



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA CRÍTICA**

**“ÍNDICE LACTATO/ALBÚMINA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR
DRA. JÉSSICA CATALINA GARCÍA BALDERAS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

**DIRECTOR DE TESIS
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ**

-2019-



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.

“ÍNDICE LACTATO/ALBÚMINA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.”

DRA. JÉSSICA CATALINA GARCÍA BALDERAS



Residente de Medicina Crítica

Vo. Bo.

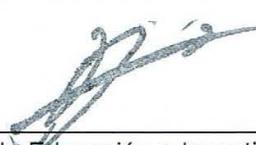
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ



Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina Crítica

Vo. Bo.

DR. FEDERICO LAZCANO RAMÍREZ



Director de Educación e Investigación



SECRETARÍA DE SALUD
SEDESA

CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

“ÍNDICE LACTATO/ALBÚMINA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.”

DRA. JÉSSICA CATALINA GARCÍA BALDERAS



Residente de Medicina Crítica

Vo. Bo.

DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ



Director de Tesis

Vo. Bo.

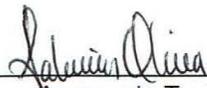
DR. ALFONSO LÓPEZ GONZÁLEZ



Asesor de Tesis

Vo. Bo.

DRA. CAROLINA SALINAS OVIEDO



Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por la paciencia y el apoyo que siempre me han dado.

Alí, mi hijo por ser la inspiración más grande en todos mis proyectos, además de ser mi ejemplo a seguir por su dedicación y empeño en todo lo que hace.

A mis maestros y asesores de tesis por su dedicación para llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Martín Mendoza Rodríguez por haberme dado la confianza y el apoyo para iniciar este proyecto.

ÍNDICE

1.- Antecedentes	1
2.- Planteamiento del problema	24
3.-Justificación	25
4.-Objetivos.....	26
5.-Hipótesis.....	26
6.-Material y Métodos	27
7.- Operacionalización de variables.....	28
8.-Plan de Análisis estadístico.....	31
9.-Aspectos Éticos.....	32
10.-Resultados	33
11.-Discusión	57
12.-Conclusiones.....	61
13.-Recomendaciones.....	62
14.-Bibliografía.....	63

ABREVIATURAS

SOFA: Escala de evaluación de fallas orgánicas relacionadas con la sepsis.

APACHE: Escala de evaluación de riesgo de mortalidad.

mm/Hg: Milímetros de mercurio.

mmol/L: Miliosmolol por litro.

ng/dl: Nanogramos por decilitro.

mg/dl: Miligramos por decilitro.

g/dl: Gramos por decilitro.

qSOFA: Escala rápida de evaluación de fallas orgánicas relacionadas con la sepsis.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

CIE 10: Clasificación internacional de enfermedades.

O₂: Oxígeno.

Redox: Nombre que recibe una reacción de tipo químico que implica la transferencia de electrones entre distintos reactivos, lo que lleva a una modificación del estado de oxidación. En estas reacciones, un elemento pierde electrones y el otro, los recibe.

NAD: Nicotinamida, adenina, dinucleótido.

H: Hidrógeno.

ATP: Adenosín trifosfato.

SVO₂: Saturación venosa central de oxígeno.

PAM: Presión arterial media.

POC: Presión osmótica coloidal.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

RIC: Rango intercuartilar.

L/A: Índice lactato albúmina.

1.-INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

Se ha reportado en la literatura mundial una mortalidad promedio del 60-70% en pacientes que desarrollan choque séptico. La sepsis debe definirse como una disfunción orgánica que pone en peligro la vida causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Para la operacionalización clínica, la disfunción orgánica puede representarse por un aumento en la puntuación secuencial en la escala (SOFA) de 2 puntos o más, que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10%. El choque séptico se define como un subconjunto de sepsis en el que anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad que con la sepsis sola. Los pacientes con choque séptico pueden ser clínicamente identificados como aquellos que requieren vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm/Hg o más y un nivel de lactato sérico mayor a 2 mmol/L (>18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta combinación se asocia con tasas de mortalidad hospitalaria superiores al 40%¹.

En las áreas de urgencias o en un hospital general, los pacientes adultos con sospecha de infección pueden identificarse rápidamente como más propensos a tener malos resultados típicos de la sepsis si tienen al menos 2 de los siguientes criterios clínicos que juntos constituyen un nuevo puntaje clínico a pie de cama llamado Quick SOFA (qSOFA) en donde se incluyen las siguientes variables: frecuencia respiratoria de 22/minuto o mayor, alteración del estado neurológico y presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menos. En términos simples, la sepsis es una afección potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del cuerpo a una infección daña sus propios tejidos y órganos¹.

Los pacientes con sospecha de sepsis y/o choque séptico son más propensos a tener una estancia prolongada en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI) y una alta mortalidad intrahospitalaria¹.

Una mejor comprensión de la patología subyacente ha estado acompañada por el reconocimiento de que muchos términos existentes como, *sepsis* y *sepsis severa* se utilizan indistintamente, mientras que otros como síndrome de sepsis o septicemia son muy redundantes. Las estrategias inconsistentes en la selección de la Clasificación Internacional de Enfermedades en la décima revisión (CIE-10) y los *códigos* ICD-10 han agravado el problema¹.

Nuevas definiciones:

En la nueva definición internacional se consideró de manera unánime que el uso actual de 2 o más criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) para identificar la sepsis era inútil. Los cambios en el recuento de glóbulos blancos, la temperatura y la frecuencia cardíaca reflejan la inflamación, la respuesta del huésped al "peligro" en forma de infección u otros daños. Los criterios de SIRS no necesariamente indican una respuesta desregulada y potencialmente mortal. Los criterios de SIRS están presentes en muchos pacientes hospitalizados, incluidos aquellos que nunca desarrollan una infección¹.

Además, uno de cada ocho pacientes ingresados en la UCI en otros países como Australia y Nueva Zelanda con infección y falla orgánica nueva no tenían el mínimo requerido de 2 criterios de SIRS para cumplir con la definición de sepsis¹.

Choque séptico

El choque séptico se define como un subconjunto de sepsis en el cual las anormalidades subyacentes del metabolismo circulatorio y celular son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Las definiciones del grupo de trabajo de 2001 describieron el choque séptico como "un estado de insuficiencia circulatoria aguda"¹.

El equipo de trabajo favoreció una visión más amplia para diferenciar el shock séptico de la disfunción cardiovascular sola y para reconocer la importancia de las anormalidades celulares¹.

Hubo un acuerdo unánime en que el choque séptico debería reflejar una enfermedad más grave con una probabilidad mucho más alta de muerte que la sepsis sola¹.

La definición y los criterios de choque séptico propuestos actualmente difieren de las definiciones anteriores en 2 aspectos: la necesidad de un nivel de lactato sérico y de hipotensión dependiente de vasopresores, es decir, puntuación de SOFA cardiovascular ≥ 2 puntos y un nivel de corte de lactato sérico más bajo de 2 mmol/L frente a 4 mmol/L¹.

En la nueva definición de choque séptico, un aumento en el nivel de lactato sérico mayor a 2mmol/L se posiciona como un riesgo mayor para desarrollar una anormalidad metabólica celular e incrementar la mortalidad. Además, la medición de lactato sérico es un marcador confiable y disponible en la mayoría de las áreas críticas¹.

Disfunción orgánica múltiple.

La gravedad de la disfunción orgánica se ha evaluado con varios sistemas de puntuación que cuantifican las anomalías según los hallazgos clínicos, los datos de laboratorio o las intervenciones terapéuticas¹.

Las diferencias en estos sistemas de puntuación también han llevado a la inconsistencia en la presentación de informes. El puntaje predominante en relación con la evaluación de fallas orgánicas en uso actual es la escala SOFA¹.

Una puntuación SOFA más alta se asocia con una mayor probabilidad de mortalidad. El puntaje califica la anormalidad por el sistema de órganos y explica las intervenciones clínicas¹.

Sin embargo, variables de laboratorio, a saber, PaO₂, recuento de plaquetas, nivel de creatinina y nivel de bilirrubina, son necesarios para el cálculo completo¹.

Además, la selección de variables y valores de corte se desarrollaron por consenso y SOFA no es bien conocido fuera de la comunidad de cuidados críticos. Existen otros sistemas de puntuación de falla orgánica, incluidos los sistemas construidos a partir de modelos estadísticos, pero ninguno es de uso común¹.

La escala SOFA consiste en las siguientes variables:

Leucocitosis (conteo de glóbulos blancos >12,000) o leucopenia (recuento de WBC <4000) Conteo de WBC normal con más de 10 por ciento de formas inmaduras.

Hiperglucemia (glucosa plasmática >140 mg/dl o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.

Proteína plasmática C reactiva más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal.

Hipoxemia arterial (tensión arterial de oxígeno [PaO₂]/fracción de oxígeno inspirado [FiO₂] <300).

Oliguria aguda (gasto urinario <0.5 ml/kg/hora durante al menos dos horas a pesar de la reanimación con líquidos adecuada).

Creatinina aumento >0,5 mg/dl.

Anomalías de la coagulación (relación internacional normalizada [INR] >1.5 o tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa >60 segundos).

Trombocitopenia (recuento de plaquetas <100,000).

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma >4 mg/dl).

La insuficiencia suprarrenal (p. Ej., hiponatremia, hiperpotasemia) y el síndrome de enfermedad eutiroidea también se pueden encontrar en la sepsis.¹

Lactato y su metabolismo.

Durante gran parte del siglo XX, el lactato se consideró en gran medida un producto de desecho sin salida de la glucólisis debido a la hipoxia, la causa principal de la deuda de oxígeno (O_2) después del ejercicio, una causa importante de fatiga muscular y un factor clave en el daño tisular inducido por acidosis².

Desde la década de 1970, se produjo una "revolución del lactato". En la actualidad, estamos en medio de una era de lanzadera de lactato; el paradigma del lactato ha cambiado. Ahora parece que la mayor producción y concentración de lactato como resultado de anoxia o disoxia a menudo son la excepción y no la regla. La acidosis láctica se está reevaluando como un factor en la fatiga muscular².

El lactato es un intermediario importante en el proceso de reparación y regeneración de heridas. El origen del lactato elevado en lesiones y sepsis está siendo re-investigado².

La mayor parte de la evidencia sugiere que el lactato es un intermediario importante en numerosos procesos metabólicos, un combustible particularmente móvil para el metabolismo aeróbico y tal vez un mediador del estado redox entre varios compartimentos tanto dentro, como entre las células. El lactato ya no puede considerarse el sospechoso habitual de daños metabólicos, sino que es un actor central en el metabolismo celular, regional y de todo el cuerpo².

Se cree que un aumento en el nivel de lactato sanguíneo es un marcador de suministro inadecuado de oxígeno y metabolismo anaeróbico. Además, la tasa de disminución de la concentración de lactato (aclaramiento de lactato) se ha recomendado como un punto final de la terapia temprana dirigida a objetivos en pacientes críticos con sepsis³.

Se cree ampliamente que, en pacientes críticamente enfermos, cuando el suministro de oxígeno no satisface la demanda, se produce una deuda de éste con hipoxia tisular global. Esto resulta en un metabolismo anaeróbico y una mayor producción de lactato. Por lo tanto, una mayor concentración de lactato en sangre se considera evidencia irrefutable de metabolismo anaeróbico e hipoxia tisular³.

Nguyen et al. informaron que el "aclaramiento de lactato", definido como la disminución porcentual de lactato, respecto a los valores iniciales encontrados, a las 6 horas, fue un predictor independiente de mortalidad. Llegaron a la conclusión de que "el aclaramiento de lactato" en el curso hospitalario temprano puede indicar una resolución de la hipoxia tisular global y que esto se asocia con tasas de mortalidad disminuidas³.

Este estudio popularizó el concepto de "depuración de lactato" y ha dado lugar a una serie de estudios que han utilizado este concepto, como el punto final principal de la resucitación hemodinámica en pacientes críticamente enfermos con sepsis³.

En este artículo se sugiere que el grado de elevación del lactato sanguíneo es un reflejo de la gravedad de la enfermedad y del grado de activación de la respuesta al estrés, así como de la liberación de epinefrina, en lugar de ser un marcador del metabolismo anaeróbico. Además, una mayor concentración de lactato puede ser una importante respuesta de supervivencia adaptativa durante una enfermedad crítica³.

El lactato es producido por la glucólisis y metabolizado por el hígado y en menor grado, por el riñón. El lactato se produce en el citoplasma de acuerdo con la siguiente reacción: Piruvato + NADH + H + \leftrightarrow lactato + NAD⁺³.

Esta reacción favorece la formación de lactato, produciendo una relación de lactato/piruvato diez veces mayor. En condiciones fisiológicas, el lactato es producido por los músculos (25%), la piel (25%), el cerebro (20%), el intestino (10%) y los glóbulos rojos (20%)³.

El aumento de la glucólisis produce una mayor formación de lactato. La concentración de lactato arterial depende del equilibrio entre su producción y consumo. En general, esta concentración es inferior a 1 mmol/l, aunque la producción diaria de lactato es en realidad de 1500 mmol/l³.

El lactato generado puede transformarse en oxaloacetato o alanina a través de la vía del piruvato o puede utilizarse directamente por los hepatocitos periportales (60%) para producir glucógeno y glucosa³.

El riñón también participa en el metabolismo del lactato (30%) y la corteza actúa clásicamente como metabolizador por glucogénesis y la médula como productora de lactato. El piruvato se metaboliza por la vía de oxidación aeróbica mitocondrial a través del ciclo de Krebs. Esta reacción conduce a la producción de grandes cantidades de ATP (36 moléculas de ATP para una molécula de piruvato)³.

La hipoxia bloquea la fosforilación oxidativa mitocondrial, lo que inhibe la síntesis de ATP y la re-oxidación de NADH. Esto conduce a una disminución en la relación ATP/ADP y un aumento en la relación NADH/NAD. Una disminución en la relación ATP/ADP induce tanto una acumulación de piruvato, que no puede utilizarse por medio de la estimulación con fosfofructocinasa, como una disminución en la utilización de piruvato inhibiendo el piruvato carboxilasa, que convierte el piruvato en oxaloacetato³.

En consecuencia, el aumento en la producción de lactato en un entorno anaeróbico es el resultado de una acumulación de piruvato, que se convierte en lactato derivado de alteraciones en el potencial redox; esto da como resultado un aumento en la relación lactato/piruvato³.

La enseñanza clásica sugiere que el aumento de la producción de lactato resulta en acidosis, conocida ampliamente como acidosis láctica³.

Un examen minucioso de la glucólisis revela que el metabolismo completo de la glucosa al lactato no produce una liberación neta de protones y por lo tanto, no contribuye a la acidosis. De hecho, durante la producción de lactato a partir de piruvato, los protones se consumen y la acidosis se inhibe. Además, la oxidación de lactato y el consumo de lactato a través de la gluconeogénesis consumen iones de hidrógeno y son procesos alcalinizantes. Esto implica que la “acidosis láctica” es una condición que no existe³.

Está bien establecido que un aumento en la concentración de lactato en sangre es un poderoso predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos.³ Hace más de 50 años, Weil y sus colegas demostraron un aumento exponencial en la mortalidad de pacientes críticamente enfermos con el aumento de las concentraciones de lactato en sangre. Más recientemente, los estudios en pacientes sépticos y traumatológicos han demostrado una asociación independiente entre el aumento de la concentración sérica de lactato, la disfunción orgánica y la mortalidad. Estos estudios sugieren que la mortalidad aumenta linealmente por encima de una concentración de lactato de aproximadamente 1 mmol/l y que esta asociación es independiente de la disfunción orgánica o la presencia de choque. En pacientes con sepsis, se utiliza una concentración sérica de lactato de más de 2 mmol/l como un marcador de enfermedad grave con un alto riesgo asociado de muerte³.

Lactato como predictor de mortalidad en sepsis.

La sepsis grave y el choque séptico son tan comunes y letales que los médicos de áreas críticas se enfrentan habitualmente con dicho diagnóstico. En realidad, más de dos tercios de los pacientes que ingresan a la UCI cursan con datos de choque séptico. Sólo unas pocas pruebas de laboratorio para marcadores de sepsis están actualmente disponibles⁴.

El nivel de lactato en suero puede ayudar a determinar el pronóstico y a estratificar el riesgo en pacientes con sepsis grave. En 2014 se publicó una revisión en *Reviews Clinical in Medicine* que incluyó 83 estudios publicados en todas las bases de datos electrónicas, como Elsevier, PubMed y SID durante los últimos 18 años (40-320 pacientes en cada uno) ⁴.

En datos recopilados de artículos y libros en inglés publicados entre 1995 y 2013, las concentraciones séricas de lactato medidas en casi todos los pacientes con sepsis grave se produjeron al ingreso y fueron más altas en los pacientes con los peores resultados, como una mayor puntuación de APACHE II y SOFA⁴.

La sepsis grave y el choque séptico son una de las principales causas de muerte en el mundo. Una estrategia temprana de resucitación cuantitativa enfocada a la disminución del lactato permite una disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes sépticos⁵.

A pesar de la recomendación internacional de un tratamiento temprano dirigido a objetivos, basado en la optimización de la presión arterial media, la presión venosa central, la diuresis y la saturación venosa central de oxígeno (SVO₂), la tasa de mortalidad sigue siendo alta en choque séptico⁵.

Es necesario evaluar el valor pronóstico de los factores que podrían usarse para guiar la terapia después de la reanimación inicial⁵.

Los resultados, obtenidos en una población de pacientes con sepsis grave o choque séptico, indican el valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las primeras 24 horas en la UCI. Después de la reanimación inicial, ScvO₂ puede tener una capacidad deficiente para predecir la muerte en el día 28⁵.

Sin embargo, varios estudios han descrito una correlación entre la concentración basal de lactato y la mortalidad de los pacientes en la UCI. Aunque informativo para la evaluación de la gravedad de los pacientes sépticos, la tasa basal de lactato es inútil para guiar la terapia de dichos pacientes⁵.

Recientemente, el aclaramiento de lactato en las primeras 6 horas se asoció con una mejoría del resultado en sepsis severa y pacientes con choque séptico, razón por la cual se propuso como meta para guiar el tratamiento⁵.

El aclaramiento de lactato como objetivo del tratamiento de la sepsis temprana (en las primeras 6 horas) reduce la mortalidad de los pacientes sépticos. Una mayor duración del control del aclaramiento de lactato podría dar como resultado mejores resultados, pero hay una falta de datos con respecto al aclaramiento de lactato en la UCI después de las primeras 6 horas de tratamiento para la sepsis⁵.

El choque séptico y la sepsis grave son problemas comunes en el ámbito de la terapia intensiva. El 70% de pacientes que ingresan a la UCI lo hacen por estos motivos, con una mortalidad de 58.8%. La meta final del manejo hemodinámico de la sepsis es restaurar la perfusión tisular y mantener el metabolismo celular en niveles adecuados⁵.

Tradicionalmente la administración de fluidos y la titulación de fármacos vasoactivos se basaba en el monitoreo de parámetros clínicos tales como el llenado capilar, gasto urinario, estado mental y mediciones hemodinámicas macrocirculatorias, como la frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión venosa central, gasto cardíaco y saturación venosa central o mixta⁵.

Sin embargo, en el paciente con sepsis la hipoperfusión tisular no resulta sólo de la disminución en la presión de perfusión ocasionada por la hipotensión, sino también de la distribución anormal del flujo sanguíneo⁵.

Ahora sabemos que la microcirculación es un componente crítico del sistema cardiovascular, pues se encarga de la regulación del flujo sanguíneo a los tejidos y que sus disfunciones se presentan en el choque séptico⁵.

Aunque la evaluación de la microcirculación es un blanco terapéutico lógico, técnicas tan prometedoras como la visualización de la circulación sublingual por métodos como la capilaroscopia en campo oscuro o la imagen espectral por polarización ortogonal no se encuentran disponibles aún para su uso clínico⁵.

Así pues, existe la necesidad de marcadores que agreguen información a la proporcionada por la valoración hemodinámica «gruesa», e incluso a la aún poca práctica hemodinámica microvascular⁵.

La medición del lactato nos ayuda en este sentido, pues valora el desempeño hemodinámico del paciente y nos permite identificar la aparición, permanencia o abandono del metabolismo anaerobio como fuente principal de energía celular⁵.

La medición de la depuración de lactato a las 6 horas ha demostrado ser un factor predictor de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico en estudios realizados en el área de atención de urgencias. Hasta el momento, la aplicación de esta medición tiene un valor incierto en pacientes hospitalizados en la terapia intensiva⁵.

Saldaña VR et al. En un estudio de 34 pacientes observó que no había diferencia en el nivel de depuración de lactato en diferentes tiempos (6, 24 y 48 horas), se identificó un incremento absoluto de riesgo del 40.4% en la mortalidad a 28 días en aquellos pacientes que no depuraron más de 10% del lactato de ingreso a las 6 horas⁶.

Los requerimientos de vasoactivos y el balance acumulado de líquidos no fueron significativamente diferentes entre los grupos; sin embargo, se observó una tendencia a mayor dosis de vasoactivos y un balance de líquidos más positivo en el grupo de depuración de lactato $\geq 10\%$, lo cual pudiera llegar a alcanzar una significancia estadística al aumentar el tamaño de la muestra⁶.

Es de interés que la depuración de lactato $\geq 10\%$ a las 6 horas tiene correlación con los niveles de presión arterial media (PAM) a las 6, 24 y 48 horas, a medida que aumenta ésta, lo que hace también que se incremente el porcentaje de depuración de lactato. La depuración de lactato con mayor sensibilidad y especificidad fue de 13.26%, un valor muy cercano al 10% propuesto por la literatura⁶.

En conclusión, la depuración de lactato a las 6 horas puede ser utilizada como un factor predictor de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico en pacientes hospitalizados en la UCI⁶.

En un estudio retrospectivo de 9,190 pacientes con sepsis con valores intermedios de lactato, los cambios de intervalo entre los valores de lactato y los de 4, 8 y 12 horas se calcularon con los correspondientes volúmenes de fluido basados en el peso. Los resultados incluyeron el cambio de lactato y la mortalidad. Se completaron las pruebas repetidas de lactato en el 94,7% de los pacientes dentro de las 12 horas⁷.

La mortalidad hospitalaria a los 30 días fue de 8.2%-13.3%. Para los pacientes con aclaramiento de lactato el rango fue de 18.7%-24.7%, para aquellos sin aclaramiento de lactato, cada aumento del 10% en los valores repetidos de lactato se asoció con un aumento del 9.4% (intervalo de confianza [IC] del 95% = 7.8-11,1%) en las probabilidades de muerte hospitalaria. En 4 horas, los pacientes recibieron 32 (± 18) ml / kg/hora de líquidos⁷.

Cada aumento de 7.5 ml / kg de infusión de líquidos, se asoció con una disminución del 1.3% (IC del 95% = 0,6-2,1%) del lactato. En un rango bajo de pacientes, el aumento de líquido no se asoció con una disminución en la mortalidad. Sin embargo, cuando se limita a menos de 45 ml / kg, el líquido adicional se asoció con una tendencia hacia una mejor supervivencia (odds ratio = 0.92, IC 95% = 0.82-1.03) que fue estadísticamente significativa entre los pacientes con registros de fluidos altamente concordantes⁷.

La administración temprana de líquido, por debajo de 45 ml / kg, se asoció con mejoras moderadas en el aclaramiento de lactato y posibles mejoras en la mortalidad⁷.

La presencia de hiperlactatemia puede ser un marcador de hipoxia e hipoperfusión tisular complicada con anomalías celulares y metabólicas. Se ha sugerido el aclaramiento de lactato como un parámetro para evaluar la efectividad de la reanimación. La relevancia clínica del lactato y su aclaramiento se han evaluado repetidamente⁸.

El aclaramiento de lactato superior al 10% del valor inicial es predictivo de la supervivencia del choque séptico, el objetivo del aclaramiento del 10% ha proporcionado tasas de supervivencia similares a la saturación de oxígeno venoso central. En pacientes con sepsis, el aclaramiento de lactato superior al 20% durante las 8 horas iniciales ha mostrado una disminución del 22% en el riesgo de mortalidad en relación con los valores inferiores al 20%⁸.

Además, la normalización temprana del lactato ha sido un predictor de supervivencia en pacientes con sepsis grave. Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados que evaluaron el efecto de la terapia guiada por aclaramiento temprano de lactato en pacientes con sepsis mostró reducción de la mortalidad⁸.

En otro metaanálisis, Zhang *et al*, encontraron que el riesgo relativo agrupado de mortalidad por todas las causas en pacientes críticos fue 0,38 (intervalo de confianza [IC] del 95%=0.29-0.50) con esto llegaron a la conclusión que el aclaramiento de lactato era predictivo de una menor tasa de mortalidad. También evaluaron prospectivamente la importancia clínica del monitoreo del lactato dirigida a la disminución mayor al 20% en las primeras 8 horas. La mortalidad hospitalaria fue menor y las fallas orgánicas mejoraron significativamente con dicho resultado⁸.

En la campaña “sobreviviendo a la sepsis” Directrices Internacionales para el Manejo de la Sepsis y choque Séptico 2016 se determinó como meta para la reanimación de 3-6hrs⁸.

En respuesta a esta publicación en la campaña “sobreviviendo a la sepsis” se tomaron directrices internacionales para el manejo de la Sepsis y choque Séptico en 2018 y se desarrolló un paquete denominado "hora-1"⁹.

Se considera que esto refleja la realidad clínica al pie de estos pacientes gravemente enfermos con sepsis y choque séptico, los médicos comienzan el tratamiento de inmediato, especialmente en pacientes con hipotensión, en lugar de esperar o extender las medidas de reanimación durante un período más prolongado⁹.

Es posible que se requiera más de 1 hora para completar la reanimación, pero desde en el inicio de la atención de un paciente con choque séptico se debe obtener sangre para medir lactato, se deben tomar hemocultivos e iniciar antibióticos, en el caso de hipotensión potencialmente mortal, debemos iniciar vasopresores⁹.

La campaña “sobreviviendo a la sepsis” nos menciona que, si bien el lactato sérico no es una medida directa de la perfusión tisular, puede servir como un sustituto, ya que los aumentos pueden representar hipoxia tisular, aceleración de la glucólisis aeróbica impulsada por un exceso de estimulación betaadrenérgica u otras causas asociadas con peores resultados. Los ensayos controlados aleatorios han demostrado una reducción significativa de la mortalidad con la reanimación guiada por lactato⁹.

Si el lactato inicial es elevado (>2 mmol/L), se debe volver a medir dentro de 2-4 horas para guiar la reanimación a fin de normalizar el lactato como marcador de hipoperfusión tisular⁹.

Albúmina.

La albúmina humana (AH) es la proteína circulante más abundante en el plasma de individuos sanos (3.5-5 g/dl) ya que representa aproximadamente el 50% del contenido total de proteína. La AH es una proteína globular pequeña (peso molecular: 66.5 k Da), que consiste en una única cadena de 585 aminoácidos organizada en tres dominios homólogos repetidos (sitios I, II y III), cada uno de los cuales comprende dos subdominios separados (A y B) ¹⁰.

Bajo condiciones fisiológicas, alrededor de 10-15 gramos de AH se producen en el hígado por los hepatocitos todos los días, con un almacenamiento intracelular nulo o muy bajo. Su síntesis es estimulada por hormonas, como la insulina, el cortisol y la hormona de crecimiento, mientras que es inhibida por sustancias proinflamatorias, incluidas la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α ¹⁰.

Una vez liberado en la circulación, alrededor del 30-40% se mantiene en el torrente sanguíneo, mientras que el resto se distribuye en el intersticio donde su concentración es baja (1.4 g/dl). La proteína sale de la circulación a una velocidad del 5% por hora, regresando a ella a través del sistema linfático en una cantidad comparable a la salida ¹⁰.

Esto da como resultado una vida media circulatoria de aproximadamente 16-18 horas y en una vida media total mucho más larga que varía de aproximadamente 12 a 19 días en un adulto joven sano. La AH puede catabolizarse en muchos tejidos, pero principalmente en los músculos, el hígado y los riñones ¹⁰.

La AH es el principal modulador de la distribución de fluidos entre los compartimentos del cuerpo, proporcionando aproximadamente 70-80% de la presión oncótica total del plasma ¹⁰.

Dos tercios de la propiedad oncótica se deriva del efecto osmótico directo relacionado con su masa molecular y 1/3 del efecto Gibbs-Donnan, debido a la carga neta negativa de la molécula que atrae moléculas cargadas positivamente (es decir, sodio y, por lo tanto, agua) en el compartimento intravascular¹⁰.

Sin embargo, en las últimas dos décadas se han identificado muchas otras propiedades no oncóticas que no están relacionadas con la regulación de compartimentación de fluidos y que son principalmente el resultado de la estructura y conformación peculiares de la molécula¹⁰.

La AH se une y porta una gran variedad de moléculas hidrofóbicas, como endógenas (colesterol, ácidos grasos, bilirrubina, tiroxina) o exógenas (es decir, fármacos y toxinas), iones de metales de transición y gases (óxido nítrico [NO]), con las consiguientes implicaciones para su solubilización, transporte, metabolismo y desintoxicación¹⁰.

La AH también es la principal fuente de grupos sulfhidrilo reducidos extracelulares, localizados en el sitio cisteína-34 (Cys-34), que actúan como potentes captadores de especies reactivas de oxígeno (ROS). La función antioxidante reside también en la capacidad de unir a la parte N-terminal de la molécula varios iones metálicos, incluidos cobre, cobalto, níquel, zinc y hierro¹⁰.

Por lo tanto, estos iones se inhiben para catalizar muchas reacciones químicas que generan radicales libres. Como resultado la AH representa el sistema antioxidante circulante principal en el cuerpo¹⁰.

La molécula de AH también contribuye a la estabilización de la capa endotelial y al mantenimiento de la permeabilidad capilar normal, probablemente reduciendo el daño oxidativo y modulando la inflamación¹⁰.

Otra función importante es que ejerce un efecto antitrombótico que parece estar relacionado con la capacidad de unirse al NO en el sitio Cys-34 con la formación posterior del complejo albúmina-NO, evitando así la rápida inactivación del NO y, en última instancia, prolongando su efecto antiagregante en plaquetas¹⁰.

La albúmina tiene muchas otras propiedades además de sus efectos sobre el volumen intravascular, incluidas el transporte y las actividades antioxidantes, pero su importancia en la salud y la enfermedad está menos documentada¹⁰.

La albúmina tiene efectos bien conocidos sobre el mantenimiento del equilibrio de fluidos, siendo responsable de 75 a 80% del control de la presión osmótica coloidal (COP) en el estado fisiológico basal¹¹.

En pacientes críticamente enfermos, particularmente aquellos con sepsis, la relación entre COP y la concentración de albúmina es compleja, siendo influenciada por la permeabilidad alterada y el aumento de las tasas de escape transcapilar¹¹.

Hipoalbuminemia.

Definida como una concentración de albúmina sérica ≤ 30 g/l es muy común en pacientes críticos¹¹.

Las principales razones probablemente sean, mayores pérdidas de albúmina por sangrado y por el tracto gastrointestinal, aumento de la permeabilidad capilar que conduce a una redistribución del espacio intravascular al intersticial (anteriormente llamado espaciamento) y la dilución de la administración intravenosa de fluidos¹¹.

Además, en algunos pacientes, particularmente ancianos, los niveles iniciales de albúmina pueden ser bajos como resultado de la mala calidad, estado nutricional o función hepática alterada¹¹.

Aunque los modelos animales sugirieron que la síntesis de albúmina puede reducirse en enfermedades críticas, la síntesis parece aumentar en humanos críticamente enfermos¹¹.

Es importante destacar que, independientemente de los mecanismos subyacentes, la hipoalbuminemia se asocia con peores resultados, incluyendo el aumento de las complicaciones y la reducción de la supervivencia en pacientes críticamente enfermos¹¹.

En un metaanálisis de 90 estudios de cohortes que evaluaron la hipoalbuminemia como un biomarcador pronóstico en pacientes agudos, cada disminución de 10 g/l en la concentración de albúmina sérica se asoció con un aumento del 37% en las probabilidades de muerte, un aumento del 89% en morbilidad y un aumento del 71% en la duración de la estancia hospitalaria¹².

Existe, por lo tanto, una clara asociación entre el nivel de albúmina y la gravedad del daño, pero sigue siendo incierto si el efecto de la hipoalbuminemia sobre el resultado es una relación causa-efecto o si la hipoalbuminemia es más bien un marcador de enfermedad grave¹².

La concentración de albúmina sérica a menudo disminuye en una gran cantidad de condiciones, por ejemplo, en cirugía mayor, trauma o infección y si la albúmina sérica es <35 g/l, se diagnosticará hipoalbuminemia¹².

Como una infección grave, la sepsis también se acompaña con frecuencia de hipoalbuminemia, que es causada principalmente por la disminución de la síntesis hepática, el aumento de las fugas en el compartimiento intersticial y el catabolismo persistente¹².

Varios estudios han documentado la incidencia de hipoalbuminemia con rangos de <30-35 g/l en el 60%-80% de los pacientes críticamente enfermos¹².

La hipoalbuminemia se presenta con frecuencia en pacientes hospitalizados y se ha demostrado que es un predictor de morbilidad y mortalidad. La vida media de la albúmina es de aproximadamente 21 días¹².

Por lo tanto, la albúmina sérica puede disminuir significativamente dentro de varios días como resultado de una síntesis reducida, catabolismo acelerado, distribución corporal alterada y/o aumento de la pérdida de albúmina a través del riñón, la piel o el intestino. Estos mecanismos patogénicos se pueden encontrar en condiciones agudas, tales como infección, inflamación, trauma o cirugía mayor, para lo cual la albúmina sérica baja se considera una proteína de fase aguda negativa en lugar de un marcador de malnutrición¹².

La hipoalbuminemia también puede ser causada o agravada por una variedad de trastornos, que incluyen enfermedades malignas, insuficiencia cardíaca, diabetes, malabsorción, deficiencias nutricionales e insuficiencia hepática. Muchos pacientes hospitalizados, sufren condiciones que pueden provocar hipoalbuminemia al ingreso. Además, la hipoalbuminemia puede desarrollarse o mejorarse durante la hospitalización¹³.

Índice lactato/ albúmina como marcador pronóstico en pacientes con sepsis.

En el año 2015 se llevó a cabo un estudio en la India multivariado para evaluar el papel de la concentración de albúmina sérica en serie como un marcador pronóstico en pacientes críticamente enfermos que recibieron un ventilador mecánico por 5 días o más. Este estudio se llevó a cabo en un centro de salud terciario durante un período de 1 año entre los 50 pacientes ingresados en la UCI que necesitaron asistencia respiratoria durante al menos 5 días o más¹⁴.

La estimación de la albúmina sérica se realizó el día en que se les administró un respirador mecánico y el día 3, el día 5 y el día 10 de su estadía en el hospital¹⁴.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba "t" de student y la prueba "u" de Mann-Whitney. Los resultados fueron los siguientes: 31 (62%) pacientes egresaron por mejoría del hospital y 19 (38%) no sobrevivieron¹⁴.

La disminución total en la albúmina sérica en los sobrevivientes desde el ingreso hasta el día 10 fue de 0.86 g/dl. En los no sobrevivientes, fue de 1.09 g/dl durante un período de 10 días, la caída en los niveles de albúmina en no sobrevivientes fue más pronunciada que la de los sobrevivientes¹⁴.

Este estudio indica que el pronosticador más fuerte del resultado del paciente es la albúmina sérica en el tercer día. Podemos concluir que los pacientes que tienen un nivel de albúmina sérica normal al momento del ingreso tienen más probabilidades de sobrevivir que los que tienen un nivel bajo de albúmina en el momento de la admisión, incluidos los días con ventilación mecánica¹⁴.

Una disminución pronunciada en la albúmina sérica indica un mal pronóstico. El nivel de albúmina sérica en el día 3 parece ser uno de los principales factores que determinan el resultado de pacientes críticamente enfermos que requieren ventilación mecánica¹⁴.

La albúmina sérica comprende del 75 al 80% de la presión oncótica y el grado de hipoalbuminemia en pacientes crónicamente enfermos tiene una relación directa con la severidad de la infección. La albúmina es un reactante de fase aguda que disminuye durante la respuesta a las infecciones¹⁴.

Por lo tanto, los niveles séricos de lactato y albúmina que divergen durante la sepsis grave y las crisis de choque séptico, juntos proporcionan un índice de pronóstico que correlaciona positivamente con infección que son baratos y fáciles de usar, disponibles en la mayoría de las áreas críticas¹⁴.

Entre los años 2015-2016 en el Hospital Universitario de Tribhuvan en Katmandú se realizó un estudio transversal en donde se midieron los niveles de lactato sérico y albúmina sérica el primer día de llegada a la sala de urgencias¹⁴.

Los pacientes se clasificaron como sepsis severa y choque séptico y se trataron de acuerdo con la guía de la Campaña “Sobreviviendo a la Sepsis” 2012. Los pacientes fueron seguidos a los 28 días. Se obtuvieron las asociaciones de resultados de 28 días con puntaje de APACHE II, valor de lactato sérico, valor de albúmina sérica y valor de la relación de albúmina de lactato sérico¹⁵.

De un total de 240 pacientes con sepsis grave y choque séptico, se encontró que el aumento de la relación sérica de lactato/albúmina fue un predictor independiente de la mortalidad con un valor de corte de 0.07. Además, la relación de lactato/albúmina en suero mostró una fuerte correlación con la puntuación de APACHE II en la predicción de la mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico¹⁵.

En el año 2015 el Dr. Biao Wang et al, propusieron un estudio en donde se realiza un índice entre lactato y albúmina como correlación entre la disfunción orgánica y la sepsis. En este estudio se tomó como corte el valor de 1.7 para predecir una mortalidad superior al 40%, así mismo se correlacionó con el incremento de disfunciones orgánicas¹⁶

2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es una enfermedad grave, una alteración multisistémica, capaz de condicionar la muerte en corto tiempo dependiendo de la etiología que la subyace. Se ha convertido hoy en día en una de las principales causas de muerte y es una de las patologías más frecuentes en el área de cuidados intensivos de nuestra institución. Frente a este problema, resulta indispensable tener marcadores fiables, confiables que nos permitan tener criterios de ingreso a UCI tomando en cuenta el pronóstico del paciente.

Existen diversas formas bien establecidas para evaluar el pronóstico de los pacientes con choque séptico en el medio hospitalario, sin embargo, de forma inicial no se dispone de todos los datos para realizar escalas pronósticas y diagnósticas de sepsis.

Existen marcadores bioquímicos y de fácil determinación que tienen relación estrecha con la respuesta aguda en los procesos sépticos, tales como el lactato el cual aumenta y la albúmina que disminuye, por tal motivo se propone un índice pronóstico que considere ambas variables, el primero en el numerador y el segundo en el denominador en el diagnóstico de choque séptico.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál será la relación del índice lactato/albúmina como marcador pronóstico de mortalidad al medirse al ingreso, a las 6 horas y a las 24 horas en pacientes con choque séptico?

3.-JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo nos permite identificar si hay correlación entre el índice lactato/albúmina con la mortalidad del paciente y comparar con otras escalas ya avaladas internacionalmente como son SOFA.

Es de suma importancia contar con herramientas sencillas que nos permitan realizar el diagnóstico de sepsis de manera temprana ya que el diagnóstico y el tratamiento oportuno mejoran el pronóstico del paciente.

Este estudio es de baja complejidad por lo que su elaboración es muy factible, además no requiere recursos económicos extra a los incluidos dentro de la atención de los pacientes.

El presente estudio cuenta con las siguientes características:

Vulnerabilidad: El presente estudio es vulnerable ya que la depuración de lactato puede verse modificada por diferentes patologías como enfermedad renal crónica, hepatopatías crónicas, consumo de diversos fármacos. De igual forma es vulnerable ya que hay pacientes con patologías no identificadas previamente.

Factibilidad: El presente estudio es factible ya que las herramientas que se necesitan para lograr el objetivo de estudio se encuentran disponibles en el hospital en donde se llevará a cabo la presente investigación.

Magnitud: Este estudio está dirigido a todos los médicos de áreas críticas que están en relación constante con pacientes que cuentan con el diagnóstico de choque séptico.

Trascendencia: El choque séptico es una patología muy frecuente y una de las principales causas de ingreso a UCI, el determinar un marcador pronóstico de mortalidad que sea fácilmente aplicado nos permite identificar pacientes que pueden beneficiarse de ingresar a terapia intensiva así mismo nos posibilita optimizar recursos y dar una atención oportuna, eficaz y dirigida por metas del paciente con choque séptico.

4.-OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar qué cifras del índice lactato/albúmina se asocian más a la mortalidad en pacientes con choque séptico para conocer si existe un valor de corte que sirva como marcador pronóstico.

ESPECÍFICOS

- a) Identificar el sexo más frecuente que ingresa a UCI por choque séptico.
- b) Clasificar el grupo de etario más frecuente que ingresa a UCI por choque séptico.
- c) Establecer la etiología más frecuente del choque séptico.
- d) Medir lactato sérico a los pacientes que ingresan a UCI con diagnóstico de choque séptico.
- e) Medir la albúmina sérica a los pacientes que ingresan a UCI con diagnóstico de choque séptico.
- f) Calcular el índice lactato/albúmina en los pacientes que ingresan a UCI con diagnóstico de choque séptico al ingreso a las 6 hrs y 24hrs.
- g) Determinar la mortalidad hospitalaria durante la estancia en UCI.
- h) Comparar el índice lactato/albúmina con la mortalidad.
- i) Correlacionar el índice lactato/albumina con escala SOFA.
- j) Correlacionar el índice lactato/albúmina con la escala de APACHE.

5.-HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existe relación del índice lactato/albúmina como marcador pronóstico de mortalidad al medirse al ingreso, a las 6 horas y a las 24 horas en pacientes con choque séptico.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico, observacional, descriptivo-analítico, transversal y ambispectivo en donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de choque séptico de cualquier etiología, aplicando los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión

- a) Mayores de 18 años.
- b) Pacientes que ingresaron a UCI con choque séptico.
- c) Pacientes que cumplieron con el expediente completo de acuerdo con la NOM.

Criterios de exclusión

- a) Antecedentes de insuficiencia hepática crónica.
- b) Antecedentes de enfermedad renal crónica.
- c) Síndrome nefrótico.
- d) Desnutrición severa.
- e) Uso crónico de medicamentos que alteren la depuración de lactato.
- f) Pacientes con alcoholismo crónico.

Criterios de eliminación

- a) Trasladado a otras unidades.
- b) Egreso voluntario antes de completar el estudio.
- c) Expediente incompleto.

7.- OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN unidad de medida
Choque séptico	Independiente	Estado de insuficiencia circulatoria aguda, identificada como hipotensión persistente que requiere el uso de vasopresores para mantener una TAM mayor a 65mmHg y que tienen un lactato mayor a 2mmol/l a pesar de una adecuada reanimación hídrica	Cualitativa discreta	TAM menor a 65mmHg Lactato mayor 2mmol/
Lactato	Dependiente	Producto químico resultante del metabolismo anaerobio.	Cuantitativa discreta	Un valor menor a 1mmol/l es normal. Mayor a 2mmol/l es anormal.
Albúmina	Dependiente	Principal proteína de la sangre metabolizada por el hígado	Cuantitativa discreta	3.5-5 grs/dl
índice lactato/ albúmina	Dependiente	Valor resultante de la división de la cantidad de lactato y albúmina en sangre	Cuantitativa Discreta	No aplica medida
Etiología	Dependiente	Causa de produce la infección subyacente.	Cualitativa Nominal	Nombre de la Patología

Sexo	Control	Conjunto de características físicas, mentales y de comportamiento que distinguen entre masculinidad y feminidad.	Cualitativa nominal	Masculino/ Femenino
Edad	Control	Tiempo que ha durado una persona u otro ser desde su nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años
SOFA	Dependiente	Escala pronóstica de mortalidad que utiliza 6 puntuaciones para medir diferentes sistemas críticos del paciente (respiratorio, cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico)	Cuantitativa Discreta	Glasgow: menor a 6 o mayor a 15 puntos. Leucocitosis: mayor a 12 000 Hiperglucemia: Mayor a 40mg/dl Proteína C reactiva: mayor a 2 desviaciones estándar por encima del valor de referencia es anormal. Hipoxemia: índice de Kirby menor a 300 Oliguria: Orina menor a 0.5ml/hr Trombocitopenia: Menor a 100 000 Hiperilrrubinemia: Mayor a 4mg/dl

Mortalidad	Dependiente	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Cuantitativa Discreta	Porcentaje
APACHE II	Dependiente	Escala pronóstica que nos predice el riesgo de mortalidad en pacientes críticos.	Cuantitativa Discreta	Valor de 0-67

8- PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva y se presentaron los datos. Las variables numéricas con distribución normal se expresaron como promedio \pm desviación estándar y aquellas con distribución libre se expresaron como mediana con rango intercuartilar (RIC). La distribución de los datos se determinó mediante la prueba de Kolmogorov- Shirminov.

Las variables nominales se expresaron como porcentaje. Para comparar las variables cuantitativas se empleó la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney dependiendo de su distribución. Las variables nominales se compararon con la prueba Chi^2 o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher, según sea el caso.

Para identificar un punto de corte del índice lactato/albumina asociado con mortalidad se utilizó un análisis mediante la curva ROC.

Asimismo, se aplicó la Correlación de Pearson en las variables Índice de Lactato/ Albúmina y Escala SOFA y APACHE II.

Se determinó el nivel sérico con la mayor sensibilidad y especificidad mediante la estimación del índice de Youden y se calcularon valores predictivos positivos y negativos.

En todos los casos, un valor de $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 20.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 20.0 para Windows, Armonk, NY).

9.- ASPECTOS ÉTICOS

Con base en el Artículo 17 de la ley General de Salud, la presente investigación no presenta riesgo.

En base a la ley Federal de protección de datos personales en posesión del particular: DOF 05-07-2010

Artículo 10: No será necesario el consentimiento para el tratamiento de los datos personales cuando:

FRACCION VI: Sean indispensables para la atención médica, la prevención, diagnóstico, la prestación de asistencia sanitaria, tratamientos médicos o la gestión de servicios sanitarios, mientras que el titular no esté en condiciones de otorgar el consentimiento en los términos que establece la Ley General de Salud y demás disposiciones jurídicas aplicables y que dicho tratamiento de datos se realice por una persona sujeta al secreto profesional u obligación equivalente, o se dice resolución de autoridad competente.

Recursos Materiales

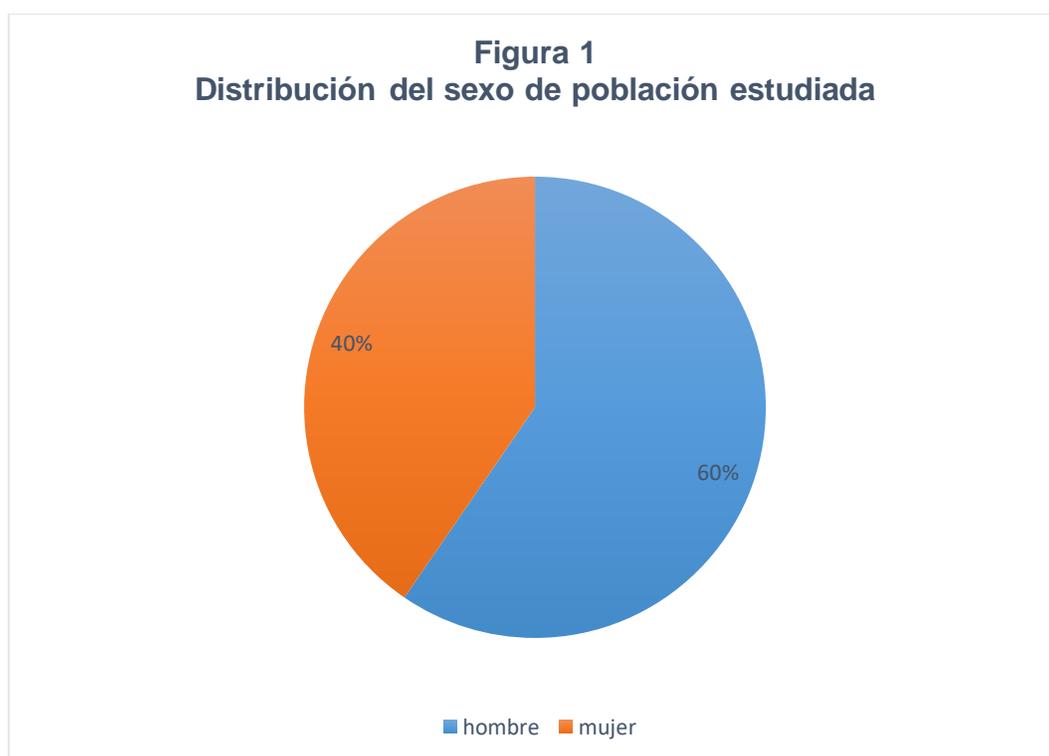
Unidad de Cuidado Intensivos: Hospital General la Villa.

Recursos financieros

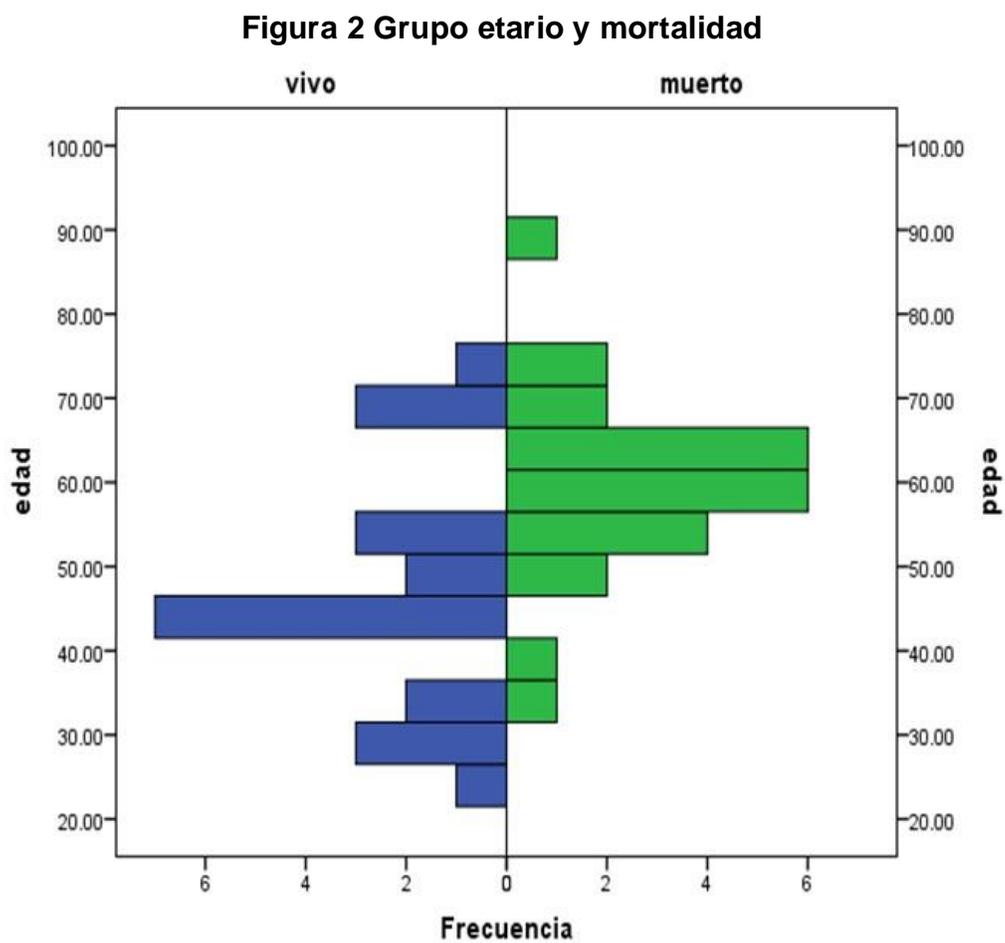
Los costos derivados de la investigación fueron absorbidos en su totalidad por el investigador titular.

10.-RESULTADOS

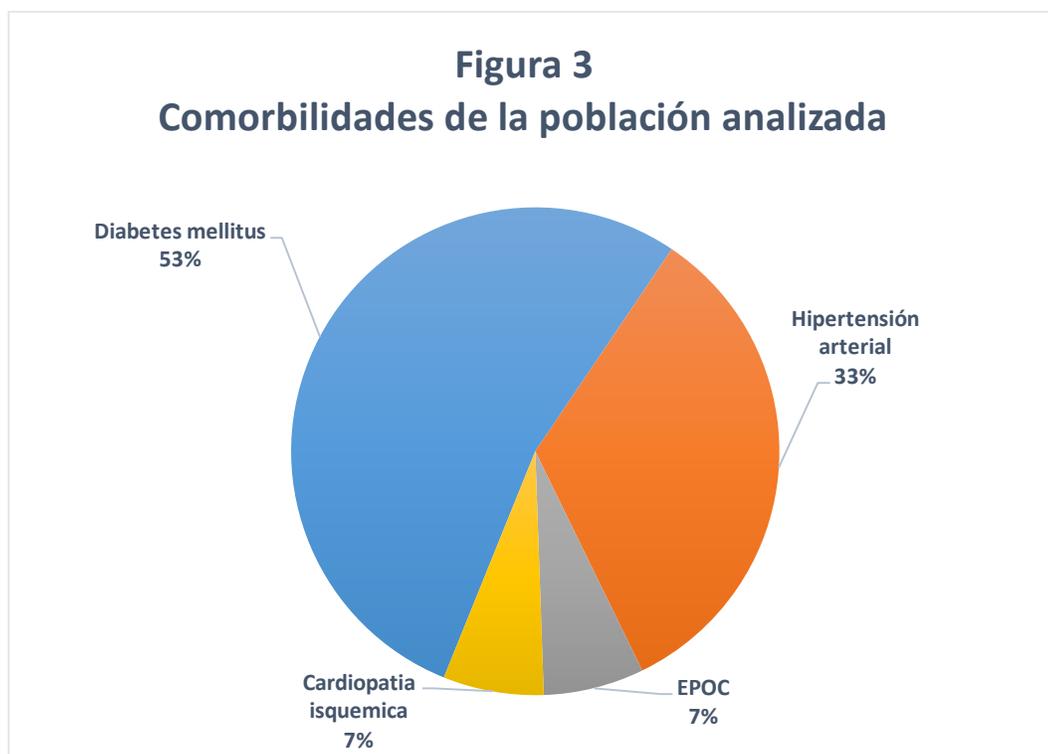
Se reunió un total de 47 pacientes con el diagnóstico de choque séptico durante el periodo de estudio 2016-2018. EL 59.6% (n=28) fueron hombres y el 40.4% (n=19) fueron mujeres. (Figura 1)



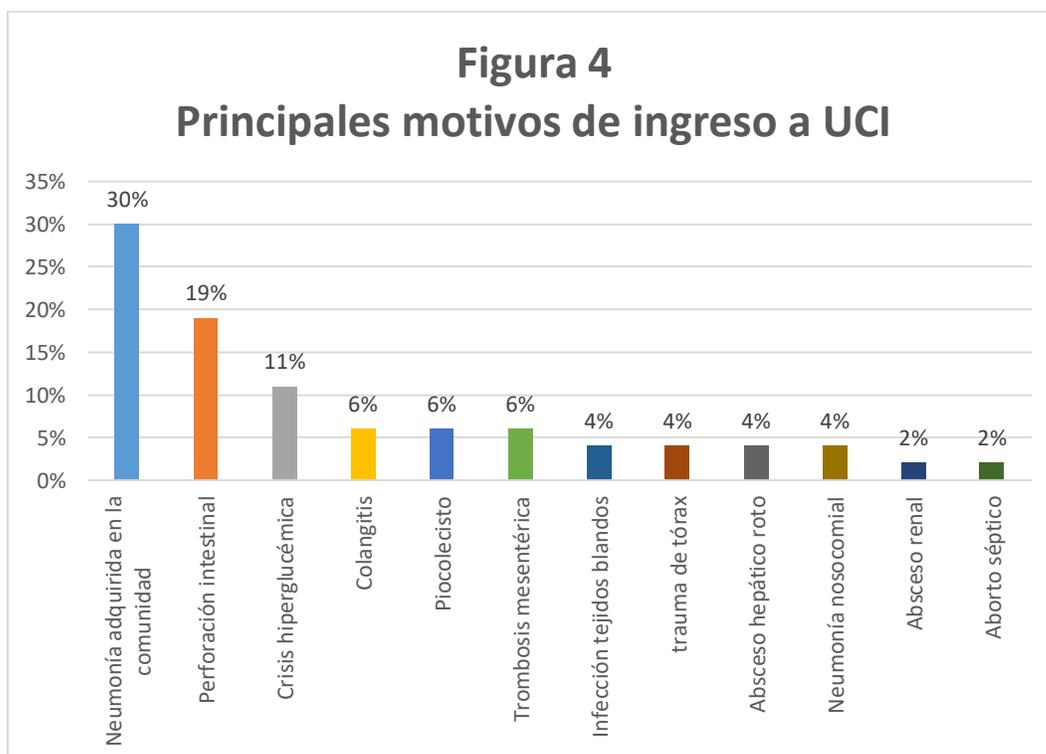
La edad promedio del grupo analizado fue de 53.76 ± 14.38 años dentro de éstos, el grupo etario con mayor mortalidad fue de 55-65 años. (Figura 2)



Al menos el 66% (n=31) de los sujetos presentó una o más comorbilidades. Las más frecuentes fueron Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en un 51% (n=24), Hipertensión arterial sistémica (HAS) con un 31.9% (n=15), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un 6.4% (n=3) y cardiopatía isquémica 6.4% (n=3). (Figura 3)



De acuerdo con las condiciones que determinaron el ingreso a UCI, el principal motivo fue la neumonía adquirida en la comunidad con un 29.8% (n=14) y perforación intestinal con un 19.1% (n=9). (Figura 4)

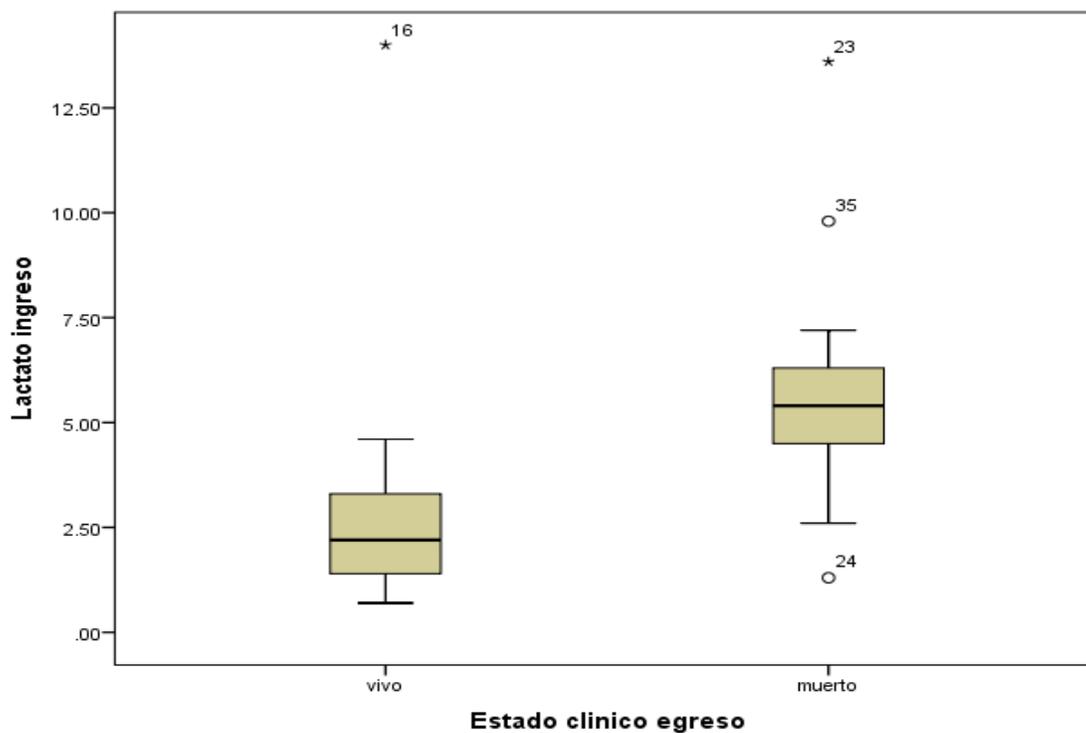


Al momento del ingreso, el nivel sérico de lactato se encontró elevado, con un promedio de 2.5 ± 2.85 mmol/L en el caso de los pacientes vivos.

En los pacientes muertos el promedio de lactato medido al ingreso fue de 5.4 mmol/L. (Figura 5)

Figura 5

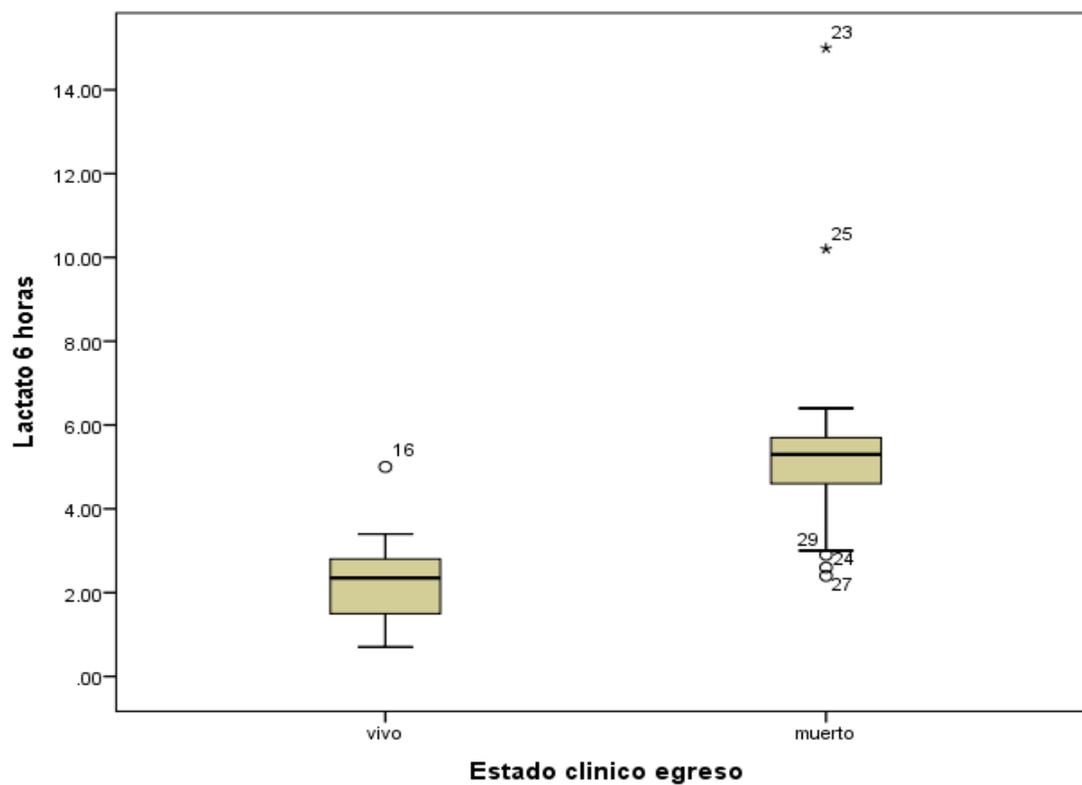
Determinación de lactato al ingreso



En la determinación de lactato a las 6 horas, el nivel sérico se encontró elevado, con un promedio de 2.3 ± 1.85 mmol/L en el caso de los pacientes vivos. En los muertos el promedio fue de 5.8 ± 1.27 mmol/L. (Figura 6)

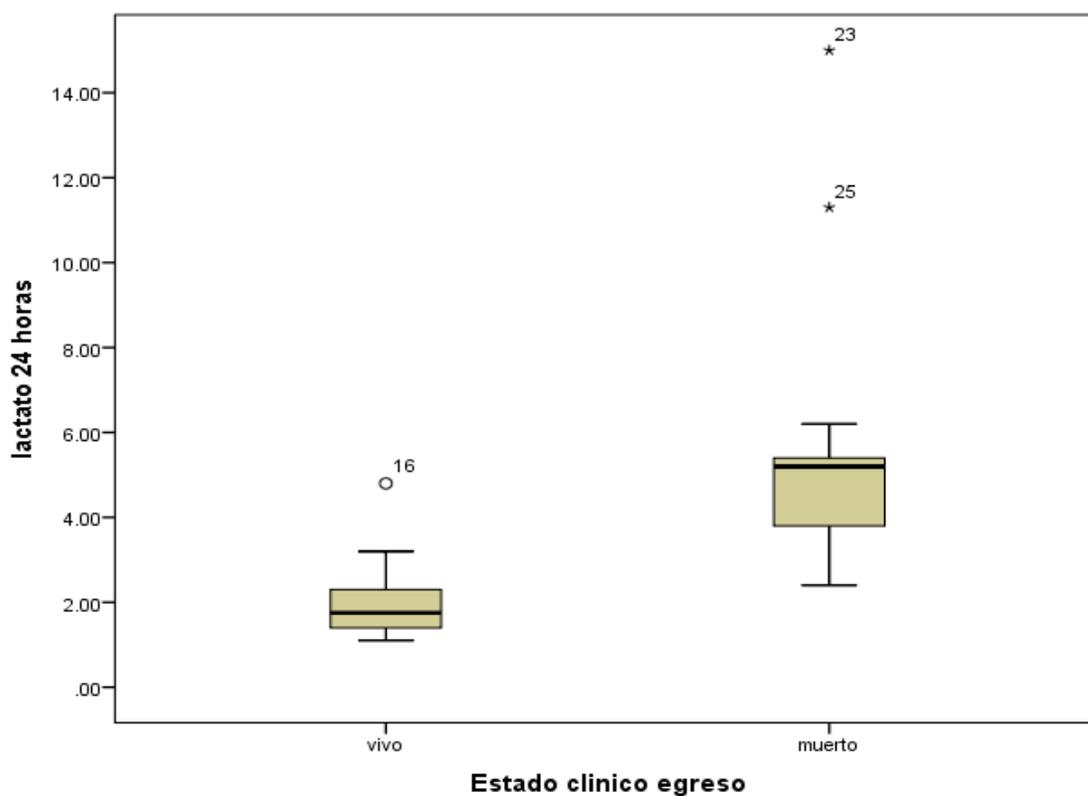
Figura 6

Determinación de lactato a las 6 horas



Finalmente, en la determinación de lactato a las 24 horas, el nivel sérico promedio fue de 1.8 ± 0.82 mmol/L en el caso de los pacientes vivos, mientras que para los muertos fue de 5.9 ± 1.27 mmol/L. (Figura 7)

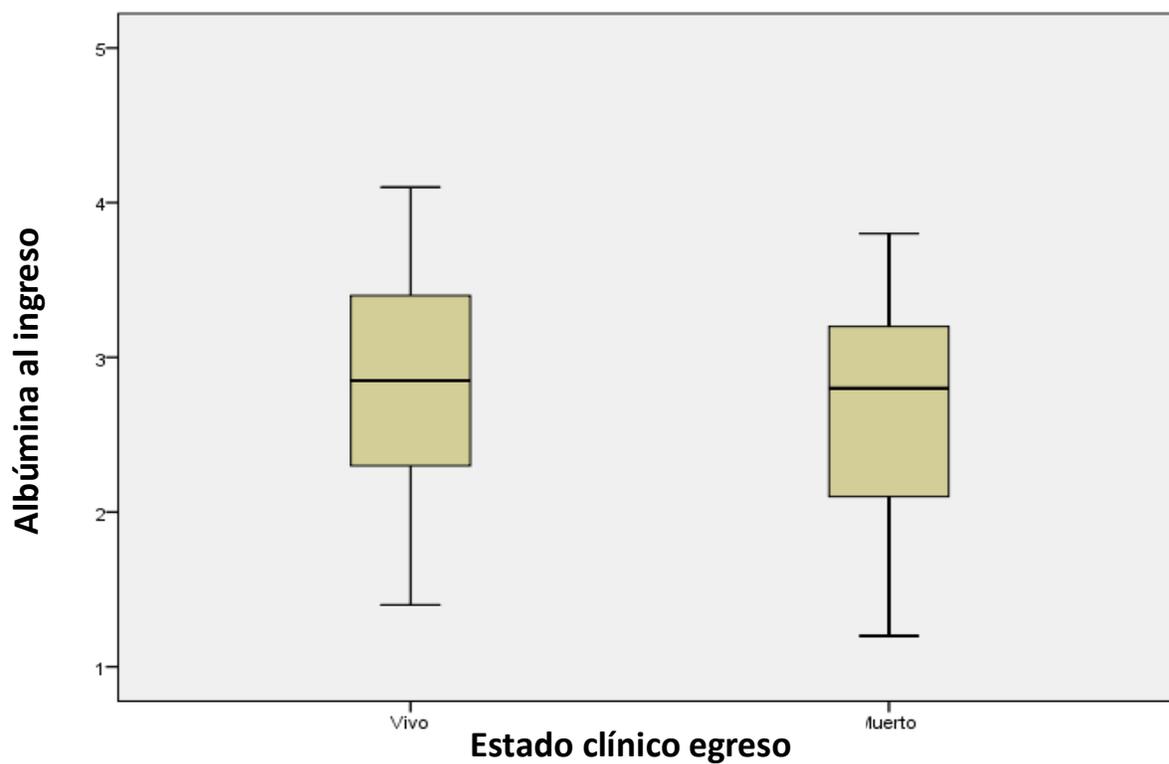
Figura 7
Determinación de lactato a las 24 horas



Al ingreso de los pacientes a UCI se encontró una disminución sérica de albúmina, el promedio fue de 2.82 ± 0.67 gr/dl en el caso de pacientes muertos y promedio de 2.58 ± 0.78 gr/dl en el caso de pacientes vivos. (Figura 8)

Figura 8

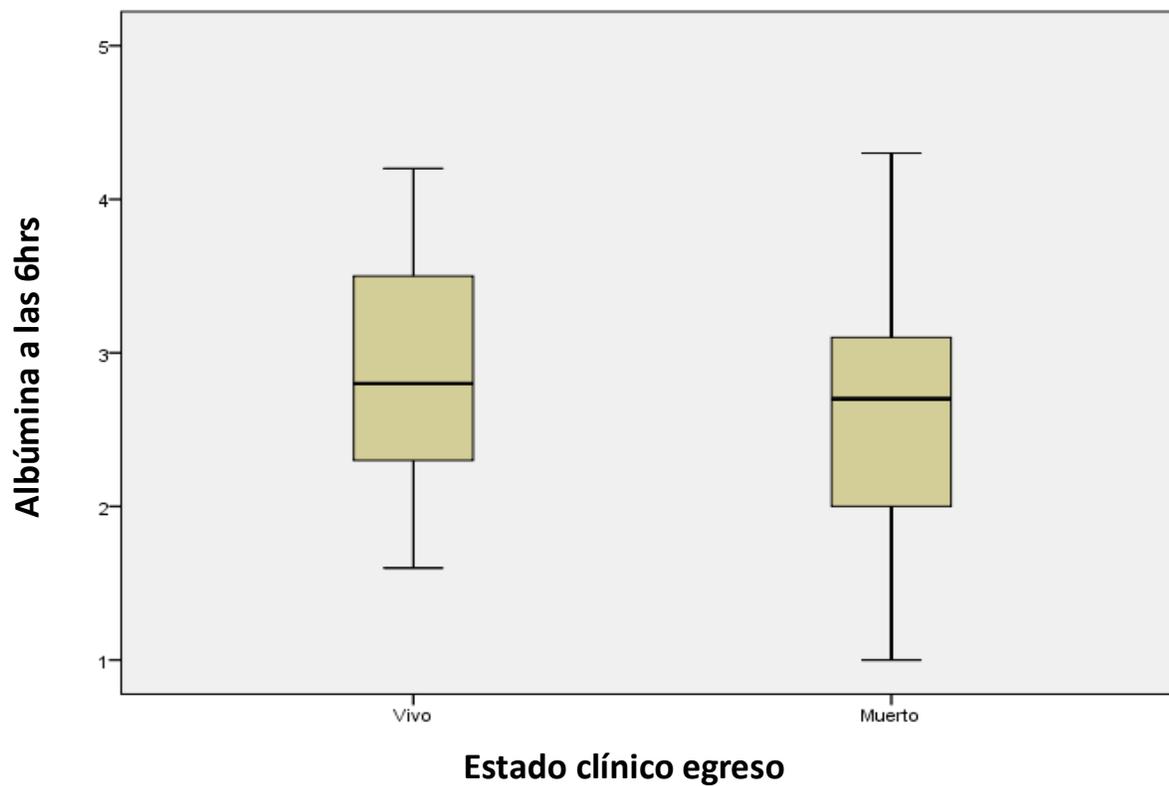
Determinación de albúmina al ingreso



En la medición de albúmina a las 6 horas el valor promedio medido fue de 2.84 ± 0.66 gr/dl en el caso de pacientes muertos y un promedio de 2.58 ± 0.84 gr/dl en el caso de pacientes vivos. (Figura 9)

Figura 9

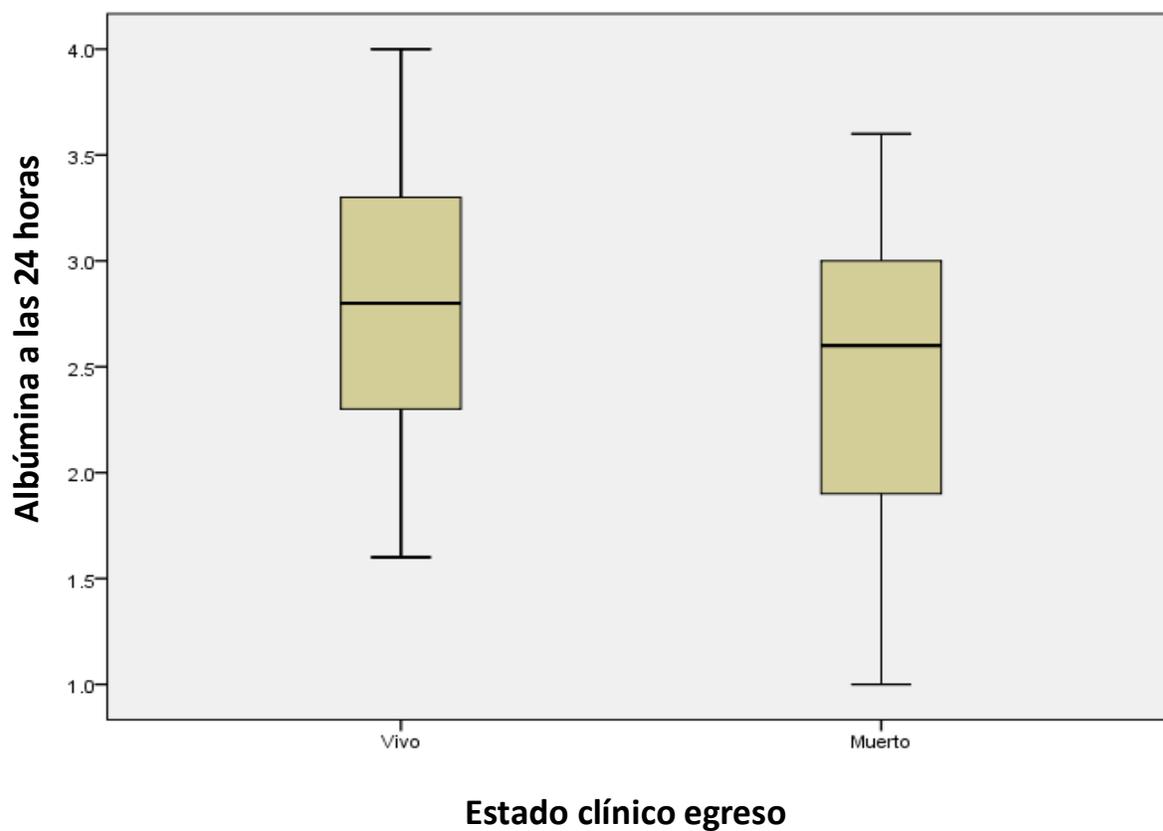
Determinación de albúmina a las 6 horas



Finalmente, el valor promedio de albúmina a las 24 horas fue de 2.87 ± 0.63 gr/dl en el caso de pacientes muertos y un promedio de 2.45 ± 0.74 gr/dl en el caso de pacientes vivos. (Figura 10)

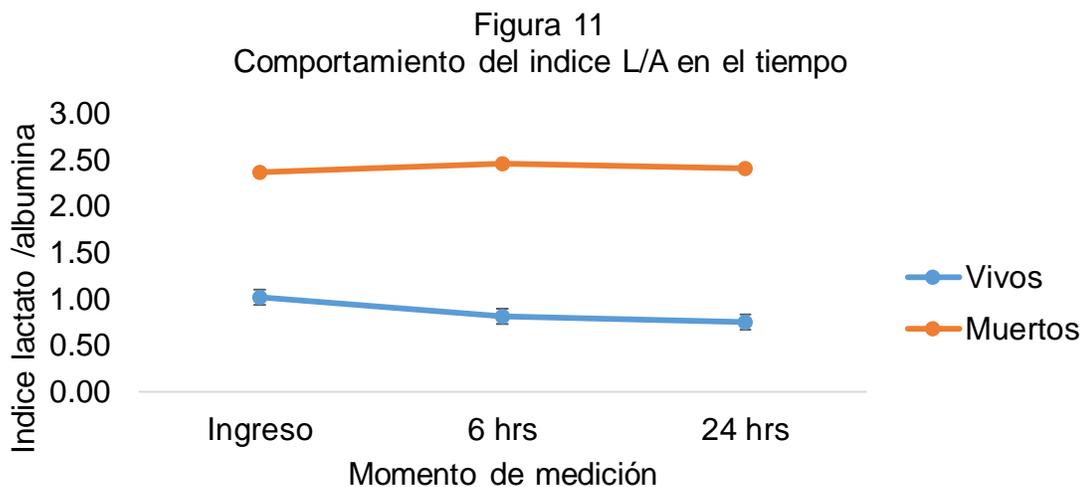
Figura 10

Determinación de albúmina a las 24 horas



Con las determinaciones de las concentraciones séricas de lactato y albúmina se realizó la estimación del índice de lactato/albumina (L/A) en los tres momentos definidos previamente.

Se observó una diferencia importante en la evolución del índice L/A en los distintos momentos de medición y en la tabla 1 se muestra la comparación de los valores de cada momento, mostrando una diferencia estadísticamente significativa en los tres, por lo que se acepta la hipótesis de trabajo, el Índice Lactato/Albumina es un marcador pronóstico de mortalidad. (Figura 11, Tabla 1)



Tiempo	vivos	muertos	p
Ingreso	1.02 ± 1.69	2.37 ± 1.69	0.002°
6 horas	0.81 ± 2.31	2.46 ± 2.31	0.002°
24 horas	0.75 ± 2.21	2.41 ± 2.21	0.001°

Hrs: horas; ° T de Student

Se evaluó la capacidad de discriminación del índice L/A entre los sujetos con choque séptico que pudieran egresar vivos o muertos de UCI. Para ello se realizó una curva ROC para cada momento de medición del índice L/A, encontrando un área bajo la curva ROC al ingreso de 0.93 (IC 95% 0.83-1.00) $p=0.0001$, a las 6 horas ROC 0.96 (IC 95% 0.89-1.00) $p=0.0001$ y las 24 horas un ROC 0.97 (IC 95% 0.90-1.00) $p=0.0001$. Para cada uno de los momentos en que se midió. (figuras 12,13 y 14)

Figura 12.

Curva ROC para el índice lactato/albumina al momento de ingreso a UCI

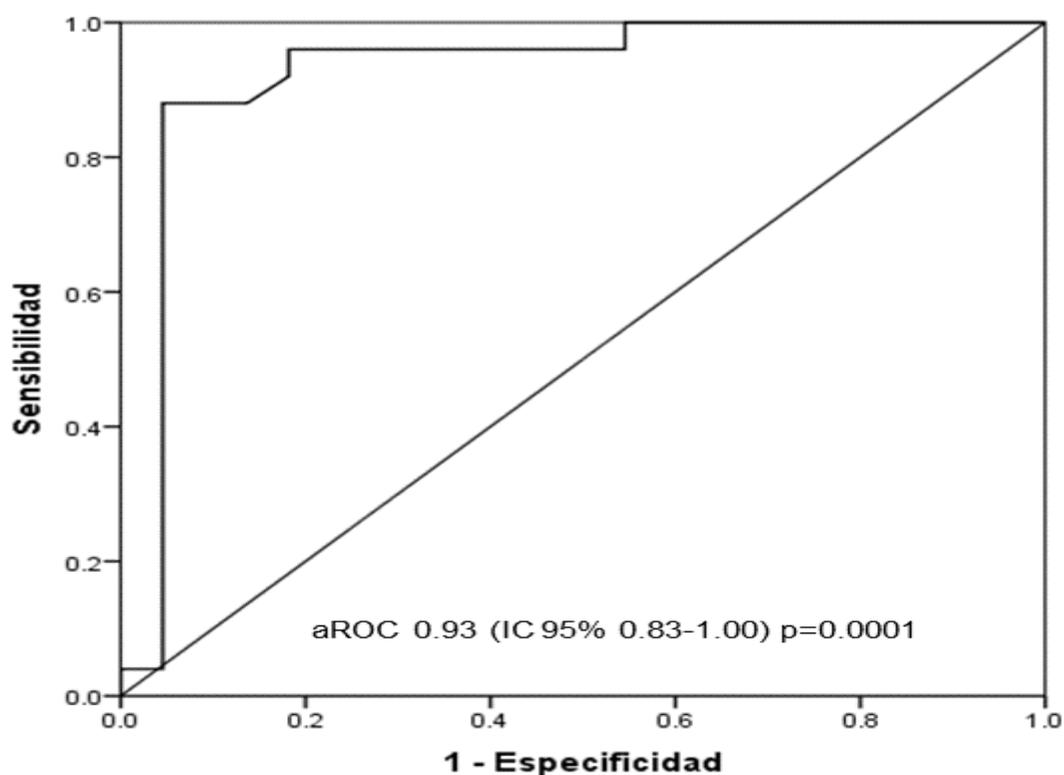


Figura 13

Curva ROC para el índice lactato/albumina a las 6 horas de ingreso a UCI

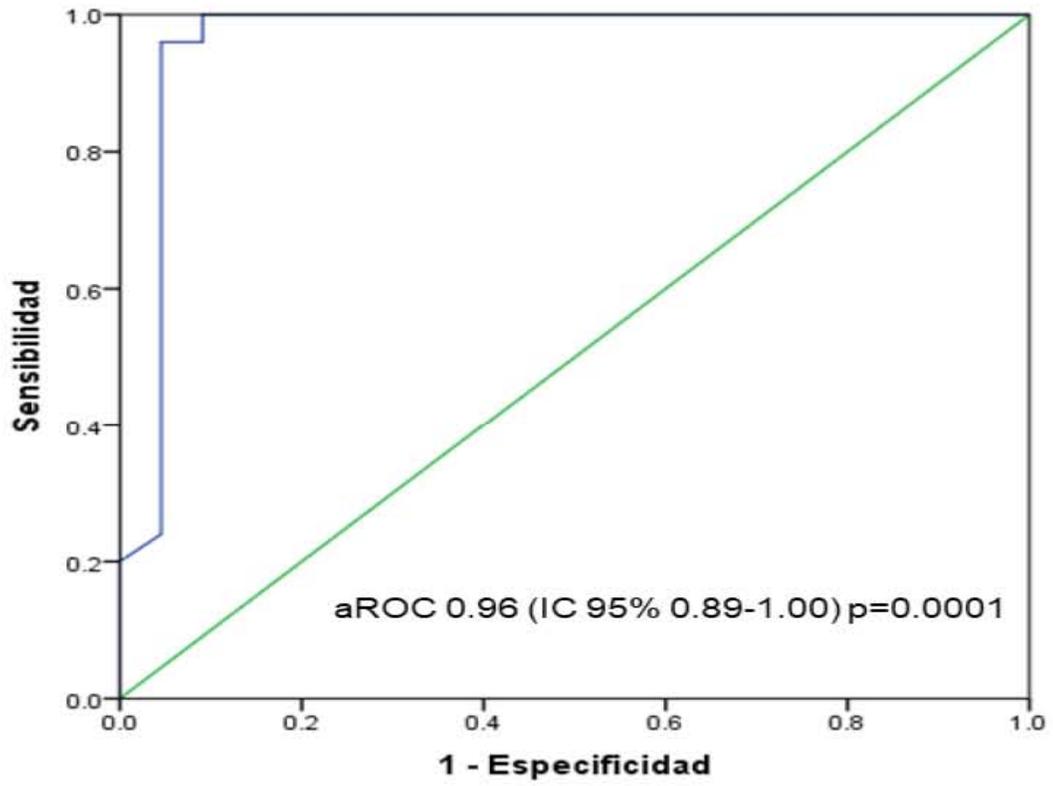
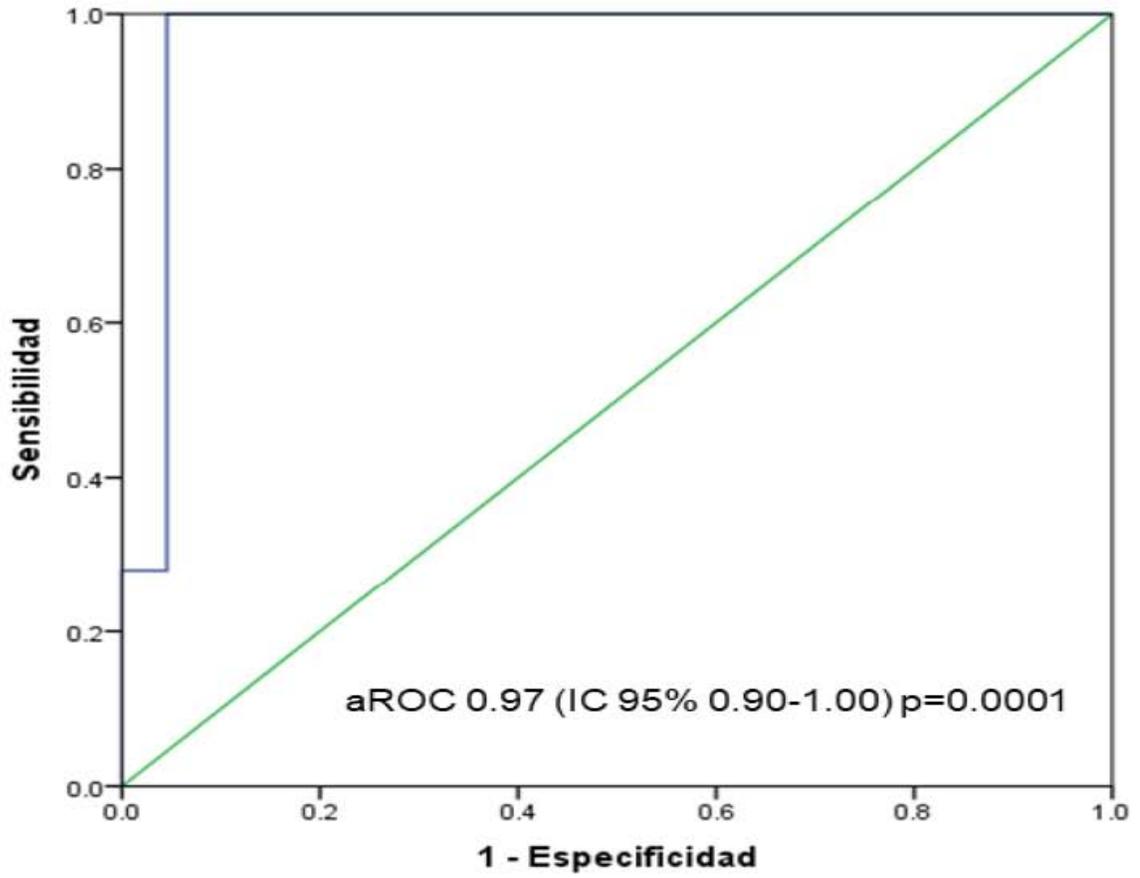


Figura 14

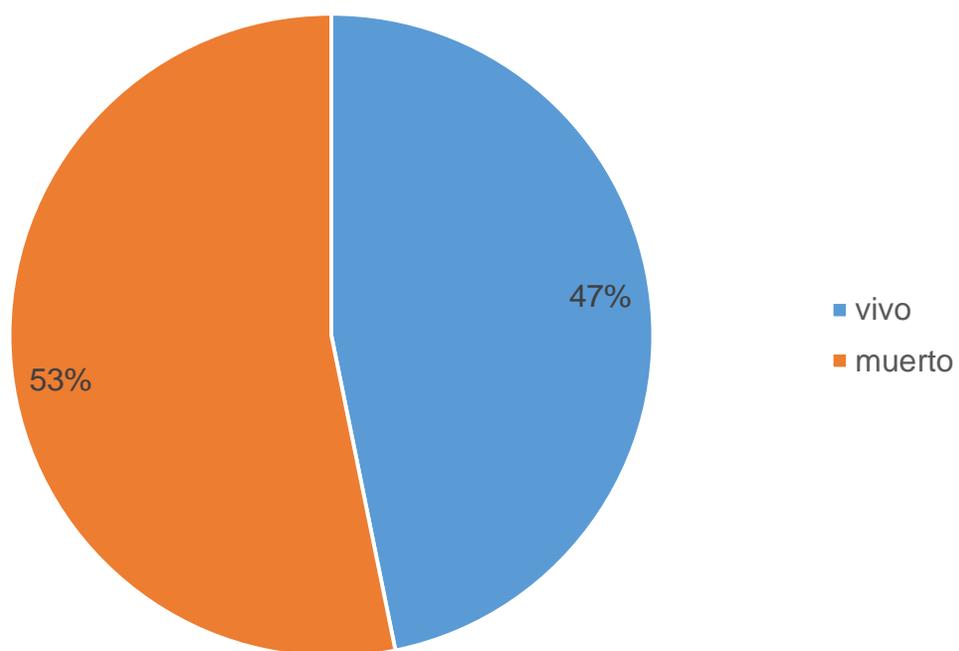
Curva ROC para el índice lactato/albumina a las 24 horas de ingreso a UCI.



Cuando se evaluó el porcentaje de mortalidad en los sujetos estudiados, se encontró que ésta fue del 53.2% (n=25). Figura 15.

Figura 15

Condición clínica al egreso de UCI



De acuerdo con las características basales de toda la población estudiada, resulta importante resaltar que al menos el 78.7% de los sujetos requirieron del uso de ventilación mecánica invasiva, el 100% utilizó al momento de su ingreso vasopresor, del tipo norepinefrina y sólo un sujeto ameritó vasopresina (2.12%).

De acuerdo con los biomarcadores analizados, encontramos que la mediana de la concentración de procalcitonina en todos los sujetos analizados fue de 10 ng/dL con un rango intercuartilar (RIC) de 2-10 ng/d.

Al momento del ingreso, el nivel sérico de lactato se encontró elevado, con un promedio de 4.25 ± 2.85 mmol/L, mientras que la albumina mostró una ligera disminución con un valor promedio de 2.69 ± 0.75 mg/dl. Éstos dos últimos biomarcadores mostraron una disminución progresiva a lo largo del tiempo de acuerdo con las mediciones que se realizaron, como se muestra en la tabla 2, junto con el resto de las características generales de la población analizada.

Cuando se evaluó el porcentaje de mortalidad en los sujetos estudiados, se encontró que ésta fue del 53.2% (n=25). (Tabla 2)

Tabla 2 Características generales de la población estudiada.

		Todos
Edad (años)		53.76 ± 14.38*
Sexo	Hombres n (%)	28 (59.6)
	Mujeres n(%)	19 (40.4)
Presencia de comorbilidades n (%)		
	Diabetes mellitus n(%)	42 (51)
	Hipertensión arterial sistémica n (%)	15 (31.9)
	EPOC n (%)	3 (6.4)
	Cardiopatía isquémica n (%)	3 (6.4)
	Enfermedad vascular cerebral n (%)	0
	Hipotiroidismo n (%)	0
Tipo de paciente	Médico n (%)	22 (46.8)
	Quirúrgico n (%)	25 (53.2)
Puntaje de escala de Glasgow al ingreso		11 (11-12)°
Índice de Kirby al ingreso		157.25 ± 31.31*
Presión arterial media ingreso (mmHg)		70 (66-70)°
Depuración de creatinina al ingreso (mg/dL)		65.38 ± 9.55*
Plaquetas de ingreso (1x 10 ⁶)		154 (131-174)°
Bilirrubinas al ingreso (mg/dL)		1 (0.8-1.4)°
Uso de vasopresor (n (%))		47 (100%)
Uso de inotrópico n(%)		0
Uso de ventilación mecánica n(%)		37 (78.7)
Balance hídrico primeras 24 horas (mL)		+ 3435 (+1225- +3750)°
Puntaje de escala SOFA		10.81 ± 2.55*
Puntaje de escala APACHE II		18.29 ± 6.37*
Procalcitonina al ingreso (mg/dL)		10 (2-10)°
Lactato al ingreso (mmol/L)		4.25 ± 2.85*
Albumina al ingreso (mg/dL)		2.69 ± 0.75*
Lactato a las 6 horas de ingreso (mmol/L)		3.93 ± 2.52*
Albumina a las 6 horas de ingreso (mg/dL)		2.70 ± 0.78*
Lactato a las 24 horas de ingreso (mmol/L)		3.69 ± 2.59*
Albumina a las 24 horas de ingreso (mg/dL)		2.58 ± 0.71*
Tiempo de estancia en UCI (días)		5 (4-11)
Mortalidad n(%)		25 (53.2)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment., * Media con desviación estándar ° Mediana con rango intercuartilar.

Se realizó la comparación de las características basales de los sujetos analizados en función de la condición de egreso de UCI, ya sea, vivos o muertos. Se encontró que los sujetos que murieron tenían una mayor edad ($p=0.001$) y tenían más comorbilidades ($p=0.03$); sin embargo, cuando se analizaron por separado no se encontró diferencia significativa.

En relación con el tipo de paciente, fue mayor la proporción de sujetos quirúrgicos los que murieron ($p=0.001$).

Los pacientes que murieron tuvieron un puntaje mayor en el grado de disfunción orgánica por SOFA y severidad de la enfermedad por APACHE II ($p=0.001$ respectivamente).

Finalmente se observó una mayor concentración sérica de lactato de forma consistente en los sujetos que murieron en comparación con los sobrevivientes, no así en el caso de la albúmina donde no se identificó diferencia de acuerdo con la condición de egreso. Los resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3 Comparación de la población estudiada de acuerdo a la condición crítica de egreso

	Vivos	Muertos	p
n (%)	22 (46.8)	25 (53.2)	
Edad (años)	46.77 ± 14.74	59.92 ± 11.04	0.001°
Sexo			
Hombres n (%)	14 (63.3)	14 (56)	0.59*
Mujeres n (%)	8 (36.4)	11 (44)	
Presencia de comorbilidades n (%)	11 (50)	20 (80)	0.03*
Diabetes mellitus n (%)	9 (40.9)	15 (60)	0.19*
Hipertensión arterial sistémica n (%)	4 (18.2)	11 (44)	0.06*
EPOC n (%)	2 (9.1)	1 (4)	0.59*
Cardiopatía isquémica n (%)	1 (4.5)	2 (8)	1*
Tipo de paciente			
Médico n (%)	16 (72.7)	6 (24)	0.001*
Quirúrgico n (%)	6 (27.3)	19 (76)	
Puntaje de escala de Glasgow al ingreso	12 (11.75-13.5)	10 (10-11.5)	0.001
Índice de Kirby al ingreso	165.27 ± 30.05	150.2 ± 31.28	0.09°
Presión arterial media ingreso (mmHg)	70 (70-70.5)	67 (65-70)	0.0001\$
Depuración de creatinina al ingreso	73.27 ± 5.66	58.44 ± 6.28	0.0001°
Plaquetas de ingreso	168.5 (155.75-236.5)	135 (118.5-148.5)	0.0001\$
Bilirrubinas al ingreso (mg/dL)	0.8 (0.5-1.0)	1.3 (1.00-1.75)	0.0001\$
Uso de ventilación mecánica n (%)	15 (68.2)	22 (88)	0.15*
Balance hídrico primeras 24 horas (mL)	1071.45 ± 1681.12	3786.72 ± 424.91	0.0001°
Puntaje de escala SOFA	8.95 ± 1.73	12.44 ± 1.98	0.001°
Puntaje de escala APACHE II	13.36 ± 4.21	22.64 ± 4.49	0.001°
Procalcitonina al ingreso (ng/dL)	2 (1.62-4.00)	10 (10-12)	0.0001\$
Lactato al ingreso (mmol/L)	2.79 ± 2.70	5.53 ± 2.36	0.001°
Albumina al ingreso (mg/dL)	2.81 ± 0.68	2.58 ± 0.79	0.29°
Lactato a las 6 horas de ingreso (mmol/L)	2.26 ± 1.01	5.40 ± 2.54	0.001°
Albumina a las 6 horas de ingreso (mg/dL)	2.84 ± 0.67	2.59 ± 0.85	0.27°
Lactato a las 24 horas de ingreso (mmol/L)	1.96 ± 0.85	5.22 ± 2.65	0.001°
Albumina a las 24 horas de ingreso (mg/dL)	2.75 ± 0.64	2.44 ± 0.74	0.13°

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ° T de student; \$ U de Mann Whitney; * Chi cuadrada.

Una vez realizadas las curvas ROC para cada momento de medición, se determinó el mejor punto de corte del índice L/A, con mejor capacidad discriminativa, su sensibilidad y especificidad, así como sus valores predictivos, como se muestran en la tabla 4. Se acepta la hipótesis de trabajo.

Tabla 4. Capacidad discriminativa del índice lactato/albumina y mortalidad en UCI

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Ingreso	1.52	88%	95%	96%	88%
6 horas	1.32	96%	95%	96%	95%
24 horas	1.34	100%	95%	100%	95%

Finalmente se evaluó la correlación del incremento del índice L/A y el incremento del puntaje de disfunción orgánica de la escala de SOFA, encontrando una correlación positiva entre estos en los tres momentos evaluados, como se muestra en las figuras 16,17 y 18.

Figura 16.

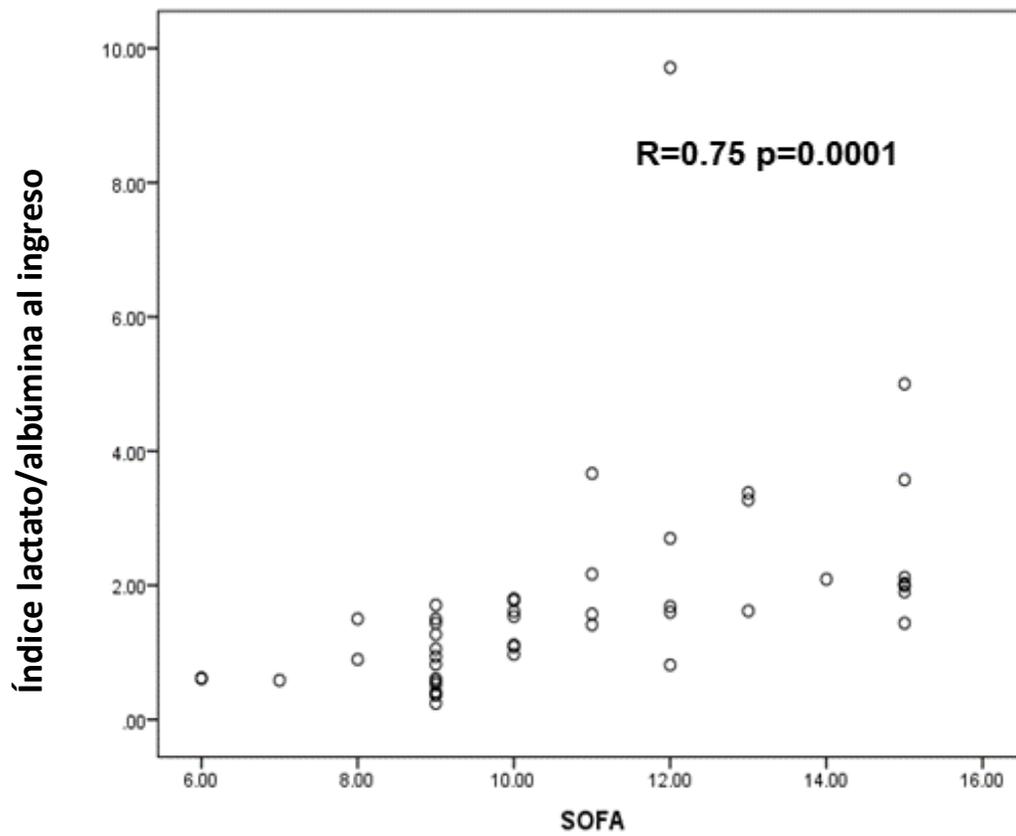


Figura 17.

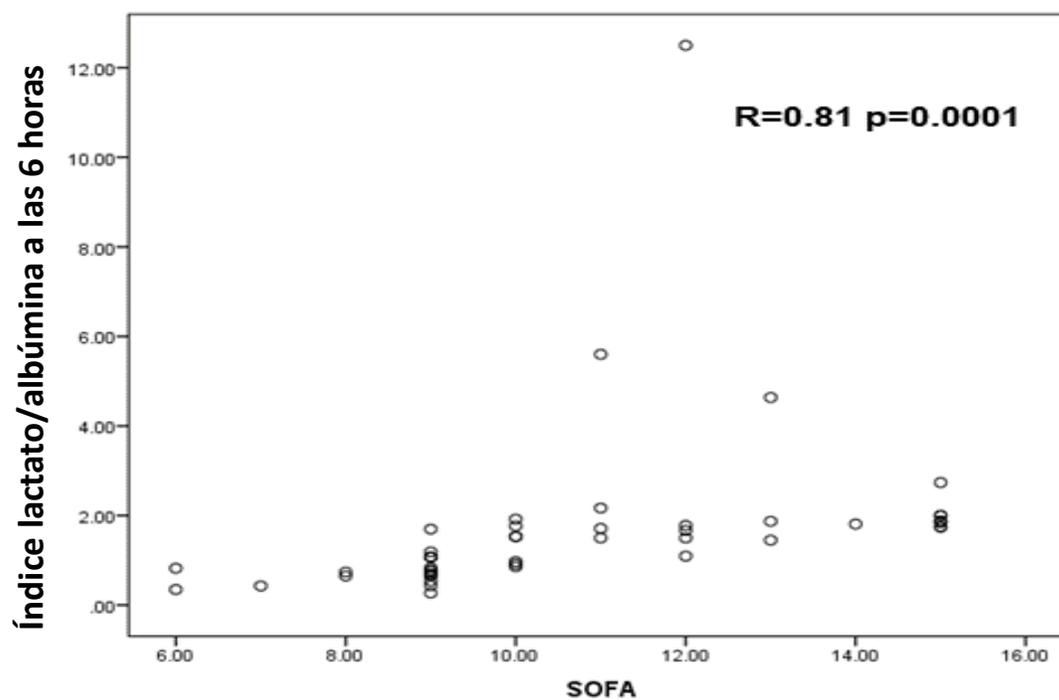
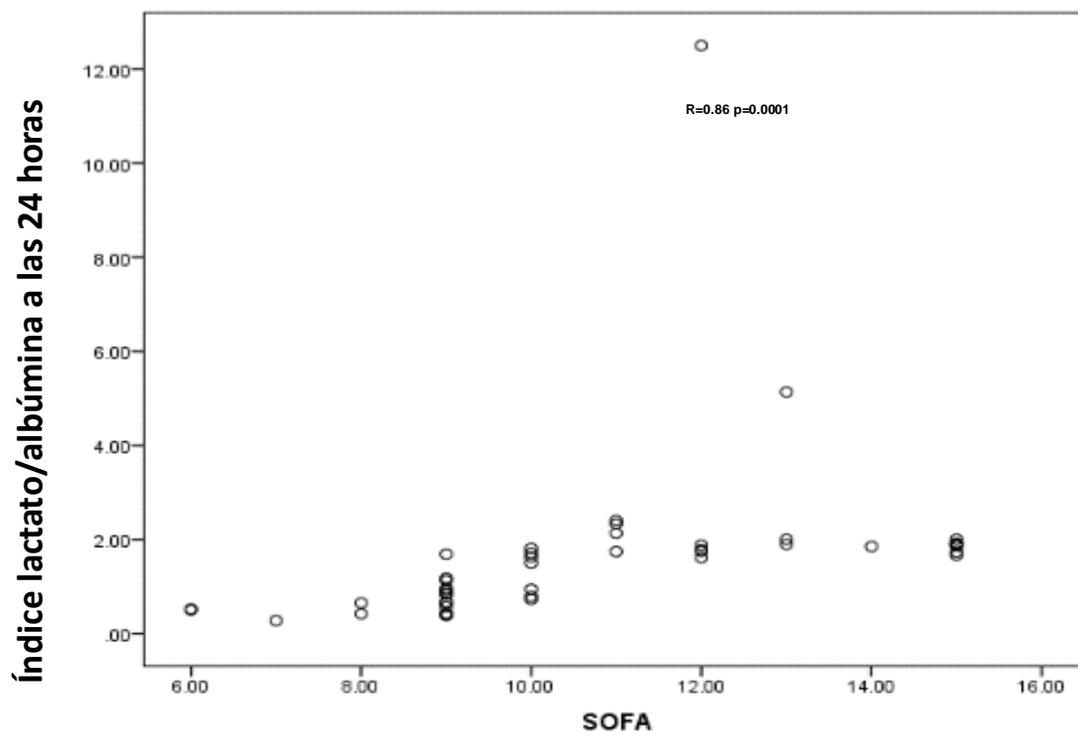


Figura 18.



De la misma manera se evaluó la correlación del incremento del índice L/A y el incremento del puntaje de severidad de la enfermedad por la escala APACHE II, encontrando de la misma manera que con la disfunción orgánica (SOFA), una correlación positiva entre éstos, en los tres momentos evaluados, como se muestran en las figuras 19, 20 y 21.

Figura 19.

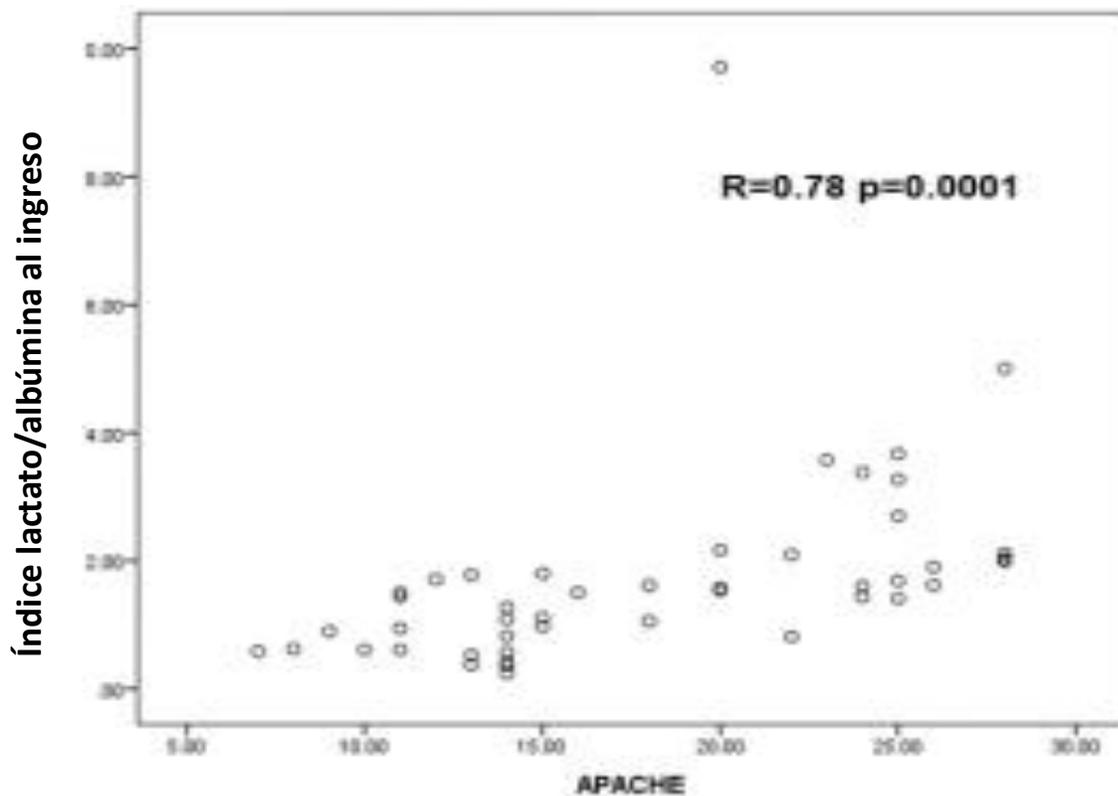


Figura 20.

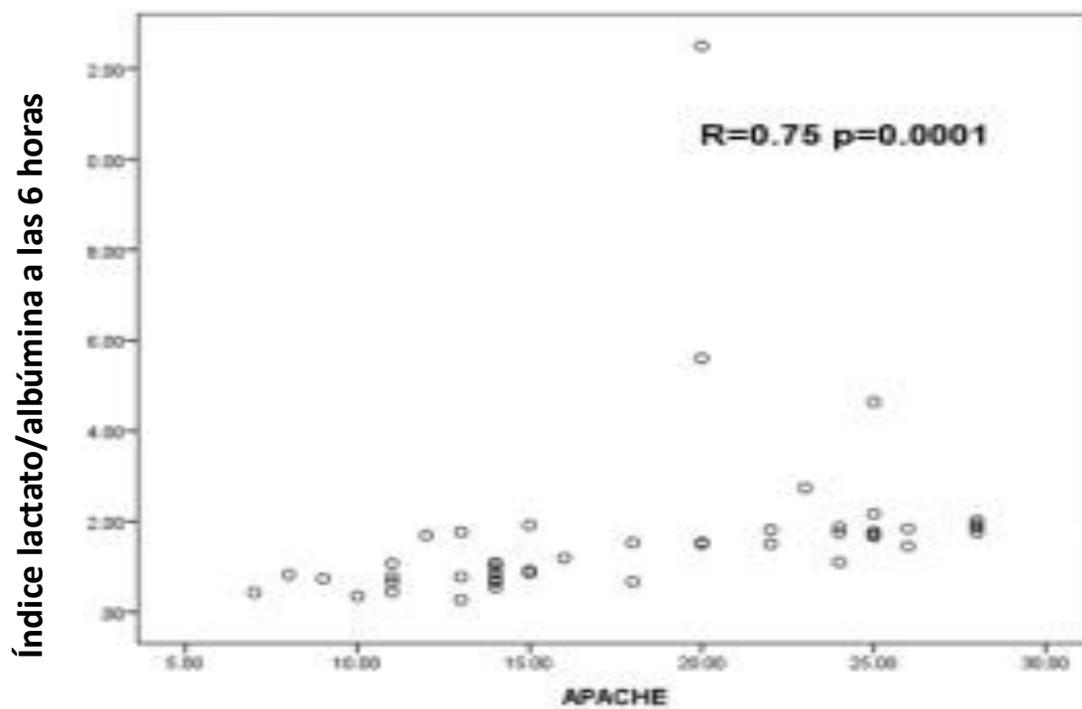
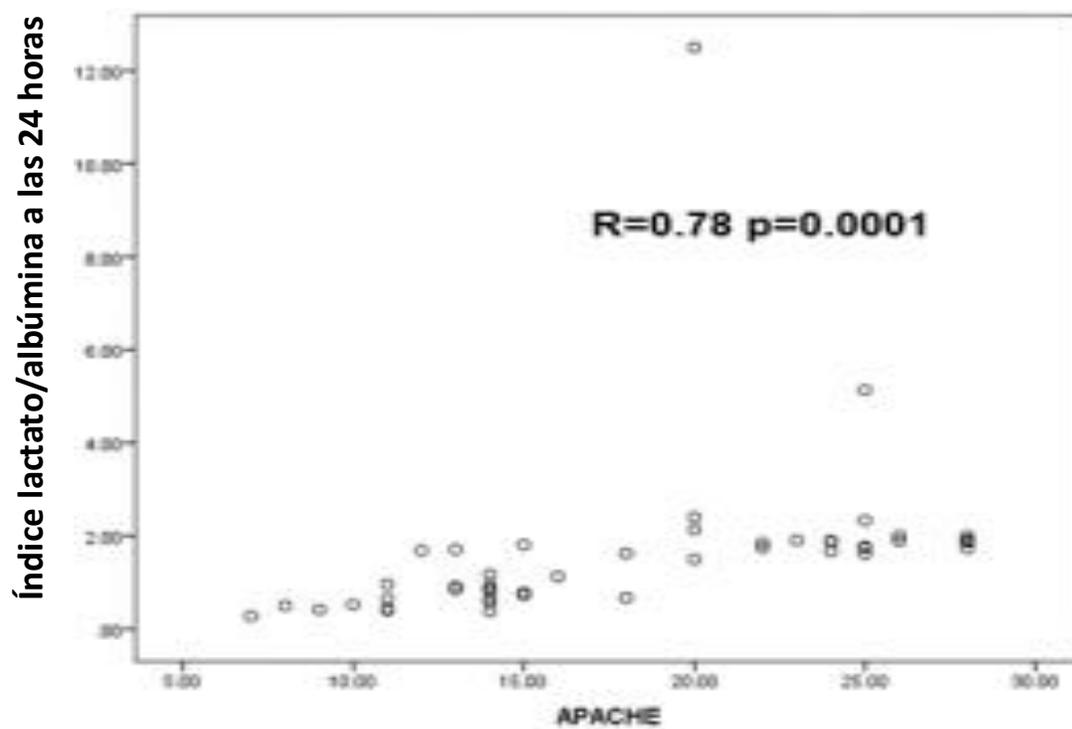


Figura 21.



11.- DISCUSIÓN.

El choque séptico es una afección potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del cuerpo a una infección daña sus propios tejidos y órganos. Los pacientes con sospecha de sepsis y/o choque séptico son más propensos a tener una estancia prolongada en la UCI y una alta mortalidad intrahospitalaria. Se ha reportado en la literatura una mortalidad promedio del 60-70% en pacientes que desarrollan choque séptico, en este estudio se encontró una mortalidad del 53.2%¹.

En el año 2015 el Dr. Biao Wang et al, propusieron un estudio en donde se realiza un índice entre lactato y albúmina como correlación entre la disfunción orgánica y la sepsis. En este estudio se tomó como corte el valor de 1.7 para predecir una mortalidad superior al 40%, así mismo se correlacionó con el incremento de disfunciones orgánicas¹⁶

El objetivo de este estudio fue determinar qué cifras del índice lactato/albúmina se asocian más a la mortalidad en pacientes con choque séptico para conocer si existe un valor de corte que sirva como marcador pronóstico de referencia en pacientes que ingresan a la UCI con diagnóstico de choque séptico.

Encontramos que un valor de índice lactato/albúmina al ingreso de 1.52 a las 6hrs de 1.32 y a las 24hrs de 1.34 se relacionó con un valor predictivo positivo del 96%, 96% y 100% con un valor predictivo negativo del 88%, 95% y 95% respectivamente con una sensibilidad entre el 88% y 100% y con una especificidad en todos los casos del 95%.

En este estudio se encontró que la relación, lactato/albúmina se asoció de forma independiente con el riesgo de desarrollar falla orgánica, los pacientes con un puntaje de SOFA al ingreso de 10-12 y un APACHE de 18-22 tuvieron la más alta mortalidad con una P significativa del 0.001, por lo que se acepta la hipótesis de trabajo planteada en el estudio.

Dentro de nuestra población estudiada los diagnósticos más frecuentes fueron neumonía adquirida en la comunidad en el 31%, perforación intestinal en el 20%, crisis hiperglucémicas en el 11% y colangitis en el 7% otras con menor porcentaje fueron infecciones de tejidos blandos, piocolecistos, abscesos hepáticos rotos, trauma de tórax y trombosis mesentérica.

De acuerdo con estudios previos existen factores inherentes a cada paciente que lo hacen más susceptible a desarrollar fallas orgánicas tales como la edad, las comorbilidades, la desnutrición, el balance hídrico y el uso o no de ventilación mecánica.^{7,13,14}

En este estudio encontramos una relación significativa entre algunas comorbilidades y el riesgo de aumento en la mortalidad, las más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica con una P estadísticamente significativa variable entre 0.03 y 0.59. se acepta la hipótesis de trabajo.

En pacientes quirúrgicos la mortalidad fue más alta, del 75% con una P significativa del 0.001.

En la campaña sobreviviendo a la sepsis, se hace énfasis en la terapia temprana dirigida por objetivos en cuanto a la reanimación de un paciente con sepsis y choque séptico con un lactato mayor a 2 mmol/L.⁹

Aunque existen varias explicaciones sobre los mecanismos responsables de acumulación de lactato en pacientes sépticos, la determinación de lactato sigue siendo un biomarcador de fuerte utilidad para iniciar la resucitación temprana, además de que la disminución del aclaramiento está asociada con mayor porcentaje en la mortalidad.⁸

En relación a la albúmina sérica se ha demostrado que en los pacientes críticos ésta disminuye.⁹

La medición de lactato de manera individual tiene varias limitaciones, primero que las concentraciones de lactato en sangre reflejan la interacción entre la producción y la eliminación, por ejemplo, un paciente hepatópata y/o nefrópata puede tener concentraciones más altas.¹³

En segundo lugar, una mayor concentración de lactato puede indicar mecanismos distintos de la hipoxia celular como la regulación positiva, disminución en la actividad de la Na / K adenosina estimulada por epinefrina en el músculo esquelético e inhibición del metabolismo de la piruvato o aumento en la producción.^{2, 3}

Dado estas limitaciones se ha estudiado de manera particular la relación entre el valor de lactato y albúmina como índice de gravedad.

El empleo del índice lactato/albumina en nuestra muestra como predictor de mortalidad en el proceso de sepsis fue estadísticamente significativo con una alta sensibilidad y especificidad.

Por lo tanto, se propone como una determinación novedosa fácilmente aplicable en cualquier UCI ya que el choque séptico sigue siendo una de las principales patologías de ingreso al hospital con una alta mortalidad.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio primero que desconocemos con certeza las pautas de reanimación y el tiempo transcurrido entre el ingreso, la detección y el inicio de ésta, pues dichas variables son factores cruciales que repercuten en la mortalidad de un paciente crítico.

Además, este estudio sólo se llevó a cabo en un centro intrahospitalario y el número de pacientes fue muy pequeño.

12.-CONCLUSIONES

1. El índice lactato/albúmina es un marcador pronóstico altamente confiable, capaz de predecir el riesgo de mortalidad en pacientes que ingresan a UCI.
- 2.-Un valor al ingreso de 1.52 a las 6 horas de 1.32 y a las 24 horas de 1.34 se correlaciona con alto riesgo de mortalidad.
- 3.- Existe una fuerte correlación del índice lactato/albúmina con las escalas SOFA en cuanto al riesgo de presentar disfunciones orgánicas.
- 4.- Existe una fuerte correlación del índice lactato/albúmina con el riesgo de mortalidad en la escala de APACHE II.

13-RECOMENDACIONES.

Los resultados en este estudio, así como los de otros realizados previamente y que han sido el sustento científico de éste, podrán ser la pauta para ampliar el conocimiento, llevándolo a cabo en otras unidades críticas.

Es necesario realizar más estudios de investigación en donde la población analizada sea más extensa.

14.-BIBLIOGRAFÍA

1. Shankar- Hari M Annane D. Bauer M Et al. Developing a New definition and assessing New Clinical Criteria for septic shock: For the Third international consensus definitions for sepsis and septic shock JAMA 2016.
2. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium: J Physiol. 2014 Jul 1; 558(Pt 1):5-30
3. Marik PE, Bellomo R. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: A flawed paradigm. OA Critical Care 2013 Mar 01;1(1):3.
4. Jafar M, Ehsan B, Monavar A. Serum lactate is a useful predictor of death in severe sepsis and septic shock. Reviews in Clinical Medicine (1); 3, 2014
5. Marty P, Roquilly A, Vallée F, Luzi A, Ferré F, Fourcade O, Asehnoune K, Minville V. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. Ann Intensive Care. 2013 Feb 12;3(1):3.
6. Saldaña VR, Hernández PJ, Ramírez RJ, Depuración de lactato como marcador pronóstico en pacientes con sepsis severa y choque séptico en la UCI. Revista de Medicina Crítica 2012 (1) 194-200.
7. Liu V, Morehouse JW, Soule J, Whippy A, Escobar GJ. Fluid Volume, Lactate Values, and Mortality in Sepsis Patients with Intermediate Lactate Values. *Anales de la American Thoracic Society*. 2013; 10 (5): 466-473.
8. Kushimoto S, Akaishi S, Sato T, et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Medicine & Surgery*. 2016; 3(4):293-297.
9. Mitchell M. Levy, Laura E. Evans and Andrew Rhodes. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update.
10. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. *Blood Transfusion*. 2013;11(Suppl 4):s18-s25

11. Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Gattinoni L Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Critical Care* 2014;18:231
12. un J-K, Sun F, Wang X, Yuan S-T, Zheng S-Y, Mu X-W. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. Lee YY, ed. *PeerJ*. 2015;3: e1267. doi:10.7717/peerj.1267.
13. Barchel D, Almozniño-S D, Shteinshnaider M, Tzur I, Cohen N, Gorelik O. Clinical characteristics and prognostic significance of serum albumin changes in an internal medicine ward. *EurJ.tern. Med.* 2013 Dec; 24(8):772-8.
14. -Sanket M, Anubhav A. Estimation of Serial Serum Albumin Levels as Prognostic Marker in Critically Ill Patients Admitted in Medical ICU - A Cross-Sectional Study. 2015; 5(11): 31-37
15. Thapa S, Prasad PN, Shakya YM. Serum Lactate Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock at Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu. *BJHS* 2017;2 (2)3: 191-195
16. Biao Wang M.D., Gang Chen M.D., Yifei Cao M.D., Jiping Xue M.D, Jia Li M.D., Yun fu Wu M.D. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock 2015, 30: 271-275