



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA INTENSIVA**

**DEPURACIÓN DE LACTATO COMO INDICADOR PRONÓSTICO  
DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA Y CHO-  
QUE SÉPTICO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL  
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA**

Nombre del Autor: Michael Bejarano Vergara

Nombre del Asesor: Antonio Ormea Villavicencio

Lima – Perú

2019

## **TITULO**

DEPURACIÓN DE LACTATO COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA Y CHOQUE SÉPTICO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA

## **RESUMEN**

La sepsis severa y el choque séptico son entidades frecuentes de presentación en los pacientes de cuidados intensivos. Se caracterizan por cambios metabólicos celulares del ciclo normal aerobio a un metabolismo anaerobio. Normalmente las células obtienen su energía por el metabolismo del ciclo de Krebs obteniendo ATP. En estos procesos patológicos se cambia el metabolismo a uno anaeróbico por medio del ciclo de Cori, obteniendo menor cantidad de energía y produciendo un elemento de degradación denominado lactato. Este es un marcador importante de hipoperfusión y es directamente proporcional a la severidad del cuadro séptico y su impacto metabólico. El lactato se depura progresivamente mientras el paciente recupera su estabilidad hemodinámica, su perfusión a órganos blanco y la mejoría del aprovechamiento del oxígeno. Por lo tanto el porcentaje de depuración de lactato determina el pronóstico del paciente y dirige de alguna manera el manejo médico. Una depuración de lactato >10% se ha identificado como buen pronóstico para los pacientes con choque séptico y sepsis severa. Por lo tanto se utiliza este parámetro para pronóstico y manejo de los pacientes con este cuadro patológico.

Palabras clave: Sepsis, choque séptico, lactato, metabolismo anaeróbico, depuración de lactato.

## **I. INTRODUCCIÓN**

La sepsis severa y el shock séptico son entidades clínicas muy frecuentes en la unidad de cuidados intensivos. Cuentan con scores pronósticos y diagnósticos complejos que requieren múltiples exámenes de laboratorio. Y la evaluación clínica en cada caso es aun subjetiva.

La concentración de lactato aumenta cuando la tasa de producción supera la tasa de eliminación. 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 que son propias de la sepsis, como la glucólisis acelerada con producción de piruvato y lactato debido al aumento de la actividad de la bomba Na/K ATP-asa del músculo esquelético y el consumo de ATP en pacientes con sepsis; la inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa; la disminución de la depuración de lactato por el hígado, y el incremento de la producción de lactato por células inflamatorias como los leucocitos

Las alteraciones fisiológicas que se producen en el paciente son múltiples y entre ellas la elevación del lactato sérico se evidencia en los pacientes con mala evolución. Por lo cual es importante determinar si el lactato sérico puede considerarse un indicador de pronóstico para sepsis severa y shock séptico.

## **II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **II.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿La depuración de lactato es un indicador pronóstico de mortalidad en los pacientes con sepsis severa y shock séptico en la unidad de cuidados intensivos?

### **II.2. JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes críticos afectados por sepsis severa o shock séptico tienen una mortalidad elevada en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial, por lo cual biomarcadores de pronóstico utilizados para dirigir la terapia y definir la conducta terapéutica son importantes para tomar decisiones rápidas y ciertas. Por lo cual se propone a la depuración de lactato sérico como un predictor pronóstico de mortalidad en los pacientes que cursan con sepsis severa y shock séptico en la unidad de cuidados intensivos.

El presente estudio es novedoso, se cuenta con pocos estudios similares en el ámbito local y nacional. Es factible, requiere revisión de historias clínicas y aplicación de una prueba simple, de rápido resultado y segura que se aplica a los pacientes críticos durante su ingreso y tratamiento. Es ética, no conlleva daño a los pacientes, es un estudio aprobado que requiere una muestra de sangre arterial. Es relevante, brinda información importante sobre evolución y pronóstico de pacientes críticos, beneficiará las decisiones médicas en las unidades de cuidados intensivos.

## **III. MARCO TEÓRICO**

### **1. Lactato – Acido láctico.**

#### **1.1. Historia**

El lactato, descrito inicialmente en 1780 por Karl Wilhelm Scheele como subproducto de la leche. Trasaburo Araki demuestra que este se incrementa en estados de hipoxemia. Es en 1843 cuando Joseph Scherer demuestra que la sangre humana contiene lactato al estudiar fiebre puerperal en dos mujeres moribundas. En 1858 Carl Folwarczny describe niveles elevados de lactato en sangre de un paciente vivo con leucemia. En 1878 Salomon observa incremento de los niveles de lactato en pacientes con EPOC, neumonía, tumores solidos y otras patologías. En 1970 Fletcher describe el metabolismo del ácido láctico a partir de condiciones anaeróbicas y cuando el oxígeno se encuentra nuevamente disponible el metaboli-

to descende su nivel. Todas estas observaciones son el basal del entendimiento del significado de la elevación y depuración de lactato sérico en los pacientes críticos. (Dueñas, 2013)

## **1.2. Metabolismo del lactato.**

El lactato es producto del metabolismo anaerobio, donde el piruvato que proviene de la glucólisis, no participa del ciclo de Krebs de manera normal. En su lugar se convierte en ácido láctico por la enzima lactato deshidrogenasa por estímulo del Factor Inducible por Hipoxia tipo 1 (HIF-1). Durante la gluconeogénesis el lactato es convertido nuevamente a piruvato por reversión de esta reacción química para luego derivar en glucosa. (Dueñas, 2013)

Este mecanismo produce energía en situaciones ausentes de oxígeno, durante el proceso se genera 2 moléculas de ATP, el mecanismo de formación de lactato por la enzima lactato deshidrogenasa es fuente de energía y única vía conocida por la cual se produce lactato. El monitoreo de lactato sérico es una forma de evaluar el metabolismo anaerobio. (Marino, 2007)

El nivel normal de lactato arterial es aproximadamente 0.620mmol/L, el lactato venoso es ligeramente superior 0.997mmol/L. La concentración plasmática normal tiene un rango de 0.3 – 1.3 mmol/L. En condiciones fisiológicas menor a 2mmol/L. (Dueñas, 2013)

La producción de lactato tiene una tasa basal de 0.8mmol/kg/h para el total de 1.344mmol/L diario para una persona de 70kg, proveniente de eritrocitos, hepatocitos, musculo esquelético, cerebro, intestino y piel. En condiciones patológicas puede ser producido por otros tejidos, tomando valor pronóstico. (Saldaña, 2012)

La eliminación es básicamente hepática en 60% (por gluconeogénesis y oxidación a CO<sub>2</sub> y agua), renal 5%-30% (convertido a piruvato). El porcentaje restante es eliminado por el corazón y musculo esquelético, tejidos ricos en mitocondrias que al igual que las células tubulares proximales, eliminan lactato por el mismo mecanismo. Los niveles de lactato pueden estar incrementados por aumento en su producción o disminución en su eliminación (Dueñas, 2013)

## **1.3. Tipos de Hiperlactacidemia**

Hiperlactacidemia en un paciente crítico, no resulta en todos los casos por hipoxia tisular, Woods y Cohen, basados en el trabajo de Huckabee, clasifican la hiperlactacidemia en dos tipos A y B. (11)

La hiperlactacidemia tipo A, aparece típicamente por disminución de oxigenación o perfusión, estados de choque donde el aporte de oxígeno resulta insuficiente para la demanda energética tisular, activándose el HIF-1, que inhibe a la enzima piruvato deshidrogenasa, provocando acumulación rápida intracelular, llevando su excreción hacia el torrente sanguíneo. Por esto la relación piruvato:lactato elevada, sirve para diferenciar hiperlactacidemia tipo A de tipo B. (Dueñas, 2013)

La hiperlactacidemia tipo B, se debe a causas que difieren de hipoperfusión, Warburg en 1920 midió la producción de lactato y consumo de oxígeno en células tumorales, bajo condiciones aerobias y anaerobias, encontró alto consumo de glucosa y producción de lactato en las células, lo que llevó a pensar que la “glucólisis aerobia” respondía a una función mitocondrial anormal; hoy se sabe que la sobreexpresión de enzimas glucolíticas como hexoquinasa promueven una alta tasa de glucólisis en células tumorales; sin embargo, la hiperlactacidemia tipo B tiene a su vez categorías diferentes:

- B1 cuando se relaciona a enfermedades subyacentes.
- B2 cuando se relaciona a efectos de drogas o toxinas.
- B3: cuando se asocia a errores innatos del metabolismo.

#### **1.4. Utilidad Pronóstica**

En pacientes críticamente enfermos, los niveles elevados de lactato sérico al ingreso como valor estático en el tiempo, están relacionados con mortalidad incrementada. En 1964 Broder y Weil reportaron que niveles superiores a 4mmol/L pronosticaban una evolución fatal. Max H. Weil, en 1970, en 142 pacientes que cursaban con shock. Weil demostró que el lactato era el mejor marcador para discriminar pacientes sobrevivientes de no sobrevivientes. Monitorizar niveles de lactato en las primeras 24 horas para valorar cambios dinámicos en su concentración, predice el pronóstico de los pacientes de los pacientes críticamente enfermos incluso con mayor exactitud que una muestra estática; lo cual ha sido demostrado en varios estudios posteriores. El 2003, Hussain, encontró una revisión de 137 pacientes de UCI en que el lactato inicial y 24 horas después eran significativamente elevados en los no sobrevivientes comparado a los sobrevivientes ( $p=0.002$ ) y en el análisis de subgrupos entre los pacientes con trauma y cirugía abdominal mayor, se confirmó una correlación significativa entre niveles de lactato y sobrevida. Además en el grupo de pacientes en que el lactato se depuraba en las primeras 24 horas, hubo una mortalidad del 10%, mientras que el grupo de pacientes con depuración entre 24 a 48 horas la mortalidad alcanzó 20%; depuración de lactato mayor a 48 horas fue del 23%, finalmente la mortalidad para los individuos que nunca depuraron el lactato fue del 67%. Viendo el lactato como una valiosa herramienta diagnóstica de pronóstico. En 2010, Soliman y cols estudiaron los niveles de lactato de 433 pacientes de una UCI médico quirúrgica, definieron hiperlactacidemia como la concentración sérica mayor o igual a 2mEq/L. 45% de los pacientes tuvieron hiperlactacidemia y encontró una relación directa entre el nivel de lactato y riesgo de muerte. Alcanzando mortalidad de 17% en concentraciones de lactato entre 2-4mEq/L y de 64% en aquellos con concentraciones mayores a 8mEq/L. Se correlacionó también estancia hospitalaria en UCI y score APACHE II y SOFA elevados. (Dueñas, 2013) (Saldaña, 2012)

En 2011, Alistair Nichol realizó un análisis de pacientes que recolectados de manera prospectiva en 4 unidades de cuidados intensivos y valoró la relación entre los valores de lactato dinámico recolecta-

dos en las primeras 24 horas de admisión a UCI y la mortalidad hospitalaria y en UCI. De un total de 5.041 pacientes, se obtuvieron 36.673 muestras en las primeras 24 horas de admisión. Tanto el promedio ponderado del lactato (LAC<sub>tw24</sub>) y el cambio en el lactato (LAC<sub>24</sub>) en las primeras 24 horas fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria de manera lineal. (Dueñas, 2013)

## **2. Sepsis y Shock Séptico**

### **2.1. SEPSIS-1**

En el año 1992 se publicó el primer consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine que estableció el concepto de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) como una respuesta clínica que se manifiesta con dos o más de los siguientes hallazgos: (1) temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ ; (2) frecuencia cardíaca  $>90$  latidos por minuto; (3) frecuencia respiratoria  $>20$  respiraciones por minuto o  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg; y (4) recuento de leucocitos  $> 12\ 000$  cel/ $\mu\text{l}$ ,  $<4000$  cel/ $\mu\text{l}$ , o  $>10\%$  de formas inmaduras, el concepto de SIRS fue adoptado por clínicos e investigadores. Este mismo consenso define "sepsis" como la respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección. (Neira-Sanchez, 2016)

### **2.2. SEPSIS-2**

En el año 2001, el grupo de expertos del Society of Critical Care Medicine (SCCM), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la American College of Chest Physicians (ACCP), la American Thoracic Society (ATS), y la Surgical Infection Society (SIS), recomendó que las definiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico del año 1992 deberían mantenerse, este consenso expandió la lista de criterios diagnósticos, aumentando parámetros generales, parámetros hemodinámicos, parámetros inflamatorios y parámetros de perfusión tisular, pero no sugirió cambios en las definiciones por ausencia de evidencia (Tabla 1).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de sepsis \*

| SEPSIS   |  |
|--|--|
| Infección documentada o sospechada y uno de los siguientes parámetros:   |  |
| Parámetros generales   |  |
| Fiebre (temperatura > 38,3 °C)   |  |
| Hipotermia (Temperatura < 36 °C)   |  |
| Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto o 2 DS por encima del valor normal para la edad  |  |
| Taquipnea > 30 respiraciones/minuto  |  |
| Alteración del estado mental   |  |
| Edema significativo o balance de fluidos positivo (> 20 mL/kg en 24 horas)   |  |
| Hiperglicemia (glucosa plasmática > 110 mg/dL) en ausencia de diabetes   |  |
| Parámetros inflamatorios   |  |
| Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos > 12000/μL)   |  |
| Leucopenia (recuento de glóbulos blancos < 4000/μL)  |  |
| Recuento de glóbulos blancos normal con más del 10% de formas inmaduras  |  |
| Proteína C reactiva en plasma > 2 DS sobre el valor normal   |  |
| Procalcitonina en plasma > 2 DS sobre el valor normal  |  |
| Parámetros hemodinámicos   |  |
| Hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg o disminución PAS > 40 mmHg en adultos o < 2 DS debajo de lo normal para la edad) |  |
| Saturación venosa mixta de oxígeno > 70%   |  |
| Índice cardíaco > 3,5 L/min/m <sup>2</sup>   |  |
| Parámetros de disfunción orgánica  |  |
| Hipoxemia arterial (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 300)  |  |
| Oliguria aguda (gasto urinario < 0,5 ml/kg/h o 45 mm/L por lo menos 2 horas)   |  |
| Incremento de la creatinina ≥ 0,5 mg/dL  |  |
| Anormalidades de la coagulación: INR > 1,5 o TTP activado > 60 segundos)   |  |
| Ileo (ausencia de ruidos hidroaéreos)  |  |
| Trombocitopenia (Recuento de plaquetas < 100000/μL)  |  |
| Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL)  |  |
| Parámetros de perfusión tisular  |  |
| Hiperlactatemia (> 3 mmol/L)   |  |
| Disminución del llenado capilar o moteado  |  |

PAS: presión arterial sistólica, PAM: presión arterial media, PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno, FIO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno \* Adaptado de Levy et al. <sup>10</sup>

**Tabla 2.** Puntuación SOFA. Sequential Organ Failure Assessment <sup>11</sup>

| Sistema   | SCORE         |               |  |   |   |
|---|---------------|---------------|--|---|---|
|   | 0             | 1             | 2  | 3   | 4   |
| Respiración   |               |               |  |   |   |
| PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <sup>12</sup> (mmHg) | ≥ 400         | < 400         | < 300  | < 200 con soporte respiratorio                          | < 100 con soporte respiratorio                          |
| Coagulación   |               |               |  |   |   |
| Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l)                         | ≥ 150         | < 150         | < 100  | < 50  | < 20  |
| Hígado  |               |               |  |   |   |
| Bilirrubinas (mg/dl)                                    | < 1,2         | 1,2 - 1,9     | 2,0 - 5,9                                    | 6,0 - 11,9  | > 11,0  |
| Cardiovascular  |               |               |  |   |   |
| PAM o su manejo   | PAM ≥ 70 mmHg | PAM < 70 mmHg | Dopamina < 5 o dobutamina (cualquier dosis)* | Dopamina 5,1-15 o epinefrina 0,1-1 o norepinefrina 0,1* | Dopamina > 15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina > 0,1* |
| Sistema Nervioso Central                                |               |               |  |   |   |
| Escala de coma de Glasgow                               | 15            | 13-14         | 10-12  | 6-9   | < 6   |
| Renal   |               |               |  |   |   |
| Creatinina (mg/dL)                                      | ≤ 1,2         | 1,2 - 1,9     | 2,0 - 3,4                                    | 3,5 - 4,9   | > 5,0   |
| Gasto urinario (mL/día)                                 | > 400         | > 200         | > 100  | > 50  | < 200   |

PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno FIO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno PAM Presión arterial media  
 \*Dosis de catecolaminas se dan en μg/kg/min por lo menos 1 hora  
 Adaptado de Singer et al. <sup>11</sup>

### 2.3. SEPSIS - 3

Recientemente, el Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis (Sepsis Definitions Task Force) ha publicado el consenso SEPSIS-3 con las definiciones actualizadas de sepsis y shock séptico. El consenso define "sepsis" como "una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección". Esta nueva definición implica una respuesta no homeostática del huésped a la infección e incluye el concepto de disfunción orgánica, lo cual implica severidad, necesidad de diagnóstico y manejo precoz y convierte en superfluo el término "sepsis severa". El Grupo de Trabajo propone la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, por sus siglas en inglés), que incluye una serie de criterios clínicos, de laboratorio y de manejo; la puntuación SOFA basal es CERO, en pacientes sin disfunción orgánica pre-existente. (Singer, 2016)

Otro concepto que introduce este consenso es el qSOFA (quick SOFA, por sus siglas en inglés) que puede servir para considerar una posible infección en pacientes en quienes no se ha diagnosticada infección previamente, pueden ser utilizados de manera inmediata por los clínicos para evaluar la disfunción de órganos, para iniciar o intensificar la terapia en su caso, y para considerar la derivación a la atención crítica o aumentar la frecuencia de seguimiento (Tabla 3).

**Tabla 3.** Criterios de quick SOFA (qSOFA)

| Quick SOFA (qSOFA)                          |
|---|
| Frecuencia respiratoria $\geq 22$ resp /min |
| Alteración del sensorio                     |
| Presión arterial sistólica $\leq 100$ mmHg  |

*Adaptado de Singer et al. <sup>104</sup>*

Este Grupo de Trabajo también define "shock séptico" como "una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad". Por otro lado, debe considerarse para la aplicación de estos criterios la disponibilidad de la medición de lactato. (Neira-Sanchez, 2016) (Singer, 2016)

#### **Criterios definatorios del paciente con sepsis y shock séptico. (Singer, 2016)**

- La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del anfitrión desregulada a la infección.
- La disfunción del órgano puede identificarse como un cambio agudo en el total SOFA obtiene 2 puntos como consecuencia de la infección.
- Se puede suponer que la puntuación SOFA basal es cero en pacientes no se sabe que tenga una disfunción orgánica preexistente.
- Un puntaje SOFA 2 refleja un riesgo general de mortalidad de aproximadamente 10% en una población de hospital general con sospecha de infección. Incluso los pacientes que se presentan con modesta la disfunción puede deteriorarse aún más, enfatizando la seriedad de esta condición y la necesidad de pronta y apropiada intervención, si aún no se ha instituido.



- En términos simples, la sepsis es una afección potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del cuerpo a una infección daña sus propios tejidos y órganos.
- Pacientes con sospecha de infección que es probable que tengan una prolongación La estancia en la UCI o morir en el hospital se puede identificar rápidamente en el cabecera con qSOFA, es decir, alteración del estado mental, sangre sistólica presión de 100 mm Hg, o frecuencia respiratoria 22 / min.
- Shock séptico es un subconjunto de sepsis en el cual circulatorio subyacente y las anomalías celulares / metabólicas son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad.
- Los pacientes con shock séptico se pueden identificar con una construcción clínica de la sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener MAP 65 mm Hg y tener un nivel de lactato sérico > 2 mmol / L (18 mg / dL) a pesar de la reanimación de volumen adecuado.

Con estos criterios, la mortalidad hospitalaria es superior al 40%.

### **3. Depuración de Lactato en sepsis**

El lactato sérico, es importante en pacientes sépticos, recomendado como criterio diagnóstico de sepsis y sepsis severa en las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis, sugestivo por encima de 1mmol/L, y de hipoperfusión inducida por sepsis en concentraciones mayores a 4mmol/L. En la misma guía se recomienda el lactato como meta de reanimación a las 6 horas. Por esto surge la pregunta sobre si el lactato es un biomarcador de estratificación de riesgo o solo una manifestación orgánica de disfunción. (Jasso-Contreras, 2015) (Howell, 2017)

Mikkelsen y cols desarrollaron un estudio observacional de un solo centro. Una cohorte de 830 pacientes ingresados en urgencias con diagnóstico de sepsis severa, que se clasificaron de acuerdo al nivel de lactato en: bajo riesgo, cuando era menor a 2, intermedio de 2 a 3,9 y alto mayor a 4. Encontraron una mortalidad (a los 28 días) en el grupo de pacientes en shock de 15,4%, 37% y 46,9%, respectivamente. En cambio, en los pacientes que no presentaban shock, la mortalidad fue de 8,7%, 16,4% y 31,8%, respectivamente. Concluyendo finalmente que el lactato sérico elevado al inicio se asoció a mortalidad de manera independiente a la aparición de disfunción orgánica múltiple. (Dueñas, 2013)

El panel de expertos de la Campaña de Supervivencia a la Sepsis recomienda alcanzar, en las primeras 6 horas, una PVC mayor a 8 mmHg y una saturación venosa central de oxígeno mayor a 70%. El estudio de Rivers y cols, ha cambiado el abordaje y manejo de pacientes críticos, sépticos o no sépticos, hacia un enfoque de manejo precoz, no considerado previamente. Por limitaciones económicas y de monitoreo invasivo utilizando PVC y la SvcO2 se ha planteado la Terapia Temprana Dirigida por Lactato (TTDL). Varios estudios han reportado que alcanzar la meta de un aclaramiento de lactato y/o reducir el lactato a valores menores a 2 mMol/L se asocia con desenlaces clínicos importantes y significativos. Un estudio multicéntrico, aleatorio, en 300 pacientes sépticos, Jones y cols no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre un grupo manejado para lograr una SvcO2 mayor de 70% y otro manejado para lograr un aclaramiento de lactato mayor del 10%. Un estudio grande, de buen diseño, no ciego. (Porrás, 2007)

### **4. Lactato como evaluación de la respuesta terapéutica**

La administración de líquidos es la primera medida de reanimación en pacientes críticos. Se han usado muchos índices para predecir si administrar líquidos incrementa el gasto cardiaco. Se ha evaluado poco índices que permitan establecer si el aporte de oxígeno incrementado mejora la hipoxia tisular. Hasta ahora se puede determinar con parámetros si existe una deuda de oxígeno presente, pero son poco útiles como indicadores; estudios que cuestionan la utilidad de SvO<sub>2</sub> como reflejo de hipoxia tisular y reanimación hemodinámica. El lactato, un marcador de metabolismo anaerobio se eleva en situaciones de deuda de oxígeno. Se ha planteado la relación entre el gradiente veno-arterial de CO<sub>2</sub> y el gradiente del contenido arterio-venoso de oxígeno como reflejo del metabolismo anaeróbico y se han correlacionado bien con el lactato. En un estudio prospectivo de 51 pacientes con falla circulatoria aguda, la Svc<sub>2</sub> no predijo si el incremento del aporte de oxígeno, por una reanimación con líquidos aumentaría el consumo de oxígeno. Los marcadores del metabolismo anaerobio como el lactato y la relación arterio-venosa de CO<sub>2</sub> si lograron predecir tal respuesta. Esto sugiere que los indicadores de anaerobiosis deberían emplearse como parámetros de monitoreo de la reanimación en pacientes críticos. (Ochagavía, 2013) (Saldaña, 2012)

#### **IV. OBJETIVOS**

##### **IV.1. Objetivo General**

1. Determinar si el clearance de lactato a las 6 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas de ingreso es un indicador de pronóstico de mortalidad en los pacientes con sepsis severa y shock séptico.

##### **IV.2. Objetivos Específicos**

- 1.1. Determinar el lactato sérico arterial al ingreso en los pacientes con diagnóstico de sepsis
- 1.2. Determinar el lactato sérico arterial al ingreso en los pacientes con diagnóstico de shock séptico
- 1.3. Evaluar la relación entre el clearance de lactato y la mortalidad del paciente con diagnóstico de sepsis severa y shock séptico a 28 días.
- 1.4. Evaluar la relación entre APACHE II, SOFA score y depuración de lactato a 6horas, 12horas, 24horas y 48horas de ingreso en pacientes con sepsis severa y shock séptico.

#### **V. HIPÓTESIS**

¿Determinará el clearance de lactato la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de sepsis severa y shock séptico en la unidad de cuidados intensivos? Dado que el lactato y su depuración son biomarcadores de severidad.

#### **VI. MATERIALES Y METODOS**

##### **VI.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, analítico. Aplicado en la unidad de cuidados críticos generales (UCI-G) del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima, durante un periodo de 1 año. Incluirá todos los pacientes ingresados a UCI-G con criterios diagnósticos de sepsis severa o shock séptico. Al ingreso se registrarán datos de filiación, signos vitales, genero, edad, score APACHE II, score SOFA y lactato sérico por análisis de gases arteriales al ingreso. Se tomará luego una muestra de lactato arterial a las 6 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas. Seguimiento a 28 días del ingreso a los pacientes hospitalizados y datos de alta para mortalidad. Registrando las características del paciente y resultados en una ficha de recolección de datos.

#### VI.2. POBLACIÓN

Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos generales (UCI-G) del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el tiempo de aplicación del estudio.

#### VI.3. MUESTRA

Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos generales (UCI-G) del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el tiempo de aplicación del estudio, que presenten criterios diagnósticos de sepsis severa o shock séptico. Que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.

### IV.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Consentimiento informado para participar del estudio emitido por el paciente o familiar directo.
2. Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos generales del Hospital Nacional Arzobispo Loayza
3. Pacientes al ingreso que cuenten con criterios diagnósticos de sepsis severa (A40.) o shock séptico (A41.9).
4. Pacientes que a su ingreso son calificados con score APACHE II, score SOFA y muestra de lactato sérico de ingreso por AGA.
5. Pacientes que tengan un periodo de supervivencia en UCI-G por lo menos mayor de 48 horas desde su ingreso.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes y/o familiares que niegan su consentimiento para formar parte del estudio
2. Pacientes que presentan previo al ingreso cuadros crónicos que afecten la depuración de lactato sérico (cirrosis hepática, insuficiencia renal, etc)

3. Pacientes que no pueden proporcionar muestras de análisis de gases arteriales al ingreso o dentro de las 48 horas posteriores al ingreso.
4. Pacientes que no se pueda confirmar supervivencia o fallecimiento después de 28 días de ingreso a la unidad.

#### IV.5. VARIABLES

Operacionalización de variables

| VARIABLE                     | DEFINICION CEN-<br>CEPTUAL | DEFINICION OPERA-<br>CIONAL   | INDICADORES  | TIPO         | ESCALA DE<br>MEDICION         | VALORES Y<br>CATEGORIAS   |
|------------------------------|----------------------------|---|--|--------------|-------------------------------|---|
| LACTATO SÉRICO               | Valor de lactato sérico    | Muestra de gases arteriales   | Resultado de lactato en análisis de gases arteriales | Cuantitativa | Resultado de laboratorio      | Normal<br><2.3mmol/l<br>Elevado 2.3 – 5.0mmol/l<br>Muy elevado 5.0 – 10.0 mmol/l<br>Elevación excesiva >10.0 mmol/l |
| DEPURACIÓN DE LACTATO SÉRICO | Valor de lactato sérico    | Muestra de gases arteriales   | Resultado de lactato en análisis de gases arteriales | Cuantitativa | Resultado de laboratorio      | Depuración adecuada >10%<br>Depuración Inadecuada <10%  |
| PACIENTE CON SEPSIS          | Criterios diagnósticos     | Criterios Diagnósticos The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) | Score SOFA<br>Score APACHE II                        | Cualitativa  | Score SOFA<br>Score APACHE II | Diagnóstico de sepsis   |

|                            |                                       |   |                               |              |                               |                                 |
|----------------------------|---------------------------------------|---|-------------------------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------|
| PACIENTE CON SHOCK SEPTICO | Criterios diagnósticos                | Criterios Diagnósticos The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) | Score SOFA<br>Score APACHE II | Cualitativa  | Score SOFA<br>Score APACHE II | Diagnóstico de shock septico    |
| SEXO                       | Según sexo biológico                  | Sexo biológico del paciente estudiado   | Genero biológico              | Nominal      | Historia clínica              | Masculino<br>Femenino           |
| EDAD                       | Según último año cumplido             | 18 – 60 años  | Edad en años                  | Cuantitativa | Historia Clínica              | 18 – 40 años<br>41 – 60 años    |
| DIAGNOSTICO AL INGRESO     | Sepsis severa<br>Shock séptico        | CIE 10 A40.<br>CIE 10 A41.9   | CIE 10                        | Nominal      | Historia Clínica              | Sepsis Severa<br>Shock Séptico  |
| TIEMPO DE HOSPITALIZACION  | Días de internamiento en UCI-G HNAL   | Días de internamiento completo desde ingreso al alta UCI-G  | Días Calendario               | Cuantitativa | Hist. Clínica                 | Tiempo total de hospitalización |
| TIEMPO DE SUPERVIVENCIA    | Días calendario desde ingreso a UCI-G | Días de supervivencia desde ingreso a UCI-G. Límite de seguimiento 28 días.                                 | Días Calendario               | Cuantitativa | Encuesta de seguimiento       | Tiempo de supervivencia máximo  |

## **VI.6. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS**

Los pacientes y/o familiares directos autorizan formar parte del estudio firmando el “Consentimiento Informado” (anexo 1).

Se realizará la recolección de información utilizando una “Ficha de Recolección de datos” que incluirá información del paciente, información de contacto de paciente o familiar (dirección, teléfono móvil, teléfono fijo), signos vitales, criterios de diagnóstico clínico, diagnósticos de ingreso, valores de APACHE II y SOFA al ingreso, valor de lactato sérico arterial al ingreso, valor de lactato sérico arterial a 6 horas, 12horas, 24 horas y 48 horas posteriores al ingreso.

Los resultados de lactato sérico se obtendrán por medio de una muestra de gases arteriales utilizando jeringa para gases arteriales BD Preset™ Eclipse™ selladas. De preferencia con punción arterial radial, humeral o femoral. Las muestras se procesarán en el laboratorio de la UCI-G utilizando el procesador de muestras sanguíneas ABL-800 (Radiometer Medical APL, USA, 2011) con el que cuenta la unidad a disponibilidad para este estudio.

El seguimiento de los pacientes se realizará con las historias clínicas de hospitalización y posterior al alta se contactará al paciente o familiares para certificar supervivencia y mortalidad hasta el día 28 desde el ingreso a UCI-G, días calendario.

## **VI.7. PLAN DE ANÁLISIS**

Se utilizará la herramienta SPSS versión 24, para el procesamiento de los datos obtenidos. Se aplicará la prueba estadística ANOVA para establecer un análisis para evaluar comparativamente los resultados en ambos grupos.

## **VI.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio respeta las normas éticas definidas por el Comité Institucional de Ética de la UPCH, las normas éticas del Colegio Médico del Perú. Cuenta con un consentimiento informado elaborado para el estudio. (anexo 1)

## VI.9. RECURSOS

| RECURSO   | DESCRIPCIÓN                                       | COSTO UNITARIO | CANTIDAD | TOTAL                    | FINANCIAMIENTO   |
|---|---|----------------|----------|--------------------------|--|
| Examinadores                                      | -   | -              | 02       | -                        | -  |
| Analizador de análisis de gases arteriales        | Abl-800 (radiometer medical apl, usa, 2011)       | -              | 01       | -                        | Proporcionado por hnal<br>Autorizado por jefatura de laboratorio |
| Análisis de gases arteriales (muestra individual) | Abl-800 (radiometer medical apl, usa, 2011)       | S/ 15.00       | 5        | S/ 75.00<br>por paciente | Por examinador   |
| Jeringa 3ml para gases arteriales                 | Jeringa para gases arteriales bd preset™ eclipse™ | S/ 3.00        | 5        | S/ 15.00<br>por paciente | Por examinador   |
| Papel bond  | A4 80gr   | S/ 10.00       | 3        | S/ 30.00                 | Por examinador   |
| Lapiceros   | Tinta azul, 0.8                                   | S/1.00         | 10       | S/10.00                  | Por examinador   |
| Ordenador   | Laptop  | -              | -        | -                        | Por examinador   |



**VI.10.CRONOGRAMA**

| <b>ETAPA</b>              | <b>ENERO</b> | <b>FEBRERO</b> | <b>MARZO</b> | <b>ABRIL</b> | <b>MAYO</b> | <b>JUNIO</b> | <b>JULIO</b> | <b>AGOSTO</b> | <b>SETIEMBRE</b> | <b>OCTUBRE</b> | <b>NOVIEMBRE</b> | <b>DICIEMBRE</b> |
|---------------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---------------|------------------|----------------|------------------|------------------|
| DISEÑO DE INVESTIGACION   | X            |                |              |              |             |              |              |               |                  |                |                  |                  |
| BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA    | X            | X              | X            | X            | X           | X            | X            | X             | X                | X              | X                |                  |
| PROYECTO DE INVESTIGACION |              | X              | X            | X            | X           |              |              |               |                  |                |                  |                  |
| REGISTRO DEL PROYECTO     |              |                |              |              | X           |              |              |               |                  |                |                  |                  |
| REVISION UICT-FE          |              |                |              |              |             | X            |              |               |                  |                |                  |                  |
| APROBACION                |              |                |              |              |             |              | X            |               |                  |                |                  |                  |
| PRUEBA PILOTO             |              |                |              |              |             |              | X            |               |                  |                |                  |                  |

|                             |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |
|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|
| EJECUCIÓN                   |  |  |  |  |  |  |  | X | X |   |   |   |
| PROCESAMIENTO DE RESULTADOS |  |  |  |  |  |  |  |   |   | X |   |   |
| INFORME FINAL               |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   | X |   |
| SUSTENTACIÓN                |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   | X |   |
| PUBLICACIÓN                 |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   | X |

## REFERENCIAS

1. Dueñas, C. (setiembre de 2013). El papel del lactato en cuidado intensivo. *Revista chilena de medicina intensiva*, 169-179.
2. Howell, M. (2017). Management of sepsis and septic shock. *Journal of the american medical association*, 847-848.
3. Jasso-Contreras, G. (2015). Niveles de lactato como predictor de mortalidad en pacientes con shock séptico. *Revista de la sociedad mexicana de medicina intensiva*, 316-321.
4. Marino, P. (2007). *El libro de la uci*. New york: Wolters kluwer.
5. Neira-Sanchez, E. (Setiembre de 2016). Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? *Acta médica peruana*, 217-222.
6. Ochagavía, A. (Diciembre de 2013). Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. *Medicina intensiva*, 154-169.
7. Porras, W. (2007). Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad. *Revista Sociedad Peruana Medicina Interna*, 132-138.
8. Saldaña, R. (Diciembre de 2012). Depuración de lactato como marcador pronóstico en pacientes con sepsis severa y shock septico en la UCI. *Revista de la asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*, 194-200.
9. Singer, M. (Febrero de 2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis 3). *Journal of the american medical association*, 801-810.