



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

“DEPURACION DE LACTATO COMO MARCADOR PRONOSTICO
DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS EN TERAPIA
INTENSIVA ADULTOS EN HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO
ADOLFO LOPEZ MATEOS EN EL PERIODO MARZO 2016 –
FEBRERO 2017.”

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:

DANIEL MUCIÑO GARCIA.

Para obtener Diploma de la Especialidad
MEDICINA CRITICA

Asesor de Tesis:

DR CESAR AUGUSTO GONZALEZ LOPEZ.

Numero de Registro de Protocolo

162.2017



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA Y CAPACITACION

DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMAT

JEFE DE ENSEÑANZA

DRA.MARTHA EUNICE RODRIGUEZ
ARELLANO

JEFE DE INVESTIGACION

DR PEDRO EDUARDO ALVARADO RUBIO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

DR CESAR AUGUSTO GONZALEZ LOPEZ
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

INTRODUCCION Varios estudios han demostrado que la falta de entrega de oxígeno a los tejidos ha llevado a un incremento de las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis. Esta hiperlactacidemia se debe a un metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato conocido como glucólisis; el piruvato no es metabolizado a CO₂ y ATP por ausencia del oxígeno, lo cual condiciona una reducción del piruvato a lactato causando una hiperlactacidemia hipóxica, con una relación lactato / piruvato > 10. Sin embargo, la elevación del lactato en el paciente con sepsis severa o choque séptico no solo es debido a la hipoperfusión global, sino secundaria a alteraciones metabólicas en la célula propias de la sepsis.

METODOLOGIA Al ingreso de cada paciente se registrara: datos generales, diagnostico, signos vitales, terapia instalada, análisis de laboratorio, APACHE II y SOFA. Valoracion por terapia intensiva. Se tomara una muestra de lactato arterial y venoso central al ingreso, a las 6, 12 y 24 horas. Se realizara seguimiento de mortalidad en los pacientes a los 28 días de su ingreso a terapia intensiva.

RESULTADOS La tasa de mortalidad en la terapia intensiva en el año de estudio fue de 23%, se siguió a los pacientes durante su estancia en terapia intensiva y hasta su egreso hospitalario con un promedio de 67 días ± 9 días. Se comparo el lactato medido al ingreso a la terapia intensiva, a las 6 horas, a las 12 horas y a las 24 horas y posteriormente se calculo la depuración de lactato con respecto al lactato de ingreso a terapia intensiva.

DISCUSION En nuestro estudio de cohorte de pacientes con sepsis y choque séptico mostramos una mortalidad UCI de 14%, con APACHE II al ingreso de 15. Al analizar la depuración de lactato como un signo de perfusión de los tejidos en el tratamiento de los pacientes con sepsis o choque séptico, partiendo de la premisa que la depuración baja de lactato es un sinónimo de hipoxia celular y mal funcionamiento celular y enzimático, entonces una falta de depuración de lactato nos indicaría un mal pronóstico y una elevada mortalidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION Several studies have shown that the lack of oxygen delivery to tissues has led to an increase in lactate concentrations in patients with sepsis. This hyper lactacidemia is due to anaerobic metabolism of glucose to pyruvate known as glycolysis; Pyruvate is not metabolized to CO₂ and ATP due to the absence of oxygen, which leads to a reduction of pyruvate to lactate causing hypoxic hyper lactacidemia with a lactate / pyruvate ratio of > 10. However, lactate elevation in the patient with sepsis Severe or septic shock is not only due to global hypoperfusion, but secondary to metabolic alterations in the cell itself of sepsis.

METHODOLOGY At the entrance of each patient will be recorded: general data, diagnosis, vital signs, therapy installed, laboratory analysis, APACHE II and SOFA. Assessment by intensive therapy. A central arterial and venous lactate sample will be taken at admission at 6, 12 and 24 hours. Mortality will be monitored in patients 28 days after admission to intensive care.

RESULTS The mortality rate in intensive care in the year of study was 23%, followed by patients during their intensive care stay and until their hospital discharge with an average of 67 days ± 9 days. The measured lactate was compared to the intensive care unit at 6 hours, at 12 hours and at 24 hours, and then the lactate clearance was calculated with respect to the lactate of intensive care.

DISCUSSION In our cohort study of patients with sepsis and septic shock, we showed an ICU mortality of 14% with APACHE II at admission of 15. When analyzing lactate clearance as a sign of tissue perfusion in the treatment of patients with Sepsis or septic shock, based on the premise that low lactate clearance is a synonym of cellular hypoxia and cellular and enzymatic malfunction, then a lack of lactate clearance would indicate a poor prognosis and a high mortality.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres por su gran apoyo en todo momento, en cada etapa y por su tiempo que dedicaron en mi gran educación, A mis maestros que tuvieron la paciencia de enseñarme y forzarme a leer y a aplicar cada una de mis nuevas habilidades, A mis amigos y compañeros que me han acompañado en esta etapa de mi vida y por brindarme su apoyo.

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

El aumento en las hospitalización de pacientes con sepsis se han multiplicado en la ultima década, a nivel mundial, en Estado Unidos al menos 750 mil personas son afectadas anualmente de los cuales al menos 500 mil son tratados inicialmente en urgencias. En México 27.3% de los internamientos en las Unidades de Terapia Intensiva son por sepsis con una mortalidad de 30.4% (1,2)

La sepsis y el choque séptico son complicaciones severas de las infecciones, en las que el periodo de ventana para la intervención es corto y el tratamiento debe instalarse lo más pronto posible para controlar el origen de la infección y restaurar la homeostasis hemodinámica. Varios estudios han demostrado que la falta de entrega de oxígeno a los tejidos ha llevado a un incremento de las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis. (3,4) La relación de concentración de lactato arterial y supervivencia en sepsis ha sido demostrada en animales y existen estudios con relación a pronóstico de pacientes con sepsis y lactato sanguíneo, estableciendo una relación de pronóstico entre hiperlactacidemia con sepsis y choque séptico, encontrándose que la elevación del lactato persistente durante más de 24 horas está asociado con el desarrollo de fallo orgánico múltiple y una mortalidad tan alta como de hasta el 89%. (3,4,5)

La producción normal de lactato es por glicolisis en el citoplasma como metabolismo intermediario del piruvato, bajo condiciones aerobias el piruvato se convierte a acetil co encima A para entrar al ciclo de Krebs, bajo condiciones anaerobias el piruvato es convertido por deshidrogenasa láctica a acido láctico. este en medio acuoso se disuelve en lactato e hidrogeniones, lo cual en el plasma hace efecto de Buffer con bicarbonato, los principales productores de lactato son los eritrocitos, hepatocitos perivenosos, miocitos de músculo esquelético y la piel la producción basan de lactato es de 0.8 mmol/kg/hr al rededor de 1300 mmol/día. (4,5,6)

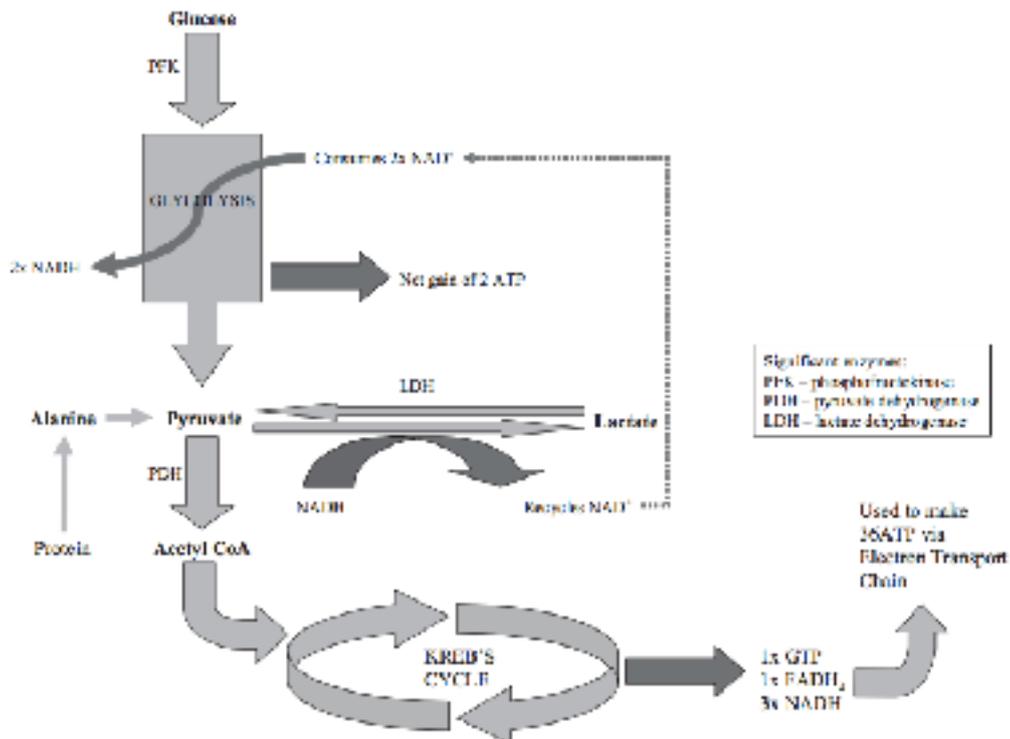


Figura 1. Glicolisis, Ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa

En condiciones normales, el valor de referencia para el lactato en sangre es inferior a 2 mmol/l. Durante el ejercicio, la concentración de lactato puede incrementarse desde un nivel medio de 0.9 mmol/l hasta 12 mmol/l; sin embargo, la concentración de piruvato en esos casos se eleva de forma paralela a la de lactato, por lo que la relación lactato/piruvato permanece dentro de la normalidad (6/1 o 7/1). (7,8)

Para medir el lactato se usan análisis por espectro fotometría usando LDH para oxidar el lactato en presencia de NAD, la luz a 340 nm es usada para medir NADH, lo cual esta en relación con la concentración de lactato. Se obtiene la medida de lactato en sangre al lisar células, las cuales contienen lactato oxidasa que produce peróxido de hidrogeno partir de lactato, el peróxido de hidrogeno se oxida en una ánodo de platino produciendo una proporción actual de lactato.(9)

Los iones Hidrogeno se disocian de acido láctico y se usan para producción de ATP por una fosforilación oxidativa, una discapacidad para la oxidación resulta en una producción excesiva de acido láctico y ganancia de hidrogenaciones lo que causa acidosis.(9)

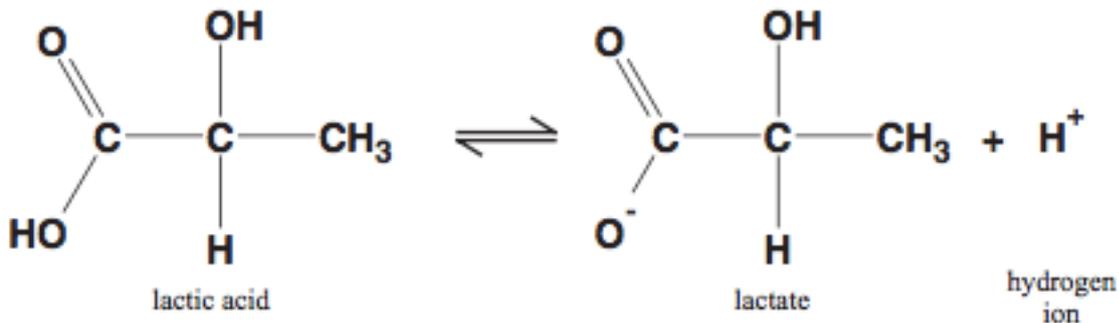


Figura 2. Disociación de lactato

La glicolisis requiere de NAD producido por la conversión de piruvato a lactato, el suplemento NADH controla la tasa de producción de piruvato a lactato, el músculo cardíaco el cual requiere de altas concentraciones de ATP requiere de la conversión de piruvato a acetil CoA. Para mantener los niveles de NADH bajos se requiere de la ayuda de la mitocondria para metabolizar NADH a NAD, por mecanismo de malato - aspartato. El transportador de glicerol - fosfato juega un papel secundario en donde si la producción de NADH esta elevada se produce un aumento de producción de lactato con aumento de liberación de NAD e hidrogeniones libres lo que causa acidosis y consecuentemente lacatacidemia. (10, 11,12)

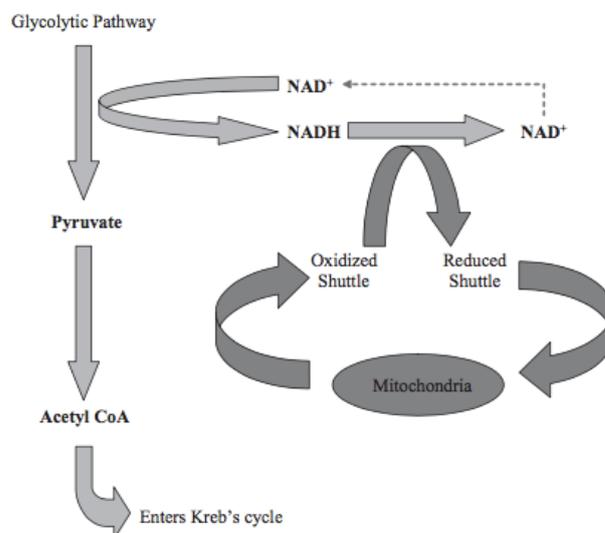


Figura 3. Metabolismo de la mitocondria

El metabolismo del lactato es de 70% por el hígado, a través de monocarboxilación, y cuando aumenta a más de 2 mmol/L la difusión, gracias a los hepatocitos peri portaes en los cuales el metabolismo de gluconeogénesis y oxidación de H_2CO_3 a agua y CO_2 , la mitocondria de las células de músculo esquelético, cardíaco, y células del túbulo proximal remueven el resto del lactato del organismo convirtiendo a piruvato, esto requiere NAD la cual es distribuida por el transporte de fosforilación oxidativa, menos del 5% del lactato es excretado por riñón. (13,14)

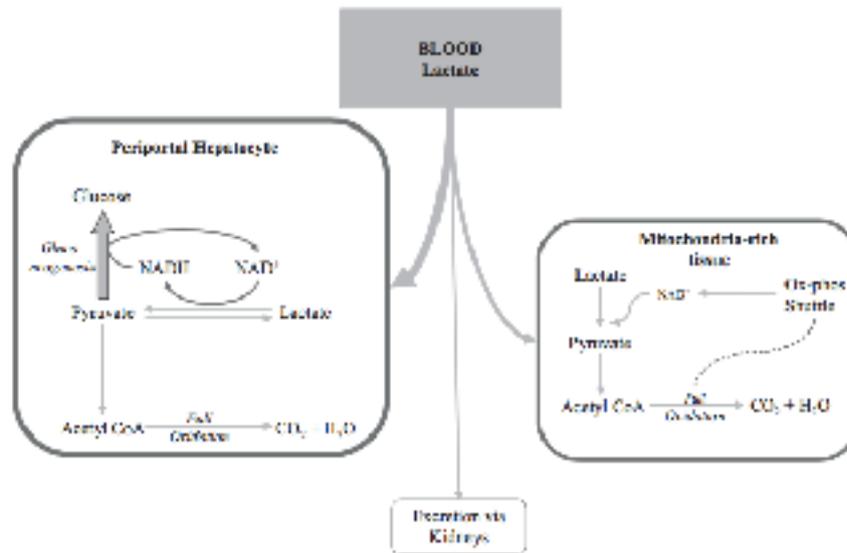


Figura 4. Metabolismo del Lactato.

Se ha observado que las concentraciones de lactato sérico elevado se encuentran en comorbilidades como cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, cáncer, convulsiones, cólera, pancreatitis aguda y uso de fármacos como biguanidas, isoniazida, nitroprusiato, etanol, salicatos, lactulosa, entre otros, por lo que dichas condiciones pueden alterar la interpretación del valor pronóstico de la hiperlactacidemia en pacientes con sepsis y choque séptico. (15, 16, 17)

Varios estudios han demostrado que la falta de entrega de oxígeno a los tejidos ha llevado a un incremento de las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis. Esta hiperlactacidemia se debe a un metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato conocido como glucólisis; el piruvato no es metabolizado a CO_2 y ATP por ausencia del oxígeno, lo cual condiciona una reducción del piruvato a lactato causando una hiperlactacidemia hipóxica, con una relación lactato / piruvato > 10 . Sin embargo, la elevación del lactato en el paciente con sepsis severa o choque séptico no solo es debido a la hipoperfusión global, sino secundaria a alteraciones metabólicas en la célula propias de la sepsis tales como: 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 consumo de ATP en pacientes con sepsis; inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa; disminución de la depuración de lactato por el hígado, e incremento de la producción de lactato por células inflamatorias como los leucocitos. La relación de concentración de lactato arterial y supervivencia en sepsis ha sido demostrada en animales y existen estudios con relación a pronóstico de pacientes con sepsis y lactato sanguíneo estableciendo una relación de pronóstico entre hiperlactacidemia con sepsis severa y choque séptico, encontrándose que la elevación del lactato persistente > 24 horas está asociado con el desarrollo de falla orgánica múltiple y una mortalidad tan alta como 89%. (18, 19)

Otros indicadores pronósticos como exceso de base Standard, APACHE II y SOFA, han sido evaluados con diferentes grados de sensibilidad y especificidad. (20)

Se persigue la medición de lactato sérico cada 6 horas en pacientes con sepsis hasta que el valor de lactato ha descendido, aunque no ha sido del todo aceptado que la depuración de lactato sea una meta única a seguir como marcador de adecuada reanimación hídrica. (21)

La depuración de lactato se define por la ecuación: $[(\text{lactato inicial} - \text{lactato medido}) / \text{lactato inicial}] \times 100$. y se evalúa el porcentaje de disminución en las siguientes horas durante 12 a 24 horas como marcador potencial de una reanimación adecuada, en donde se ha visto que es un marcador de disminución de la mortalidad cuando disminuye más allá del 10% de aclaramiento, aunque se ha usado en combinación con otros marcadores. (21)

Se ha observado que es un marcador de percusión titular junto a otros marcadores tales como pH, déficit de base, y bicarbonato sérico. (21)

Por lo que es prudente además de perseguir el aclaramiento de lactato, vigilar y correlacionar conjuntamente con otros gases arteriales para valorar perfusión tisular, es prudente evaluar la relación entre presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, tipo de acidosis con su resolución así como clasificar el tipo de acidosis, evitando la acidosis hiperclorémica provocada por la reanimación agresiva con cristaloides, y en específico con soluciones salinas, vigilar el intercambio gaseoso el cual podría indicar edema pulmonar por la reanimación hídrica, así como evaluar si se encuentra el paciente con padecimientos añadidos como síndrome de distres respiratorio agudo, embolismo pulmonar. (22)

El lactato y citoquinas son liberadas principalmente de los órganos más severamente afectados y el lactato arterial representa el promedio de la sumatoria aritmética de los órganos comprometidos en sepsis severa y choque séptico, incluyendo el de origen pulmonar, y es una representación mejor de la concentración de lactato sanguíneo arterial que el de una muestra venosa. (23)

La sensibilidad y especificidad de elevaciones de concentraciones de lactato como indicador de mortalidad en el choque séptico ha sido debatida. Algunos estudios muestran correlación pronóstica de hiperlactacidemia y choque séptico o acidosis láctica como predictor de mortalidad en sepsis. De otro lado, algunos estudios no evidencian dicha correlación y no encuentran disminución de los niveles de lactato al mejorar la oxigenación tisular en sepsis posterior a la transfusión de glóbulos rojos. Sin embargo, la depuración de lactato puede ser de mejor valor pronóstico de mortalidad como se evidenció en un estudio previo donde pacientes con alta depuración de lactato dentro de las seis horas del diagnóstico e iniciado el tratamiento tuvieron una menor tasa de mortalidad comparado con pacientes con baja depuración de lactato. (24, 25)

Otro punto cardinal de atención del paciente con sepsis es el uso de antibióticos, de inicio la toma rápida de cultivos para identificación del foco séptico así como una vez obtenidos los cultivos y anti biogramas escalar o de escalar antibióticos, ayudados por estos resultados y para manejo agudo con determinación de procalcitonina. (26)

Los enfermos críticos de cuidados intensivos presentan comorbilidades, y tienen diferentes niveles de gravedad desde el inicio, que pueden medirse mediante escalas como el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), y diferentes grados de disfunción orgánica medidos mediante el SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). (26)

Es bien conocido, que una mayor puntuación de estas escalas implica una mayor mortalidad. No obstante, el valor de las escalas de forma individual como factores pronóstico de gravedad o mortalidad, aún no se ha establecido. APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health evaluation II:

Se compone de dos partes, la primera consta de 12 variables fisiológicas con puntuaciones entre 0-4 puntos según el grado de desviación respecto a la normalidad. La puntuación del grado de Glasgow Coma Score se calcula restando de 15 el valor para el paciente en estudio. Se realiza la determinación en las primeras 24 horas, se utiliza la peor puntuación obtenida, es decir, la más elevada. La suma determina el grado de gravedad del paciente. El segundo componente analizado recoge valores de la edad con valores de 0 a 6, según si cumplen valores entre 44 y 75, y el estado previo de salud clasificado en postoperados de forma electiva que puntúa 2, y de forma urgente o no, quirúrgicos que puntúa 5. La puntuación máxima es de 71, pero pocos con puntuaciones mayores de 55 sobreviven. (26, 27)

Variables Fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo				Puntos
	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	
Temperatura - rectal (°C)	≥41°	39 a 40.9°		38.0 a 38.9°	36 a 38.4°	34 a 35.9°	32 a 33.9°	30 a 31.9°	≤29.9°	
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69		≤49	
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥160	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54	≤39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9		≤5	
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 > 0,5 anotar P(A-a)O2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar P(aO2)	>500	350 a 499	200 a 349		<200 PO2 > 70		PO2 61 a 70	PO2 50 a 60	PO2 < 55	
pH arterial (Preferido)	≥7.7	7.6 a 7.69		7.5 a 7.59	7.38 a 7.49		7.25 a 7.32	7.15 a 7.24	<7.15	
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥52	41 a 51.9		32 a 40.9	22 a 31.9		18 a 21.9	15 a 17.9	<15	
Sodio Sérico (mEq/l)	≥160	150 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 115	≤110	
Potasio Sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6.9		5.5 a 5.9	5 a 5.4	3 a 3.4	2.5 a 2.9		<2.5	
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥11.7	9 a 9.4	1.5 a 1.9		1.6 a 1.4		40.5			
Hematocrito (%)	≥60		50 a 59.9	46 a 49.9	30 a 45.9		20 a 29.9		<20	
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥40		20 a 29.9	15 a 19.9	8 a 14.9		1 a 2.9		<1	
Escala de Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual										
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (<44 = 0 puntos; 45-54 = 1 punto; 55-64 = 2 puntos; 65-74 = 3 puntos; ≥75 = 4 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)										
Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)										

Figura 5. Escala APACHE II.

Valoración del fracaso multiorgánico relacionado con la sepsis: Sepsis - related organ failure assessment (SOFA):

Es un sistema que evalúa la morbilidad y mortalidad, es simple y fácil de calcular e individualiza el grado de disfunción de cada órgano, obteniendo diferentes puntuaciones. Se calcula, a diferencia de los otros sistemas, de forma diaria. A mayor puntuación, mayor probabilidad de morir. Cuando se comenzó a utilizar su objetivo inicial era describir la secuencia de complicaciones en el enfermo crítico. Se puede aplicar a pacientes sépticos y no sépticos. Para puntuaciones mayores de 15 la mortalidad asociada es del 90%. (28)

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory Pao ₂ /FiO ₂ , mm Hg	>400	≤400	≤500	≤200†	≤100†
Coagulation Platelets < 10 ⁹ /dL‡	>150	~150	~100	~50	~20
Liver Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	Mean arterial pressure < 70 mm Hg	Dop < 5 or dop-epi > 0.1§	Dop > 5, epi < 0.1, or norepi < 0.1§	Dop > 15, epi > 0.1, or norepi > 0.1§
Central nervous system Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine, mg/dL or urine output, mL/d	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

†Norepi indicates norepinephrine; Dop, dobutamine; Epi, epinephrine; and FiO₂, fraction of inspired oxygen.
 ‡Values are with respiratory support.
 §To convert bilirubin from mg/dL to μ mol/L, multiply by 17.1.
 §Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in μ g/kg per minute).
 ||To convert creatinine from mg/dL to μ mol/L, multiply by 88.4.

Figura 6. SOFA score.

La medición del lactato arterial es un examen de rutina, barato y disponible en las unidades de cuidados intensivos de nuestro país, y la depuración de lactato pudiera ser un indicador pronóstico de mortalidad en sepsis severa y choque séptico, obteniéndose en forma más rápido, práctico y económico que los tradicionales indicadores de mortalidad de APACHE II y SOFA, ayudando al intensivista a la toma de decisiones más precoz con el objetivo de disminuir costos hospitalarios y mortalidad en UCI. (29)

La depuración de lactato, posterior a las primeras horas de reanimación hídrica importante puede ser aun marcador predictivo e mortalidad al llegar a terapia intensiva y durante 24 horas posterior a su ingreso a la terapia intensiva. (30)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de sepsis severa a nivel mundial ha incrementado en las últimas dos décadas con un estimado de 3.1% de todos los pacientes con infección de diferentes órganos y etiologías que se presentan para atención en hospitales, más de la mitad de los pacientes con sepsis y todos los pacientes con choque séptico requieren de reanimación y tratamiento en áreas de terapia intensiva e intermedia.

La mortalidad cuando se presenta una falla orgánica se encuentra al rededor de 70%, sin embargo nos encontramos ante una etiología que cuenta con limitaciones para estatificar a los pacientes en cuando riesgo salud y mortalidad y las herramientas actuales son limitadas y muy complejas variables además de la monitorización invasiva y no están disponibles inmediatamente, lo que implica en la necesidad de búsqueda de variables que se puedan medir así como de monitoreo que permita establecer una reanimación adecuada.

El lactato sérico se ha identificado como herramienta útil para un hipoxia tisular global y se ha identificado en sepsis y choque séptico, aun así se ha reconocido desde hace poco tiempo como índice pronóstico. Un lactato elevado al inicio se ha asociado con mortalidad elevada en los pacientes con sepsis y choque séptico, las guías actuales sugieren como rutina la medición de lactato en los pacientes que requieren de reanimación hídrica importante como uno de tantos marcadores cuando el lactato se encuentra por arriba de 2 mmol/L.

La depuración de lactato se define por la ecuación: $[(\text{lactato inicial} - \text{lactato medido}) / \text{lactato inicial}] \times 100$. y se evalúa el porcentaje de disminución en las siguientes horas durante 12 a 24 horas como marcador potencial de una reanimación adecuada, en donde se ha visto que es un marcador de disminución de la mortalidad cuando disminuye más allá del 10% de aclaramiento, aunque se ha usado en combinación con otros marcadores.

Se persigue la medición de lactato sérico cada 6 horas en pacientes con sepsis hasta que el valor de lactato ha descendido, aunque no ha sido del todo aceptado que la depuración de lactato sea una meta única a seguir como marcador de adecuada reanimación hídrica, se ha buscado buscar la depuración de lactato en pacientes con sepsis y choque séptico como predictor de mortalidad en terapia intensiva.

JUSTIFICACION

CIENTIFICA

El lactato serico se ha identificado como herramienta útil para un hipoxia tisular global y se ha identificado en sepsis y choque séptico, aun así se ha reconocido desde hace poco tiempo como indice pronostico. Un lactato elevado al inicio se ha asociado con mortalidad elevada en los pacientes con sepsis y choque séptico, las guías actuales sugieren como rutina la medición de lactato en los pacientes que requieren de reanimación hídrica importante como uno de tantos marcadores cuando el lactato se encuentra por arriba de 2 mmol/L.

La relación de concentración de lactato arterial y supervivencia en sepsis ha sido demostrada en animales y existen estudios con relación a pronóstico de pacientes con sepsis y lactato sanguíneo estableciendo una relación de pronóstico entre hiperlactacidemia con sepsis severa y choque séptico, encontrándose que la elevación del lactato persistente > 24 horas está asociado con el desarrollo de falla orgánica múltiple y una mortalidad tan alta como 89%.

ECONOMICA

La medición de Lactato en sangre arterial y venosa es uno de los valores que se toman como rutina en el servicio hospitalario tras una gasometría arterial, el realizar una depuración de lactato supone un reto a dominar por los médicos de cualquier hospital, el realizar la categorizaron de el porcentaje de depuración de lactato en sangre de estos pacientes supone la mortalidad asociada a esta patología que se lucha día a día a nivel mundial, los criterios de ingreso a terapia intensiva se basan en indices predicadores de mortalidad, que son mas complejos, la rapidez en la atención de esta patología se ha observado que genera un pronostico favorable, disminuir la complejidad de una valoración y tener mas herramientas para generar un esfuerzo adecuado en lucha contra la sepsis así como recursos del hospital general un gran reto.

HIPOTESIS:

“La depuración de lactato debe ser un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.”

OBJETIVOS

Determinar la utilidad clínica de la depuración de lactato a las 6, 12 y 24 horas como indicador de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Validar la depuración de lactato como predictor de mortalidad en pacientes sépticos.
2. Valorar el uso de Depuración de lactato como meta para manejo de paciente séptico.
3. Valorar el uso de depuración de lactato como índice de reanimación hídrica para manejo de paciente séptico.

METODOLOGIA

Se diseñó un estudio prospectivo observacional en las, durante un periodo de 10 meses, de pacientes ingresados en Terapia Intensiva con diagnóstico de sepsis o choque séptico, ingresados desde el departamento de urgencias del hospital, con paso a quirófano o no dependiendo de patología quirúrgica y desde otros servicios de hospitalización. Los pacientes admitidos ya contaban con cateterización venosa central, uso de vasopresores, intubación y ventilación mecánica cuando lo requirieron.

Al ingreso de cada paciente se registraron: datos de filiación, signos vitales, terapia instalada, análisis de laboratorio, APACHE II y SOFA.

Se tomó una muestra de lactato arterial al ingreso, a las 6, 12 y 24 horas. Se realizó un seguimiento de mortalidad en los pacientes hospitalizados hasta su alta Hospitalaria.

Una vez en terapia intensiva con diagnóstico establecido de sepsis o choque séptico se procedió a optimizar. Resucitación inicial inmediata en paciente con hipotensión o lactato elevado en suero $>2\text{mmol/L}$, sin esperar que ingresen en UCI, en cualquier localización.

Los objetivos de la resucitación serían, una presión venosa central medida por medio de un catéter venoso central entre 8-12 mmHg, en ocasiones, si el paciente precisa de ventilación mecánica o la compliance ventricular está previamente disminuido puede llegar hasta valores de 12-15 mmHg; presión arterial media mayor ó igual de 65, débito urinario horario mayor ó igual de 0.5 mL/h por kilo de peso del paciente; saturación venosa central de oxígeno mayor ó igual a 70%. en caso de no conseguir la previa, pensar la necesidad de infundir mayor cantidad de líquidos, transfusión de concentrados de hemáties, si precisa, para valores de hematocrito mayor ó igual de 30%.

Diagnóstico con obtención de cultivos previo al inicio de tratamiento antibiótico, Terapia antibiótica con administración tan precoz como sea posible y siempre en la primera hora de sospecha del proceso, administrar antibiótico de amplio espectro según la localización si es preciso más de uno. Reconsiderar la terapia antimicrobiana para optimizar eficacia, prevenir resistencias, evitar y minimizar toxicidad, teniendo en cuenta la necesidad de cubrir Pseudomonas. Tratamiento con cambios en paciente neutropénico, tratamiento combinado en general no más de 3-5 días hasta resultado de cultivos con antibiograma correspondiente, y la posibilidad de desescalar, si es posible. Parar el antibiótico si la causa se descarta el origen infeccioso, si se confirma tratamiento antibiótico entre 7-10 días, más días si la respuesta es lenta, no foco drenado o solucionado o en paciente inmunodeficientes. Identificar el foco y control tan rápido como sea posible, con el objetivo de ser identificado y solucionado en las primeras 6 horas del inicio del proceso.

Resucitación con cristaloides y/o coloides con el objetivo de presión venosa central mayores ó igual a 8 mm Hg y 12 si están sometidos a ventilación mecánica, al ritmo de 1L de cristaloides ó 0.3-0.5 L de coloides en la primera media hora, a veces, y debido a la hipoperfusión inducida, se requieren grandes cantidades de fluidos hasta de 3-6 L. Cuidado en pacientes con presiones de llenado cardíaco incrementadas, en que se deberá ser más conservador.

La necesidad de fluidoterapia intensiva está basada en el fracaso de la circulación periférica tanto como un problema del continente como del contenido, ya que por un lado existe vasoplejia e hiporreactividad vascular y por hipovolemia absoluta o relativa.

Vasopresores: Para mantener presiones arteriales medias mayores ó iguales a 65 mmHg, las de elección son norepinefrina o vasopresina en infusión, y por un acceso venoso central.

El fallo cardíaco está siempre presente debido al aumento del gasto cardíaco, en relación con el aumento de las necesidades, y requerimientos de oxígeno. La afectación es tanto sistólica como diastólica, la sistólica es reversible y es debido a una alteración de la contractilidad biventricular, y la diastólica por alteración de la distensión biventricular, por la presencia de edema intersticial miocárdico. Es conveniente recordar que tan sólo se debe utilizar inotrópicos si ese existe descenso del gasto cardíaco, ya que, provoca la aparición de taquicarritmias y vasodilatación sistémica asociada.

Corticoides: Uso en el paciente adulto con shock séptico cuando no hay respuesta correcta a la resucitación con líquidos y vasopresores. Se prefiriere hidrocortisona a la dexametasona, valorar si además precisa fludrocortisona por déficit de mineralocorticoides, la dosis máxima es de 200 mg/d. No uso en ausencia de shock séptico sin respuesta a menos que se compruebe déficit de los mismos.

Criterios de Inclusión y exclusión

Desde marzo del 2016 a febrero del 2017, se incluyó a los pacientes adultos admitidos en la UCI que reunieron los criterios diagnósticos vigentes de sepsis y choque séptico.

Sepsis se estableció por: La presencia de dos o más de los siguientes criterios de temperatura central superior a 38,5 °C o inferior a 35 °C; frecuencia cardíaca superior a 90 latidos/min; frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/min o PaCO₂ inferior a 32 mm Hg o necesidad de ventilación mecánica; y recuento leucocitario con más de 12 x 10⁹/L o menos de 4 x 10⁹/L.

Cuadro debido a una infección documentada con toma de cultivo de esputo, orina, fluidos corporales normalmente estéril para microorganismos patógenos o identificación de un foco infeccioso por inspección visual, como secreción purulenta por herida.

Signos de hipoperfusión orgánica o disfunción de órgano: acidosis láctica superior a 2,0 mmol/L, oliguria inferior a 0,5mL/kg/h, alteraciones mentales agudas agitación, confusión, obnubilación, llenado capilar > 3 segundos.

Choque séptico se estableció por: Los criterios de sepsis asociado a PAM < 60 mmHg después de infusión de suero salino de 30 mL/ kg o la necesidad de uso de noradrenalina o vasopresina

En los criterios de exclusión se consideró: infarto de miocardio, edema pulmonar, shock hemorrágico, trauma, convulsiones, cetoacidosis diabética, cirrosis hepática o hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer, inmunosuprimidos, enfermedad por VIH.

Tamaño de la muestra: durante el año en estudio, en el Hospital hubo 1323 pacientes ingresados a sala de urgencias, que pasaron o no a quirófano para control según caso de foco séptico, con diagnósticos de sepsis y 129 pacientes tuvieron diagnóstico de choque séptico (9.7%), de los cuales fueron admitidos a la terapia intensiva 76 pacientes de los cuales se tomo los dos grupos para el análisis estadístico.

Colección de datos

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

La medición del lactato sanguíneo se hizo de muestra arterial tomada a la admisión de la unidad de cuidados críticos, a las 6, 12 y 24 horas de iniciada la terapia instalada. Todas las muestras de lactato fueron procesadas en gasometro asignado a terapia intensiva del hospital.

El investigador del estudio no modificó la conducta, procedimiento o terapéutica que realizó el médico tratante en la Unidad de cuidados intensivos.

Definición de depuración de lactato: fue definido como el porcentaje de disminución de lactato en el tiempo y se utilizó la siguiente formula:

$$\{(Lactato\ al\ ingreso - lactato\ a\ las\ 12\ horas) / lactato\ al\ ingreso\} \times 100$$

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en el programa SPSS 12.0. Se realizo una comparación univariada de mortalidad hospitalaria (sobrevivientes y no sobrevivientes) para los cuales se utilizaron test de t-student para variables continuas y test de chi cuadrado para variables categóricas; posteriormente, se realizo un análisis multivariado de las variables con significancia estadística. Además, se realizó la curva con diferentes cortes de depuración de lactato de 0, 10, 20, 30, 40 y 50% hallando su sensibilidad y especificidad de predecir mortalidad, y se tomo estos puntos de corte.

RESULTADOS

Un total de 76 pacientes fueron ingresados en el estudio en un periodo de 1 año para el análisis, de los cuales 43 mujeres y 33 varones, con una media de edad 59 ± 18 años. El rango de tiempo de estancia en UCI fue de 1 a 35 días, Los diagnósticos principales de ingreso fueron peritonitis, neumonía y pielonefritis, y 82,6% presentó shock séptico en algún momento de su estancia en terapia intensiva.

El 83 % de los pacientes requirieron terapia con ventilación mecánica en algún momento de su estancia en terapia intensiva. A su ingreso los pacientes obtuvieron un puntaje en el APACHE II score de 7 ± 8 , en el SOFA score de 9 ± 4 y lactato arterial de 6.5 ± 2.2 .

La tasa de mortalidad en la terapia intensiva en el año de estudio fue de 23%, se siguió a los pacientes durante su estancia en terapia intensiva y hasta su egreso hospitalario con un promedio de 67 días \pm 9 días. Se comparo el lactato medido al ingreso a la terapia intensiva, a las 6 horas, a las 12 horas y a las 24 horas y posteriormente se calculo la depuración de lactato con respecto al lactato de ingreso a terapia intensiva.

Se realizo una comparación entre edad, sexo, sepsis o choque séptico, APACHE II score y SOFA score, depuración de lactato, mortalidad dentro de estancia en terapia intensiva, días de estancia hospitalaria. se encontró una diferencia estadística entre el grupo de sobrevivientes y de no sobrevivientes en las variables APACHE II score con los pacientes que tuvieron depuración de lactato mayor de 10 % y los que no.

El valor predictivo positivo de mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes con depuración de lactato menor de 10% a las 6 horas y a las 12 horas fue de 87% con especificidad de 94%, los pacientes que no tuvieron depuración de lactato o que incluso aumento el lactato en 24 horas respecto al de ingreso tuvieron una mortalidad de 100%.

Se realizo una curva entre porcentaje de depuración de lactato y mortalidad en la cual no se observo punto de corte para poder inferir un corte específico, sin embargo si hay mayor mortalidad en aquellos que no tuvieron depuración de lactato de manera significativa. Se categorizaron los pacientes en grupos arbitrariamente y por estudios previos, según el porcentaje de depuración de lactato entre < de 10%, y > de 10%, se observo que los grupos se encontraban homogéneos en calificación de APACHE II score y SOFA score, y no se encontraron homogéneos en edad, sexo y días de estancia hospitalaria.

Se observo una mortalidad mayor en el grupo de depuración de lactato menor de 10% en comparación con los que tuvieron una depuración de lactato de > de 10%, a las 12 y 24 horas, con una significancia estadística de $p= 0.001$.

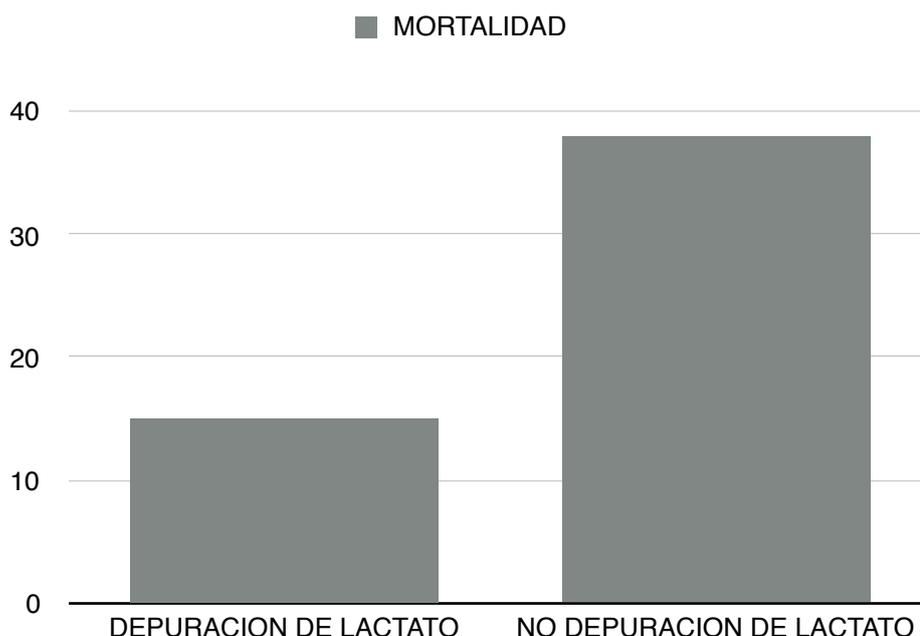


Tabla 1. porcentaje de mortalidad entre pacientes que tuvieron una depuraciones lactato mayor de 10% y los que no tuvieron depuración de lactato.

El seguimiento de mortalidad hasta el alta hospitalaria se dio hasta 103 días en el caso del máximo, con una mayor mortalidad en aquellos pacientes que tuvieron depuraciones lactato de < de 10%, mientras que el grupo que obtuvo una depuración de lactato mayor de 10% tuvo una mortalidad de 19.8%, y el grupo que tuvo una depuración de lactato mayor de 50% tuvo una mortalidad de 13%.

DISCUSIÓN

La sepsis y choque séptico son condiciones fisiopatológicas de alteración profunda del funcionamiento celular por hipo perfusión celular, que conllevan a un mal funcionamiento mitocondrial y enzimas cito plasmática condicionando la elevación del lactato sérico por cambio del metabolismo a uno anaerobio, mejorar la hipo perfusión celular o disminuir las lesiones celulares contribuyen a la no progresión hacia la falla orgánica, y al mismo tiempo disminuir la producción de lactato y/o aumentar su depuración sanguínea.

En nuestro estudio de cohorte de pacientes con sepsis y choque séptico mostramos una mortalidad UCI de 14%, con APACHE II al ingreso de 15. Al analizar la depuración de lactato como un signo de perfusión de los tejidos en el tratamiento de los pacientes con sepsis o choque séptico, partiendo de la premisa que la depuración baja de lactato es un sinónimo de hipoxia celular y mal funcionamiento celular y enzimático, entonces una falta de depuración de lactato nos indicaría un mal pronóstico y una elevada mortalidad.

Podemos inferir que la concentración de lactato representa un marcador entre varios de hipoxia tisular y severidad de enfermedad. Si examinamos al lactato de ingreso entre el grupo de pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes durante su hospitalización podemos ver un valor mayor de concentración de lactato en el grupo de no sobrevivientes, sin embargo esto no es estadísticamente significativo, a diferencia de la depuración de lactato medido a las 12 y 24 horas, que predicen mortalidad.

La interpretación de un solo valor de lactato o medición de depuración de lactato a las 6 horas tiene muchas limitaciones. Primero, por que la medición de lactato de ingreso refleja una concentración de la resultante entre la producción y eliminación, y no de un manejo terapéutico establecido, además de no saber si habrá una respuesta del paciente al tratamiento instalado.

No se encontro asociación de mortalidad con el APACHE II; en nuestro estudio sí encontramos diferencia estadísticamente significativa de mortalidad y depuración de lactato a las 12 y 24 horas, así como con la calificación de APACHE II, que es un indicador de pronostico validado en las unidades de cuidados críticos de todo el mundo, las variables de ingreso de albúmina, plaquetas, bilirrubina total y tiempo de protrombina no se estudiaron en el presente trabajo

Sin embargo, es una linea a seguir en futuros trabajos así como la correlación con la mortalidad y depuraciones de lactato según su porcentaje. Así mismo relacionarla con otras variables que nos podrían ayudar para evaluar tratamiento instalado como la procalcitonina que se ha observado es útil en el escalonamiento o desencajonamiento de terapia antibiótica, así como otras medidas ante esta enfermedad que causa hasta el momento un porcentaje alto de mortalidad dentro de centros hospitalarios.

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

En nuestra unidad de cuidados críticos utilizamos el APACHE II y SOFA como valor pronostico de mortalidad en nuestros pacientes. Sin embargo, la depuración de lactato aun no ha sido evaluada para sepsis y choque séptico en la unidad como predicar pronostico de mortalidad.

Los resultados obtenidos muestran igual valor predictivo de mortalidad para APACHE II, SOFA y depuración de lactato a 12 y 24 horas. Durante la resucitación, una depuración de lactato menor del 10% a las 12 horas tiene un valor predictivo positivo de mortalidad hospitalaria de 87%. Nuestros resultados también sugieren que una alta depuración de lactato se asocia con una tasa de mortalidad baja, si observamos al grupo de pacientes que depuraron el lactato en más del 50% a las 12 horas del ingreso, la mortalidad hospitalaria disminuye al 13%.

La adición de la depuración de lactato para pronostico de mortalidad tendría futuras implicaciones en el entendimiento de la progresión de sepsis, falla orgánica múltiple y muerte en las unidades de cuidados críticos.

Otra condición que no se evaluó fue la terapéutica administrada a cada paciente como, por ejemplo, antibióticos, resistencia antibiótica, utilización de corticoides, dosis y tiempo de administración, uso de proteína C reactiva, o indicaciones precisas cuando se iniciaba la hemodiálisis; por lo que los datos obtenidos deberían ser tomados con precaución en otras terapias intensivas.

Deberá tomarse en cuenta la depuración de lactato como un índice predictor de mortalidad en la terapia intensiva para la evaluación de los pacientes con sepsis y choque séptico, así como profundizar en la bases de datos y evaluar otras variables como gasometría arterial, pH, PaCO₂, PaO₂, Deficit de Base, HCO₃, necesidad de Terapia de remplazo de función renal en caso de tenerla, así como de ser mas cautelosos con las reanimaciones hídricas y evaluar desde su ingreso a Urgencias la depuración de lactato como índice predictor de mortalidad para poder tener una mayor cantidad de pacientes y poder cruzar mas datos para así dar mas peso a la depuración de lactato como índice predictor de mortalidad.

En conclusión, la depuración de lactato es un indicador pronóstico de mortalidad en sepsis y choque séptico en el análisis observándose que una depuración de lactato menor del 10% a las 12 y 24 horas de ingreso a terapia intensiva se relaciona con mortalidad hospitalaria alta.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, et al. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1928-1936.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-1310.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-1377.
5. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest.* 2006;130(5):1579-1595.
6. Jones AE, Focht A, Horton JM, et al. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2007;132(2):425-432.
7. Bohnen JM, Mustard RA, Oxholm SE, et al. APACHE II score and abdominal sepsis. A prospective study. *Arch Surg.* 1988;123(2):225-229. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
8. Nguyen HB, Banta JE, Cho TW, et al. Mortality predictions using current physiologic scoring systems in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *Shock.* 2008;30(1):23-28.
9. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med.* 2007;35(1):192-198.
10. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med.* 2003;31(3):670-675.
11. Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin.* 2007;23(3):639-658.
12. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758.
13. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, et al. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med.* 2002;28(11):1619-1624.
14. Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg.* 1996;171(2):221-226.
15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655.
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ ATLS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-1256.
17. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-1642.

18. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45(5):524-528.
19. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):970-977.
20. Moomey CB Jr, Melton SM, Croce MA, et al. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma. *Crit Care Med*1999;27:154-161.
21. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*1990;113:227-242.
22. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*1992;20:864-74.
23. Septic shock, Djillali Annane, Eric Bellissant, Jean-Marc Cavallion; *Lancet*2005; January 1, 365:63-78
24. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15 Editions. New York: McGraw-Hill; 2001, pp 214-222.
25. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med*1997; 25:926-936.
26. Steffes CP, Dahn MS, Lange MP: Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis syndrome. *Arch Surg*1994;129:46-52.
27. Murray R K, Mayes P A, Granner D K, Rodwell V W, *Bioquímica de Harper* 15a ed. Mexico DF: Manual Moderno; 2001. pp 223-228.
28. Bredle D, Samsel R, Schumacker P. Critical O₂ delivery to skeletal muscle at high and low PO₂ in endotoxemic dogs. *J Appl Physiol*1989;66:2553-58.
29. Rackow E, Astiz ME, Weil MH: Increases in oxygen extraction during rapidly fatal septic shock in rats. *J Lab Clin Med*1987;109:660-664.
30. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg*1996;224:97-102.
31. Brown SD, Clark C, Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 1996;11(1):2-8.
32. Sladen RN. Lactate in sepsis and trauma—hindrance or help? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*1999;34(4):237-8.
33. Mazza BF, Machado FR, Mazza DD, Hassmann V. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SIRS/sepsis. *Clinics* 2005;60(4):311-6.
34. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*2001; 345: 1368-77.
35. H. Bryant Nguyen, MD, MS; Emanuel. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32 (8):1637-42.
36. Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H, LeRoy B, Rime A, Santre C, Herbecq P. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med*1993;21(12):1868-75.
37. Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Int Care Med*2001;27:19-31.
38. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med*2001;29:S21-S27.

39. Rady MY, Smithline HA, Blake H, et al. A comparison of the shock index and conventional vital signs to identify acute, critical illness in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994;24:685-690 [published erratum appears in *Ann Emerg Med* 1994;24:1208].
40. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, et al. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med* 1993;21:218-223.
41. Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171: 221-226.