

Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico

Lactate clearance as a prognosis indicator of mortality in patients with severe sepsis and septic shock

Willy Porras-García¹, Manuel Ige-Afuso², Antonio Ormea-Villavicencio²

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar la utilidad clínica de la depuración de lactato a las 12 horas como indicador de mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico. **MÉTODOS.** Se diseñó un estudio prospectivo observacional en las unidades de cuidados críticos (UCI's) del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima, durante un periodo de 2 años. Se tomó una cohorte de casos por conveniencia de pacientes con diagnóstico de sepsis severa y shock séptico. Los pacientes admitidos recibieron cateterización venosa central, de línea arterial y de arteria pulmonar; uso de drogas vasoactivas, intubación y ventilación mecánica cuando lo requirieron. Al ingreso de cada paciente se registraron: datos de filiación, signos vitales, terapia instalada, análisis de laboratorio, APACHE II y SOFA. Se tomó una muestra de lactato arterial al ingreso, a las 6, 12 y 24 horas. Se realizó un seguimiento de mortalidad en los pacientes hospitalizados y los pacientes dados de alta eran seguidos por teléfono. **RESULTADOS.** 46 pacientes ingresaron al estudio con un promedio de edad 61.26 ± 20.86 años. El score APACHE II fue $22,3 \pm 8,1$; SOFA: $9,9 \pm 3,8$ y lactato de ingreso: $4,9 \pm 2,5$ mmol/L. La mortalidad en UCI y la hospitalaria fueron de 37% y 52,2%, respectivamente. La depuración de lactato a las 12 horas entre los sobrevivientes y no sobrevivientes durante la hospitalización fueron de $47,4 \pm 18,7$ vs. $21,8 \pm 40,3\%$, respectivamente ($p=0.009$). En el análisis multivariado no se observó esta asociación en un valor estadístico significativo. El grupo de alta depuración de lactato ($>10\%$) tuvo un 54,1% de menor mortalidad hospitalaria comparado con el grupo de baja depuración de lactato ($<10\%$, $p=0.028$). En el seguimiento de supervivencia a 100 días se halló mayor supervivencia para el grupo de alta depuración de lactato ($p=0.001$). Finalmente, también se halló que el grupo que incrementó el lactato a las 12 horas tuvo una mortalidad del 100%; y, el grupo que depuró más del 50% de lactato a las 12 horas tuvo una mortalidad de 28,5%. **CONCLUSIONES.** La depuración de lactato es un indicador pronóstico de mortalidad en sepsis severa y shock séptico en el análisis univariado, pero no se pudo demostrar la afirmación en el análisis multivariado. Los pacientes con alta depuración de lactato a las 12 horas de ingreso tienen mayor supervivencia que los de baja depuración.

PALABRAS CLAVES: Lactato, depuración, sepsis, choque, hipoxia, pronóstico, mortalidad.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine if lactate clearance at twelve hours is an indicator of mortality in patients with sepsis severe and septic shock. **METHODS:** A prospective observational study was carried out in the Intensive Care Units (ICU) of the Arzobispo Loayza Hospital, Lima over a two year period. It included a cohort of patients by convenience with the diagnosis of sepsis severe and septic shock. They received catheterization central venous, arterial catheterization, pulmonary artery catheterization, vasoactives drugs, intubation and mechanical ventilation when were required. Vital signs, therapy installed, laboratory values, APACHE II and SOFA scores were obtained. Arterial lactate was obtained at admission and 6, 12 and 24 hours. The follow up was direct during hospitalization and by phone after dis-

charge. **RESULTS.** Forty six patients were enrolled with mean age of $61,26 \pm 20,86$ yr-old. Baseline APACHE II score was $22,3 \pm 8,1$; SOFA: $9,9 \pm 3,8$; at admission lactate: $4,9 \pm 2,5$ mmol/L. The UCI and in-hospital mortality were 37,0% y 52,2% respectively. Survivors compared with non-survivors had a lactate clearance of $47,4 \pm 18,7$ vs $21,8 \pm 40,3\%$ respectively ($p:0,009$); Multivariate logistic regression analysis does not confirm this result. Patients with high lactate clearance ($>10\%$) had 54,1% less mortality than patients with low lactate clearance ($<10\%$, $p = 0,028$). In the 100-day follow up, there were more survivors in the group with high lactate clearance, $p = 0,001$. Finally, patients that increased the serum level lactate at 12-hr had a 100%; and, patients with lactate clearance higher than 50% had a 28,5% mortality. **CONCLUSIONS.** Lactate clearance is an indicator of mortality in severe sepsis and septic shock in the univariate analysis, but multivariate logistic analysis could not demonstrate this affirmation. Patients with high lactate clearance at 12-hr had higher survival than patients with low lactate clearance.

KEY WORDS: lactate, clearance, sepsis, shock, hypoxia, prognosis, mortality.

1. Médico residente de Medicina Intensiva, Departamento de Medicina del Hospital Loayza de Lima (HNAL); Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

2. Médico intensivista, Departamento de Medicina del HNAL; Facultad de Medicina Alberto Hurtado de la UPCH.

INTRODUCCIÓN

La sepsis severa y el choque séptico son complicaciones severas de la sepsis. En años recientes, investigaciones exitosas han mostrado un mejor entendimiento de su fisiopatología, tratamiento, así como el pronóstico del paciente con sepsis severa o shock séptico⁽¹⁾; sin embargo, el periodo de ventana para la intervención es corto y el tratamiento debe instalarse lo más pronto posible para controlar el origen de la infección y restaurar la homeostasis hemodinámica.

El choque séptico es una forma de choque distributivo caracterizada por una inapropiada vasodilatación periférica no compensada a pesar de un gasto cardíaco preservado o incrementado⁽²⁾, por lo que el paciente presenta hipoperfusión orgánica con disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos^(3,4) llegando a una disfunción celular, alteración del metabolismo celular por hipoxia y efectos tóxicos de radicales libres o por efectos de mediadores inflamatorios⁽⁵⁾.

Varios estudios han demostrado que la falta de entrega de oxígeno a los tejidos ha llevado a un incremento de las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis.^(6,7) Esta hiperlactacidemia se debe a un metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato conocido como glucólisis; el piruvato no es metabolizado a CO₂ y ATP por ausencia del oxígeno, lo cual condiciona una reducción del piruvato a lactato causando una hiperlactacidemia hipóxica, con una relación lactato/piruvato > 10⁽⁸⁾. Sin embargo, la elevación del lactato en el paciente con sepsis severa o choque séptico no solo es debido a la hipoperfusión global, sino secundaria a alteraciones metabólicas en la célula propios de la sepsis^(9,10) tales como: glucólisis acelerada con producción de piruvato y lactato⁽¹¹⁾ debido al aumento de la actividad de la bomba Na/K ATP-asa del músculo esquelético^(12,13) y consumo de ATP en pacientes con sepsis⁽¹⁴⁾; inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa⁽¹⁵⁾; disminución de la depuración de lactato por el hígado^(16,17), e incremento de la producción de lactato por células inflamatorias como los leucocitos⁽¹⁸⁾. La relación de concentración de lactato arterial y supervivencia en sepsis ha sido demostrada en animales⁽¹⁹⁾ y existen estudios con relación a pronóstico de pacientes con sepsis y lactato sanguíneo estableciendo una relación de pronóstico entre hiperlactacidemia con sepsis severa y choque séptico^(20,21), encontrándose que la elevación del lactato persistente > 24 horas está asociado con el desarrollo de falla orgánica múltiple⁽²²⁾ y una mortalidad tan alta como 89%⁽²³⁾. Otros indicadores pronósticos como exceso de base Standard, APACHE II y SOFA, han sido evaluados con diferentes grados de sensibilidad y especificidad^(24,25) y otros, como el pH gástrico intramucoso que carece de correlación estadísticamente significativa.⁽²⁶⁾

Concentraciones de lactato sérico elevado se encuentran en comorbilidades⁽⁷⁾ como: cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, cáncer, convulsiones, cólera, pancreatitis aguda y uso de fármacos (biguanidas, isoniazida, nitroprusiato, etanol, salicilatos, lactulosa, etc.) por lo que dichas condiciones pueden alterar la interpretación del valor pronóstico de la hiperlactacidemia en pacientes con sepsis severa y choque séptico^(27,28). Lactato y citoquinas son liberadas principalmente de los órganos más severamente afectados^(29,30) y el lactato arterial representa el promedio de la sumatoria aritmética de los órganos comprometidos en sepsis severa y choque séptico, incluyendo el de origen pulmonar⁽³¹⁾, y es una representación mejor de la concentración de lactato sanguíneo que el de una muestra venosa. La sensibilidad y especificidad de elevaciones de concentraciones de lactato como indicador de mortalidad en el choque séptico ha sido debatida. Algunos estudios muestran correlación pronóstica de hiperlactacidemia y choque séptico⁽²⁰⁻²³⁾ o acidosis láctica como predictor de mortalidad en sepsis severa.⁽³²⁾ De otro lado, algunos estudios no evidencian dicha correlación^(13,18,27) y no encuentran disminución de los niveles de lactato al mejorar la oxigenación tisular en sepsis posterior a la transfusión de glóbulos rojos⁽³³⁾. Sin embargo, la depuración de lactato (porcentaje de disminución de lactato en el tiempo) puede ser de mejor valor pronóstico de falla orgánica y mortalidad como se evidenció en un estudio previo donde pacientes con alta depuración de lactato dentro de las seis horas del diagnóstico e iniciado el tratamiento tuvieron una menor tasa de mortalidad comparado con pacientes con baja depuración de lactato.⁽³⁵⁾

Pacientes tratados con terapia dirigida a una meta temprana, en los estadios más próximos de presentación de enfermedad han mostrado una significativa disminución de la mortalidad en sepsis severa y choque séptico^(34,36) asociado a alta depuración de lactato a las seis horas de admisión⁽³⁵⁾. La medición del lactato arterial es un examen de rutina, barato y disponible en las unidades de cuidados intensivos de nuestro país, y la depuración de lactato (porcentaje de disminución del lactato en el tiempo) pudiera ser un indicador pronóstico de mortalidad en sepsis severa y choque séptico, obteniéndose en forma más rápido, práctico y económico que los tradicionales indicadores de mortalidad de APACHE II y SOFA, ayudando al intensivista a la toma de decisiones más precoz con el objetivo de disminuir costos hospitalarios y mortalidad en UCI. Estudios de mortalidad y APACHE II fueron realizados en nuestra unidad con adecuada correlación estadística; sin embargo, estudios de depuración de lactato y mortalidad no han sido realizados en nuestro hospital ni se cuenta con estudios previos en nuestro medio por lo que se decidió examinar la utilidad clínica de la depuración de lactato tan temprano como a las 6, 12 y 24 horas como indicador de mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo fue un estudio prospectivo observacional de una cohorte de casos de pacientes adultos tomados en un periodo de dos años y admitidos a la Unidad de Cuidados Intermedios y la Unidad de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima.

Criterios de Inclusión y exclusión

Desde marzo del 2005 a febrero del 2007, se incluyó a los pacientes adultos admitidos en la UCI que reunieron los criterios diagnósticos vigentes de sepsis severa y choque séptico.

Sepsis severa. Se estableció por:

- La presencia de dos o más de los siguientes criterios de SIRS: 1) temperatura central superior a 38,5 °C o inferior a 35 °C; 2) frecuencia cardiaca superior a 90 latidos/min; 3) frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/min o PaCO₂ inferior a 32 mm Hg o necesidad de ventilación mecánica; y, 4) recuento leucocitario con más de 12 x 10⁹/L o menos de 4 x 10⁹/L, o fórmula con más del 10% de formas jóvenes.
- Cuadro debido a una infección documentada (Gram o cultivo positivos de sangre, esputo, orina, fluidos corporales normalmente estéril para microorganismos patógenos o identificación de un foco infeccioso por inspección visual, como secreción purulenta por herida).
- Signos de hipoperfusión orgánica o disfunción de órgano: acidosis láctica (superior a 2,5 mmol/L), oliguria (inferior a 0,5mL/kg/h), alteraciones mentales agudas (agitación, confusión, obnubilación), llenado capilar > 3 segundos.^(3,4)

Choque séptico. Los criterios de sepsis severa asociado a PAM < 60 mmHg después de infusión de suero salino de 40-60 mL/kg o la necesidad de uso de dopamina > 5 mg/kg/min, norepinefrina o adrenalina < 0,25 mg/kg/min, para mantener una PAM > 60 mmHg.^(3,4)

En los criterios de exclusión se consideró: infarto de miocardio, edema pulmonar, shock hemorrágico, trauma, convulsiones, cetoacidosis diabética, pancreatitis aguda, estado post RCP inmediato, cirrosis hepática o hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer, inmunosuprimidos, enfermedad por VIH y a los que utilizaban los siguientes fármacos: biguanidas, isoniazida, nitroprusiato, etanol, salicilatos, lactulosa y corticoterapia crónica.

Tamaño de la muestra. Durante el año 2004, en el Hospital Loayza hubo 26 996 pacientes hospitalizados y 831 pacientes tuvieron diagnóstico de choque séptico (3%), y considerando el coeficiente de confiabilidad al 95% (Z = 1,96) y asumiendo un error absoluto máximo de 0,05, el tamaño muestral resultó de 45 pacientes. Ingresaron al estudio 48 pacientes, de los cuales 46 fueron considerados para el análisis final.

Colección de datos

A los pacientes se les abrió una ficha en la cual se incluyó: filiación historia, diagnóstico, signos vitales, lactato arterial y análisis de laboratorio; además, se tomaron variables requeridos para calcular el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) al ingreso y el *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA).

La medición del lactato sanguíneo se hizo de muestra arterial tomada a la admisión de la unidad de cuidados críticos, a las 6, 12 y 24 horas de iniciada la terapia instalada. Todas las muestras de lactato fueron procesadas en el laboratorio de UCI en un analizador NOVA, modelo Stat Profile Ultra M, serie PN20193- OM2B00040, el cual cuenta con control de calidad diario y precisión de casi el 100%. Las otras pruebas de laboratorio del protocolo fueron uniformes y realizadas en el Laboratorio Central del Hospital.

El investigador del estudio no modificó la conducta, procedimiento o terapéutica que realizó el médico tratante en la UCI.

Definición de depuración de lactato

Fue definido como el porcentaje de disminución de lactato en el tiempo y se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Lactato al ingreso} - \text{lactato a las 12 horas}}{\text{Lactato al ingreso}} \times 100$$

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en el programa SPSS 14.0. Se realizó una comparación univariada de mortalidad hospitalaria (sobrevivientes y no sobrevivientes) para los cuales se utilizaron test de t-student para variables continuas y test de chi cuadrado para variables categóricas; posteriormente, se realizó un análisis multivariado de las variables con significancia estadística. Además, se realizó la curva ROC y diferentes cortes de depuración de lactato de 0, 10, 20, 30, 40 y 50% hallando su sensibilidad y especificidad de predecir mortalidad, y se tomó estos puntos de corte según estudios previos⁽³⁵⁾. La estimación de Kaplan-Meier fue usada para obtener una curva de supervivencia a los 100 días para depuración de lactato arriba y debajo del corte realizado.

RESULTADOS

Un total de 48 pacientes fueron ingresados en el estudio en un periodo de 2 años, de los cuales dos pacientes fueron perdidos en el seguimiento, obteniendo una muestra de 46 pacientes para el análisis, 33 mujeres y 13 varones con un promedio de edad 61,26 ± 20,86 años. El rango de tiempo de estancia en UCI fue de 1 a 28 días, el cual correspondió al 42% de la estancia hospitalaria (rango de 1 a 80 días). Los diagnósticos principales de ingreso fueron peritonitis y neumonía; y 82,6% presentó shock séptico. El volumen de fluido a

Tabla 1. Características básicas y terapia instalada en las UCI

| | |
|--|---------------------|
| • Días de observación | 110,15 ± 156,17 |
| • Mortalidad UCI n (%) | 17 (37,0%) |
| • Mortalidad hospitalaria n (%) | 24 (52,2%) |
| • Mortalidad al finalizar el estudio n (%) | 30 (65,2%) |
| • Choque séptico n (%) | 38 (82,6%) |
| • APACHE II | 22,35 ± 8,10 |
| • SOFA | 9,98 ± 3,86 |
| • Diagnóstico | |
| – Peritonitis | 28,26% |
| – Neumonía I | 9,57% |
| – Colecistitis | 15,22% |
| – Empiema | 13,04% |
| – Absceso abdominal | 10,87% |
| – Urosepsis | 6,52% |
| – Otros | 6,52% |
| • Terapia a las 6 horas | |
| – Fluidos intravenosos (mL) | 2 073,24 ± 1 036,66 |
| – Transfusión sanguínea (%) | 19,6 |
| – Ventilación mecánica (%) | 58,7 |
| – Vasopresores (%) | 67,4 |
| • Terapia a las 24 horas | |
| – Fluidos intravenosos (mL) | 4 475,78 ± 1 545,57 |
| – Transfusión sanguínea (%) | 41,3 |
| – Ventilación mecánica (%) | 71,7 |
| – Vasopresores (%) | 84,8 |
| • Depuración de lactato a 12 horas | 34,11 ± 34,13 |
| • Depuración de lactato a 24 horas | 30,81 ± 51,39 |

las 6 horas fue 2 073 ± 1 036 mL, y el 71,7% de los pacientes necesitó ventilación mecánica a las 24 horas. Los pacientes al ingreso a UCI tuvieron un puntaje de APACHE 3 ± 8,1; SOFA: 9,9 ± 3,8 y lactato: 4,9 ± 2,5 mmol/L. La tasa de mortalidad UCI y hospitalaria fueron 37% y 52,2%, respectivamente (Tabla 1), se realizó seguimiento a los pacientes en un promedio de 110,1 ± 156,1 días (rango de 1 a 483 días). Se comparó la depuración de lactato a las 6,12 y 24 horas entre los sobrevivientes y no sobrevivientes durante la hospitalización obteniendo significancia estadística en los dos últimos con $p = 0,009$ y $p = 0,008$, respectivamente (Tabla 2).

Se realizó una comparación univariada de la edad, categoría de sepsis, Score de APACHE II, SOFA, signos vitales, valor de laboratorio, terapia instalada y depuración de lactato entre los sobrevivientes y no sobrevivientes hospitalarios; se encontró diferencia estadísticamente significativa en las siguientes variables: APACHE II, diuresis a 24 horas, pO_2 , pCO_2 , depuración de lactato a las 12 y 24 horas (todos con $p < 0,05$). En el análisis multivariado no se observó diferencia estadísticamente significativa de las variables mencionadas (Tabla 3). El valor predictivo positivo (VPP) para mortalidad hospitalaria es de 87,5% en un corte de depuración lactato de

Tabla 2. Comparación univariada entre sobrevivientes y no sobrevivientes durante su hospitalización.

| Variables | Sobrevivientes (n = 22) Promedio ± DE | No Sobrevivientes (n = 24) Promedio ± DE | valor de p |
|---------------------------------|---|--|------------|
| • Edad (años) | 58,23 ± 21,43 | 64,04 ± 20,73 | 0,35 |
| • Choque séptico n (%) | 18 (81,8) | 20 (83,3) | 0,89 |
| • APACHE II | 19,09 ± 5,94 | 25,33 ± 8,77 | 0,008* |
| • SOFA | 9,45 ± 3,64 | 10,46 ± 4,07 | 0,38 |
| • Laboratorio | | | |
| • Leucocitos (mm ³) | 17 568,18 ± 11 502,77 | 15 250,42 ± 10 643,8 | 0,48 |
| • Déficit de bases (mmol/L) | - 1,72 ± 6,10 | 4,5 ± 5,81 | 0,12 |
| • pH | 7,42 ± 0,07 | 7,40 ± 0,08 | 0,44 |
| • Lactato de ingreso (mmol/L) | 4,26 ± 1,55 | 5,57 ± 3,13 | 0,07 |
| • PCO ₂ (mmHg) | 31,97 ± 5,92 | 7,92 ± 27,92 | 0,02* |
| • PO ₂ (mmHg) | 131,66 ± 101,08 | 86,07 ± 34,18 | 0,046* |
| • Terapia a las 6 horas | | | |
| – Fluido (mL) | 2 075,95 ± 1 146,37 | 2 070,73 ± 950,10 | 0,98 |
| – Transfusión sanguínea (%) | 18,2 | 20,8 | 0,82 |
| – Ventilación mecánica (%) | 63,6 | 54,2 | 0,51 |
| – Vasopresores (%) | 63,6 | 70,8 | 0,60 |
| • Terapia a las 24 horas | | | |
| – Fluido (mL) | 4 116 77 ± 1 419 35 | 4 804,88 ± 1611,84 | 0,13 |
| – Transfusión sanguínea (%) | 27,3 | 54,2 | 0,06 |
| – Ventilación Mecánica (%) | 77,3 | 66,7 | 0,42 |
| – Vasopresores (%) | 86,4 | 83,3 | 0,77 |
| • Depuración de lactato | | | |
| – a las 6 h (%) | 37,07 ± 23,57 | 21,60 ± 33,24 | 0,07 |
| – a las 12 h (%) | 47,48 ± 18,71 | 21,85 ± 40,39 | 0,009* |
| – a las 24 horas (%) | 51,32 ± 27,9 | 12,02 ± 64,06 | 0,008* |

* Estadísticamente significativo, $p < 0,05$

< 10% a 12 horas del ingreso, con una especificidad de 95,5%. Asimismo, de los 5 pacientes que elevaron su lactato (depuración de lactato < 0%) fallecieron los 5, teniendo una mortalidad del 100% este grupo de pacientes (Tabla 4). Se reali-

Tabla 3. Regresión logística multivariada usando variables univariadas estadísticamente significativas asociadas a mortalidad hospitalaria.

| Variable | Valor de p | RR (IC al 95%) |
|------------------------------------|------------|------------------|
| • APACHE II | 0,09 | 0,90 (0,80-1,02) |
| • Diuresis | 0,20 | 1,00 (1,00-1,00) |
| • pO_2 | 0,08 | 0,98 (0,97-1,00) |
| • pCO_2 | 0,73 | 1,02 (0,88-1,19) |
| • Depuración de lactato a 12 horas | 0,52 | 1,01 (0,97-1,06) |
| • Depuración de lactato a 24 horas | 0,12 | 1,02 (0,99-1,06) |

($p < 0,05$): estadísticamente significativo. RR: riesgo relativo. IC. 95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 4. Valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad de mortalidad hospitalaria para diferentes puntos de corte de depuración de lactato a las 12 horas

| Punto de corte (%) | VPP | VPN | Sensibilidad | Especificidad |
|------------------------------|-------|------|--------------|---------------|
| • Depuración de lactato < 0 | 100* | 53,6 | 29,8 | 100,0* |
| • Depuración de lactato < 10 | 87,5* | 55,2 | 29,2 | 95,5* |
| • Depuración de lactato < 20 | 72,7 | 54,2 | 33,3 | 86,4* |
| • Depuración de lactato < 30 | 73,3 | 60,0 | 47,8 | 81,8 |
| • Depuración de lactato < 40 | 69,5 | 65,2 | 66,7 | 68,2 |
| • Depuración de lactato < 50 | 62,5 | 71,4 | 83,3 | 45,5 |

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo;

* Valores con significancia de > 85% de predecir un evento.

zó la curva ROC para determinar el punto de corte de depuración de lactato con mayor especificidad y sensibilidad para predecir mortalidad, no encontrándose una curva ROC adecuada y estadísticamente significativa; se tomó un corte arbitrario de depuración de lactato mayor y menor de 10% para predecir la mortalidad hospitalaria después de 12 horas de la intervención debido a estudios previos realizados⁽³⁵⁾. Los pacientes fueron categorizados en un grupo de depuración

Tabla 5. Características basales, terapia en grupos de depuración de lactato mayor y menor del 10%.

| Variables | Depuración de lactato | | Valor de p |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| | <10% (n = 8)** | > 10% (n = 38)** | |
| • Edad (años) | 62,13 ± 23,48 | 61,08 ± 20,61 | 0,899 |
| • Signos vitales | | | |
| – PA sistólica (mmHg) | 81,88 ± 32,16 | 92,16 ± 29,98 | 0,388 |
| – PA diastólica (mmHg) | 43,75 ± 23,36 | 54,21 ± 18,07 | 0,164 |
| – PA media (mmHg) | 56,61 ± 25,84 | 66,81 ± 20,46 | 0,227 |
| – Presión venosa central | 17,21 ± 6,76 | 13,00 ± 5,80 | 0,076 |
| • Valores de laboratorio | | | |
| – Leucocitos | 17 901,25 ± 9 018,92 | 16 034,21 ± 11 453,20 | 0,668 |
| – pO ₂ | 106,88 ± 29,98 | 110,48 ± 86,53 | 0,908 |
| – pCO ₂ | 30,44 ± 6,55 | 29,73 ± 6,20 | 0,774 |
| – pH | 7,34 ± 0,10 | 7,43 ± 0,07 | 0,004* |
| – Creatinina | 1,65 ± 0,77 | 1,55 ± 1,18 | 0,824 |
| – Déficit de bases | 6,29 ± 7,40 | 2,57 ± 5,62 | 0,116 |
| – Lactato al ingreso | 5,61 ± 2,28 | 4,81 ± 2,63 | 0,425 |
| – Diuresis 24 h | 848,75 ± 541,04 | 1 806,84 ± 923,72 | 0,007* |
| • Terapia | | | |
| – Fluido a las 6 h (mL) | 2 212,50 ± 682,41 | 2 043,92 ± 1 101,75 | 0,681 |
| – Fluido a las 24 h (mL) | 4 811,25 ± 1 640,77 | 4 405,16 ± 1 538,35 | 0,506 |
| • APACHE II al ingreso | 27,25 ± 9,77 | 21,32 ± 7,46 | 0,059 |
| • Mortalidad UCI | 75,0% | 28,9% | 0,014* |
| • Mortalidad hospitalaria | 97,5% | 44,7% | 0,028* |

* Estadísticamente significativo, p < 0,05 ** Promedio ± DE

Tabla 6. Mortalidad con depuración de lactato a 12 horas en cuatro categorías

| Punto de corte (%) | Muertos | Vivos |
|--------------------|---------|-------|
| • < 0 | 100 | 0 |
| • 1-25 | 50 | 50 |
| • 26-50 | 57,8 | 42,1 |
| • > 51 | 28,5 | 71,4 |

p = 0,001

bajo (<10%) y grupo de depuración alta (≥ 10%) (Tabla 5). Ambos grupos tuvieron similares características como edad, signos vitales, valores de laboratorio, sin embargo el grupo de alta depuración tuvo un pH mayor comparado con el de baja depuración (p = 0,004). El grupo de alta depuración tuvo una diuresis mayor a las 24 horas que el grupo de baja depuración (p < 0,05), el análisis de APACHE II al ingreso, no tuvo diferencia significativa en ambos grupos de depuración. El grupo de alta depuración tuvo un 61,4% de menor mortalidad UCI y 54,1% de menor mortalidad hospitalaria comparado con el grupo de baja depuración, con (p = 0,014 y p = 0,028, respectivamente) (Tabla 5). En el grupo de alta depuración se administro menor cantidad de fluidos a las 6 y 24 horas en comparación con el de baja depuración sin diferencia estadísticamente significativa (p = 0,68 y p = 0,50, respectivamente).

El seguimiento de supervivencia muestra a los 100 días un curva de Kaplan Meier con mayor mortalidad para el grupo de depuración de lactato <10% con un valor estadísticamente significativo. Finalmente, al dividir en 4 grupos de depuración, se muestra que el grupo que incrementó el lactato a las 12 horas tuvo una mortalidad del 100%, mientras que el grupo que depuró más del 50% de lactato a las 12 horas tuvo una mortalidad de 28,5% (Figura 1).

DISCUSIÓN

La sepsis severa y choque séptico son condiciones fisiopatológicas de alteración del funcionamiento celular por hipoperfusión celular, o por una reacción inflamatoria sistémica que conllevan a un mal funcionamiento de la maquinaria mitocondrial y enzimas citoplasmática condicionando la elevación del lactato sérico^(37,38); mejorar la hipoperfusión celular o disminuir las lesiones celular y enzimáticas contribuyen a la no progresión hacia la falla orgánica múltiple, y al mismo tiempo disminuir la producción de lactato y aumentar su depuración sanguínea. En nuestro estudio de cohorte de pacientes con sepsis severa y shock séptico mostramos una mortalidad UCI de 34,9% y hospitalaria de

52,3%, con APACHE II al ingreso de 22,3 son semejantes a los reportados en el estudio de Rivers y Bryant^(34,35). Al analizar la depuración de lactato como un signo de perfusión de los tejidos en el tratamiento de los pacientes con sepsis severa o shock séptico y partiendo de la premisa que la depuración baja de lactato es un sinónimo de hipoxia celular y mal funcionamiento celular y enzimático, entonces una falta de depuración de lactato nos indicaría un mal pronóstico y una elevada mortalidad, es así que podemos asumir que la concentración de lactato representa un marcador útil de hipoxia tisular y severidad de enfermedad, independientemente de la presión sanguínea^(39,40). Si examinamos al lactato de ingreso entre el grupo de pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes durante su hospitalización podemos ver una mayor concentración de lactato en el grupo de no sobrevivientes, sin embargo esto no es estadísticamente significativa, a diferencia de la depuración de lactato medido a las 12 y 24 horas, que predicen mortalidad. La interpretación de un solo valor de lactato o medición de depuración de lactato a las 6 horas tiene muchas limitaciones. Primero, por que la medición de lactato de ingreso refleja una concentración de la resultante entre la producción y eliminación, y no de un manejo terapéutico establecido, además de no saber si habrá una respuesta del paciente al tratamiento instalado. Segundo, que el paciente con compromiso hepático pudiera tener mayor concentración de lactato que otro paciente con el mismo grado de injuria sistémica. Bryant et al encontraron diferencias estadísticamente significativa de mortalidad en depuración de lactato a las 6 horas, obteniendo variables de ingreso que se asocian con menor mortalidad, como mejor valor de albúmina, mayor cantidad de plaquetas, menor bilirrubina total y tiempo de protrombina menos prolongado, todos estadísticamente significativos; sin embargo, no encontramos asociación de mortalidad con el APACHE II⁽³⁵⁾; en nuestro estudio sí encontramos diferencia estadísticamente significativa de mortalidad y depuración de lactato a las 12 horas, así como con la calificación de APACHE II, que es un indicador de pronóstico validado en las unidades de cuidados críticos, las variables de ingreso de albúmina, plaquetas, bilirrubina total y tiempo de protrombina no se asociaron estadísticamente con mortalidad en nuestro estudio; sin embargo, nosotros hallamos asociación estadísticamente significativa con las variables de ingreso de pO₂, pCO₂. Estas variables encontradas por Bryant y nosotros son valores de laboratorio tomados en un corte de tiempo y no en una evolución como lo expresa la depuración de lactato, por lo que no reflejan la terapia instalada y respuesta del paciente que determinan la mortalidad. Bakker et al, definieron 'Lactime' como tiempo durante el cual el lactato se encuentra mayor de 2 mmol/L y observaron que esta duración de acidosis láctica fue predictiva de falla orgánica y de super-

vivencia⁽⁴¹⁾; asimismo, nosotros observamos que la depuración de lactato a las 24 horas tiene mayor asociación estadísticamente significativa que la encontrada a las 12 horas ($p = 0,008$ y $p = 0,009$, respectivamente), mostrando que el tiempo sostenido de depuración de lactato predice mejor la mortalidad.

En nuestra unidad de cuidados críticos utilizamos el APACHE II y SOFA como valor pronóstico de mortalidad en nuestros pacientes. Sin embargo, la depuración de lactato no fue evaluada para sepsis severa y shock séptico en la unidad y en ninguna UCI de nuestro país. Los resultados obtenidos muestran igual valor predictivo de mortalidad para APACHE II, y depuración de lactato a 12 y 24 horas; sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para el Score de SOFA. Durante la resucitación, una depuración de lactato menor del 10% a las 12 horas tiene un valor predictivo positivo de mortalidad hospitalaria de 87,5%, y en el seguimiento de mortalidad con la curva de Kaplan Meier en un tiempo de observación a 100 días se mantiene la alta mortalidad en este grupo de pacientes. Nuestros resultados también sugieren que una alta depuración de lactato se asocia con una tasa de mortalidad disminuida, es así que los pacientes con depuración de lactato mayor al 10% tuvieron un mortalidad hospitalaria de 44,7% en comparación a los de depuración menor del 10% con una mortalidad hospitalaria de 97,5%, siendo ($p = 0,028$); y si observamos al grupo de pacientes que depuraron el lactato en más del 50% a las 12 horas del ingreso, la mortalidad hospitalaria disminuye al 28,5%. La adición de la depuración de lactato en medir las reservas fisiológicas del paciente, funcionamiento a nivel celular, e indicador de pronóstico tendría futuras implicaciones en el entendimiento de la progresión de sepsis, falla orgánica múltiple y muerte en las unidades de cuidados críticos.

Este estudio, a pesar de contar con un tamaño de muestra mayor que del protocolo establecido para la prevalencia de shock séptico en nuestro hospital, considera que el número de pacientes es bajo para tener mayores resultados significativos en el análisis multivariado y en la curva ROC que determina el punto de corte de depuración; esto puede deberse a la rigidez de los criterios de inclusión-exclusión y la necesidad de que todos los pacientes debían contar con cultivo positivo o confirmación de pus bajo visualización. Otra condición que no se evaluó fue la terapéutica administrada a cada paciente como, por ejemplo, antibióticos, resistencia antibiótica, utilización de corticoides, dosis y tiempo de administración, uso de proteína C reactiva, o indicaciones precisas cuando se iniciaba la hemodiálisis; por lo que los datos obtenidos deberían ser tomados con precaución en otras UCI. A las metas finales de resucitación tradicional como signos vitales debiera incorporarse el valor de la depuración de lactato

a fin de una mejor valoración de la respuesta a la terapia administrada y determinar el pronóstico de mortalidad de nuestros pacientes con sepsis severa y shock séptico, y dirigir el soporte terapéutico a una meta adecuada y evitar la progresión a falla orgánica múltiple y muerte.

En conclusión, la depuración de lactato es un indicador pronóstico de mortalidad en sepsis severa y shock séptico en el análisis univariado; observándose que una depuración de lactato menor del 10% a las 12 horas de ingreso se relaciona con mortalidad hospitalaria alta. Esta afirmación no se pudo demostrar en el análisis multivariado,

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal de las Unidades de Cuidados Críticos del Hospital Arzobispo Loayza, principalmente al jefe del servicio, Dr. César Torres, y al analista Henry Freyre, por su apoyo en el estudio estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moomey CB Jr, Melton SM, Croce MA, et al. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma. *Crit Care Med* 1999;27:154-161.
- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-242.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- Septic shock, Djillali Annane, Eric Bellissant, Jean-Marc Cavillon; *Lancet* 2005; January 1, 365:63-78
- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15 Editions. New York: McGraw-Hill; 2001, pp 214-222.
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 1997; 25:926-936.
- Steffes CP, Dahn MS, Lange MP: Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis syndrome. *Arch Surg* 1994;129:46-52.
- Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, Bioquímica de Harper 15a ed. Mexico DF: Manual Moderno; 2001. pp 223-228.
- Bredle D, Samsel R, Schumacker P. Critical O₂ delivery to skeletal muscle at high and low PO₂ in endotoxemic dogs. *J Appl Physiol* 1989;66:2553-58.
- Rackow E, Astiz ME, Weil MH: Increases in oxygen extraction during rapidly fatal septic shock in rats. *J Lab Clin Med* 1987; 109:660-664.
- Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97-102.
- McCarter FD, Nierman SR, James JH, Wang L. Role of skeletal muscle Na⁺-K⁺ ATPase activity in increased lactate production in sub-acute sepsis. *Life Sci*. 2002; 70(16):1875-88.
- James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;354(9177):505-8.
- James JH, Fang CH, Schrantz SJ, Hasselgren PO, Paul RJ, Fischer JE. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest*. 1996;98(10):2388-97.
- Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996;6(2):89-94.
- Clemens MG, Chaudry IH, McDermott PH, Baue AE. Regulation of glucose production from lactate in experimental sepsis. *Am J Physiol* 1983;244(6):R794-800.
- Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chiolerio RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33(10):2420-2.
- Haji-Michael PG, Ladriere L, Sener A, Vincent JL, Malaisse WJ. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism* 1999; 48(6):779-85.
- Corley KT, Donaldson LL, Furr MO. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Vet J* 2005;37(1):53-9.
- Friedman G, Berlot G, Kahn RJ: Combined measurements of blood lactate levels and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184-1193.
- Vincent JL, Dufaye P, Berre J. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-451.
- Levy, Bruno MD; Sadoune, Laure-Odile MD. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28(1):114-119.
- Broder G, Weil MH. Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964; 143:1457-1459.
- Park M, Azevedo LC, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, da Cruz Neto LM. Evolution of standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? *Crit Care*. 2006;6(1):47-52.
- 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. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Tan I, Scribante J. Gastric intramucosal pH and blood lactate in severe sepsis. *Anaesthesia*. 1997;52(8):726-32.
- Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992; 267:1503-1510
- Fang XL, Fang Q, Luo JJ. Effects of raw rhubarb on plasma D-lactate and procalcitonin expressions in patients with sepsis. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2006; 26(2):128-30.
- Douzinis EE, Tsidiropoulou PD, Pitaridis MT, Andrianakis I, Bobota-Chloraki A, Katsouyanni K, Sfyras D, Malagari K, Roussos C. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(1):53-9.
- De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2001; 29(2):256-61.
- Brown SD, Clark C, Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 1996; 11(1):2-8.
- Sladen RN. Lactate in sepsis and trauma-hindrances or help? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999;34(4):237-8.
- Mazza BF, Machado FR, Mazza DD, Hassmann V. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SIRS/sepsis. *Crit Care* 2005;6(4):311-6.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
- H. Bryant Nguyen, MD, MS; Emanuel. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(8):1637-42.
- Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H, LeRoy B, Rime A, Santre C, Herbecq P. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1993;21(12):1868-75.
- Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Int Care Med* 2001;27:19-31.
- Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:S21-S27.
- Rady MY, Smithline HA, Blake H, et al. A comparison of the shock index and conventional vital signs to identify acute, critical illness in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994;24:685-690 [published erratum appears in *Ann Emerg Med* 1994;24:1208].
- Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, et al. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med* 1993;21:218-223.
- Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171: 221-226.

Correspondencia a:
Dr. Willy Porras García, e-mail: willyporrasgarcia@hotmail.com