedación, que se muestra en el cuadro 7.

CUADRO 7.- Aclaramiento de Lactato y variables de evolución en UCI.

<u>ACLARAMIENTO</u>	<u>DIAS AMINORAS</u> <u>P=0.10</u>	<u>DIAS VM</u> <u>P=0.40</u>	<u>DIAS SEDACION</u> <u>P=0.80</u>	<u>DIAS ESTANCIA</u> <u>P=0.46</u>
<u>< 10%</u>	10.71 ± 11.57	15.43 ± 12.98	7.14 ± 5.8	17.21 ± 13
<u>> 10%</u>	5.38 ± 5.2	11.25 ± 14.14	8.19 ± 14.39	13.63 ± 13

*Valores expresados en Medias y DE. VM: Ventilación Mecánica.

Se determinó la cantidad de líquidos entre la primera muestra de lactato y la segunda, entre grupos de depuración con punto de corte de 10%, y se encontró que los pacientes con depuración menor a 10% tenían una media de líquidos (en litros) entre ambas determinaciones de 1.70 ± 1.26 L, y aquellos con depuración mayor del 10% una media de 1.60±1.07L.



Curva ROC con área bajo la curva de 0.563 (0.353 – 0.774), para depuración de lactato con punto de corte del 10%.

DISCUSIÓN

La sepsis severa y el choque séptico permanecen como una de las principales causas de ingreso y morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos en todo el mundo. El desarrollo de los indicadores pronósticos ha significado un avance en el manejo de estos pacientes ya que permite hacer una estimación temprana de la gravedad y pronóstico, logrando identificar a aquellos que se benefician de una estrategia temprana más agresiva con el objetivo de mejorar el resultado.

Se ha demostrado en varios estudios, que el valor de la determinación de lactato como indicador de hipoperfusión tisular, aumenta si se toma en cuenta este y su variación en el tiempo, más que una determinación aislada, lo que ha llevado al concepto denominado depuración de lactato, el cual posee, según estudios en los que se ha comparado contra determinaciones estáticas, mayor sensibilidad y valor predictivo, siendo por lo tanto más útil como herramienta terapéutica y pronóstica en los pacientes con sepsis severa y choque séptico. (9,14)

La principal causa de ingreso por sistema, fue el sistema respiratorio 45.2%, seguido del sistema gastrointestinal, en el 24.1% de los pacientes. La principal comorbilidad en el grupo de supervivientes fue el antecedente Oncológico en el 35.3% de los casos, mientras que en el grupo de no sobrevivientes fue hipertensión en el 46.2%, seguido de diabetes en el 30.8% de los casos.

En el presente estudio se incluyeron 30 pacientes con una mortalidad intra-grupo del 35% (13 pacientes). La depuración de lactato fue mayor en el grupo sobreviviente, media 11.43 ± 36.35 %, comparado con el grupo de no sobrevivientes, media de -1.15 ± 42.63 %, con una $P < 0.05$, lo que no demuestra la tendencia observada en los estudios previos, en

donde la mortalidad fue mayor en el grupo con menores niveles (<10% o valores negativos) de depuración. (14,15).

Al tomar en cuenta el aclaramiento de lactato por el punto de corte de 10% y analizando los grupos de pacientes sobrevivientes contra los no sobrevivientes, se encontró que este valor de corte no alcanza diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $P = 0.14$. Tomando en cuenta diferentes puntos de corte, en grupos de 10%, y analizando de la mortalidad, no se encontró un punto de corte en el análisis con diferencia estadística que alcanzara niveles significativos. Por lo que se limita la utilidad del aclaramiento de lactato, en cualquier nivel de corte estudiado en el presente trabajo, para diferenciar entre sobrevivientes y no sobrevivientes.

Al analizar el punto de corte del 10%, tomado en consideración en el análisis anterior, y comparándolo con la evolución del pacientes dentro del servicio en términos de tiempo de estancia, días de ventilación mecánica, días con requerimientos de aminas y tiempo en días que el paciente requirió sedación, no se encontró diferencia estadísticamente significativa que sugiera utilidad de usar este parámetro para predecir la duración en términos de tiempo de estas variables.

Respecto a la cantidad de líquidos (expresado aquí en Litros) entre las dos determinaciones de lactato, para establecer la influencia de este parámetro (líquidos) sobre el valor del aclaramiento de lactato, tomando nuevamente el punto de corte del 10%, se encontró que no había diferencia estadística entre la cantidad de líquidos y el nivel de aclaramiento, sugiriendo baja influencia en el movimiento temporal de este marcador por la cantidad de líquidos administrados. Al realizar análisis de curva ROC para la variable depuración de lactato con punto de corte del 10% se encontró un área bajo la curva de 0.563 (0.353 – 0.774) con pobre capacidad predictiva.

Los resultados de este estudio, difieren de los documentados en diferentes publicaciones, las cuales señalan que el aclaramiento positivo del lactato (con un punto de corte al menos 10%) posee relación con mortalidad. A menor depuración de lactato mayor mortalidad. El tiempo promedio de ingreso a UCI en este estudio (pacientes que ingresaron por el servicio de urgencias) fue de 3.63 días, lo cual consideramos influye en nuestro resultado, ya que en el servicio de urgencia se identifica al paciente en riesgo, se inician el estudio y abordaje diagnóstico, además del tratamiento y reanimación inicial para alcanzar metas. Consideramos que este tiempo modifica la relación concentración de lactato – aclaramiento, siendo los valores de ingreso a UCI y 6 hrs UCI modificados por los factores antes mencionados. Por lo que, tomar en cuenta grado de aclaramiento de lactato desde el ingreso del paciente a los servicios de emergencia (aquí no analizado), podría reflejar de manera más estrecha su relación al pronóstico, ayudando a identificar a los pacientes más graves, permitiendo priorizar los recursos y estrategias de tratamiento y abordaje. Las limitación de este trabajo, son el tamaño muestral, el hecho de ser retrospectivo y el no analizar otros factores que pueden influir en la curva lactato-tiempo, como podría ser el balance hídrico previo al ingreso a UCI, metas hemodinámicas y perfusión previas al ingreso, así como el tipo de abordaje terapéutico tratamiento inicial. Más estudios se requieren para analizar el papel del aclaramiento de lactato y su relación pronostica al egreso de los servicio críticos.

CONCLUSIONES

- 1.- Valores elevados de depuración de lactato a las 6 hrs, analizados de manera global, poseen correlación positiva, estadísticamente no significativa, con el resultado adverso en pacientes con Sepsis Severa y Choque Séptico ingresados a Cuidados Intensivos.

- 2.- Diferentes puntos de corte de depuración de lactato de 6 hrs no alcanzan correlación en términos de mortalidad estadísticamente significativa al análisis entre grupos de sobrevivientes versus no sobrevivientes.

- 3.- Las variables días de estancia en el servicio, días de soporte ventilatorio mecánico, duración de soporte vasopresor y días que el paciente permaneció bajo sedación, no se relacionan de manera estadística con el grado de depuración de lactato (corte 10%).

- 4.- La cantidad de líquidos administrados entre las determinaciones iniciales de lactato, no difieren entre grupos los grupos de corte (10%), indicando poca influencia de esta variable en el grado de aclaramiento de lactato al ingreso a UCI.

- 5.- Más estudios son requeridos para establecer el valor y el punto de corte óptimo de la depuración de lactato como predictor de mortalidad en el grupo de pacientes con sepsis severa y choque séptico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-** Greg S Martin. Sepsis, Severe Sepsis and Septic shock: Changes in Incidence, Pathogens and Outcomes. (Expert Rev Anti Infect Ther). 2012 June; 10(6): 701–706.
- 2.-** Paul E Marik. Surviving Sepsis: Going Beyond the Guidelines. (Annals of Intensive Care) 2011,1:17.
- 3.-** R. Phillip Dellinger, MD. Et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. (Critical Care Med). 2012 February; Volumen 41. Number 2.
- 4.-** Okorie O., Parrillo J. The Pathophysiology of Septic Shock. (*Crit Care Clin*) 2009; 25: 677–702.
- 5.-** Sergio L. Zanotti., Phillip Dellinger. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. (Critical Care). 2006, 10 (Suppl 3):S2.
- 6.-** Rivers E., Nguyen B., Havstad S. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 2001; 345: 1368-1377.
- 7.-** Okorie Nduka Okorie,MD. Phil Dellinger, MD. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. Crit Care Clin 27 (2011) 299–326.
- 8.-** Max Harry W., MD. Sybil Michaels, BA. Comparison of blood lactate concentrations in central venus, pulmonary artery and arterial blood. Crit Care Med (1987) Vol 15, Num 5.
- 9.-** Sapin V., Nicolet L., Aublet Cuvelier B. Rapid decrease in plasma D-lactate as an early potential predictor of diminished 28-day mortality in critically ill septic shock patients. *Clin Chem Lab Med.* 2006;**44 (4):492–496.**
- 10.-** Trzeciak R., Dellinger P., Chansky Michael E., Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Patients with Infection. *Intensive Care Med.* 2007; **33:970–977.**
- 11.-** Mikkelsen E., Miltiades N., Gaieski F. Serum Lactate is Associated With Mortality in Severe Sepsis Independent of Organ Failure and Shock. *Crit Care Med.* 2009; **37: 1670-1677.**
- 12.-** Bakker J. Gris P., Coffernils M., Kahn R. Serial Blood Lactate Levels Can Predict the Development of Multiple Organ Failure Following Septic Shock. *Am J Surg.* 1996;**171:221-226.**
- 13.-** Guillermo G., Comignani L. Central Venous to Mixed Venous Blood Oxygen and Lactate Gradients are Associated With Outcome in Critically ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008; **34:1662–1668.**

14.- Bryant N., Rivers P., Knoblich P. Early Lactate Clearance is Associated With Improved Outcome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med (SCCM)* 2004; 32: 1637-1642.

15.- Porras-García W., Ige-Afuso M., Ormea-Villavicencio A. Depuración de Lactato como Indicador Pronóstico de Mortalidad en Pacientes con Sepsis Severa y Choque Séptico. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2007; 20:132-138.

ANEXOS

ANEXO 1.- APACHE II SCORE.

1. Sistema de puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)

4	3	2	1	0	Puntuación	1	2	3	4
> 41,0	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	Temperatura central (°C)	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	< 29,9
> 160	130-159	110-129		70-109	Presión arterial media (mm Hg)		50-69		< 49
> 180	140-179	110-139		70-109	Ritmo cardiaco (latidos/min)		55-69	40-54	< 39
> 50	35-49		25-34	12-24	Frecuencia respiratoria (con o sin VM)	10-11	6-9		< 5
> 500	350-499	200-349		< 200 > 70	Oxigenación* (mm Hg): si $FiO_2 > 0,5$ considerar A-aDO ₂ , y si $FiO_2 < 0,5$, la PaO ₂ A-aDO ₂ PaO ₂	61-70		55-60	< 55
> 7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49	pH arterial		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
> 180	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio (mMol/L)		120-129	111-119	< 110
> 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	Potasio (mMol/L)	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4	Creatinina ** (mg/100 ml)		< 0,6		
> 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9	Hematocrito (%)		20-29,9		< 20
> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9	Leucocitos (x10 ⁹ /L)		1-2,9		< 1

* Si la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) es $> 0,5$, se asignan puntos al gradiente alveolo-arterial (A-aDO₂).

Si la fracción inspirada de oxígeno es $< 0,5$, se asignarán puntos a la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂).

** La creatinina tendrá doble puntuación en presencia de fracaso renal agudo.

- **Glasgow Coma Escala:**

El GCS del paciente se restará de 15, y el valor de la diferencia 15-GCS se consignará como puntos.

- **Edad:**

Años Puntos

< 44 = 0

45-54 = 2

55-64 = 3

65-74 = 5

≥ 75 = 6

- **Estado de salud crónico:**

- Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorio de cirugía urgente: 5 puntos.
- Para postoperatorio de cirugía electiva: 2 puntos.

ANEXO 2.- SOFA SCORE.

II. 1. SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESMENT (SOFA) SCORE

Puntuación SOFA	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte respiratorio	≤ 100 con soporte respiratorio
Coagulación: plaquetas x 1.000	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepático: bilirrubina mg/dl (μmol/L)	< 1,2 (< 20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	≥ 12 (≥ 205)
Cardiovascular	No hipotensión	TAm < 70 mm Hg	*Dopa ≤ 5 Dobuta (cualquier dosis)	*Dopa > 5 o A ≤ 0,1 o NA ≤ 0,1	*Dopa > 15 o A > 0,1 o NA > 0,1
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6 - 9	< 6
Renal: creatinina mg/dl (μmol/L) o diuresis/24h	< 1,2 (< 110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) ó < 500 ml/día	≥ 5,0 (> 440) ó < 200 ml/día
SOFA total (Σ 6 ítems)					

*Inotrópicos administrados durante al menos una hora. PAM: presión arterial media. A: adrenalina. NA: noradrenalina

ANEXO 3.-

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____
 EDAD: _____ SEXO: _____ REGISTRO: _____
 FECHA DE INGRESO UCI: _____ TIEMPO DE ESTANCIA: _____
 DIAGNOSTICO DE INGRESO: _____
 SISTEMA DE ORIGEN: _____ DIAS PREVIOS AL INGRESO UCI: _____
 TIEMPO DE ESTANCIA EN EL SERVICIO: _____
 CONDICION DE EGRESO: VIVO () DEFUNCION ()
 APACHE II A LAS 24 HRS _____ . MORTALIDAD POR APACHE II: _____

DE INGRESO	
SOFA SCORE	
ITEMS	PUNTOS
Respiratorio	
Coagulación	
Hepatico	
Cardiovascular	
Neurologico	
Renal	

DE 24 HRS.	
SOFA SCORE SCALE	
ITEMS	PUNTOS
Respiratorio	
Coagulación	
Hepático	
Cardiovascular	
Neurológico	
Renal	

ACLARAMIENTO DE LACTATO	
Lactato Inicial (Lc 1)	
Lactato 2 Valor (Lc 2)	
Aclaramiento (Ac Lc)	
Líquidos (Litros) entre Lc1-Lc2	

VARIABLES	VALOR
Días Aminas	
Días Sedación	
Días Ventilación	

PRESENCIA DE LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES:

USO DE HEMODIALISIS (SI) (NO)

CANCER (SI) (NO)

DIABETES (SI) (NO)

HIPERTENSION (SI) (NO)

OBESIDAD (SI) (NO)

CARDIACOS (SI) (NO)

TIROIDES (SI) (NO)

REUMATOLOGICO (SI) (NO)

CIRROSIS (SI) (NO) / INMUNOCOMPROMISO (SI) (NO)

IRC (SI) (NO) / PANCREATITIS (SI) (NO)