



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

**DEPURACIÓN DE LACTATO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD AL
EGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE QUE
INGRESAN AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE
URGENCIAS**

PRESENTA:

DR. IVÁN MAURICIO LIMA LUCERO
Médico Residente de Tercer año Medicina de Urgencias

DIRECTOR DE TESIS:
DR. HUMBERTO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

ASESOR DE INVESTIGACIÓN:
DR. LUIS DAVID SÁNCHEZ VELÁZQUEZ

JEFE SERVICIO DE URGENCIAS
DRA. GABRIELA ELAINE GUTIÉRREZ UVALLE

JULIO 2015



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.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

Distrito Federal

Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle

Jefe Servicio de Urgencias y Profesor Titular

Dr. Humberto Hernández Martínez

Director de Tesis y Profesor Adjunto

Dr. En CM Luis David Sánchez Velázquez

Asesor de Investigación

Este trabajo fue realizado en el Servicio de Urgencias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", bajo la dirección del Dr. Humberto Hernández Martínez, el asesoramiento estadístico del Dr. en C.M. Luis David Sánchez Velázquez y el apoyo administrativo de la Dra. Gabriela Gutiérrez Uvalle, Jefe del Servicio de Urgencias.

AGRADECIMIENTO

A mi Dios, que me permitió continuar con los objetivos de mi vocación profesional.

A mis padres Iván y Gloria, ejemplo de entrega y responsabilidad, motores y razón del sacrificio al estar lejos de casa.

A mi hermano Daniel, quien siempre estuvo pendiente de mi formación profesional y humana, atento con sus palabras de apoyo incondicional.

A mi tutor Dr. Humberto Hernández por su amistad y colaboración durante estos años de formación como especialista.

Al Dr. En CM. Luis David Sánchez Velázquez, quien con sus vastos conocimientos ha sembrado en mí, un gran interés por el paciente es estado crítico.

A todos quienes pertenecen al Servicio de Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, compañeros y amigos durante las largas jornadas de trabajo.

A los pacientes, motivo de nuestro esfuerzo y dedicación.

Índice

I. Resumen	6
II. Antecedentes	8
III. Planteamiento del problema	20
IV. Justificación	21
V. Hipótesis	22
VI. Objetivo primario	23
VII. Objetivos secundarios	23
VIII. Metodología	24
IX. Tipo y diseño de estudio	25
X. Población y tamaño de muestra	25
XI. Criterios de inclusión	26
XII. Criterios de exclusión	26
XIII. Criterios de eliminación	26
XIV. Definición de variables y forma de medirlas	27
XV. Procedimiento	30
XVI. Cronograma de actividades	31
XVII. Análisis estadístico	32
XVIII. Aspectos éticos y de bioseguridad	33
XIX. Relevancia y expectativas	34
XX. Recursos disponibles	35
XXI. Recursos a solicitar	35
XXII. Resultados	36
XXIII. Discusión	43
XXIV. Conclusiones	45
XXV. Bibliografía	46
XXVI. Anexos	52

I. Resumen.

La sepsis severa y el choque séptico son de las principales causas de muerte en el mundo. La sepsis severa y la falla multiorgánica son las principales causas de muerte en los pacientes críticos, alcanzando una mortalidad tan alta como el 59%. En Estados Unidos, cada año se reportan 751,000 casos de sepsis con una mortalidad de 26.6% y un costo de 16.7 billones de dólares. En México, el 27.3% de los internamientos en las unidades de terapia intensiva (UTI) es por sepsis, con mortalidad de 30.4%.

Objetivo general. Determinar la relación entre la depuración de lactato y la sobrevida al egreso hospitalario en pacientes con sepsis grave que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General de México.

Material y métodos. Se realizó un estudio longitudinal, prolectivo, observacional y descriptivo. Incluyó 62 pacientes mayores de 18 años en el Servicio de Urgencias con diagnóstico de sepsis grave a los cuales se les realizó medición de lactato al ingreso hospitalario y 6 horas posteriores a la reanimación. Posteriormente, se determinó el porcentaje de depuración de lactato y se identificó la sobrevida de estos pacientes al egreso hospitalario.

Se utilizó para el análisis estadística descriptiva: Frecuencias, porcentajes, medias aritméticas, desviaciones estándar, intervalos mínimos- máximos. De la misma manera estadística inferencial: χ^2 para investigar diferencia entre grupos con depuración de lactato menor a 10% y mayor a 10% en vivos y muertos.

Resultados: Dentro del grupo con depuración de lactato menor al 10 % en total se identificaron 13 pacientes de los cuales 9 (70%) de sexo femenino, con promedio de edad de 59.9 ± 10.1 años; lactato al ingreso se registró en promedio de 5.3 ± 1.2 mmol/L; posterior a la reanimación durante 6 horas la cifra de lactato promedio fue de 4.9 ± 1.2 mmol/L lo cual corresponde a una depuración del 7.1% en promedio. Dentro de este grupo 1 (7.7%) egresó vivo luego de la estancia hospitalaria y 12 egresaron por defunción (92.3%). En el grupo de aquellos pacientes quienes depuraron lactato >10% se identificaron 49 pacientes quienes

corresponden al 79% de total de la muestra. El número de pacientes de sexo masculino fue de 19 (38%) y de sexo femenino 30 (62%), con promedio de edad de 55 ± 19.0 años. En estos pacientes, la cifra de lactato al ingreso hospitalario fue de 5.6 ± 2.3 mmol/L; y posterior a la reanimación luego de 6 horas el lactato promedio fue de 3.4 ± 1.7 mmol/L lo cual corresponde a una depuración del 37% en promedio. En este grupo de pacientes 31 (63.3%) egresaron vivos luego de hospitalización y 18 (36.7%) egresaron por defunción., con una reducción global de la mortalidad de 55.6%

Conclusiones: Los pacientes con sepsis grave que luego de las primeras 6 horas de reanimación depuran lactato mayor al 10% tienen un aumento en la sobrevivencia del 56% al egreso hospitalario

PALABRAS CLAVE: Sepsis grave, Lactato, Depuración, Urgencias.

II. Antecedentes

Hiperlactatemia en condiciones fisiológicas.

En condiciones fisiológicas, se producen aproximadamente 1,500 mmol de lactato al día, principalmente en el músculo esquelético, piel, cerebro, intestino y eritrocitos. El ácido láctico es considerado uno de los intermediarios primordiales en el metabolismo de los carbohidratos y aminoácidos. En todos los tejidos, el ácido láctico se produce debido a la reacción anaeróbica del piruvato. En un pH fisiológico, casi el 99% es disociado en aniones y protones derivados del ácido láctico y es convertido en glucosa en el hígado a través del ciclo de Cori para producir energía cuando se presentan períodos de hipoxia.^{1,2} Este cambio metabólico, conocido como el efecto Pasteur, representa uno de los mayores mecanismos adaptativos para sobrevivir en caso de hipoxia tisular. La causa fisiológica más común de hipoxia es el ejercicio físico. Durante los períodos de actividad física moderada e intensa los músculos producen lactato rápidamente, mientras la depuración del mismo se encuentra disminuida, lo que resulta en un incremento neto de lactato plasmático.³ Durante el período de recuperación de periodos breves o durante el ejercicio prolongado persiste el intercambio desde la sangre por parte de los músculos en reposo o por otros grupos musculares que se encuentran en actividad menos intensa.^{4,5} En estas condiciones las concentraciones de lactato sérico se pueden encontrar fisiológicamente incrementadas.⁶

Prácticamente todos los órganos tienen la capacidad de metabolizar la glucosa a lactato, pero el hígado es el principal en cuanto a la capacidad de hacer el proceso “inverso” de gluconeogénesis a partir del lactato. Se han descrito otros órganos que pueden usar el lactato como sustrato metabólico, sobre todo, en estados de estrés. Este proceso de compartir sustratos para la formación de ATP se ha denominado “transbordador” de lactato (lactate shuttle); en él, el lactato sirve como transporte y el hígado como “regenerador” de glucosa.⁷

Hiperlactatemia en enfermedad crítica.

La presencia de cifras elevadas de lactato sérico durante choque séptico es, sin duda, un signo de alarma que indica hipoperfusión tisular. Más que la concentración inicial del mismo, la ausencia de una disminución adecuada a pesar de las medidas de reanimación se encuentra asociada con un mal desenlace y aquellos protocolos en los cuales el objetivo es cuantificar la depuración de lactato han probado ser útiles.⁸

La hiperlactatemia asociada a enfermedad puede estar relacionada al exceso de producción de ácido láctico, disminución en su remoción, o ambos, como consecuencia de diferentes estados de la enfermedad. La hipoxia tisular durante períodos de hipoperfusión favorece la acumulación de piruvato y la generación de lactato como consecuencia de la disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial. El aumento de la producción de valores de lactato también puede estar presente en ausencia de hipoxia como respuesta de mediadores pro-inflamatorios, catecolaminas y otros factores estimuladores de la actividad de la bomba sodio-potasio dependiente de ATP. Más aún, la persistencia de valores altos de lactato puede ocurrir en presencia de alteraciones de la microcirculación, lo cual puede aumentar el consumo de oxígeno tisular, y en presencia de compromiso renal la cual se presenta en estados de sepsis.⁹

La definición de hipoxia va más allá de un suministro inadecuado de O₂. Se debe considerar que el principal eje para derivar hacia un metabolismo basado en sustratos anaeróbicos es el nivel celular de ATP. Existen varios sistemas metabólicos importantes que controlan las vías que definen un estado hipóxico. Cambios en los procesos de reducción/fosforilación pueden compensar, hasta un cierto rango variable, el descenso de la PO₂. Por tanto, basados en este concepto, no es posible considerar que un nivel dado de oxígeno tisular y mucho menos sanguíneo sea el que determine en algún momento que la oxidación de los sustratos metabólicos se lleve a cabo por vías anaeróbicas. El proceso inflamatorio asociado a la sepsis, junto con el sistema endocrino y la acción catecolaminérgica antes descrita, activan receptores celulares que estimulan el

cambio del metabolismo basal hacia un estado de estrés incrementando, entre otros, la glucogenólisis, la resistencia a la insulina, la lipólisis hepática y el catabolismo de proteínas.¹⁰

El ácido láctico es un metabolito de fácil medición a la cabecera del paciente, y ha sido estudiado en pacientes críticamente enfermos para evaluar diagnóstico y pronóstico, incluso en etapas iniciales de la enfermedad. El papel de los valores absolutos de lactato está en relación específicamente con el padecimiento. Mientras que en sepsis y trauma los valores de lactato sérico de 2 mmol/L se consideran que no son alarmantes, en pacientes operados en quienes el motivo de la intervención quirúrgica fue sepsis de foco abdominal el punto de corte se encuentra aún bajo discusión. Algunos autores mantienen que niveles sobre 4 mmol/L de lactato sérico debería ser considerado como punto de corte en estos pacientes. Otros autores mantienen que incluso hiperlactatemia, definida como valores de lactato superiores a 0.75 mmol/L pueden identificar pacientes en quienes puedes presentar aumento en la mortalidad, incluso se confirma que valores mayores a 2 mmol/L en este tipo de pacientes se encuentra en relación con aumento de mortalidad hospitalaria.¹¹

En condiciones de pacientes críticos, la presencia de hiperlactatemia a la admisión hospitalaria ha demostrado ser un predictor de mortalidad independientemente del valor de corte. En estudios se encuentra relación entre la presencia de hiperlactatemia al ingreso hospitalario y su depuración como un factor pronostico independiente.¹²

Hiperlactatemia en sepsis.

Durante años, la explicación de hiperlactatemia durante el estado de choque y, especialmente en el contexto de sepsis, es la presencia de glucólisis anaerobia debido al aporte insuficiente de oxígeno a nivel tisular.¹³ Sin embargo, se ha demostrado que puede haber incremento en los valores de lactato sérico sin compromiso en la entrega tisular de oxígeno.¹⁴ Se ha asociado la hiperlactatemia a la estimulación de la epinefrina de la bomba Na⁺-K⁺-ATP-asa. La epinefrina se une a los adrenoreceptores β_2 , permitiendo un incremento de la producción de

AMPC, el cual finalmente activa la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-asa}$. La energía de la bomba está alimentada por la vía glucolítica asociada con la bomba, por lo tanto, se encuentra directamente asociada con la actividad de la bomba ATP-asa y la producción de lactato.¹⁵

Para corroborar esta respuesta de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-asa}$ en el músculo estriado durante la producción de lactato, se encontró que en pacientes en choque séptico el gradiente hacia el plasma era 2 mmol/L, lo cual indica una producción permanente por parte de músculo.¹⁶ Esta producción está inhibida de manera importante por la “ouabaina” $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-asa}$ bloqueadora.

El valor de este fenómeno no se encuentra de manera particular a la sepsis, pero podría aplicarse a otras formas de choque, incluyendo las formas de bajo gasto. Este mecanismo puede ocurrir durante endotoxemia leve.¹⁷

Se ha estudiado de manera similar la presencia de hiperlactatemia a la llegada del paciente a la UTI, uno de estos trabajos realizado en la India, encontró que la incidencia a la admisión era de 30.5%. La causa más común fueron pacientes en choque, seguidos por quienes presentaron falla renal 8% y falla respiratoria 13.1%. Estos pacientes quienes ingresaron con hiperlactatemia tuvieron mayor requerimiento de soporte orgánico de manera asistida y mortalidad. El área bajo la curva del nivel de lactato sérico como predictor de mortalidad fue 0.803. El resultado fue peor en todos los subgrupos de pacientes con hiperlactatemia independientemente de la presencia de hipotensión.¹⁸

La hiperlactatemia puede estar presente en los pacientes críticos debido a múltiples factores, ya sea por aumento de la producción o disminución de la depuración. En este estudio, a pesar de que el choque fue la causa más común de hiperlactatemia, los niveles aumentados se encontraron también en un número amplio de pacientes sin choque (46.7%). El resultado fue comparativamente menor en este subgrupo de pacientes debido a que la presencia de hiperlactatemia puede significar la presencia de hipoxia, incluso en ausencia de hipotensión, el cual en sí mismo es un predictor de un peor desenlace.¹⁹

La sensibilidad y especificidad de la medición de lactato sérico como predictor de mortalidad fue desde 36 a 87% y de 71 a 92%, respectivamente, dependiendo del valor de corte. Teniendo como punto de corte 2 mmol/L se presentó una sensibilidad y especificidad de hiperlactatemia como predictor de mortalidad en 74.8% y 77.8%, respectivamente.¹⁹ Los niveles de lactato sérico a la llegada del paciente a la unidad hospitalaria se encuentran en correlación con el pronóstico y desenlace, por lo cual se usan de manera frecuente como guía en el tratamiento de este tipo de pacientes.²⁰

En pacientes con choque séptico, pero con estabilidad hemodinámica, se observó que la depuración de lactato se encontraba disminuida a 473 mL/Kg.hora⁻¹. Todos estos datos soportan la tesis de que la hipoperfusión y la hipoxia no son las únicas causas del incremento en la producción de lactato en el choque.²¹

La hiperlactatemia durante el choque es probablemente multifactorial, siendo el resultado de un aumento de la producción desde varios tejidos (músculos, macrófagos, etc.) a través de glucólisis aerobia y anaerobia, y la disminución de su depuración.²²

Aun en ausencia de hipotensión incluso, existe una asociación importante entre el lactato y el riesgo de muerte en los pacientes con sospecha de sepsis en Urgencias, con un incremento del 16% en dicho riesgo por cada mmol/L de lactato detectado en sangre.²³

Las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis sugieren medir el lactato en pacientes con infección y posible sepsis severa para ayudar a identificar aquéllos con alto riesgo de muerte y que podrían ser tratados agresivamente. Trzeciak y col. designaron su estudio de «lactato sérico como predictor de mortalidad en pacientes con infección» con el objetivo de determinar la utilidad de la medición inicial de lactato para identificar pacientes de alto riesgo de muerte con infección, valorando 3 grupos según el resultado de lactato (intervalo bajo 0.0 -2.0, intermedio 2.1 -3.9, alto mayor o igual a 4 mmol/L), la mortalidad durante la hospitalización fue de 15, 25 y 25% para cada grupo, respectivamente.²⁴

En un estudio realizado por Londoño en el año 2013 se concluyó que el valor de lactato se asocia de forma independiente y significativa con la mortalidad a los 28 días entre los pacientes con infección que se presentan en Urgencias sin hipotensión.²⁵

En los últimos meses se han publicado nuevos estudios (ProMISE, ARISE) en los cuales se enfrenta las conclusiones obtenidas en los estudios de Rivers, con resultados en diferentes centros, concluyen que en comparación con metas de reanimación temprana, no se mejora la mortalidad en los pacientes que se encuentran en estado de sepsis temprana. Debido a esta controversia consideramos de interés investigar más al respecto en el contexto de la población que atendemos en nuestro centro hospitalario.²³

Depuración de lactato. Fisiopatología.

La depuración de lactato es la capacidad del organismo para reducir la concentración de lactato sérico y se encuentra dependiente entre la producción y la eliminación de lactato. En la población general, la depuración de lactato ocurre de manera primordial a nivel hepático, aproximadamente 60%, igualmente de manera renal 30% y, en menor medida, por otros órganos como el corazón y el músculo estriado. Bajo condiciones de concentraciones de lactato sérico en intervalos normales el mecanismo renal más importante de remoción del mismo es la re-captación que remueve del 20-30% de la producción de lactato. En condiciones que predisponen a hiperlactatemia, cuando las concentraciones séricas exceden el umbral de 5 mmol/L, la remoción renal de lactato cambia a excreción urinaria de lactato que puede remover del 10-12% del total de producción de lactato.²⁶

La depuración de lactato (DL) se calcula de la siguiente manera:²⁶

$$DL = ((\text{Lactato al ingreso} - \text{Lactato a las } n \text{ horas}) / \text{Lactato al ingreso}) \times 100.$$

Depuración de lactato en pacientes en estado crítico.

Se conoce ya la relación entre depuración de lactato y la monitorización de los niveles séricos del mismo en el contexto de pacientes sépticos. 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 asociado a alta depuración de lactato a las seis horas de admisión. La medición del lactato arterial es un examen de rutina, barato y disponible en las UTI's 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 rápida, práctica y económica 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.²⁷

Se publicaron estudios como el de Nguyen en el cual pacientes que presentaron sepsis y choque séptico la adecuada depuración de lactato en etapas iniciales dentro de la estancia hospitalaria se asoció con menor mortalidad, siendo indicador de la resolución de hipoxia tisular global. También se demostró que la depuración temprana de los niveles de lactato se relaciona con disminución de biomarcadores pro-inflamatorios, por lo cual de manera indirecta se mantiene el papel de la depuración de lactato como un factor de pronóstico y respuesta terapéutica. En un estudio multicéntrico de paciente quienes presentaron choque séptico se demostró que la ausencia de depuración de lactato, definida como menos del 10% del valor basal, es independientemente un predictor de mortalidad.²⁸

De acuerdo a trabajos realizados por Zhang se encuentra que la depuración de lactato se encuentra fuertemente relacionada con la mortalidad por todas las causas en los pacientes que se encuentran gravemente enfermos, con un riesgo de mortalidad de 0.38 (IC_{95%} 0.29–0.50), la sensibilidad y especificidad de la depuración de lactato como predictor de mortalidad fue 0.38 (IC_{95%} 0.29–0.50). La

depuración rápida de lactato es un predictor fuerte de supervivencia, y una elevación permanente se encuentra relacionada con un peor pronóstico. Más aún, dentro de los subgrupos estudiados se encontró que el valor dado a la depuración de lactato mejora ligeramente en pacientes que se encuentran en las UTI's. Se encuentra de la misma manera estrechamente asociado con perfusión a nivel capilar, independientemente de otras variables hemodinámicas y se considera un buen marcador del estado de la microcirculación. Las tres conclusiones principales son:

1. La persistencia de elevación del lactato sérico es un factor de pronóstico en el desenlace que presentará el paciente en este contexto así también nos ayuda a la clasificación según la gravedad de este tipo de pacientes.
2. Los algoritmos de reanimación que incluyen valorar de manera seriada los niveles de lactato muestran un mejor apego a la situación clínica y hemodinámica del paciente así como la realización de los cambios oportunos como forma de monitorización.
3. El lactato sérico se puede encontrar elevado incluso cuando no se encuentran otras manifestaciones de choque evidente, es decir cuando otras variables de macrocirculación, como la presión arterial sistémica, el gasto cardiaco (GC) y la frecuencia cardiaca (FC) se encuentran en valores normales. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes críticos presentar un choque oculto, secundario al estado de hipoperfusión permanente, el riesgo de esta población de complicaciones puede ser desestimado si no se realiza una medición de lactato sérico. Si las estrategias de reanimación logran normalizar los niveles de lactatemia la presencia de mortalidad disminuye.²⁹

Se ha visto que la disminución del lactato en el tiempo se asocia con buen pronóstico y que su depuración se puede, incluso, incluir como una meta terapéutica en el tratamiento de estos pacientes.³⁰ Son necesarios estudios que demuestren la utilidad de esta medición específicamente en los pacientes normotensos, ya que estos estudios han sido realizados en poblaciones de pacientes críticos en la UTI o en urgencias con sepsis grave y/o choque.³¹

Los valores de lactato como único valor diagnóstico tienen limitaciones ya que su valor refleja el balance entre la eliminación y la producción del mismo. Por un lado, la eliminación puede estar alterada en situaciones de insuficiencia hepática y/o renal y, por otro lado, la producción de lactato disminuye cuando existe hipoxia celular y también cuando se produce una inhibición del metabolismo del piruvato. De ahí la importancia de su uso, junto con otros biomarcadores, los índices de gravedad globales y de fallo multiorgánico.³²

Al observar en nuestra población las características clínicas de los pacientes a quienes se había solicitado la prueba del lactato en comparación con los que no contaban con ella, no se encuentran diferencias importantes entre los criterios de gravedad o en otras comorbilidades. Más aún, la mortalidad fue menor en los pacientes con lactato disponible, lo que sugiere que la solicitud del mismo aparentemente no estuvo influenciada por la percepción del médico acerca de la gravedad del paciente.³³

En 2004, Nguyen demostró que la depuración de lactato a las 6 horas era un indicador de supervivencia independiente en casos de sepsis severa y choque séptico; una depuración de más del 10% a las 6 horas se reportó como el mejor punto de corte como marcador de buen pronóstico, por lo cual se llegó a realizar trabajos en los cuales se comparaba cual era el mejor indicador, si la depuración de lactato o la SvcO_2 . En otro estudio diferente (EMShockNet) solo el 9% de los pacientes sépticos no alcanzaron el valor de 10% de depuración a las 6 horas.³⁴

La utilidad de la depuración de lactato para guiar la reanimación de pacientes sépticos depende del objetivo y el punto de corte que se desee. Varios puntos de corte se han sugerido desde el 10% a las 6 horas hasta del 20% a las 2 horas. El artículo de Nguyen fue el primero en demostrar el corte del 10% a las 6 horas que representaba el mejor predictor de supervivencia en pacientes con sepsis severa y choque séptico. Sin embargo, en el mismo artículo se demostró también que por cada 10% de aumento en la depuración de lactato la mortalidad mejoraba. El valor de depuración de lactato que mejor discrimina entre quienes sobreviven y no sobreviven no necesariamente el que proporciona mejores resultados.³⁴

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 alcanza significancia estadística, 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, porque 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 lesión 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 encontraron asociación de mortalidad con la calificación APACHE II.^{35,36}

El SAPS II es un índice de utilización internacional y ampliamente validado para el paciente crítico, si bien su realización es sencilla, requiere contar con múltiples datos, y habitualmente se utilizan los «peores» valores de las primeras 24 horas. La depuración de lactato a las 6 horas presentó una capacidad discriminativa aceptable y algo inferior a la del SAPS II, pero es más fácilmente calculable y requiere la cuantificación de un solo parámetro.³⁷

Se define '*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 supervivencia. Asimismo, 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.^{38,39}

En pacientes de trauma todos los pacientes quienes redujeron el valor de lactato inicial dentro de las primeras 24 horas sobrevivieron, y aquéllos que depuraron el mismo dentro de 48 horas presentaron el 75% de probabilidades de sobrevivir. Dentro de este tipo de pacientes la capacidad para disminuir los valores de lactato sérico a menor de 2 mmol/L se consideró como un predictor de sobrevida. Pacientes quirúrgicos en estado crítico quienes mostraron niveles elevados de lactato de manera permanente presentaron mortalidad del 100%, mientras que aquéllos que lograron depurarlo y llegar a niveles menores de 2 mmol/L en las primeras 24 horas tuvieron mortalidad del 3.9%. La presencia de depuración de lactato de al menos 10% como un marcador de adecuada oxigenación tisular como factor de sobrevida es similar a la monitorización de oxigenación utilizando catéter venoso central, lo cual sugiere que la depuración de lactato puede ser utilizado como objetivo terapéutico.⁴⁰

Debido a la alta probabilidad de este tipo de pacientes de presentar un evento de paro cardiaco, se ha analizado igualmente el lactato en el contexto de la recuperación luego de retorno a circulación espontánea posterior a maniobras de reanimación, el cual se describe presenta varios escenarios desde regresar a la normalidad hasta presentar secuelas severas, coma o muerte. La presencia de lactato elevado (>6 mmol/L) al ingreso se determinó como un factor de riesgo importante y un peor pronóstico luego de presentar paro cardiorrespiratorio. Combinando valores de pHa >7.21 y valores elevados de lactato >6.94 mmol/L son quienes se encuentran en riesgo de peor pronóstico luego de maniobras de reanimación. Estos datos tienen sensibilidad del 100% y especificidad de 63%.⁴¹

No solo los picos de estos valores, sino también la depuración de lactato se encuentra asociados con un mejor pronóstico luego de eventos de paro cardiorrespiratorio. Así quienes lograron depurar de mejor manera los niveles de lactato presentaron también una tasa de recuperación más rápida.⁴¹

Hay otros escenarios en los cuales es útil la determinación de depuración de lactato además de sepsis en los cuales se encuentran estados de hipoxia a nivel tisular. Se ha estudiado la asociación con intoxicación por paracuat. Se sugiere

que el nivel inicial de lactato y la depuración a las 12 horas tiene buen poder predictivo en la evaluación y pronóstico. Esta medición de una manera sencilla a la cabecera del paciente nos ofrece un buen modelo de monitorización para dirigir la conducta a seguir.⁴²

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.⁴³

III. Planteamiento del problema

En centros hospitalarios en los cuales no se dispone de biomarcadores y elementos para monitorización invasiva como guía de tratamiento en el paciente con sepsis grave, se necesita de la medición de otros metabolitos comunes, así como su capacidad para ser depurados del organismo y determinar la efectividad del tratamiento.

El lactato sérico es un marcador de diagnóstico y gravedad, pero actualmente en el servicio de urgencias no se documenta de manera sistemática el nivel de depuración del mismo como una variable de gravedad el cual está en relación con la sobrevida del paciente al egreso hospitalario.

IV. Justificación

La sepsis severa es un cuadro agudo que requiere atención inmediata así como seguimiento y monitorización cercana por parte del personal médico. La determinación de biomarcadores que reflejan el estado de disoxia del enfermo ha sido ampliamente estudiada.

Se requiere la determinación sistemática de depuración de lactato sérico en pacientes con sepsis grave, como pauta terapéutica y como factor determinante en la sobrevida al egreso hospitalario del paciente.

Se pretende determinar un punto de corte de depuración de lactato ajustado a nuestra población, ya que los estudios realizados en Latinoamérica son pocos.

Otro de los beneficios que se deriva del presente estudio es mejorar la calidad de atención al paciente e impactar objetivamente en su tratamiento.

V. Hipótesis

Los pacientes con sepsis grave e hiperlactatemia que luego de la reanimación durante las primeras 6 horas depuran los niveles de lactato sérico mayor al 10%, presentan una reducción la mortalidad del 20% al egreso hospitalario; en comparación de aquellos pacientes que depuran los niveles de lactato en un porcentaje menor al 10%.

VI. Objetivo primario

1. Determinar la relación entre la depuración de lactato y la sobrevida al egreso hospitalario en pacientes con sepsis grave que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General de México.

VII. Objetivos secundarios

1. Identificar las causas más comunes de sepsis grave en pacientes que ingresan al servicio de urgencias.
2. Determinar el promedio de edad en el cual acuden los pacientes con sepsis grave al servicio de urgencias.

VIII. Metodología

Se elaboró para cada paciente que ingresa al servicio de urgencias con diagnóstico de sepsis grave una hoja de recolección de datos en la cual se registran los signos vitales, estudios de laboratorio, así como los niveles de lactato sérico al ingreso y 6 horas posteriores a la administración de tratamiento y reanimación según las guías internacionales.

Posteriormente, se analiza la diferencia entre el valor de lactato al ingreso y luego de recibir reanimación, obteniendo un porcentaje de depuración de lactato sérico. De la misma manera se revisa en el expediente clínico el estado de egreso hospitalario del paciente como vivo o fallecido y se coteja la información recabada.

IX. Tipo y diseño del estudio

Estudio longitudinal, prolectivo, observacional y descriptivo.

X. Población y tamaño de la muestra

Pacientes de 18 años en adelante que ingresan al servicio de Urgencias del Hospital General de México con diagnóstico de sepsis grave e hiperlactatemia mayor a 4mmol/L.

Para calcular el tamaño de muestra se utilizó un análisis de una vía con factores fijos en el programa "Stat Soft, Inc. (2007) versión 8.0".

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para la diferencia de medias con base en el artículo de Saldaña et al. (Depuración de lactato como marcador pronóstico en pacientes con sepsis severa y choque séptico en la UCI. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2012;26:194-200), se obtuvo la varianza y se estableció la diferencia esperada en los grupo, quedando de la siguiente manera:

Para el cálculo de la muestra se utilizó una fórmula para una población infinita:

$$n = \frac{Z^2 S^2}{d^2}$$

Donde:

$$Z = 0.20$$

$$S = 76.32$$

$$d = 2.17$$

$$n = (0.04 \times 5824.7) / 4.7$$

$$n = 49.5$$

Para tener un margen de error máximo del 5% se requiere una muestra de 50 pacientes.

XI. Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Quienes presenten al menos 1 falla orgánica asociada a sepsis.
3. Lactato sérico mayor a 4 mmol/L.

XII. Criterios de exclusión:

1. Embarazo.
2. Síndrome coronario agudo.
3. Estatus asmático.
4. Evento vascular cerebral.
5. Edema agudo de pulmón como diagnóstico.
6. Paciente bajo terapia de reemplazo renal previa a la hospitalización actual.
7. Pacientes con sangrado de tubo digestivo.

XIII. Criterios de eliminación:

1. Pacientes quienes fallezcan dentro de las 6 primeras horas de hospitalización.
2. Pacientes en quienes no se logre determinar dos tomas de lactato sérico.
3. Pacientes con información incompleta (lactato y estado vital al egreso hospitalario)

XIV. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

Variable	Abreviatura	Definición operacional	Valores	Unidad	Tipo escala
Género	NA	Características fenotípicas	0= femenino 1= masculino	NA	Cualitativa dicotómica
Edad	NA	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	NA	años	Cuantitativa
Sepsis severa	S.S.	Respuesta inflamatoria sistémica con un foco infeccioso sospechado o comprobado y que presenta disfunción orgánica	0= ausente 1= presente	NA	Cualitativa dicotómica
Lactato	Lac	Producto del metabolismo anaerobio para generación de energía	N.A.	mmol/L	Cuantitativa continua
Depuración de lactato	Dep Lac	Porcentaje de eliminación de lactato luego de un intervalo de tiempo.	N.A.	%	Cuantitativa continua
Estado vital al egreso hospitalario	E.V.E.H.	Ausencia o presencia de vida al egreso	0= muerto 1= vivo	NA	Cualitativa dicotómica

		hospitalario			
Disfunción orgánica	NA	Falla de dos o más sistemas mayores del organismo	0 =ausente 1= presente	NA	Dicotómica cualitativa
Fiebre	NA	Temperatura corporal > 38.3	NA	Grados centígrados	Cuantitativa continua
Hipotermia	NA	Temperatura corporal < 36	NA	Grados centígrados	Cuantitativa continua
Taquicardia	NA	Frecuencia cardiaca >90	NA	Latidos por minuto	Cuantitativa continua
Taquipnea	NA	Frecuencia respiratoria > 20	NA	Respiraciones por minuto	Cuantitativa continua
Estado mental alterado	EMA	Desorientación o alteración del estado de alerta	1=presente 0= ausente	NA	Cualitativa dicotómica
Edema importante	EI	Fóvea en sitios de declive	1= presente 0= ausente	NA	Cualitativa dicotómica
Hiper glucemia	NA	Glucosa en plasma > 140	NA	Mg/dL	Cuantitativa continua
Leucocitosis	NA	Leucocitos > 12000	NA	uL	Cuantitativa continua
Leucopenia	NA	Leucocitos <4000	NA	uL	Cuantitativa continua
Bandas	NA	Más del 10% formas inmaduras	NA	Porcentaje	Cuantitativa continua
Hipoxemia arterial	NA	PaO ₂ /FiO ₂ <300	NA	NA	Cuantitativa continua
Hipotensión	NA	Presión arterial sistólica < 90	NA	mm Hg	Cuantitativa continua
Oliguria aguda	NA	Diuresis <0.5 al menos 2 horas a pesar de adecuada	NA	mL/Kg.h ⁻¹	Cuantitativa continua

		reanimación hídrica			
Lesión renal aguda	NA	Elevación de creatinina 0.5	NA	mg/dL	Cuantitativa continua
Coagulopatía	NA	INR > 1.5 o TTPa >60 seg.	NA	NA	Cuantitativa continua
Íleo	NA	Ausencia de peristalsis	1=presente 0=ausente	NA	Cualitativa dicotómica
Trombocitopenia	NA	Plaquetas < 100000	NA	μL	Cuantitativa continua
Hiperbilirrubinemia	NA	Bilirrubina en plasma > 4	NA	mg/dL	Cuantitativa continua
Reducción en llenado capilar	NA	Llenado capilar >3 seg.	1=presente 0= ausente	NA	Cualitativa dicotómica
Presión venosa central	PVC	Presión en aurícula derecha	NA	mm Hg	Cuantitativa continua
Presión arterial media	PAM	Presión efectiva de perfusión	NA	mm Hg	Cuantitativa continua
Saturación de oxígeno venosa central	SvcO ₂	Porcentaje de Oxígeno en aurícula derecha	NA	Porcentaje	Cuantitativa continua
Administración de cristaloides	NA	Infundir solución salina o Hartmann	1=presente 0=ausente	NA	Cualitativa dicotómica
Administración de antibióticos	NA	Administración de antibiótico intravenoso	1= presente 0=ausente	NA	Cualitativa dicotómica
Administración de vasopresor	NA	Administración de vasopresor	1= presente 0= ausente	NA	Cualitativa dicotómica

XV. Procedimiento.

1. Al llegar el paciente a urgencias se verificara signos vitales.
2. Identificar pacientes con cuadro de sepsis grave (Anexos 1 y 2).
3. Explicación al paciente del motivo de la presente investigación.
4. Firma de consentimiento informado por paciente y representante (Anexo 5).
5. Toma de muestra para medición de lactato sérico.
6. Registro de información en hoja de captura de datos (Anexo 4).
7. Reanimación al paciente mediante protocolos establecidos. (Anexo 3).
8. Medición de lactato sérico 6 horas posteriores al inicio de la reanimación.
9. Calcular depuración de lactato para el paciente.
10. Estado vital del paciente a su egreso hospitalario.

XVI. Cronograma de actividades.

Fecha	Diseño de protocolo de investigación	Presentación de protocolo a los Comités de Investigación y Ética	Establecer diseño metodológico y corrección de cambios en protocolo	Recolección de datos	Depuración de base de datos	Análisis estadístico	Presentación de resultados
Enero-febrero 2015							
Abril 2015							
Mayo 2015							
Mayo-Junio 2015							
Junio 2015							
Julio 2015							

XVII. Análisis estadístico

Estadística descriptiva: Frecuencias, porcentajes, medias aritméticas, desviaciones estándar, intervalos mínimos-máximos.

Estadística inferencial:

I) χ^2 para investigar diferencia entre grupos con depuración de lactato menor a 10% y mayor a 10% en vivos y muertos.

II) t de Student para investigar diferencias en edad.

Significancia prefijada: <0.05.

Paquete estadístico: SPSS (Chicago, Ill, USA).

XVIII. Aspectos éticos y de bioseguridad.

La presente investigación utiliza los datos obtenidos de los estudios de laboratorio y mediciones de constantes vitales que se realizan de manera rutinaria en los pacientes admitidos en el servicio de Urgencias a su ingreso, que por su condición de gravedad requieren un manejo y vigilancia estrechos. No se realizarán procedimientos adicionales con el fin de recabar datos para el presente protocolo.

Para el desarrollo de la presente investigación y la obtención de la información se revisarán los datos plasmados en los respectivos expedientes clínicos, no se realizará intervenciones o procedimientos con los pacientes.

Se solicitará firma de consentimiento informado al paciente y a su representante con el fin de que se encuentren enterados y acepten que los datos obtenidos de su expediente clínico se utilicen para el desarrollo de la presente investigación (Anexo 5).

XIX. Relevancia y expectativas

Con el presente estudio se pretende determinar la relación entre depuración de lactato durante las 6 primeras horas de estancia en el servicio de urgencias, así como su relación con mortalidad al egreso hospitalario. Los resultados del estudio se presentaran en el congreso de Urgencias y en la Revista Médica del Hospital General de México.

XX. Recursos disponibles.

Uso de instalaciones del servicio de urgencias del Hospital General de México, uso de gasómetro de laboratorio central.

XXI. Recursos a solicitar.

Ningún material fuera de los disponibles en el servicio de urgencias del Hospital General de México.

XXII. RESULTADOS

Se identificaron y recabaron los datos de aquellos pacientes en quienes se identificó la presencia de sepsis severa o choque séptico y recibieron reanimación de acuerdo a los lineamientos de la campaña “Sobreviviendo a la Sepsis 2012” dentro de las primeras 6 horas de estancia en urgencias. Todos los participantes presentaron criterios de sepsis severa o choque séptico, teniendo como principal criterio el desarrollar hiperlactatemia.

Las cifras de lactato que se tomaron en cuenta para ingresar al presente estudio fueron superiores a 4 mmol/L. El valor más elevado de lactato identificado fue de 11.9 mmol/L (Gráfico 1).

Para el presente estudio se reclutaron en total 62 pacientes en los cuales se identificaron las variables para determinar la presencia de sepsis grave en los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias, de la misma manera se realizó la reanimación guiada por metas. Al ingreso hospitalario se recabaron las variables demográficas (Tabla 1).

Con base a la depuración de lactato se dividieron en dos grupos, quienes depuraron más del 10% y quienes depuraron menos del 10% (Tabla 2).

Dentro del grupo con depuración de lactato menor al 10 % en total se identificaron 13 pacientes de los cuales 4(30%) eran del sexo masculino y 9 (70%) de sexo femenino, con promedio de edad de 59.9 años (DE 10.1); en estos pacientes la cifra de lactato al ingreso se registró en promedio de 5.3mmol/L (DE 1.2); posterior a la reanimación durante 6 horas la cifra de lactato promedio fue de 4.9mmol/L (DE 1.2) lo cual corresponde a una depuración del 7.06% en promedio. Dentro de este grupo 1 (7,7%) egresó vivo luego de la estancia hospitalaria y 12 egresaron por defunción (92.3%). Tabla 2. Los focos infecciosos que se determinaron con mayor frecuencia corresponden a urinario 69%, abdominal 23%, gastrointestinal 8%. Tabla 3.

En el grupo de aquellos pacientes quienes depuraron lactato >10% se identificaron 49 pacientes quienes corresponden al 79% de total de la muestra. El número de pacientes de sexo masculino fue de 19 (38%) y de sexo femenino 30 (62%), con promedio de edad de 55 años (DE 19.0). En estos pacientes la cifra de lactato al ingreso hospitalario fue de 5.6 mmol/L (DE 2.3); y posterior a la reanimación luego de 6 horas el lactato promedio fue de 3.4mmol/L (DE1.7) lo cual corresponde a una depuración del 37% en promedio. En este grupo de pacientes 31 (63.3%) egresaron vivos luego de hospitalización y 18 (36.7%) egresaron por defunción., con una reducción global de la mortalidad de 55.6%. Tabla 2. Los focos infecciosos que se identificaron con mayor frecuencia corresponden a: urinario 27%, abdominal 23%, pulmonar 20%, tejidos blandos 16%, gastrointestinal 12%, sistema nervioso central 2%. Tabla 3.

En cuanto al origen infeccioso que presentaron los pacientes la mayoría de los pacientes tuvieron foco infeccioso, seguido por cuadro abdominal y pulmonar (Gráfico 2).

Aquellos pacientes que depuraron lactato mayor al 10% presentaron menor mortalidad al egreso hospitalario en comparación con aquellos que depuraron menos del 10%. En los dos grupos se encontró diferencia entre géneros, siendo las pacientes de sexo femenino quienes depuran en mayor cantidad en comparación con los pacientes de sexo masculino (Gráfico 3).

En cuanto al foco infeccioso en relación a depuración de lactato, en la mayoría de los pacientes se encontró que el foco urinario era el más frecuente, seguido de foco abdominal (Tabla 3).

Tabla 1. Variables demográficas de la población.

Variable	Total			
	N	%	X	DE
<i>n</i>	62			
Hombres	23	37.1		
Edad			56.1	17.6
Lactato basal			5.5	2.2
Lactato a 6h			3.7	1.7
Vivos	32	51.6		
Fiebre	24	38.7		
Taquicardia	48	77.4		
Taquipnea	43	69.4		
Edo. Mental alt.	40	64.5		
Edema	32	51.6		
Hiperglucemia	25	40.3		
Leucocitosis	34	54.8		
Leucopenia	10	16.1		
Hipoxemia	25	40.3		
PaO ₂			65.3	12
IK			310.8	56.9
PAS			79.9	22.9
PAD			51.9	14.2
Falla CV	50	80.6		
Oliguria	40	64.5		
LRA	47	75.8		
Creatinina			3.2	4.6
Coagulopatía	19	30.6		
Ileo	24	38.7		
Trombocitopenia	17	27.4		
Plaquetas			178.8	121.6
Hiperbilirrubinemia	13	21		
Llenado capilar	40	64.5		
PVC			8.5	2.9
PAM			61.2	16.5
SvO ₂			73.5	8.6
Vasopresor	39	62.9		

Tabla 2.

Variable	Lactato <10%				Lactato ≥10%				p
	N	%	X	DE	N	%	X	DE	
<i>n</i>	13	21.0			49	79.0			
Hombres	4	30.8			19	38.8			0.595
Edad			59.9	10.1			55.0	19.0	0.377
Lactato basal			5.3	1.2			5.6	2.3	0.692
Lactato a 6h			4.9	1.2			3.4	1.7	0.003
Vivos	1	7.7			31	63.3			<0.001
Fiebre	5	38.5			19	38.8			0.984
Taquicardia	13	100.0			35	71.4			0.028
Taquipnea	11	84.6			32	65.3			0.179
Edo. mental alt.	11	84.6			29	59.2			0.088
Edema	10	76.9			22	44.9			0.04
Hiperglucemia	4	30.8			21	42.9			0.43
Leucocitosis	2	15.4			32	65.3			<0.005
Leucopenia	3	23.1			7	14.3			0.444
Hipoxemia	11	84.6			14	28.6			<0.001
PaO ₂			57.6	7.0			67.3	12.2	0.008
IK			274.4	33.3			320.5	58.2	0.008
PAS			77.7	15.9			80.4	24.5	0.704
PAD			51.9	11.5			51.9	14.9	0.991
Falla CV	11	84.6			39	79.6			0.684
Oliguria	11	84.6			29	59.2			0.088
LRA	9	69.2			38	77.6			0.533
Creatinina			5.0	8.9			2.8	2.3	0.112
Coagulopatía	3	23.1			16	32.7			0.506
Íleo	6	46.2			18	36.7			0.535
Trombocitopenia	6	46.2			11	22.4			0.089
Plaquetas			123.1	78.1			193.6	127.3	0.062
Hiperbilirrubinemia	2	15.4			11	22.4			0.094
Llenado capilar	9	69.2			31	63.3			0.689
PVC			8.5	2.2			8.5	3.2	0.948
PAM			60.5	12.2			61.4	17.6	0.866
SvO ₂			71	9.9			74.3	8.2	0.278
Vasopresor	11	84.6			28	57.1			0.068

Gráfico 1. Distribución de valores iniciales de lactato.

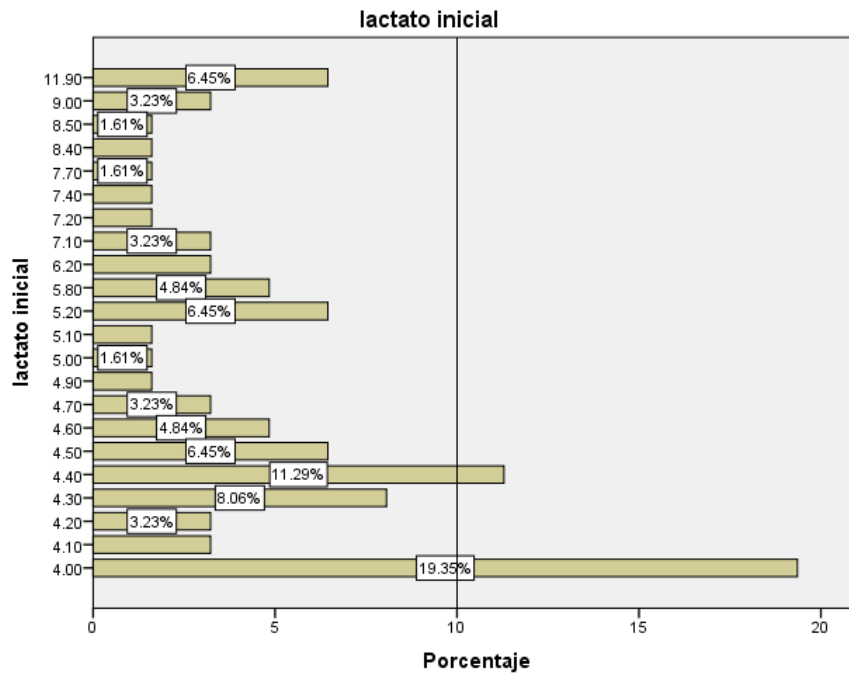


Gráfico 2. Distribución de origen del foco infeccioso.

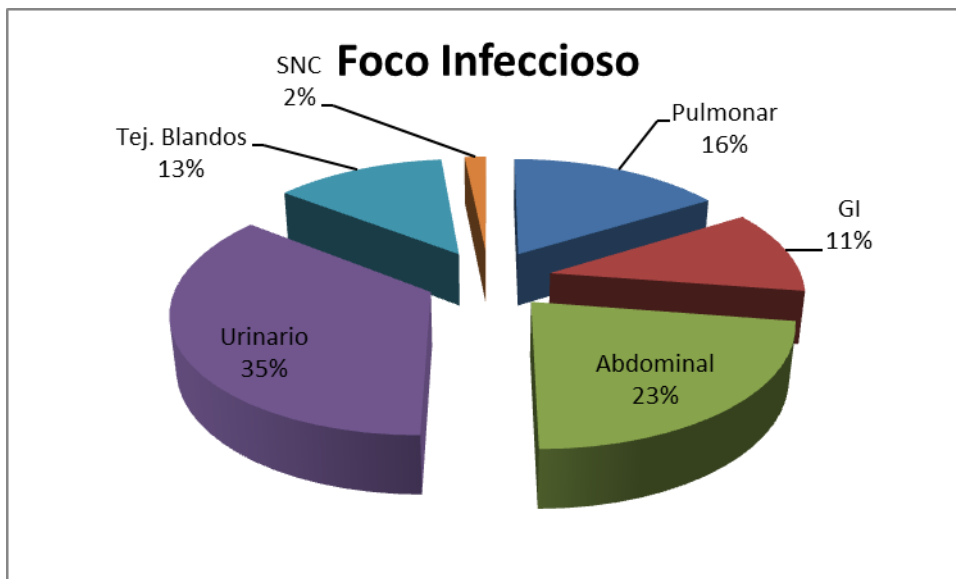


Gráfico 3. Mortalidad por grupos.

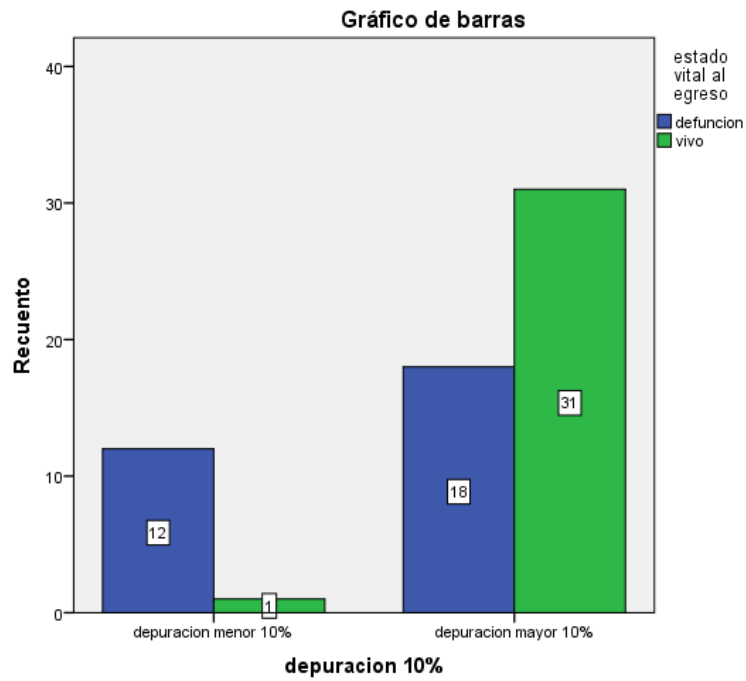


Gráfico 4. Relación de género por grupos.

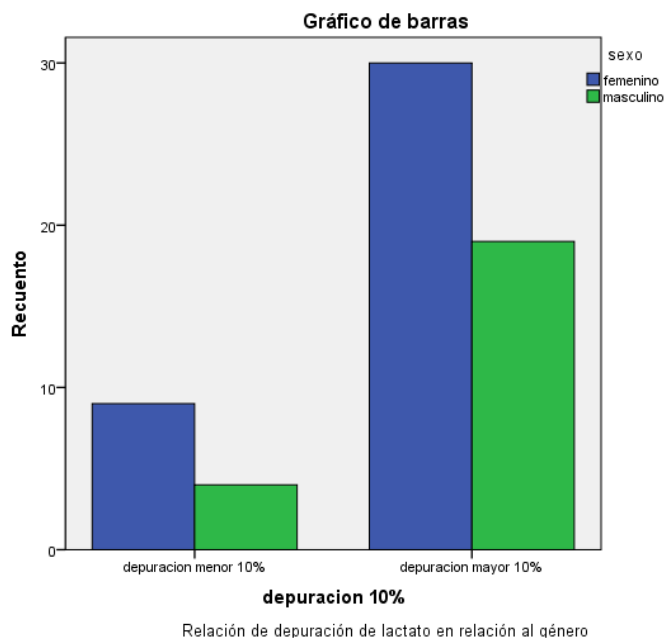


Tabla 3.

FOCO	LACTATO < 10%		LACTATO > 10%	
	n	%	n	%
Pulmonar	0	0	10	20.4
Gastrointestinal	1	7.7	6	12.2
Abdominal	3	23.1	11	22.4
Urinario	9	69.2	13	26.5
Tejidos blandos	0	0	8	16.3
Sistema nervioso central	0	0	1	2.0

XXIII. Discusión.

Siendo la sepsis uno de los padecimientos más frecuentes dentro de la población general y una de los principales diagnósticos dentro los servicios de urgencias, se han desarrollado numerosos avances en su detección oportuna, así como comprensión de su fisiopatología para determinar aquellas intervenciones en las cuales se pueda actuar y ejecutar acciones enfocadas en reducir la mortalidad que presenta el paciente séptico grave y sobre todo aquellos que deterioran hacia estado de choque.

Uno de los determinantes de mal pronóstico del paciente en estado de sepsis grave y choque séptico es la presencia de hiperlactatemia, definida como lactato sérico sobre 4 mmol/dL y que es un reflejo del estado de la microcirculación, ya que una elevación del mismo refleja el estado de hipoperfusión e hipoxia tisular, aturdimiento mitocondrial y cambio de metabolismo hacia un estado anaerobio por parte de la célula. La persistencia de hiperlactatemia a lo largo del tiempo es además un factor de riesgo que incrementa la mortalidad, por lo cual la depuración del mismo se relaciona con el retorno a metabolismo aerobio y mejora el desenlace ante la presencia de sepsis. Los estudios realizados al respecto han sido ambiguos, sin una metodología clara, y en su mayoría realizados en unidades de cuidados intensivos, por lo cual mediante la presente investigación se enfoca en determinar la depuración de lactato dentro de las 6 primeras horas durante las cuales el paciente se encuentra en el servicio de urgencias.

Existe actualmente información diversa en cuanto la relación de depuración de lactato y sobrevida en los pacientes, ya que muchos de estos estudios se han realizado fuera del área de urgencias y se han realizado mediciones a las 6, 12, 48h; comparando así mismo la mortalidad a los 30 días.⁶⁻¹⁰.

En la presente investigación nos centramos en la respuesta del paciente y la reanimación dentro de las 6 primeras horas de estancia en el servicio de urgencias, ya que es el servicio hospitalario de primer contacto y en donde se reaniman los pacientes previo su traslado a la unidad de terapia intensiva. Se han

realizado pocos trabajos al respecto en población mexicana, Saldaña y cols. reportan un incremento absoluto en el riesgo de 40.4% en la mortalidad al 28 días en aquellos pacientes que no depuraron más del 10% de lactato de ingreso a las 6 horas.¹ De la misma manera Nguyen reporta disminución de la mortalidad a los 60 días de 11% por cada 10% de aumento en la tasa de aclaramiento.² Zhang estudió la depuración de lactato como predictor de mortalidad, estudio realizado en el área de urgencias y reporta un riesgo relativo de 0.41 (95% CI, 0.31-0.55)⁴.

Literatura preferentemente norteamericana de Marty, et al, reportan mejor sobrevida entre aquellos pacientes que depuran lactato ($13 \pm 38\%$), dentro de las 6 primeras horas, lo cual es consistente con nuestros resultados. Sin embargo en estos estudios el valor de lactato utilizado como corte fue de 2mmol/L, lo cual reflejaría un menor estado de gravedad dentro de este grupo de pacientes.²³.

Es importante destacar que determinar el área bajo la curva la cual nos ayudaría para identificar con mejor detalle y mayor valor estadístico el valor de la depuración de lactato como predictor de mortalidad.

Los resultados obtenidos en nuestra población están en concordancia con aquello que se encuentra descrito en la literatura mundial¹⁻¹⁰, tomando en cuenta que el nivel de corte para determinar hiperlactatemia fue mayor a 4mmol/L en relación a las guías internacionales de la campaña "Sobreviviendo a la sepsis 2012"¹⁷⁻²¹. El número de pacientes que egresaron vivos con depuración de lactato < 10% en contraste con aquellos que depuraron >10% fue 1(7.7%) vs 31 (63.3%) respectivamente confirma estos resultados con significancia estadística ($p < 0.001$). Gráfico 3 y 4.

Encontramos además diferencia estadística en la frecuencia cardiaca ($p = 0.028$), leucocitosis ($p < 0.005$) e hipoxemia ($p = 0.008$) entre los grupos de DL menor 10% y mayor a 10% los cuales corresponden a intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica y que representan la magnitud del proceso inflamatorio correspondiente.

XXIV. Conclusiones.

Después del análisis de los datos obtenidos se encuentra en que en aquellos pacientes que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General de México con presencia de sepsis grave y que luego de las primeras 6 horas de reanimación depuran lactato menor al 10% tienen un aumento en la sobrevida del 56% al egreso hospitalario, lo que confirma la hipótesis de investigación y se encuentra en relación con lo descrito en la literatura científica internacional.

Se identifica además que el promedio de edad de los pacientes que ingresan con cuadro de sepsis grave al servicio de urgencias del Hospital General de México es de 56.1 +/- 17.6 años. El origen del cuadro séptico en orden de frecuencia fue urinario, abdominal, pulmonar, tejidos blandos, gastrointestinal y sistema nervioso central. Gráfico 2.

Encontramos interesante el comportamiento de estos pacientes y la relación entre depuración de lactato y riesgo de mortalidad al egreso hospitalario por lo que se debería determinar este valor de manera rutinaria como variable de seguimiento durante el proceso de reanimación de los pacientes con sepsis grave así como evaluar la depuración a las 12 y 24 horas posteriores y comparar con lo que se encuentra descrito en la literatura científica.

XXV. Bibliografía

1. Saldaña VR, Hernandez PJ, Ramirez RA, Gonzalez A J, Meza CM. Depuración de lactato como marcador pronóstico en pacientes con sepsis severa y choque séptico en la UCI. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2012; 26: 194-200
2. Molano TM. Lactato en la práctica clínica. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2008; 8: 370-374.
3. Jones AE. Lactate Clearance in the Acutely Traumatized Patient. *Anesthesiology.* 2012; 117: 1162-4
4. Zhang and Xu. Lactate Clearance Is a Useful Biomarker for the Prediction of All-Cause Mortality in Critically Ill Patients A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Car Med.* 2014; (10): 1-8
5. D. Juneja, Singh O, Dang R. Admission hyperlactatemia Causes, incidence, and impact on outcome of patients admitted in general medical intensive care unit. *Journal of Critical Care.* 2011; (26): 316–320
6. Thomas DO, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Harbele H, et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care.* 2015; (30): 439.
7. Donnino M, Andersen L, Giberson T, Gaieski D, Abella B, Peberdy M, et al. Initial Lactate and Lactate Change in Post-Cardiac Arrest A Multicenter Validation Study. *Crit Care Med.* 2014; (20): 1-8.
8. Zapata MM, Jaimes BF. Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis. *IATREIA.* 2010; (23): 278-285.

9. Londoño J, León A, Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa G, Dennis R, et al. Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin Barc.* 2013; (141) : 246–251
10. Walker CA, Griffith D, Gray A, Hay A. Early Lactate clearance in septic patients with elevated lactate levels admitted from de emergency department to intensive care. *Jour of Crit Care.* 2013; (28): 832–837
11. Seeger FH, Toenne M, Lehmann R, Ehrlich J, et al. Approach to prognosis after cardiopulmonary resuscitation- value of pH and lactate. *Jour of Crit Care.* 2013; 317 (28) : 13–20
12. Porras W, Ige M, Ormea A. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. *Rev Soc Peru Med Int.* 2007; (20): 132-138.
13. Xiao L, Tao M, Bo Q, Yan J, Zhi L, et al. Prognostic value of initial arterial lactate level and lactate metabolic clearance rate in patients with acute paraquat poisoning. *Ame Jou of Emer Med.* 2013; (31): 1230–1235.
14. Cardinal P, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H. Valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las primeras 6 h de evolución en medicina intensiva. *Med Int.* 2009; (33): 166-70.
15. Herranz US. Marcadores biológicos y clearance de lactato como factores pronósticos de mortalidad en la sepsis. *Med Int.* 2010; 1-57.
16. Zhang Z, Xu X, Chen K. Lactate clearance as a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients, a systematic review study protocol. *BMJ.* 2014; (4): 1-5.

17. Permpikul C, Sringam P, Tongyoo S. Therapeutic goal achievements during severe sepsis and septic shock resuscitation and their association with patients' outcomes. *J Med Assoc Thai.* 2014; (97) : 176-83.
18. Lee T, Kang M, Cha W, Shin T, Sim M, Jo I, et al. Better lactate clearance associated with good neurologic outcome in survivors who treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Critical Care.* 2013; (17) :1-8.
19. Yu B, Tian H, Hu Z, Zhao C, Liu L, Zhang Y, et al. Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Chin Crit Care Med.* 2013; 25 (10): 1-6.
20. Alan J. Lactate Clearance for Assessing Response to Resuscitation in Severe Sepsis. *Acad EMER MED.* 2013; 20 (8): 1-4.
21. Young K, Eun J, Won K, Seong J. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med.* 2013; (39): 1818–1823.
22. Permpikul C, Noppakaorattanamanee K, Tongyoo S, Ratanarat R, Poompichet A. Dynamics of central venous oxygen saturation and serum lactate during septic shock resuscitation. *J Med Assoc Thai.* 2013; 96 (2) :S232-7.
23. Marty P, Roquilly A, Vallée F, Luzi A, Ferré A, Fourcade O, et al. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit. *Annals of Intensive Care.* 2013; (3) : 1-7.

24. Gibot S. On the origins of lactate during sepsis. *Critical Care*. 2012; (16): 151.
25. Attanà P, Lazzeri C, Picariello C, Sorini C, Gensini G, Valente S. Lactate and lactate clearance in acute cardiac care patients. *Europ Heart Jour Acute Cardiovasc Care*. 2012; (1): 115–121.
26. Puskarich M, Trzeciak S, Shapiro N, Arnold R, Heffner A, Kline J, et al. Prognostic Value and Agreement of Achieving Lactate Clearance or Central Venous Oxygen Saturation Goals During Early Sepsis Resuscitation. *Acad Emerg Med*. 2012; 19(3): 252–258.
27. Tian H, Han S, Lu C, Wang T, Li Z, Hao D, et al. The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Chin Crit Care Med*. 2012; 24 (1): 42-45.
28. Napoli A, Seigel TA. The role of lactate clearance in the resuscitation bundle. *Critical Care*. 2011; (15): 1-3.
29. Kang YR, Um SW, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Initial lactate level and mortality in septic shock patients with hepatic dysfunction. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39(5): 862-7.
30. Nguyen H, Sen W, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li C, et al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item, a multi-national evaluation. *Critical Care*. 2011; (15): 229-239.
31. Bryant N, Loomba M, Yang J, Jacobsen G, Shan K, Otero R, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation,

coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of Inflammation*. 2010; (7) : 1-11.

32. Bryant N, Loomba M, Yang J, Jacobsen G, Shan K, Otero R, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32 (8):1637-42.

33. Bakker J, Gris P, Coffernils M. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 1996;(171): 221-226.

34. Mouncey P, Osborn T, Power S, Harrison D, Sadique Z, Grieve R, et al. Trial of early, goal directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1301-11.

35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving Sepsis Campaign, international guidelines for severe sepsis and septic shock. *Crit care Med*. 2012; 41: 580-637.

36. Rivers E, Nguyen E, Havstad. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1368-77.

37. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1496-506.

38. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999; 354: 505-508

39. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1717-22.
40. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002; 360: 219-223.
41. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 17-25
42. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27: 74-83.
43. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-1642
44. McIntyre LA, Hebert PC, Fergusson D, Cook DJ, Aziz A. A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Crit Care* 2007; 11: 74-76

XXVI. Anexos

ANEXO 1.

Criterios para el diagnóstico de Sepsis.

Infección, documentada o sospechosa y los siguientes factores:

1. Variables generales
 - Fiebre
 - Hipotermia
 - Taquicardia
 - Taquipnea
 - Estado mental alterado
 - Edema importante
 - Hiperglucemia en ausencia de diabetes
 2. Variables inflamatorias
 - Leucocitosis
 - Leucopenia
 - Bandas
 3. Variables Hemodinámicas
 - Presion arterial sistólica (PAS) <90mmHg o una disminucion de la PAS >40mmHg
 4. Variables de disfunción orgánica
 - Hipoxemia arterial
 - Oliguria aguda
 - Aumento de creatinina
 - Anomalías de Coagulación
 - Íleo
 - Trombocitopenia
 - Hiperbilirrubimemia
 5. Variables de Perfusión tisular
 - Hiperlactatemia
 - Reducción en llenado capilar o moteado
- Adaptado de: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. En ccmjournal.org Febrero 2013

Anexo 2.

SEPSIS GRAVE.

Hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis.

- Hipotensión inducida por sepsis
 - Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio
 - Diuresis < 0.5 ml/kg/h durante más de 2h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos
 - Lesión pulmonar aguda con PaO₂ /FiO₂ <250 con ausencia de neumonía como foco de infección
 - Lesión pulmonar aguda con PaO₂ /FiO₂ < 200 por neumonía como foco de infección
 - Creatinina > 2.0 mg/dL
 - Bilirrubina > 2 mg/dL
 - Recuento de plaquetas < 100 000 uL
 - Coagulopatía INR > 1.5
-
- Adaptado de: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. En ccmjournal.org Febrero 2013

ANEXO 3

REANIMACION INICIAL

1. La reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre > 4mmol/L). Objetivos durante las primeras 6h de reanimación.
 - a) Presión venosa central (PVC) 8-12mmHg
 - b) Presión arterial media (PAM) >65mmHg
 - c) Diuresis > 0.5ml/kg/h
 - d) Saturación de oxígeno venosa central de 70%

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1. Administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque séptico o sepsis grave.
2. El tratamiento antibiótico empírico inicial incluye uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables y que penetran, en concentraciones adecuadas , en los tejidos que se supone son la fuente de la sepsis.

ASISTENCIA HEMODINÁMICA Y TRATAMIENTO AUXILIAR

Tratamiento con fluidos para sepsis grave.

1. Cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis grave y choque séptico
2. Albúmina en la reanimación con fluidos de sepsis grave y choque séptico cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides.
3. Sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30ml/kg de cristaloides

Vasopresores.

1. Tratamiento con vasopresores al inicio para lograr un objetivo de PAM de 65mmHg
2. Norepinefrina como vasopresor de primera elección

- Adaptado de: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. En ccmjournal.org Febrero 2013

ANEXO 4

HOJA INDIVIDUAL DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ECU:

Edad:

Género:

Fecha de ingreso:

Variable	valor	variable	valor	variable	Valor
Fiebre		hipotermia		Taquicardia	
Taquipnea		EMA (presente 1/ausente 0)		Edema importante (presente 1/ausente 0)	
Hiper glucemia		Leucocitosis		Leucopenia	
Bandas		Hipoxemia arterial		Hipotensión	
Oliguria aguda		Lesión renal aguda		Coagulopatía	
Ileo (presente 1/ausente 0)		Trombocitopenia		Hiperbilirrubinemia	
Reducción llenado capilar (presente 1/ausente 0)		PVC		PAM	
SatO2V		Cristaloides (presente 1/ausente 0)		Antibiótico (presente 1/ausente 0)	
Vasopresor (presente 1/ausente 0)		Sepsis grave (presente 1/ausente 0)		Lactato inicial	
Lactato 6h		Dep Lac		Mortalidad (vivo al egreso 1/defuncion 0)	
Disfunción orgánica		Foco infeccioso			

ANEXO 5

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MÉDICA.

Título del protocolo: “DEPURACIÓN DE LACTATO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD AL EGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE”

Investigador principal: Dr. Humberto Hernández Martínez.

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Urgencias. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Carta dirigida al familiar responsable.

Iniciales del familiar responsable: _____

Se realiza a su familiar una atenta invitación a participar en este estudio de investigación; si desea participar, deberá conocer y entender los siguientes puntos:

Justificación:

Siendo las infecciones graves (sepsis) una de las causas de muerte dentro de la población que trabaja y que es una de las principales razones de internamiento en urgencias se requiere un tratamiento rápido y efectivo. Se ha estudiado que la disminución de ciertas sustancias que produce el organismo (depuración de lactato) nos ayuda a evaluar la repuesta del paciente al tratamiento y el riesgo de morir durante la hospitalización. Por lo que es necesario realizar un estudio en el servicio de urgencias para determinar las causas de este problema.

Objetivo primario

Estoy enterado de que este proyecto pretende estudiar cómo la disminución de ciertas sustancias que produce el organismo (depuración de lactato) en las infecciones graves modifica el riesgo de morir durante la hospitalización cuando ingresan al servicio de urgencias.

Beneficios del estudio

No hay beneficio directo para el enfermo. Los datos obtenidos en esta investigación serán de ayuda en el tratamiento de pacientes con infecciones graves y que están en riesgo de morir durante la hospitalización.

Procedimientos que vayan a usarse:

1. Al ingresar al servicio de urgencias se realizarán preguntas acerca del estado de salud de mi paciente, los antecedentes médicos y el motivo de la enfermedad.

2. Le sacarán a mi paciente 10ml de sangre (aproximadamente tres cucharadas soperas) al ingreso, lo cual no tiene efectos negativos sobre el estado de salud del paciente, sin embargo, existe la pequeña posibilidad de formarse un moretón sin consecuencias graves, que desaparecerá en un par de días del sitio de la punción (vena del antebrazo).
3. En el intervalo de tiempo de las primeras 6 horas de hospitalización se realizará los procedimientos correspondientes al tratamiento de los pacientes con infecciones graves, los cuales incluyen administración de suero intravenoso, antibióticos, oxígeno y de ser necesario medicamentos para mantener la presión arterial.
4. Luego de 6 horas de recibir tratamiento le sacarán una muestra de sangre 3ml (aproximadamente una cucharada sopera) lo cual no tiene efectos negativos sobre el estado de salud, sin embargo, existe la pequeña posibilidad de formarse un moretón sin consecuencias graves, que desaparecerá en un par de días del sitio de la punción (vena del antebrazo).
5. Se harán varias mediciones de signos vitales que son: presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura, medición de su orina, aproximadamente 10 veces durante todo el procedimiento.

ACEPTACIÓN PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO

El proyecto de investigación corresponde a una investigación con riesgo mínimo. No hay alternativa para la recolección de estos datos.

La decisión de que mi paciente participe en este estudio es estrictamente voluntaria, sé que el proceso es estrictamente confidencial, el nombre de mi paciente no será utilizado en ningún informe aun cuando los resultados de la investigación sean publicados

Sé también que podré retirar a mi paciente de la investigación en cualquier momento y no habrá ningún tipo de sanción o represalia en contra mía o de mi paciente.

Al participar en este proyecto de investigación no recibiré ningún beneficio adicional a obtener los resultados clínicos del estudio, lo cual me ayudará a conocer el estado de salud de mi paciente, y no se me dará compensación económica ya que este proyecto no tiene ánimo de lucro.

Yo, así como mi paciente, podemos pedir información acerca del motivo, objetivos, procedimiento, riesgos y beneficios derivados del proyecto de investigación.

En caso de desarrollar algún efecto adverso secundario no previsto como consecuencia de la toma de sangre mi paciente tiene derecho a una indemnización.

En caso de alguna duda puedo comunicarme con el Dr. Humberto Hernández quien es el investigador principal al teléfono 55-38-98-83-53 el cual estará disponible las 24 horas del día o con el Dr. Iván Lima Lucero quien es el investigador secundario al teléfono 55-34-72-11-61.

Si tuviese alguna duda o pregunta relacionado con los derechos de los sujetos de investigación, puedo comunicarme con la Dra. Estela García Elvira, presidenta del comité de ética Hospital General de México: 27-89-20-00 ext 1330

Mi firma abajo indica que he leído y entendido el consentimiento informado y que he tenido la oportunidad de hacer preguntas, que me han la dado información más precisa que ha sido posible, y que estoy de acuerdo en la participación de mi familiar en el estudio.

Iniciales y Firma del Representante legal

Nombre y firma de testigo 1:

.....

Parentesco:

.....

Dirección:

.....

Nombre y firma de testigo 2:

.....

Parentesco:

.....

Dirección:

.....