



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA CRÍTICA**

**“HIPOPERFUSIÓN VS OTRAS CAUSAS DE HIPERLACTATEMIA EN
CHOQUE SÉPTICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

**PRESENTADO POR
KAREN ELENA ORTEGA VERDUGO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA**

**DIRECTOR(ES) DE TESIS
DR MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ**

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

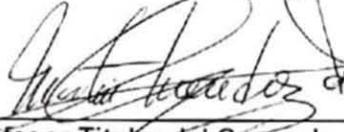
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**HIPOPERFUSIÓN VS OTRAS CAUSAS DE HIPERLACTATEMIA EN
CHOQUE SÉPTICO**

Autor: Karen Elena Ortega Verdugo

Vo. Bo.

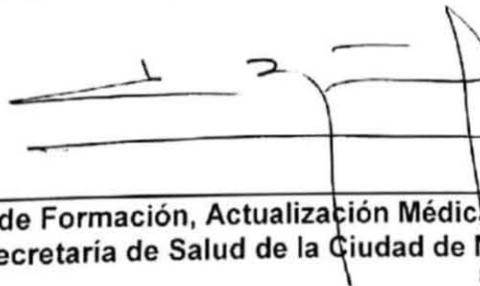
Dr. Martin Mendoza Rodriguez



**Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina Crítica de la SSCDMX**

Vo. Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano.



**Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.
Secretaría de Salud de la Ciudad de México**



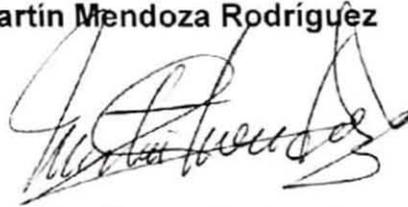
**DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN**

**HIPOPERFUSION VS OTRAS CAUSAS DE HIPERLACTATEMIA EN
CHOQUE SÉPTICO**

Autor: Karen Elena Ortega Verdugo

Vo. Bo.

Dr. Martín Mendoza Rodríguez



Director de Tesis

Vo. Bo.

Dra. Adriana Clemente Herrera



Asesor de tesis

ABREVIATURAS

ANOVA: Análisis de Varianza

GC: Gasto cardiaco

Hb: Hemoglobina

mmol: Milimoles

mmHg: Milímetros de Mercurio

SvCO₂: Saturación Venosa Central de CO₂

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

ÍNDICE

A. INTRODUCCIÓN	1
B. MATERIAL Y MÉTODOS	30
C. RESULTADOS	35
D. DISCUSIÓN	46
E. CONCLUSIÓN	48
F. RECOMENDACIONES	49
G. BIBLIOGRAFIA	50

RESUMEN

La tercera definición de sepsis comenta que se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas se asocian con mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes con choque séptico necesitan vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato mayores de 2 mmol/l (>18mg/dl) en ausencia de hipovolemia¹. Como los niveles aumentados se asocian generalmente con disfunción hemodinámica, a menudo se ve una disminución en los niveles de lactato como asociación a mejoría del estado circulatorio y disminución en la producción. Sin embargo, existen otras causas que disminuyen el aclaramiento o aumentan la producción y esto no significa que se encuentre o no se encuentre mejoría en el paciente con choque séptico. Por ejemplo: el lactato es sustrato fisiológico en el metabolismo de la glucosa; el aumento del metabolismo de la glucosa puede elevar los niveles de lactato como por ejemplo el uso de aminos, la alcalosis, hemofiltración continua, producción de lactato pulmonar. Además, el uso de fármacos como metformina, medicamentos para el VIH, o intoxicaciones por metanol, etilenglicol y esteroides aumentan los niveles de lactato. Pacientes con enfermedad hepática presentan disminución en el aclaramiento, la administración de cristaloides (Ringer Lactato) puede aumentar los niveles. El problema se encuentra cuando hay hiperlactatemia persistente e igualmente determinar la causa de ésta, ya que es un marcador de severidad, además, el tratamiento del choque séptico va encaminado a disminuir la hipoperfusión con la optimización de flujo sanguíneo (cristaloides, transfusión de concentrados eritrocitarios, uso de aminos, vitamina C, tiamina, esteroides) y este mismo tratamiento puede aumentar los niveles de lactato o disminuir el aclaramiento y por lo tanto mal encaminar el tratamiento o confundir al médico como pobre mejoría del paciente.

Metodología. Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal y ambispetivo, donde se analiza los expedientes de pacientes con choque séptico más hiperlactatemia para determinar hiperlactatemia asociada a hipoperfusión, así como hiperlactatemia por otras causas al ingreso, 24 y 48 horas.

Resultados: Se analizaron 41 expedientes de pacientes con choque séptico más hiperlactatemia de los cuales el 50% al ingreso presentó hiperlactatemia más delta de CO₂ alto, a las 24 horas persistieron en 26% y a las 48 horas solo un 14%. A las 24 y 48 horas se mantuvieron en un 26% la hiperlactatemia sin delta de CO₂ elevado, se analizaron como posibles causas el uso de soluciones balanceadas con sobre reanimación, hiperglucemia, esteroide, vasopresor, lesión renal aguda y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, se utilizó prueba T de Student y análisis de varianza teniendo correlación significativa el lactato al ingreso, 24 y 48 horas con el uso de vasopresor e hidrocortisona.

Conclusión: Existen otras causas de hiperlactatemia sin hipoperfusión posterior a las 24 horas y 48 horas de iniciado el choque séptico, por tanto, utilizar lactato asociada a delta de CO₂ como biomarcador de hipoperfusión posterior a 24 horas.

¹ Mervyn Singer, MD, FRCP, Clifford S. Deutschman, MD, MS, Christopher Warren Seymour, MD, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; Feb 23; 315(8): 801–810.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

1. Antecedentes

El ácido láctico es un ácido orgánico de tres carbonos, uno de los cuales forma el único grupo carboxilo de la molécula. El ácido láctico es la forma molecular, por tanto tiene protonado su carboxilo (COOH), mientras que el lactato presenta ionizado dicho grupo funcional (COO-) por la liberación del hidrógeno en forma de hidrogenión (H+). El ácido láctico se ioniza en lactato y un hidrogenión (Figura 1). A pH 3.86 (pK del ácido láctico), la ionización ha ocurrido en el 50% de las moléculas. A valores de pH más bajos predominan las moléculas de ácido láctico y a valores de pH mayores predominan las moléculas de lactato, de manera que al pH intracelular o al pH fisiológico en la sangre, virtualmente el 100% de sus moléculas está en forma de lactato.²

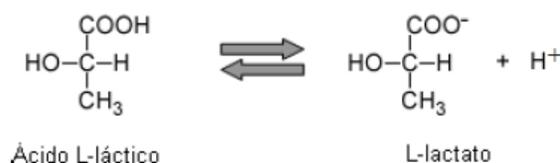


Figura 1. El ácido láctico se ioniza en lactato y un hidrogenión. A pH 3.86 (pK del ácido láctico), la ionización ha ocurrido en el 50% de las moléculas. A valores de pH más bajos predominan las moléculas de ácido láctico y a valores de pH mayores predominan las moléculas de lactato, de manera que al pH intracelular o al pH fisiológico en la sangre, virtualmente el 100% de sus moléculas está en forma de lactato

El lactato es el producto del metabolismo anaerobio en el cual el piruvato, proveniente de la glucólisis, no ingresa al ciclo de *Krebs* como normalmente ocurre en condiciones aeróbicas, sino que en su lugar pasa a convertirse en ácido láctico a través de la enzima lactato deshidrogenasa, por estímulo del factor inducible por hipoxia tipo 1 (HIF-1) que a su vez inhibe la enzima piruvato deshidrogenasa.³

En los pacientes críticamente enfermos, los niveles elevados de lactato sérico al momento de admisión en el hospital como valor estático en el tiempo, están relacionados con mayor mortalidad. Distintas etiologías conllevan a este estado, dividiéndose en etiología hipóxica (Tipo A) y trastornos donde la hipoxia tisular está ausente (Tipo B).⁴ La hiperlactatemia se considera una característica de tejido con

² Mendoza Medellín Aurelio. El origen de la acidez en la glucólisis anaerobia. REB. 2008; 27(4): 111-118.

³ Bermudez-Rengifo W, Fonseca N. El lactato en el paciente crítico. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2013; 13 (3): 169-179.

⁴ Jeffrey A. Kraut, Nicolaos E. Madias. Lactic Acidosis. The New England Journal of Medicine. 2014;371:2309-19

hipoxia, pero este no siempre es el caso y conclusiones erróneas pueden extraerse y conducir a intervenciones terapéuticas injustificadas.⁵

Es un hecho incuestionable que el catabolismo anaeróbico de la glucosa produce acidez, tan ciertamente que la activación intensa de dicho proceso metabólico puede producir la llamada acidosis láctica, es decir la producción de un exceso de hidrogeniones concurrente con la producción de un exceso de lactato en condiciones de hipoxia tisular asociada con alteraciones de la función ventilatoria o cardiaca o bien en patologías hepáticas, ya que el hígado es el principal órgano que remueve el lactato de la sangre para transformarlo en glucosa.

El ácido láctico se identificó por primera vez en los tejidos humanos a principios del siglo XIX y se consideró como mediador de la acidosis clínica en la mitad de los años 20 de este siglo. El lactato fue descrito por primera vez en 1780 por Karl Wilhelm Scheele como un subproducto de la leche. Trasaburo Araki demostró que aumentaba en estados de privación de oxígeno; sin embargo, sólo fue en 1843 cuando el químico alemán Joseph Scherer demostró la presencia de lactato en la sangre humana de dos mujeres moribundas por fiebre puerperal. Posteriormente, Carl Folwarczny, en 1858, describió niveles elevados de lactato en la sangre de un paciente vivo con leucemia. Veinte años después, en 1878, Salomón observó también el aumento de los niveles de lactato en pacientes con EPOC, neumonía, tumores sólidos y falla cardiaca. Transcurrió casi un siglo para que Fletcher describiera cómo el músculo esquelético en condiciones anaeróbicas producía ácido láctico por y qué cuando el oxígeno se encontraba disponible nuevamente éste disminuía. Estas observaciones constituyeron las bases para el entendimiento del significado de los niveles elevados de lactato sérico en los pacientes críticos. Huckabee señaló por primera vez, que la hiperlactacidemia podía ocurrir en diversos trastornos clínicos, y desde entonces, la acidosis láctica se ha identificado cada vez más como un trastorno ácido-básico que suele complicar los estados en que hay disminución del riesgo hístico e hipoxia fundamentalmente, aunque también refleja la utilización de las grasas para la formación de energía.

1.2 Bases biológicas de la hiperlactatemia

La fuente del lactato es el piruvato (Figura 2), el cual se forma a partir de glucosa o de algunos aminoácidos, en particular de alanina. De estos procesos, el catabolismo aeróbico de la glucosa produce piruvato, el cual se interna en las mitocondrias para ser oxidado, produciendo tres moléculas de CO₂ por cada una de piruvato, proceso que libera la mayor parte de la energía contenida originalmente en la glucosa. El catabolismo mitocondrial del piruvato solamente opera en presencia de suficiente

⁵ Daniel De Backer. Lactic Acidosis. Intensive Care Med. 2003; 29:699-702

oxígeno y cuando este elemento no se halla disponible, el piruvato se acumula en el citosol, donde se transforma en lactato.

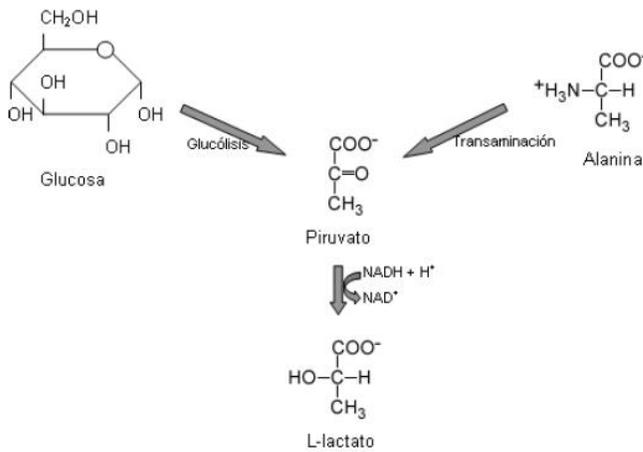


Figura 2. El lactato se forma a partir de piruvato, producido a partir de glucosa (vía glucolítica) y de la transaminación del aminoácido alanina. Observe que la reacción consiste en la reducción del piruvato con dos hidrógenos que dona el cofactor NADH + H+.

Esta fase anaeróbica del catabolismo de la glucosa ocurre típicamente en el músculo esquelético y en los eritrocitos, cuyo metabolismo permanentemente es anaeróbico a pesar de su abundancia de oxígeno debido a que son células que carecen de mitocondrias. Si la glucólisis produce lactato, la única forma de aceptar que el producto real del proceso fuera ácido láctico sería que la misma vía produjera en alguna de sus reacciones un hidrogenión por cada molécula de lactato. Si se revisan una a una las reacciones de la vía

glucolítica, se podrá observar que en la primera etapa de la vía ocurren dos reacciones de fosforilación de hexosas, una la glucosa y la otra la fructosa 6- fosfato, en cada una de las cuales se libera un hidrogenión derivado del radical -OH en el que se instala el grupo fosfato provisto por el ATP (Figura 3).

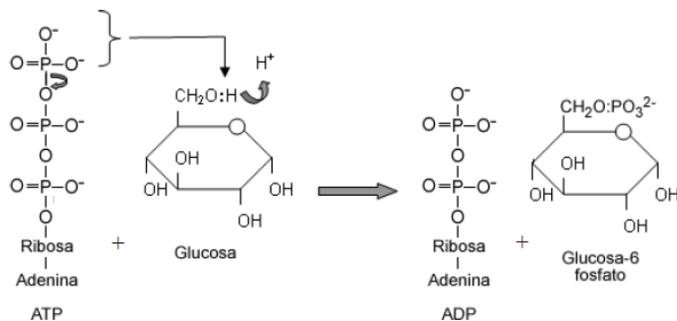


Figura 3. Fosforilación de la glucosa a partir de ATP. Observe que el grupo transferido es PO₃²⁻ con una carga positiva en el átomo de fósforo, debido a que en el ATP, el par electrónico entre dicho átomo y el de oxígeno (flecha pequeña) se queda en este último. El grupo PO₃²⁻ se combina entonces con el oxígeno del radical -OH del carbono 6 de la glucosa, que adquiere carga negativa al desalojar el hidrógeno como hidrogenión (flecha mediana). La carga positiva del fósforo neutraliza la carga negativa del oxígeno en el ADP involucrado. La reacción de fosforilación de la fructosa 6-fosfato a fructosa 1, 6-bisfosfato ocurre por un mecanismo idéntico, por lo cual también libera un hidrogenión.

Sin embargo, estos dos hidrogeniones no constituyen un producto neto de la vía ya que en la segunda parte de la glucólisis ocurre la reacción catalizada por la piruvato cinasa, en la cual el fosfoenol-piruvato

se convierte en piruvato al tiempo que se transfiere su grupo fosfato a una molécula de ADP para formar ATP. Esta reacción requiere el aporte de un hidrogenión del medio (Figura 4) y debido a que se producen dos moléculas de fosfoenol piruvato por cada molécula de glucosa catabolizada, resulta que se utilizan dos hidrogeniones por cada molécula de glucosa, igualando así la cantidad de hidrogeniones producidos. Localizada entre las reacciones de fosforilación de hexosas y la reacción que forma piruvato, la vía glucolítica presenta otra reacción que involucra hidrogeniones. Se trata de la transformación de gliceraldehído 3-fosfato en 1, 3-bisfosfoglicerato, catalizada por la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa. En esta reacción, el grupo aldehído del gliceraldehído 3-fosfato reacciona con fosfato inorgánico, transformándose en un derivado ácido doblemente fosforilado, al tiempo que los reactivos pierden dos hidrógenos que reducen al cofactor de la enzima, NAD^+ , produciendo NADH y liberando un hidrogenión al medio.

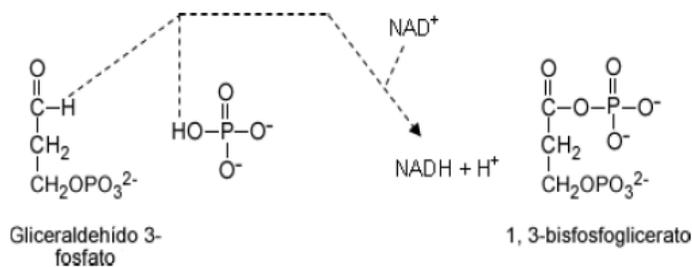


Figura 5. Reacción catalizada por la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, en la cual el hidrógeno del grupo aldehído del gliceraldehído 3-fosfato y el hidrógeno del fosfato reducen la molécula del cofactor enzimático NAD^+ . Éste solo acepta dos electrones y un protón, de manera que al reducirse se libera al medio un segundo protón (H^+). Como puede observarse, se trata de una reacción de oxido-reducción en la que ocurre la reducción del cofactor al tiempo que se oxida el grupo aldehído a ácido.

En resumen, la vía glucolítica anaeróbica a partir de una molécula de glucosa incluye cuatro reacciones en las que se hallan involucrados los hidrogeniones: la fosforilación de la glucosa, la fosforilación de la fructosa 6-fosfato, la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato a 1, 3 bisfosfoglicerato y la formación de piruvato a partir de fosfoenolpiruvato. En cada una de las dos últimas reacciones se forman dos moléculas del metabolito

correspondiente por cada molécula de glucosa que ingresa a la glucólisis. Debido a que en condiciones anaeróbicas se produce lactato a partir de piruvato mediante la utilización del NADH producido en la reacción catalizada por la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (Fig. 5), los hidrogeniones asociados al NADH se utilizan en la transformación de piruvato a lactato (Fig. 2). De esta manera, la liberación y el consumo de hidrogeniones en la vía glucolítica quedan mutuamente neutralizados puesto que la fosforilación de las dos hexosas libera dos hidrogeniones (Fig.3), mientras que la formación de dos moléculas de piruvato consume dos hidrogeniones (Fig. 4). La figura 6 esquematiza la vía glucolítica, destacando las reacciones que involucran pérdida o captación de hidrogeniones. La glucólisis produce pues, lactato y no ácido láctico. De hecho, el grupo carboxilato (COO^-) del lactato queda establecido como tal desde la reacción en que el 1, 3-bisfosfoglicerato se transforma

en 3-fosfoglicerato, catalizada por la enzima fosfoglicerato cinasa (Fig. 7). Posteriormente se forman en secuencia 2 fosfoglicerato, fosfoenol-piruvato, piruvato y lactato (Fig. 6). En todos estos metabolitos se mantiene el mismo grupo carboxilato del 3-fosfoglicerato. Cuando existe disponibilidad de glucógeno, como ocurre en el tejido muscular, el proceso glucogenolítico produce glucosa 1-fosfato ya que se trata de un proceso fosforolítico en el que la enzima correspondiente utiliza fosfato inorgánico. La glucosa 1-fosfato se isomeriza posteriormente a glucosa 6-fosfato y ésta se incorpora a la glucólisis anaerobia sin haber gastado la molécula de ATP que requiere la glucólisis cuando ocurre a partir de glucosa y por lo tanto no se libera ningún hidrogenión en esta etapa (Fig. 8). De acuerdo con las consideraciones antes hechas, el efecto neto de la glucólisis anaeróbica que sigue a la activación de la glucogenólisis es la captación de un hidrogenión, pues se utilizan 4 hidrogeniones del medio y solo se liberan tres (Fig. 6), es decir que cuando parte de glucógeno, la vía no solo no acidifica el medio, sino que genera un efecto alcalinizante. De esta manera, en los tejidos que catabolizan glucógeno, la glucólisis anaeróbica tendría más bien un efecto neutralizante y no promotor de la acidez.

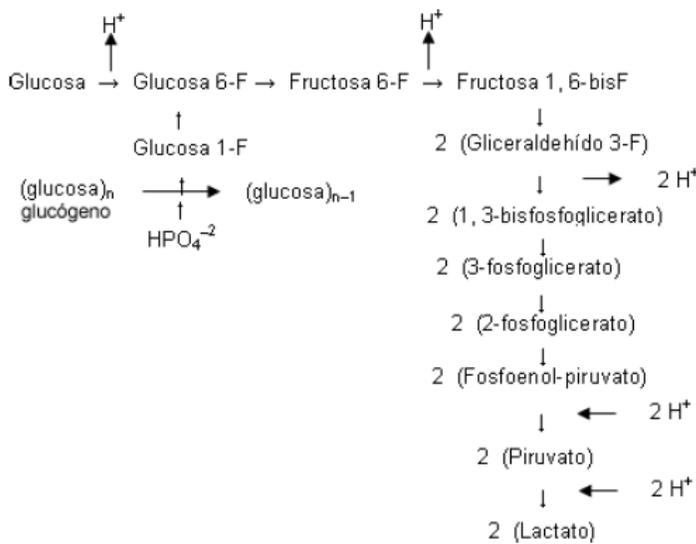


Figura 6. Esquema de la vía glucolítica indicando las reacciones específicas en las que se liberan o captan hidrogeniones. Cuando el proceso se inicia a partir de glucosa, el número de hidrogeniones liberados iguala al de los captados, pero cuando se cataboliza glucógeno, se produce glucosa 6-fosfato sin gasto de ATP y sin liberación de un hidrogenión por lo cual el efecto neto es la captación de un hidrogenión a partir del medio.

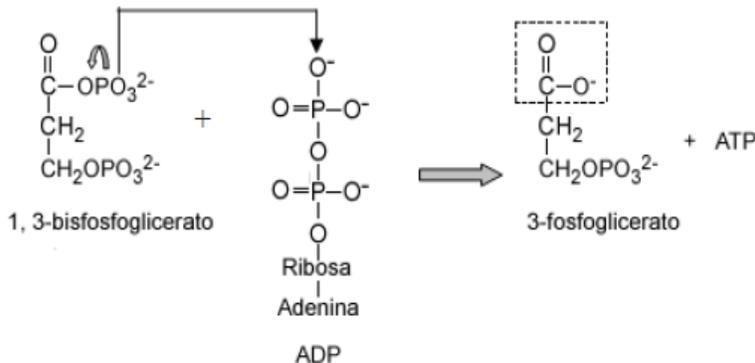


Figura 7. Reacción catalizada por la enzima fosfoglicerato cinasa en la cual se transfiere el fosfato de posición 1 del derivado bisfosforilado a una molécula de ADP para formar 3-fosfoglicerato y ATP. En esta reacción se forma el carboxilato (cuadro con línea discontinua) que al cabo de las transformaciones glucolíticas formará parte del lactato.

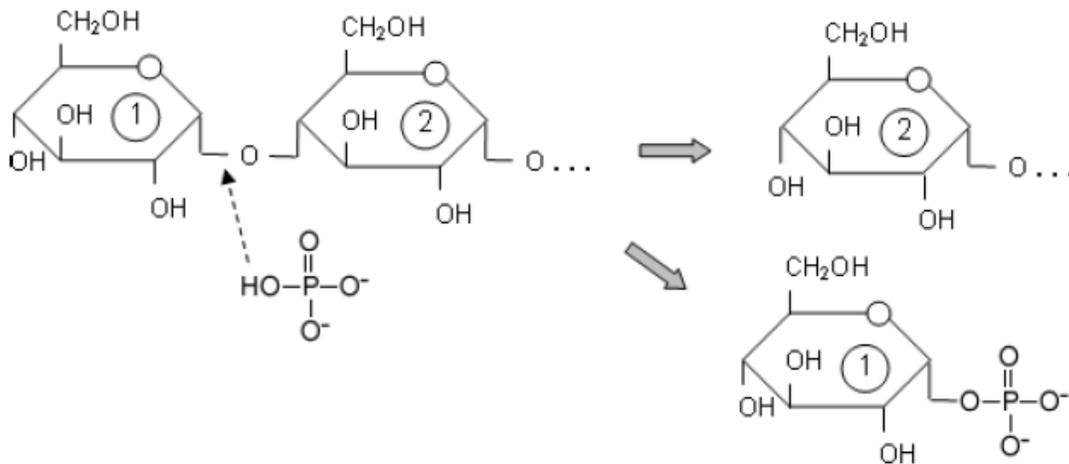


Figura 8. Reacción glucogenolítica catalizada por la enzima glucógeno fosforilasa a. En el esquema se presentan los dos últimos residuos de glucosa en el extremo no reductor de una rama de glucógeno. El fosfato queda unido al carbono 1 del último residuo de glucosa (marcado con el número 1) mientras que el hidrógeno del fosfato queda formando el OH del carbono 4 del penúltimo residuo (marcado con el número 2) que por efecto de la reacción se convierte en el último residuo de la rama.

1.2.1 Origen de los hidrogeniones

Desde hace décadas se ha atribuido la acidificación del medio en que se producen concentraciones crecientes de lactato a la hidrólisis del ATP⁶. Efectivamente, la hidrólisis de una molécula de ATP a ADP y fosfato inorgánico ocurre con liberación de un hidrogenión (Fig. 9). Ahora bien, si la hidrólisis del ATP es la fuente de los hidrogeniones durante el catabolismo anaeróbico de la glucosa, cabría esperar que

⁶ Iles RA y Poole-Wilson PA. Ischaemia, hipoxia and reperfusion. En: The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease. Editores: Cohen RD, Lewis B, Alberti KG y Denman AM. Baillière Tindall, London, U. K. p.322-341.

los productos generados (fosfato y ADP) alcanzaran concentraciones importantes durante la fase anaeróbica, pues si la hidrólisis de ATP libera hidrogeniones, su síntesis a partir de ADP y fosfato inorgánico, evidentemente requiere el aporte de hidrogeniones (reacción inversa de la figura 9). Preservándose el ADP y el fosfato sin combinar, se esperaría una acidificación neta del medio. En relación con esto se realizó un experimento en un voluntario induciendo una fase isquémica en el antebrazo durante más de 6 minutos después de dos minutos de someterlo a contracción máxima. Se encontró que la concentración de fosfato inorgánico aumentó casi cinco veces durante la fase de contracción y se mantuvo alta durante todo el periodo de isquemia, mientras que el pH disminuyó más de una unidad y se mantuvo constante en 6.1 durante la isquemia.

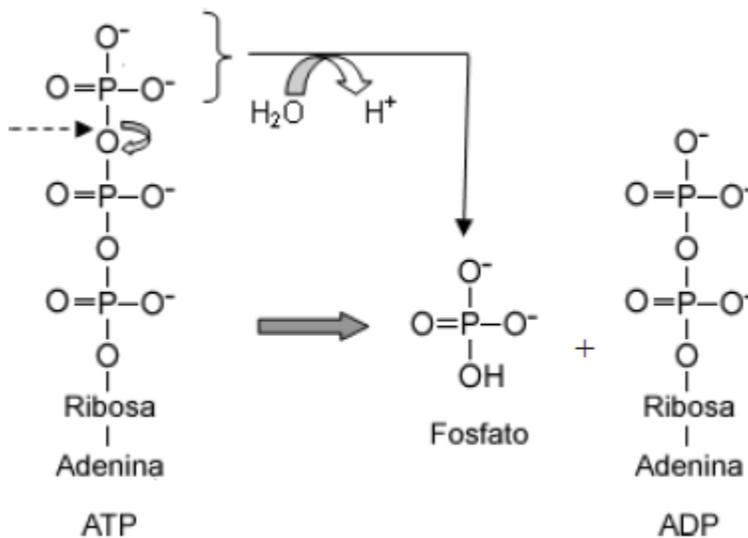


Figura 9. Reacción de hidrólisis del ATP. Observe que el enlace que se hidroliza (flecha discontinua) libera el grupo PO₃²⁻ que con el ion OH del agua forma fosfato dibásico (HPO₄²⁻), mientras que el hidrogenión derivado del agua queda libre.

En cuanto se reperfundió el tejido, la concentración de fosfato empezó a disminuir y el pH empezó a aumentar, normalizándose ambos parámetros después de 15 minutos.

Por otra parte, en isquemia total en hígado de rata mantenida durante 30 minutos, una hora o más, inducida después de ayuno de 48 horas, se observó una caída rápida de la concentración de ATP y concomitantemente un incremento rápido seguido por una disminución gradual de la concentración de ADP. Al tiempo que disminuía la concentración de ADP se incrementaba la de AMP, manteniéndose ésta alta durante todo el periodo de isquemia. Asimismo, se registró incremento de la concentración de hipoxantina, xantina y urato durante la isquemia. El incremento de la concentración de AMP en el experimento descrito se explica por la combinación entre moléculas de ADP que ocurre en condiciones de requerimiento agudo de energía por efecto de la enzima denominada adenilato cinasa (o adenilato miocinasa), con la generación de ATP (ADP + ADP → ATP + AMP). El AMP es

inestable y es fácilmente catabolizado, lo cual explica la producción de urato y sus precursores. Los resultados de los dos experimentos son consistentes con la idea de que el ATP es la fuente de los hidrogeniones durante la anaerobiosis. De hecho, si esto es así, resultaría que los hidrogeniones aparecerían antes que el lactato una vez establecida la fase de anaerobiosis pues el requerimiento energético determinaría la inmediata utilización del ATP, relativamente abundante al momento de cambiar la condición aeróbica a la anaeróbica. La respuesta a la depleción de ATP que entonces se genera es la activación de la vía glucolítica anaerobia; sin embargo, no logra restituir todo el ATP que tenía la célula antes de que se limitara el aporte de oxígeno. Así es como explican algunos investigadores la acidificación que se asocia con la anaerobiosis. En otro trabajo, realizado en corazones de hurones, se bloqueó la glucólisis y luego se añadió cianuro para impedir la síntesis de ATP por la vía aeróbica. En esas condiciones se registró la concentración de ATP, fosfato y fosfato de creatina, así como la alteración que sufría el pH. En uno de los experimentos se hizo una preincubación en medio sin glucosa con el propósito de que las células se depletaran de glucógeno y luego se aplicó el cianuro. Como resultado del experimento se observó que desaparecían lentamente el fosfato de creatina y el ATP y a la par se registró un incremento importante de fosfato inorgánico y acidificación (baja de pH de aproximadamente 0.2) que también se estableció con relativa lentitud. En otro experimento de la misma serie, los autores incubaron sus preparaciones en presencia de iodo acetato para inhibir la glucólisis, lo cual ocurre a nivel del gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa y después de un tiempo aplicaron el cianuro, encontrando que con gran rapidez desaparecía el fosfato de creatina y el ATP, acidificándose también de inmediato el medio, con un descenso de pH de aproximadamente 0.3. Evidentemente, estos experimentos demostraron que puede ocurrir la acidificación mientras está inactivada la glucólisis, lo cual soporta fuertemente la idea de que la formación de lactato no es el proceso responsable de la acidez que se coproduce en el metabolismo anaerobio.

Quienes consideran que la hidrólisis del ATP es la fuente de los hidrogeniones producidos durante la anaerobiosis forman dos corrientes de pensamiento, una consistente en que la producción de lactato no se halla vinculada a la producción de hidrogeniones, de manera que no existe una relación estequiométrica entre el lactato y los hidrogeniones producidos y otra en la que se sostiene que sí existe una asociación cuantitativa entre el lactato y los hidrogeniones producidos, de manera que cada vez que se forma un lactato aparecerá un hidrogenión. En el primer caso, los proponentes sostienen que no se forma ácido láctico y que la acidez no depende de que se forme lactato, mientras que en el segundo caso se sostiene la idea de que sí es ácido láctico lo que se forma y que desde luego la acidez depende de la formación de lactato.⁷

⁷ Böning D, Beneke R, Maassen N. Lactic acid still remains the real cause of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015. 289; R902-R903

La sepsis es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) debido a múltiples factores, entre los que destacan el envejecimiento poblacional, el mayor número de procedimientos quirúrgicos e invasivos practicados cotidianamente y todas las afecciones asociadas con inmunodepresión, como la quimioterapia, la radioterapia y las enfermedades y situaciones que intrínsecamente se vinculan con la disfunción del sistema inmunitario.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con sepsis mueren, continúa siendo una causa frecuente de muerte tanto en países de altos ingresos como en los de medianos y bajos ingresos. Cada año de 20 a 30 millones de personas a nivel global enferman de sepsis.

2.0 DEFINICIÓN DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

Un grupo de trabajo de especialistas en sepsis fue convocado por la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Intensive Care Medicine, a fin de evaluar y actualizar las definiciones de sepsis y choque séptico.

El grupo recomendó que la sepsis se debe definir como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

La disfunción orgánica se puede representar por el aumento de dos puntos o más en la puntuación (SOFA), que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10%. El choque séptico se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas se asocian con mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes con choque séptico necesitan vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato mayores de 2 mmol/l (>18mg/dl) en ausencia de hipovolemia.

La sepsis es un síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección, cuya incidencia está en aumento. Es asimismo una de las principales causas de enfermedad grave y de mortalidad en todo el mundo. Los pacientes que sobreviven a la sepsis con frecuencia sufren problemas físicos, psicológicos y cognitivos prolongados. Una conferencia de consenso creó en 1991 las definiciones iniciales según los conocimientos de esa época, en que se veía a la sepsis como resultado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) del huésped a la infección

La sepsis complicada por disfunción orgánica era la sepsis grave, que podía progresar a choque séptico, definido como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con líquidos.” Un grupo de trabajo reunido en 2001, reconociendo las limitaciones de estas definiciones, amplió el

listado de criterios diagnósticos. Las definiciones de sepsis, choque séptico y disfunción orgánica no han cambiado desde hace más de dos décadas.⁸

El grupo de trabajo intentó diferenciar la sepsis de la infección sin complicaciones y de actualizar las definiciones de sepsis y de choque séptico según los nuevos conocimientos de la patobiología.

El grupo reconoció que la sepsis es un síndrome hasta ahora sin una prueba diagnóstica estándar con un criterio validado. Determinó asimismo la importante necesidad de características que se puedan identificar y medir en cada paciente e intentó proporcionar estos criterios para ofrecer uniformidad. Además, estos criterios deberían estar disponibles para que los médicos en ámbitos extrahospitalarios, en el servicio de urgencias y las salas del hospital puedan identificar mejor a los pacientes con El grupo reconoció que la sepsis es un síndrome hasta ahora sin una prueba diagnóstica estándar con un criterio validado.

Determinó asimismo la importante necesidad de características que se puedan identificar y medir en cada paciente e intentó proporcionar estos criterios para ofrecer uniformidad. Además, estos criterios deberían estar disponibles para que los médicos en ámbitos extrahospitalarios, en el servicio de urgencias y las salas del hospital puedan identificar mejor a los pacientes con presunta infección. El diagnóstico temprano es especialmente importante porque el tratamiento rápido de los pacientes sépticos puede mejorar los resultados.

La sepsis no es una enfermedad específica, sino un síndrome que abarca una patología que aún es incierta. Hasta ahora, se la puede identificar por una constelación de signos y síntomas en un paciente con presunta infección. Debido a la ausencia de una prueba diagnóstica de referencia, el grupo de trabajo buscó definiciones y criterios clínicos claros que fueran útiles y válidos.

La sepsis es una respuesta multifacética del huésped a un agente infectante que puede ser ampliada significativamente por factores endógenos. La conceptualización original de la sepsis como una infección con al menos 2 de los 4 criterios SRIS se centraba únicamente en la inflamación excesiva. No obstante, ahora se reconoce que la sepsis implica la activación precoz de ambas respuestas, la pro y la antiinflamatoria, junto con modificaciones importantes en las vías no inmunológicas, como la cardiovascular, neuronal, neurovegetativa, hormonal, bioenergética, metabólica y de la coagulación.

La perspectiva más amplia también hace hincapié en la significativa heterogeneidad biológica y clínica de los pacientes, en quienes la edad, la enfermedad y las lesiones concomitantes (incluida la cirugía), los medicamentos y la fuente de infección aumentan la complejidad. Con mayor validación, las firmas moleculares de múltiples canales podrían mejorar la caracterización de subgrupos específicos de la

⁸ Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530-538.

población. Estas firmas también pueden contribuir a diferenciar la sepsis de agresiones no infecciosas, como los traumatismos o la pancreatitis, en las que factores endógenos puede desencadenar una respuesta biológica y clínica similar del huésped.

El mejor conocimiento de la patología subyacente se acompañó por el reconocimiento de que muchos de los términos (por ejemplo: sepsis, sepsis grave) se emplean de manera intercambiable, mientras que otros son redundantes (síndrome de sepsis) o demasiado rigurosos (por ejemplo, septicemia).

2.1 Sepsis

El grupo de tareas consideró poco útil el empleo actual de 2 o más criterios SRIS para identificar la sepsis, ya que no necesariamente indican una respuesta desregulada, potencialmente mortal. Estos criterios están presentes en muchos pacientes hospitalizados, incluidos aquellos que nunca sufren infección ni mala evolución (poca validez discriminante)⁹.

2.2 Disfunción o insuficiencia orgánica

La puntuación más empleada para medir la gravedad de la disfunción orgánica es la Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Cuanto mayor la puntuación SOFA, mayor será la probabilidad de mortalidad. Se califica la alteración de cada sistema orgánico, pero también son necesarias variables de exámenes complementarios, como la PaO₂, la cifra de plaquetas, la creatinina y la bilirrubina

2.3 Choque Séptico

Múltiples definiciones de choque séptico están en uso. Una revisión sistemática destaca la significativa heterogeneidad en los informes sobre la mortalidad, producida por las diferencias en las variables clínicas elegidas (distintos puntos de corte para la presión arterial \pm diversos niveles de hiperlactatemia \pm empleo de vasopresores \pm nueva disfunción orgánica \pm definición del volumen y los objetivos de la reanimación con líquidos), la fuente de los datos y los métodos de codificación.

A pesar de su importancia en todo el mundo, el conocimiento de la población general sobre la sepsis es escaso. Además, las diversas manifestaciones de la sepsis dificultan el diagnóstico. Por ello, la población necesita una definición entendible de sepsis, mientras que los médicos necesitan mejores enfoques diagnósticos para facilitar la identificación más precoz de la sepsis.

⁹ Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, et al. Assessment of definition and clinical criteria for septic shock. JAMA. doi:10.1001/jama.2016.0289

2.4 Definición de sepsis

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.¹⁰

Esta nueva definición destaca la primacía de la respuesta no homeostática del huésped a la infección, la posible letalidad que excede considerablemente la de una infección común y la necesidad de un diagnóstico precoz.

Los criterios inespecíficos SRIS como: fiebre o neutrofilia seguirán contribuyendo al diagnóstico general de infección. Esta nueva definición destaca la primacía de la respuesta no homeostática del huésped a la infección, la posible letalidad que excede considerablemente la de una infección común y la necesidad de un diagnóstico precoz.

Los criterios inespecíficos SRIS como: fiebre o neutrofilia seguirán contribuyendo al diagnóstico general de infección. Estos datos complementan las características de infecciones específicas (por ejemplo, exantema, consolidación pulmonar, disuria, peritonitis) que indican el posible origen anatómico y el microorganismo infectante. Sin embargo, el SRIS puede reflejar simplemente la respuesta apropiada del huésped, que con frecuencia es adaptativa. La sepsis implica disfunción orgánica, lo que indica una patología más compleja que solamente la infección con la respuesta inflamatoria que la acompaña.

Bajo esta terminología, el término “sepsis grave” es superfluo.

2.5 Criterios clínicos para identificar a los pacientes con sepsis

El grupo de trabajo reconoció que ninguna medición clínica actual refleja el concepto de una respuesta desregulada del huésped, pero muchos datos del examen físico y de los análisis habituales indican inflamación o disfunción orgánica. Por lo tanto, se evaluó qué criterios médicos identificaban mejor a los pacientes infectados con más probabilidades de sufrir sepsis. Este objetivo se logró investigando a grandes grupos de pacientes hospitalizados con presunta infección para evaluar si había acuerdo entre las puntuaciones de inflamación (SRIS) o la disfunción orgánica (por ejemplo, SOFA, Logistic Organ Dysfunction System) (validez del constructo) y definiendo su relación con los resultados ulteriores (validez pronóstica).¹¹

Se estudiaron las historias clínicas electrónicas de 1,3 millones de personas en 12 hospitales de Pennsylvania, EEUU. De estos, 148 907 pacientes sufrían presunta

¹⁰ Synger, M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA, 2016; 315 (8): 801-810

¹¹ Seymour C.W, et al. Assesment of Clinical Criteria for Sepsis. For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016; 315(8): 762-774

infección, que eran aquellos en los que se obtuvieron cultivos y que recibieron antibióticos.

Dos parámetros: la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad, el internamiento en la UCI durante 3 días o más o ambas, se emplearon para evaluar la validez predictiva. Para los pacientes infectados dentro y fuera de la UCI, la validez pronóstica se determinó con dos mediciones para cada criterio: el área bajo la curva de eficacia diagnóstica (AUROC) y el cambio en los parámetros comparando los pacientes con una puntuación de 2 puntos o más o con los que tenían menos de 2 puntos en los diferentes sistemas de puntuación. Estos criterios también se analizaron en otros conjuntos de datos de más de 700 000 pacientes fuera de la UCI, con infección extrahospitalaria e intrahospitalaria.

En los pacientes de Pennsylvania con presunta infección, la discriminación para la mortalidad intrahospitalaria con SOFA y el Logistic Organ Dysfunction System fue superior a la de aquella con el SRIS. La validez pronóstica de un cambio en la puntuación SOFA de 2 o mayor fue similar. Para los pacientes fuera de la UCI y con presunta infección, la discriminación de la mortalidad intrahospitalaria con SOFA o el cambio en la puntuación SOFA fue similar al del SRIS.

Debido a que SOFA es más conocido y más sencillo que el Logistic Organ Dysfunction System, el grupo de trabajo recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica. La puntuación SOFA inicial se presume que es cero a menos que se sepa que el paciente sufre disfunción orgánica (aguda o crónica) antes del inicio de la infección. Los pacientes con puntuación SOFA de 2 o más tuvieron un riesgo de mortalidad de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria general con presunta infección. Según el nivel inicial de riesgo de cada paciente, una puntuación SOFA de 2 o mayor identificó un aumento de 2 a 25 veces del riesgo de muerte en relación con pacientes con puntuación SOFA menor de 2.

La puntuación SOFA no se debe emplear como herramienta terapéutica, sino como medio para caracterizar clínicamente al paciente séptico. Varios biomarcadores nuevos pueden identificar la disfunción renal y hepática o la coagulopatía antes que los elementos empleados en SOFA, pero aún necesitan mayor validación.

Un modelo clínico desarrollado con regresión logística multifactorial identificó que 2 de 3 variables clínica: Escala de coma de Glasgow de 13 o menos, presión sistólica de 100 mm Hg o menos y frecuencia respiratoria de 22/min o mayo, tuvo validez pronóstica similar a la de toda la puntuación SOFA fuera de la UCI. Para pacientes en la UCI con presunta infección, la puntuación SOFA tuvo validez pronóstica superior a la de este modelo, reflejando probablemente los efectos modificadores de las intervenciones (vasopresores, sedantes, respiración asistida). El agregado

de la medición del lactato no mejoró significativamente la validez pronóstica, pero puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo intermedio.¹²

Esta nueva determinación, llamada qSOFA, proporciona criterios sencillos de medir para identificar a los pacientes adultos con presunta infección que probablemente tendrán mal evolución. Debido a que la validez pronóstica no cambió, el grupo de trabajo hizo hincapié en la alteración del estado mental, porque representa toda puntuación de la Escala de coma de Glasgow menor de 15 y reduce la carga de mediciones.

Aunque la qSOFA es menos sólida que la puntuación SOFA de 2 o mayor en la UCI, no requiere pruebas de laboratorio y se puede evaluar rápidamente. El grupo de trabajo sugiere emplear los criterios de qSOFA para motivar a los médicos a investigar más a fondo la disfunción orgánica e iniciar o aumentar el tratamiento y a considerar el ingreso a la UCI o aumentar la frecuencia de los controles. El grupo considera que los criterios qSOFA positivos deben también hacer pensar en la posible infección en pacientes sin diagnóstico de infección.

El choque séptico se define como una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad.

El grupo de trabajo acordó unánimemente que el concepto de choque séptico debía reflejar una enfermedad más grave con mucha mayor probabilidad de muerte que la sepsis sola.

2.6 Criterios clínicos para identificar el choque séptico

Primero se efectuó una revisión sistemática que evaluó cómo hacer operativas las definiciones actuales. Esto sirvió de apoyo a un proceso Delphi para determinar la definición actualizada y los criterios clínicos de choque séptico.

El proceso Delphi evaluó los acuerdos en las descripciones de los diferentes términos para incluirlos en los nuevos criterios clínicos. La mayoría (n = 14/17; 82,4%) de los miembros del grupo de trabajo acordó que hipotensión era una presión arterial media menor de 65mm Hg, según la decisión pragmática de que ésta era la presión más frecuente en la base de datos de pacientes con sepsis.

La mayoría (11/17; 64.7%) del grupo acordó que el aumento de la concentración de lactato refleja la disfunción celular en la sepsis, si bien reconociendo que contribuyen múltiples factores, como la llegada insuficiente de oxígeno a los tejidos,

¹² Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al; Working Group on "Sepsis-Related Problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med. 1998; 26(11):1793-1800.

la alteración de la respiración aeróbica, la aceleración de la glucólisis aeróbica y la reducción de la depuración hepática.

El aumento del lactato es, sin embargo, un marcador razonable de la gravedad de la enfermedad y su aumento es pronóstico de una mayor mortalidad.

Se identificaron por procesos Delphi de consenso, tres variables (hipotensión, aumento del ácido láctico y necesidad sostenida de tratamiento vasopresor) para explorar en estudios de cohortes, examinando distintas combinaciones y diferentes umbrales de lactato.¹³

La primera base de datos consultada fue el registro multicéntrico internacional de la Surviving Sepsis Campaign, con 28150 pacientes infectados con por lo menos 2 criterios SRIS y por lo menos un criterio de disfunción orgánica. Se identificaron 18840 pacientes con tratamiento vasopresor, hipotensión (presión arterial media <65 mm Hg, o aumento del ácido láctico (>2 mmol/ [18 mg/dl]) tras la reanimación con líquidos.

Los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitaron vasopresores y con aumento del ácido láctico fueron el grupo de referencia para comparar las diferencias entre los grupos en los cocientes de probabilidades (OR por las siglas del inglés) ajustados según el riesgo para mortalidad.

La mortalidad intrahospitalaria ajustada según el riesgo fue significativamente mayor ($P < 0,001$ en relación con el grupo de referencia) en los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitó vasopresores y con aumento del lactato (42,3% y 49,7% a umbrales para el ácido láctico > 2 mmol/l [18 mg/dl] o >4 mmol/l [36 mg/dl], respectivamente) en relación con el aumento del ácido láctico solo (25,7% and 29,9% de mortalidad para aquellos con lactato >2 mmol/l [18 mg/d] y >4 mmol/l [36 mg/dl], respectivamente) o con hipotensión resistente que exigió vasopresores, pero con lactato de 2 mmol/l (18mg/dl) o menos (30,1%).

Con las mismas 3 variables y clasificación similar, la mortalidad no ajustada en pacientes infectados en 2 grandes bases de datos electrónicas no relacionadas (University of Pittsburgh Medical Center [12 hospitales; 20102012; n = 5984] y Kaiser Permanente Northern California [20 hospitales; 20092013; n = 54135]) mostraron resultados reproducibles.

La asociación de hipotensión, empleo de vasopresores y lactato >2 mmol/l (18 mg/dl) identificó a pacientes con tasas de mortalidad del 54% en el University of Pittsburgh Medical Center (n = 315) y del 35% en el Kaiser Permanente Northern California (n = 8051).

¹³ Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, PozeM; Surviving Sepsis Campaign Steering Committee; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. An international survey: public awareness and perception of sepsis. Crit Care Med. 2009; 37(1): 167-170.

Estas tasas de mortalidad fueron mayores que las del 25,2% (n = 147) y 18,8% (n = 3094) en pacientes con hipotensión sola, 17,9% (n = 1978) y 6,8% (n = 30209) en pacientes con ácido láctico >2 mmol/l (18 mg/dl) solo y del 20% (n = 5984) and 8% (n = 54135) en pacientes con sepsis en el University of Pittsburgh Medical Center y Kaiser Permanente Northern California, respectivamente.

El grupo reconoció que el ácido láctico no se puede medir en todos los hospitales, pero no obstante esto, los criterios clínicos para el shock séptico se crearon con hipotensión y aumento del ácido láctico porque la asociación de ambos abarca tanto la disfunción celular como el compromiso cardiovascular y se asocia con una mortalidad ajustada para el riesgo significativamente mayor.

Hasta el momento se ha hablado de Lactato como marcador de hipoperfusión en sepsis, sin embargo, hay otras etiologías de elevación de lactato que no necesariamente tienen que ver con un estado de choque séptico.

Uno de los problemas es la depuración, la cual es la eliminación de una sustancia en la sangre, expresado como un volumen (ml) en tiempo (min), sin embargo, los cambios en los niveles de lactato son una suma entre producción y eliminación de la sangre por excreción y su metabolismo.

Hablar de aclaramiento de lactato, cuando en realidad se quiere describir una disminución de los niveles en la sangre es incorrecto y engañoso.

3.0 OTRAS CAUSAS DE HIPERLACTATEMIA

3.1 Niveles de lactato: producción vs eliminación

En la práctica clínica el cambio de los niveles de lactato es uno de los objetivos principales de la reanimación, en la campaña sobreviviendo a la Sepsis 2016 sugieren realizar la reanimación de manera de normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados como un marcador de hipoperfusión tisular, los niveles aumentados se asocian generalmente a disfunción circulatoria, a menudo vemos la disminución de los niveles de lactato como una mejora del estado circulatorio y como hipótesis (no demostrado hasta el momento) disminución en la producción. Como aclaramiento verdadero en pacientes estables y con choque séptico, la hiperlactatemia en curso o un aumento en los niveles de lactato pueden reflejar un aclaramiento disminuido en lugar de un aumento en la producción.

3.2 Lactato y metabolismo de la glucosa

El lactato es el producto del metabolismo de la glucosa y el piruvato, cualquier aumento en el metabolismo de la glucosa o disminución en el metabolismo del piruvato aumentará el lactato. La generación, incluso en presencia de oxigenación tisular adecuada (Como se ve en la infusión de epinefrina). En la sepsis, aparece asociado al aumento de la glucólisis y alteración de la piruvato deshidrogenasa. Así, el piruvato aumenta con mayor formación de lactato, pero se conserva la proporción de piruvato a lactato y los niveles de lactato suben. La producción por hipoxia tisular es una posible fuente, se confunde por la respuesta al estrés que aumenta el metabolismo de la glucosa y la generación de lactato¹⁴.

3.3 Lactato como sustrato

Al igual que la glucosa, el lactato también puede servir como un sustrato para el metabolismo. Especialmente en estrés (como en sepsis), el lactato, proporciona una fuente de energía celular. El Hígado retiene lactato liberado por el músculo para entrar en el ciclo de Cori para generar glucosa, que después a través de la glucólisis puede generar lactato dependiendo de bioenergía del hígado. El lactato puede ser metabolizado por los riñones, que representa hasta un 50%. En el cerebro el lactato es importante. El sustrato de energía es la glucosa, es transportado de los astrocitos a las neuronas por transportadores dedicados y luego transformado en lactato deshidrogenasa tipo 1. El piruvato entra en el ciclo de Krebs para producir ATP. El tercer transbordador intracelular donde se utiliza lactato, generado por la glucólisis en el citoplasma a través de lanzaderas de membrana mitocondrial para aumentar la concentración de NAD reducido (NADH) que proporciona un gradiente de protones para generar energía por la cadena de transporte de electrones.

3.4 Lactato y disfunción hepática

El Hígado es el responsable del metabolismo del 60% del lactato sistémico y es un órgano vulnerable durante la sepsis. Durante la disfunción circulatoria aguda el aporte del hígado a la hiperlactatemia persistente podría ser mucho mayor de lo que se pensaba anteriormente y en los mecanismos son probablemente multifactoriales. La isquemia podría contribuir en algunos casos, pero no está limitado a choque séptico¹⁵. Por otra parte, el deterioro temprano y grave de la depuración exógena del lactato no se ha relacionado con hipoperfusión hepática en condiciones experimentales.

3.5 Lactato y cristaloides

¹⁴ Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. Crit Care. 2014;18:503.

¹⁵ Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, Duncan CA, Harman EM, Henderson GN, Jenkinson S. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. N Engl J Med. 2015;327:1564-1569

La concentración de lactato en los fluidos de reanimación, como el Ringer lactato, no parecen aumentar las concentraciones de lactato circulante en adultos hemodinámicamente estables, tampoco empeora la acidosis metabólica durante una infusión de 60 minutos ¹⁶ solo cuando se inyectan grandes volúmenes (180ml/kh/hra) los niveles de lactato aumentan significativamente ¹⁷. Por el contrario, el efecto amortiguador de la solución Ringer, con un efecto más fisiológico en la diferencia aniónica, podría tener un efecto positivo en el pH de la sangre.

3.6 Lactato y sus variables de confusión

El aumento en el metabolismo de la glucosa puede aumentar los niveles de lactato y algunos elementos pueden confundir lo clínico. En la práctica clínica el aumento de las catecolaminas en el paciente con shock séptico, inducido por alcalosis aumenta el metabolismo de la glucosa, la hemofiltración continua, disfunción hepática y la producción de lactato pulmonar. Además, el uso de fármacos específicos. Se ha asociado con un aumento de los niveles de lactato (nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa en el tratamiento del VIH, metformina), como son algunas intoxicaciones (etilenglicol, metanol y esteroides) ¹⁸.

3.7 Lactato con o sin hipoperfusión vs el tejido hipóxico.

La hiperlactatemia persistente es particularmente difícil de interpretar. Al menos hay cuatro posibles mecanismos patógenos que podrían estar involucrados: la glucólisis anaeróbica en pacientes hipoperfundidos, especialmente en presencia de anomalías severas de microcirculación¹⁹. El metabolismo adrenérgico relacionado con el estrés de la glucólisis aeróbica; el aclaramiento de lactato hepático deteriorado y disfunción mitocondrial limitando el metabolismo del piruvato²⁰.

Reconociendo un patrón clínico de la hiperlactatemia relacionada con la hipoperfusión es importante, ya que la optimización del flujo sanguíneo sistémico en este entorno podría revertir la hipoperfusión en curso y mejorar el pronóstico. En contraste, persiguiendo la resucitación adicional en no hipoperfusión los casos

¹⁶ Figge J, Bellomo R, Egi M. Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *J Crit Care.* 2018; 44:101–110

¹⁷ Boysen SR, Dorval P. Effects of rapid intravenous 100% L-isomer lactated Ringer's administration on plasma lactate concentrations in healthy dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 2014; 24:571–577

¹⁸ Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 2009; 37:2827–2839

¹⁹ Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edul VK, Ruiz C, Castro R, Pozo MO, Pedreros C, Veas E, Fuentealba A, Kattan E, RovegnoM, Ince C. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care.* 2014; 28:538-e9

²⁰ Alegria L, Vera M, Dreysse J, Castro R, Carpio D, Henriquez C, Gajardo D, Bravo S, Aranceda F, Kattan E, Torres P, Ospina-Tascon G, Teboul JL, Bakker J, Hernandez G. A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Ann Intensive Care.* 2017; 7:29

relacionados podrían conducir a la toxicidad de la sobreexcitación. El análisis de tres parámetros sensibles al flujo, tales como la saturación venosa central (pvCO₂), Delta de CO₂ (Pcv-aCO₂) y la perfusión periférica (tiempo de llenado capilar, índice de perfusión periférica, temperatura de la piel, coloración de la piel) podría ser útil para sugerir la presencia de hipoperfusión en el contexto de hiperlactatemia.²¹

3.8 Lactato como marcador de severidad

La evidencia de que el lactato es un marcador de severidad de la enfermedad en todas las situaciones de estrés fisiológico, son abrumadoras. En el ensayo ARISE se concluyó que en la sepsis es un poderoso predictor de mortalidad²². Aproximadamente, un tercio de los pacientes fueron aleatorizados por hiperlactatemia aislada en comparación de los pacientes asignados al azar por hipotensión aislada. A pesar de la edad y fuentes similares de infección, los pacientes con hiperlactatemia aislada tuvieron 1.7 veces el riesgo de mortalidad a los 90 días con menos probabilidad de ser dado de alta vivo de la UCI y del hospital. Este valor predictivo ha sido reconocido por el consenso SEPSIS-3 en la definición de choque que requiere la presencia de hiperlactatemia.

4.0 SATURACIÓN VENOSA CENTRAL (SvCO₂)

La saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) y la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂) son variables de gran trascendencia debido a que evalúan de manera integral los determinantes de la relación aporte/consumo de oxígeno (DO₂/VO₂) y perfusión tisular. En los últimos años varios estudios han demostrado que la reanimación dirigida por metas, en la cual la SvcO₂ es uno de los objetivos terapéuticos fundamentales, disminuye de manera significativa la morbimortalidad en enfermos de alto riesgo, al detectar y revertir los disparadores y efectos de la hipoxia tisular²³.

La medición de la SvO₂ en la arteria pulmonar es una medida indirecta de oxigenación tisular. En enfermedades cardiopulmonares graves, choque séptico, choque cardiogénico y cirugía cardiovascular, el descenso de la SvO₂ se asocia a mal pronóstico, por lo que su monitoreo continuo a través de catéteres pulmonares de fibra óptica se aconseja para dirigir las maniobras terapéuticas. El inconveniente de esta técnica es que requiere de colocación de un catéter en la arteria pulmonar con las complicaciones y costos que esto representa. Por este motivo en los últimos

²¹ Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med.* 2016; 42:2070–2072

²² Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, Bellomo R, ARISE Investigators. Mortality is greater in septic patients with hyperlactatemia than with refractory hypotension. *Shock* 2017; 48:294–300

²³ Carrillo-Esper R, Nuñez-Bacarreza J, Carrillo-Cordova J. Saturación venosa central. Conceptos actuales. *Revista mexicana de Anestesiología.* Vol. 30. No. 3 Julio-Septiembre 2007

años se ha reemplazado por el monitoreo de la SvcO₂, el cual es un método simple que evalúa el aporte global de oxígeno en diferentes situaciones clínicas ²⁴.

El contenido venoso mixto de oxígeno (CvO₂) refleja la relación entre el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco cuando el contenido arterial de oxígeno (CaO₂) es constante. La SvO₂ es el principal determinante del CvO₂ debido a que el oxígeno disuelto en plasma no impacta en condiciones fisiológicas y la hemoglobina es una variable constante en el período de tiempo de medición en la mayoría de las situaciones clínicas, lo que se representa en el principio fisiológico de la relación entre SvO₂ y oxigenación tisular (Figura 10).

La saturación venosa de oxígeno difiere en los sistemas corporales y depende de la extracción de oxígeno, la cual se modifica por los requerimientos metabólicos celulares. En condiciones fisiológicas la saturación de oxígeno en la vena cava inferior es más alta que en la vena cava superior. En la arteria pulmonar se mezcla la sangre de ambas venas cavas por lo que la saturación venosa es mayor que en la vena cava superior. La sangre venosa central (vena cava superior) refleja el contenido venoso de la parte superior del cuerpo.

La sangre de la aurícula derecha se contamina con sangre de la vena cava inferior, por lo tanto, su saturación es mayor y es una muestra heterogénea que depende del grado de retorno venoso y de la posición de la punta del catéter, lo que condiciona modificaciones del 10 al 30%²⁵.

La diferencia entre SvcO₂ y SvO₂ no impacta significativamente en el diagnóstico y manejo de los enfermos de alto riesgo, lo que se ha demostrado en varios estudios en los cuales se encontró un elevado coeficiente de correlación entre estas dos variables, aun en enfermos graves²⁶.

La oxigenación tisular se define como el aporte de oxígeno (DO₂) adecuado a la demanda. La demanda de oxígeno se modifica de acuerdo a los requerimientos metabólicos de cada tejido y a pesar de que no puede ser medida o calculada directamente, se infiere de acuerdo al consumo de oxígeno (VO₂) y al porcentaje de extracción (% Ext O₂). $VO_2 = DO_2 \times \% \text{ Ext } O_2$

El DO₂ representa el flujo total de oxígeno en la sangre arterial y está determinado por el gasto cardíaco y el contenido arterial de oxígeno. En condiciones fisiológicas la demanda de oxígeno es igual al consumo y corresponde a 2.4 ml O₂/kg/min, el aporte de oxígeno generalmente es mayor que el consumo, el cual a su vez se adapta a la demanda tisular.

²⁴ Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31:1066-1071.

²⁵ Vesely TM. Central venous catheter tip position: a continuing controversy. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:527-534.

²⁶ Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:1572-1578.

En el choque circulatorio o en la hipoxemia grave en los cuales existe disminución significativa del DO₂, el VO₂ se mantiene gracias a la compensación determinada por el % Ext O₂, lo que representa una falta de correlación entre el aporte y consumo de oxígeno hasta que se llega al aporte crítico de oxígeno, punto en el cual el consumo se hace del aporte y la extracción de oxígeno no compensa el descenso del DO₂. El aporte crítico de oxígeno calculado es de 4 ml/kg/min.

Los mecanismos adaptativos que determinan la compensación mediada por la extracción de oxígeno son:

1. Redistribución del flujo mediada por actividad simpática (disminución de flujo cutáneo y esplácnico).
2. Reclutamiento capilar. En la práctica clínica la SvO₂ valora la relación DO₂/VO₂. De acuerdo a la ecuación de Fick el VO₂ tisular es

proporcional al gasto cardíaco y de esta manera la CvO₂ representa al contenido venoso total de retorno. Por este motivo el VO₂ se aproxima al gasto cardíaco, lo que se representa en la ecuación: $SaO_2 - VO_2 / (Q \times Hb \times 1.39)$

La SvO₂ disminuye en términos generales en los siguientes escenarios:

1. Hipoxemia.
2. Aumento en el VO₂.
3. Disminución del gasto cardíaco.
4. Disminución de la hemoglobina.

A nivel del aporte crítico de oxígeno, la SvO₂ es de aproximadamente 40%, lo que se denomina SvO₂ crítica, lo cual corresponde a un %ExtO₂ del 60%. Es importante enfatizar que para una disminución específica del CaO₂ la disminución en la SvO₂ será más pronunciada si el gasto cardíaco no puede adaptarse a los requerimientos metabólicos. De esta manera la SvO₂ es un índice que representa la adecuación el flujo tisular global al CaO₂ y al DO₂ en diferentes situaciones²⁷ (Cuadro 1.).

4.1 Valoración del flujo global

El flujo global está determinado por la precarga, la poscarga, la contractilidad y la frecuencia cardíaca. La distribución regional del flujo sanguíneo no es homogénea y es dependiente del tono vascular central y periférico, determinados por la resistencia vascular sistémica. Cuando el flujo disminuye, la presión arterial media se mantiene estable por resistencias vasculares sistémicas, proceso de

²⁷ Pierre Squara. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. Squara Critical Care 2014, 18:579

compensación relacionado a un incremento en el tono simpático y vascular central. Este mecanismo adaptativo se mantiene a expensas de un estado de marcada hipoperfusión tisular manifestado por un aumento en el %ExtO₂ y disminución en la SvO₂. La evidencia científica reciente recomienda el uso de la SvcO₂ como un marcador de flujo global.

4.2 Aplicaciones clínicas de la SvCO₂

La importancia clínica del monitoreo de la SvcO₂ fue inicialmente propuesta en pacientes cardiológicos y se extrapoló posteriormente a otros escenarios. En un pequeño estudio clínico se demostró que el mantener SvcO₂ en rango normal era marcador de buen pronóstico en pacientes con trauma múltiple. Gattinoni y colaboradores no encontraron diferencia en la morbilidad y mortalidad en un gran ensayo multicéntrico de pacientes graves en el que el objetivo era mantener SvO₂ > 70%. Sin embargo, en este estudio el grupo de enfermos fue muy heterogéneo y el objetivo se consiguió únicamente en un tercio de los enfermos, lo que representa la principal debilidad de este ensayo clínico. Polonen y colaboradores desarrollaron un protocolo en pacientes postoperados de revascularización coronaria, cuyo objetivo primario era mantener SvcO₂ > del 70% y lactato menor de 2 mmol/l. En el grupo control no se mantuvo el objetivo terapéutico y presentó una mayor morbimortalidad y estancia hospitalaria²⁸.

Las indicaciones del monitoreo de la SvcO₂ en la práctica clínica son:

1. Choque séptico: En la sepsis la hipoxia y la hipoperfusión tisular son frecuentes y el común denominador de la disfunción orgánica múltiple. Como se comentó previamente, un esquema terapéutico que tiene como objetivo fundamental mantener SvcO₂ > 70% disminuye de manera significativa la morbimortalidad. En el estudio de Varpula en el que se valoró el impacto de diferentes variables hemodinámicas en la mortalidad a 30 días, se demostró que el mantener en las primeras seis horas de su ingreso a la UTI una presión arterial media por arriba de 65 mmHg, SvcO₂ > 70%, lactato < 2 mmol/l, eran los mejores predictores de disminución de la mortalidad²⁹.

2. Cirugía mayor: La terapia dirigida por metas se ha usado en el perioperatorio de enfermos sometidos a cirugía mayor, con reducción significativa en la morbimortalidad. Pearse demostró en dos estudios que se puede aplicar en el postoperatorio de cirugía mayor en la Unidad de Cuidados Intensivos y que impacta en la mortalidad de los enfermos. Se confirma la tendencia positiva del monitoreo con SvcO₂ en el manejo de este subgrupo de enfermos, a diferencia del gasto

²⁸ B. Vallet, M. R. Pinsky, M. Cecconi. Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap"! Intensive Care Med. 2013; 39:1653–1655

²⁹ Alan E. Jones, Nathan I. Shapiro, et al. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy. JAMA, February 24, 2010—Vol 303, No. 8

cardíaco y del DO₂ que no tuvieron correlación con la evolución de los enfermos. La SvcO₂ es factor de riesgo independiente de complicaciones.

3. Trauma grave y choque hemorrágico: El manejo inicial de los enfermos con trauma grave y hemorragia es la reanimación y en caso necesario la intervención quirúrgica temprana. Si las metas de manejo se basan en la presión arterial, frecuencia cardíaca y presión venosa central, el 50% de los enfermos reanimados bajo estos criterios estarán hipoperfundidos y con SvcO₂ por debajo de 70%. Aunque al momento no existe estudio que haya validado a la SvcO₂ para guiar el manejo hemodinámico en pacientes politraumatizados existe evidencia científica de que este parámetro llena todas las expectativas para orientar el manejo. En los pacientes con trauma SvcO₂ por debajo del 65% es predictor de transfusión de paquete eritrocitario.

4. Insuficiencia cardíaca: En insuficiencia cardíaca la SvcO₂ correlaciona con el estado hemodinámico, es predictora de evolución y sirve para guiar el manejo. En pacientes con infarto agudo de miocardio SvcO₂ por debajo del 60% correlaciona con choque cardiogénico. En paro cardíaco y durante reanimación cardiopulmonar la SvcO₂ es útil para validar la efectividad de las maniobras de reanimación. Durante el paro cardíaco el flujo sanguíneo se interrumpe y la sangre venosa central se desatura masivamente, llegando a presentar valores menores de 20%, la maniobra de compresión torácica efectiva se traduce en saturaciones que rebasan el 40%, cuando se restaura la circulación espontánea la saturación se normaliza. En el período post-paro cardiorrespiratorio SvcO₂ por arriba del 80% es predictor de fase hipermetabólica y mal pronóstico.

5.0 DELTA DE CO₂

El delta de Co₂ en la diferencia entre la PCO₂ arterial (PaCO₂) y venosa mixta (PvCO₂).

El CO₂ es transportado por la sangre en tres formas: disuelta; con bicarbonato y combinado con proteínas o con componentes carbamino. El CO₂ es 20 veces más soluble que el O₂, la probabilidad de que se difunda de tejidos isquémicos y en el efluente venoso es grande, por lo que es un marcador muy sensible de la hipoperfusión. Así, en situaciones donde existe una barrera de difusión de O₂ (resultante de capilares no funcionales y obliterados), "enmascarando" la mala extracción de O₂ (O₂ER) y el aumento de deuda de O₂ tisular, el CO₂ aún se difunde al efluente venoso, "desenmascarando" el bajo estado de perfusión para el clínico cuando se evalúa la diferencia de CO₂ venoso-arterial³⁰.

El método de Fick aplicado al CO₂ indicó que la excreción de CO₂ equivale a la producción de gasto cardiaco por la diferencia entre CCO₂ en la sangre venosa

³⁰ Valle'e F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, Samii K, Fourcade O, Genestal M. Central venous-toarterial carbon dioxide difference: ¿an additional target for goal-directed therapy in septic shock? Intensive Care Med. 2008; 34:2218–2225

mixta (CcO₂) y la sangre arterial (CaCO₂). La relación normal entre la presión de CO₂ y el contenido es casi lineal sobre el rango fisiológico de los contenidos de CO₂ y puede ser tomado como medida de CCO₂. Así, sustituyendo PCO₂ por CCO₂ y considerando el delta de CO₂= k x (CcO₂-CaO₂), una modificación de la fórmula de Fick, resulta: VCO₂= gasto cardiaco x k x Delta de CO₂, así: $\Delta\text{CO}_2 = k \times \text{VCO}_2 / \text{gasto cardiaco}$, donde k se asume que es una constante. Entonces DPCO₂ estaría relacionado directamente con la producción e inversamente con el gasto cardiaco. Dado que la sangre venosa central está disponible en un catéter venoso central, mientras que la sangre venosa mixta requiere un catéter en la arteria pulmonar, el Delta de CO₂, como herramienta de monitoreo clínico fácilmente disponible, es atractiva.

En el ingreso en la UCI, 24 pacientes en el estudio van Beest et al. tenía un intervalo de pCO₂ superior a 0,8 kPa (o 6 mmHg). Presentaron persistencia de un ΔCO_2 tan grande después de 24 h de tratamiento y esto fue predictivo de mayor mortalidad. Estos datos están en línea con los resultados de Valle'e et al. quien probó prospectivamente esta hipótesis en 56 pacientes con choque séptico con reanimación para superar un ScvO₂ superior al 70% (De acuerdo con los resultados del estudio de Rivers). Ellos encontraron que los pacientes que todavía tenían alteración de la perfusión tisular (evaluado por niveles de lactato en suero mayores a 2 mmol L⁻¹) a pesar de una SvcO₂ normal mostraban un ΔCO_2 mayor que 6 mmHg. Cuando evaluaron la diferencia de CO₂ venoso-arterial, evidenciaron que los pacientes con los valores altos de ΔCO_2 tuvieron un menor aclaramiento de lactato y valores de IC, y presentaron insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis en comparación con los pacientes con bajo ΔCO_2 .

Por lo tanto, el ΔCO_2 representa una herramienta complementaria útil para identificar pacientes que permanecen inadecuadamente reanimados cuando el se ha alcanzado el 70% del valor umbral de SvcO₂. La limitación obvia de ScvO₂ es, por lo tanto, que los valores normales o altos no pueden discriminar si la entrega es adecuada o excesiva a la demanda. Perfiles altos de alta SvcO₂ han demostrado que están relacionados con altas concentraciones de lactato y bajas tasas de supervivencia³¹.

Aunque SvcO₂ no puede faltar oxígeno global, los trastornos de la entrega (DO₂), puede permanecer "ciego" a los trastornos de la perfusión, que abundan en la sepsis debido a microcalculación deteriorada. En condiciones donde la captación de O₂ (VO₂) no satisface la demanda de O₂, la disoxia tisular ocurre, dando lugar a insuficiencia orgánica y muerte. El punto crucial es que estos tejidos, pueden mejorar la hemodinamia con tratamiento convencional (inotrópicos y cristaloides). El efecto resultante sobre la brecha de pCO₂, depende del estado de perfusión o producción anaeróbica de CO₂.

³¹ Puskarič MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, Jones AE, Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET) Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. Acad Emerg Med. 2012; 19:252-258

Fue probado por Vallet et al.³² En un modelo experimental de un miembro aislado en el que se observa hipoxia isquémica (IH), se comparó con hipoxia (HH), demostrando que cuando el DO₂ se redujo más allá del umbral crítico (disoxia) se asoció a aumento del ΔCO_2 , a la inversa en HH, el ΔCO_2 no aumentó a pesar de un marcado VO₂ y reducción de VCO₂, evidenciando la brecha como un marcador adecuado de flujo sanguíneo venoso para eliminar el CO₂, produciendo un marcador de hipoxia tisular o disoxia.

En un estudio realizado en el H. G. La villa que incluyó 42 pacientes, todos los que fallecieron presentaban ΔCO_2 mayor de 6mmHg, al ingreso, 6 y 12 horas, concluyendo que el reanimar solo por SvcCO₂ y lactato, como lo comentan las guías de sobrevivir a la sepsis, no es suficiente, proponiendo agregar el ΔCO_2 a estos parámetros para reanimar al paciente³³.

Por lo tanto, determinar el ΔCO_2 durante la reanimación en pacientes críticamente enfermos, es útil para decidir cuándo detener la reanimación a pesar de la evidencia de isquemia y una SvcO₂ mayor del 70%.

Todas las formas de estrés circulatorio son potencialmente asociadas con hiperlactatemia, pero la hiperlactatemia no es un factor discriminatorio en la definición de la causa de estrés por sepsis. Un objetivo de una brecha inferior a 6 podría ser útil como herramienta complementaria para evaluar la demanda metabólica global. En este sentido puede ayudar para valorar el uso de inotrópicos con el fin de adaptar DO₂ a VCO₂, o para elegir entre corrección de hemoglobina o administración de cristaloides/ inotrópicos³⁴.

³² Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venous-arterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000; 89:1317-1321

³³ Ocelotl P, Valle R, De Jesús B, Cortés M, Herrera M, Mendoza R. Delta de CO₂ como factor de riesgo de muerte en choque séptico. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.* Vol. XXX, Núm. 1 / Ene.-Mar. 2016; pp 30-42

³⁴ Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap"! *Intensive Care Med.* 2013;39:1653-1655.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) debido a múltiples factores, entre los que destacan el envejecimiento poblacional, el mayor número de procedimientos quirúrgicos e invasivos practicados cotidianamente y todas las afecciones asociadas con inmunodepresión, como la quimioterapia, la radioterapia y las enfermedades y situaciones que intrínsecamente se vinculan con la disfunción del sistema inmunitario.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con sepsis mueren, es una causa frecuente de muerte tanto en países de altos ingresos como en los de medianos y bajos ingresos. Cada año de 20 a 30 millones de personas a nivel global enferman de sepsis³⁵.

Al ser una patología de problema mundial, se realizan constantemente actualizaciones en las guías para tener un criterio más acertado del diagnóstico; recientemente en 2016 se lanzó la nueva definición de sepsis y choque séptico para incluir certeramente a los pacientes y otorgar un mejor tratamiento.

La tercera definición de sepsis comenta que se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas se asocian con mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes con choque séptico necesitan vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato mayores de 2 mmol/l (>18mg/dl) en ausencia de hipovolemia³⁶.

Para realizar el diagnóstico de choque séptico, la definición incluye el uso de vasopresor o lactato mayor de 2mmol/l, ya que son parámetros de hipoperfusión tisular, el cual, es la base de la fisiopatología y hacia donde va dirigido principalmente nuestro tratamiento. Así mismo, en la tercera definición de Sepsis citan: *Sugerimos realizar la reanimación de manera de normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como un marcador de hipoperfusión tisular.* Esto, como meta de tratamiento. Sin embargo, múltiples estudios dictaminan que la hipoperfusión no es la única causa de hiperlactatemia, por ejemplo, el uso de norepinefrina (parte del diagnóstico de choque séptico y eje central del tratamiento) puede elevar los niveles de lactato, así como la respuesta metabólica al trauma, siendo el lactato parte del metabolismo normal previo al ciclo de Krebs, los cristaloides (parte central del tratamiento del choque séptico) como la solución Ringer Lactato elevan los niveles cuando se utiliza a 180ml/hora.

El aclaramiento es la eliminación de una sustancia de la sangre expresado como un volumen (mililitros) en tiempo (minutos/horas). Sin embargo, los cambios en los

³⁵ Esper R, Peña C, Sosa J. Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. Academia Nacional de Medicina 2015.

³⁶ [Mervyn Singer](#), MD, FRCP, [Clifford S. Deutschman](#), MD, MS, [Christopher Warren Seymour](#), MD, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; Feb 23; 315(8): 801–810.

niveles de lactato son la suma de producción y eliminación de la sangre por excreción (Por ejemplo, orina, sudor) y su metabolismo (por ejemplo, captación por las células como fuente directa de energía, conversión a glucosa por el hígado, etc).³⁷

Hablar de aclaramiento de lactato, cuando en realidad se quiere describir una disminución en el nivel de sangre, es incorrecto y engañoso, ya que un término es aclaramiento y otra diferente disminución en la producción.

Como los niveles aumentados se asocian generalmente con disfunción hemodinámica, a menudo se ve una disminución en los niveles de lactato como asociación a mejoría del estado circulatorio y disminución en la producción. Sin embargo, existen otras causas que disminuyen el aclaramiento o aumentan la producción y esto no significa que se encuentre o no se encuentre mejoría en el paciente con choque séptico. Por ejemplo: el lactato es sustrato fisiológico en el metabolismo de la glucosa; el aumento del metabolismo de la glucosa puede elevar los niveles de lactato como por ejemplo el uso de aminos, la alcalosis, hemofiltración continua, producción de lactato pulmonar. Además, el uso de fármacos como metformina, medicamentos para el VIH, o intoxicaciones por metanol, etilenglicol y esteroides aumentan los niveles de lactato. Pacientes con enfermedad hepática presentan disminución en el aclaramiento, la administración de cristaloides (Ringer Lactato) puede aumentar los niveles.

El problema se encuentra cuando hay hiperlactatemia persistente e igualmente determinar la causa de ésta, ya que es un marcador de severidad, además, el tratamiento del choque séptico va encaminado a disminuir la hipoperfusión con la optimización de flujo sanguíneo (cristaloides, transfusión de concentrados eritrocitarios, uso de aminos, vitamina C, tiamina, esteroides) y este mismo tratamiento puede aumentar los niveles de lactato o disminuir el aclaramiento y por lo tanto mal encaminar el tratamiento o confundir al médico como pobre mejoría del paciente.

Por lo que se pretende analizar de forma retrospectiva y prospectiva el lactato asociados a otros parámetros de hipoperfusión como el Delta de CO₂ y la saturación venosa central, para identificar a los pacientes con hipoperfusión real y los pacientes con otras trampas del aclaramiento de lactato, y por lo tanto, definir adecuados objetivos, sin intentar reducir el lactato por aumentar “su eliminación”.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta:

¿La hipoperfusión es la única causa de hiperlactatemia en los pacientes con choque séptico?

³⁷ Glenn Hernandez, Rinaldo Bellomo and Jan Bakker. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis Intensive Care Med 2018

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento se han realizado tres definiciones a nivel mundial de choque séptico, la actual en 2016 para determinar criterios específicos para diagnosticar el choque séptico de los cuales se incluye el estado de hipoperfusión caracterizado por hiperlactatemia o uso de vasopresor, sin embargo, la hiperlactatemia se puede encontrar por distintas etiologías y no se toman en cuenta otras variables de hipoperfusión, por lo tanto son escasos los artículos y estudios que contradicen esta definición.

La urgencia de datos va de acuerdo a lo propuesto en el cronograma de actividades para recabar la muestra.

No conlleva implicaciones bioéticas ya que la obtención de gasometrías no implica faltas a la moral del paciente, ni a su intimidad, es sencilla la técnica y de rutina en una unidad de cuidados intensivos.

El asentimiento político de esta investigación se encuentra con cierto interés por el tema de parte de las autoridades y con gran interés por los dirigentes del tema.

Es viable realizar esta investigación ya que se utiliza únicamente gasometrías arterial y venosa, herramientas fáciles de obtener ya que contamos con ellas en este hospital y la mayoría de hospitales, el tiempo es suficiente para recabar la muestra ya que es uno de los principales diagnósticos en terapia intensiva. Por lo tanto, la magnitud de la muestra se espera sea aceptable.

La trascendencia y relevancia del estudio es amplia, ya que se pretende encontrar otras causas de hiperlactatemia e ir en contra de lo establecido en la literatura a nivel mundial.

La vulnerabilidad es baja ya que existen procedimientos específicos que inciden en el problema, los recursos usados son fáciles de conseguir, sin embargo, existe literatura a nivel mundial que propone la hiperlactatemia como marcador de hipoperfusión.

Tiene pertinencia importante ya que guarda relación directa con una de las patologías más importantes y de mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial.

Es factible la aplicabilidad de este estudio posteriormente por la importancia del tema y la facilidad de replicarlo.

OBJETIVOS

1. Objetivo General

1.1 Demostrar que existen otras causas de hiperlactatemia, además de hipoperfusión, en pacientes con choque séptico

2. Objetivos Específicos

2.1 Establecer el Delta de CO₂ y SvCO₂ en los pacientes con hiperlactatemia al ingreso, 24 y 48 horas en pacientes con choque séptico

2.2 Conocer otras causas que produzcan hiperlactatemia

2.3 Determinar si el uso de vasopresores coadyuva la producción de lactato

2.4 Conocer si la hiperglucemia persistente favorece la producción de lactato

2.5 Describir la disminución del aclaramiento de lactato en los pacientes hepatópatas con choque séptico

2.6 Describir si el uso de esteroides influye como factores para incrementar la producción de lactato

2.7 Conocer el tipo de comorbilidad asociada a pacientes con hiperlactatemia y choque séptico

2.8 Realizar un algoritmo de análisis de la hiperlactatemia en correlación del Delta de CO₂ y SvCO₂ y sus posibles causas.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

1. **Área de investigación:** Clínica
2. **Diseño del Estudio:** Descriptivo, longitudinal, ambispectivo
3. **Definición del Universo:** Infinito
4. **Definición de unidades de Investigación**

Expedientes y pacientes con diagnóstico de choque séptico que comprendan de marzo del 2018 a abril del 2019 en el Hospital General la Villa

4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de choque séptico de cualquier etiología.
- Cualquier Género
- Gasometrías venosas recolectadas de catéter venoso central
- Pacientes con hiperlactatemia

4.2 Criterios de no inclusión

- Pacientes con hemoglobina menor de 6.9mg/dl
- Pacientes con choque séptico sin hiperlactatemia

4.3 Criterios de interrupción

- No aplica

4.4 Criterios de interrupción

- Muerte antes de las 48 horas
- Egreso voluntario y traslado a otra unidad

5. Diseño de la muestra

5.1 Tamaño de la muestra: Censo

6. Operacionalización de las variables

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Lactato	Independiente	Lactato que aparece en la sangre como resultado del metabolismo anaerobio cuando el oxígeno cedido a los tejidos es insuficiente para responder a los requerimientos metabólicos normales.	Continua Dependiente	Hiperlactatemia > 2.1mmol
Choque séptico	Independiente	Subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad con hipotensión resistente que exige vasopresores o con lactato de 2 mmol/l	Cualitativa	Uso de vasopresor Norepinefrina en mcg/kg/min
SvCO2	Dependiente	Parámetro para evaluar el metabolismo del oxígeno y la perfusión tisular en condiciones patológicas, muestra de sangre tomado de catéter venoso central.	Cuantitativa	1. Disminuida <64mmHg 2. Normal >65mmHg
Delta de CO2	Dependiente	La diferencia de CO2 venoso (tomado de catéter venoso central) y arterial	Cuantitativa	1. Normal <6mmHg 2. Patológico >6mmHg
Norepinefrina	Dependiente	Fármaco que causa un aumento en la presión arterial	Cuantitativa	1. Sin Vasopresor 2. Con vasopresor >0.01mcg/kg/min
Esteroides	Dependiente	Fármacos antiinflamatorios esteroideos: Hidrocortisona, metilprednisolona.	Cualitativa	1. Con Esteroide 2. Sin Esteroide
Ringer lactato	Dependiente	Solución para perfusión que pertenece al grupo terapéutico denominado Soluciones intravenosas que afectan el balance electrolítico- Electrolitos.	Cualitativa	1. Uso de Solución RL con balance positivo >160ml/hra 2. Otra solución cristaloides o balance negativo
Hepatopatía	Dependiente	Enfermedad hepática en la que los depósitos de grasa en los hepatocitos superan el 5%	Cualitativa	1. Normal 2. Elevación de AST, ALT, BT
Hiperglucemia	Dependiente	Aumento anormal de la cantidad de glucosa que hay en la sangre.	Cuantitativa	1. Glucosa normal <149mg/dl 2. Hiperglucemia <150mg/dl
Edad	Control	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	Cualitativa Nominal	Edad cumplida
Género	Control	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa Nominal	1. Hombre 2. Mujer

7. Estrategias de Recolección de datos: Se utilizó una hoja de recolección de datos

7.1 Proceso estadístico y análisis: Se utilizó programa de Exel y SPSS versión 24 en español

7.2 Plan de Tabulación: Se utilizó programa de Excel y SPSS versión 24 en español

7.3 Estadística Descriptiva: Medidas de tendencia central media, mediana y moda, así como porcentajes.

7.4 Estadística analítica: -Se utilizó análisis de la Varianza.

Un análisis de la varianza permite determinar si diferentes tratamientos muestran diferencias significativas o por el contrario puede suponerse que sus medias poblacionales no difieren.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Esta investigación no presenta conflictos éticos o de bioseguridad a los pacientes.

1. Medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio

- Lavado de manos del personal
- Antisepsia de piel con torunda
- Antisepsia de catéter venoso central con clorhexidina.

2. Medidas de bioseguridad para los investigadores o personal participante

- Lavado de manos
- Cubre bocas
- Guantes
- Gorro

ASPECTOS LOGÍSTICOS

1. Cronograma de actividades

2. Recursos humanos: Investigadora Karen Elena Ortega Verdugo

3. Recursos materiales

- Gasómetro de la unidad
- Solución salina 0.9% 1000cc
- Jeringas de 1ml
- Jeringas de 10ml
- Heparina
- Torunda de alcohol
- Clorhexidina
- Gorro
- Bata
- Guantes
- Expedientes
- Hojas

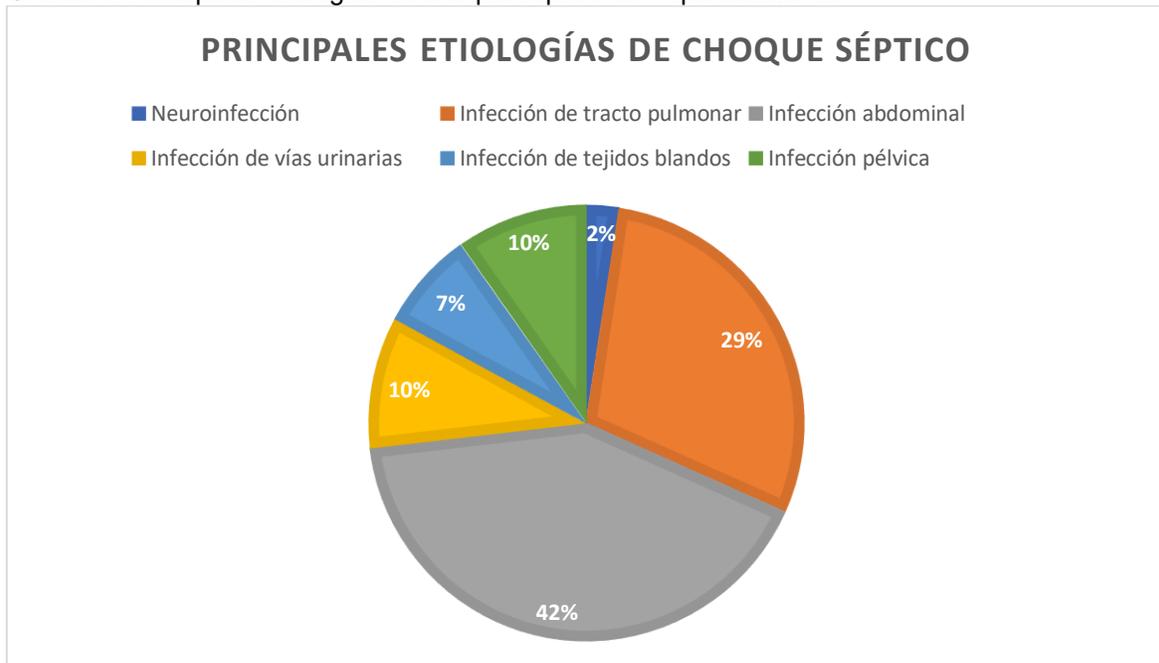
4. Recursos Físicos: Terapia Intensiva y Archivo Clínico del Hospital General La Villa

5. Financiamiento: Autofinanciado

RESULTADOS

Se analizaron 83 expedientes con diagnóstico de choque séptico por cualquier etiología, de los cuales cumplieron con criterios de inclusión 41 expedientes. Dentro de las variables de control se analizó género y la edad, siendo 21 hombres y 20 mujeres, con una moda de 45 años de edad, y una media de 48, en un rango de 17 a 93 años. Dentro de las principales etiologías fue sepsis abdominal con un 42% y de estos el 70% posquirúrgicos, neumonía con un 29%, seguidos con un 10% infección de tracto urinario y 10% de etiología pélvica (Gráfica 1).

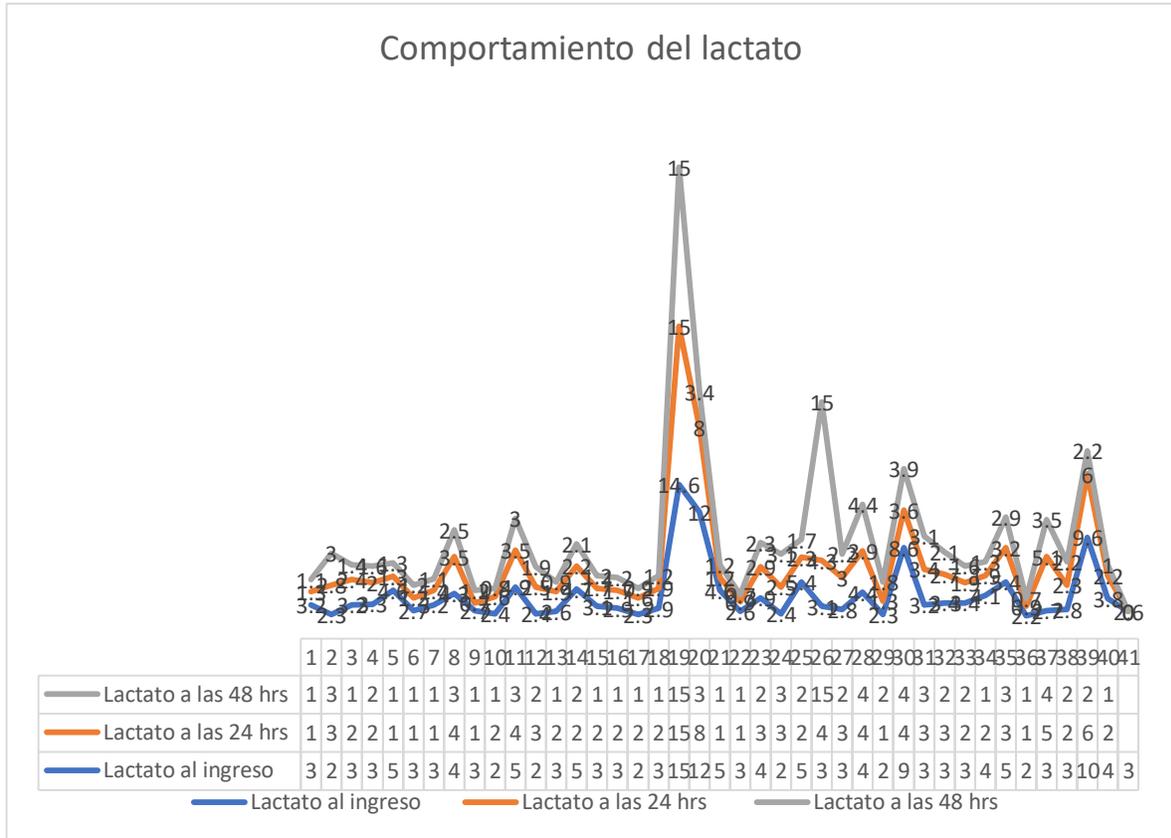
Gráfica 1. Principales etiologías de choque séptico con hiperlactatemia



Se registraron la hiperlactatemia al ingreso a terapia intensiva, a las 24 y 48 horas, así como la saturación venosa central, el delta de CO₂ como biomarcadores de hipoperfusión, las variables independientes como posible causa de hiperlactatemia; esteroide, uso de vasopresor tipo norepinefrina, tipo de cristaloides y balance del mismo, glucosa sérica, lesión renal, elevación de AST, ALT y BT, cada una de estas en los tres tiempos correspondientes.

Dentro del análisis de las variables de hipoperfusión con el lactato se encontró comportamiento variable desde el ingreso hasta las 48 horas (Gráfico 1)

Gráfica 2. Comportamiento de lactato al ingreso a UCIA, 24 y 48 horas



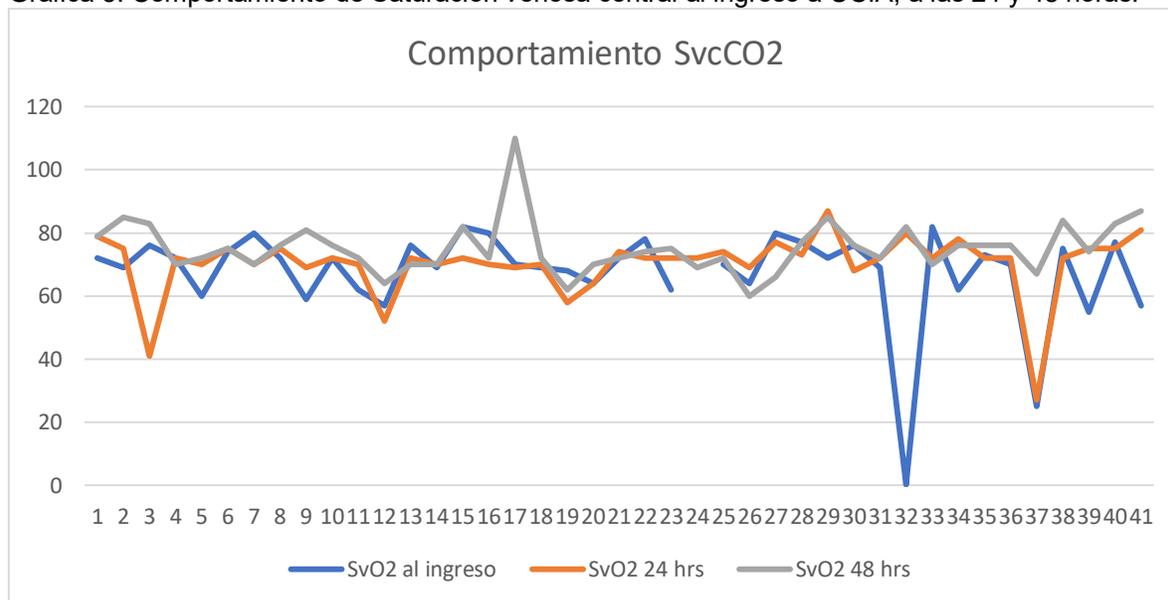
Al ingreso con una media de 4 mmol, a las 24 horas con media de 2.7mmol y a las 48 horas con media de 2.54 mmol. Se realizó prueba T de Student para determinar significancia estadística entre la variación de los resultados; en el lactato de ingreso y el lactato a las 24 horas se encontró correlación de 0.846 presentando muy buena correlación con significancia estadística importante de 0.000. En el lactato inicial y a las 48 horas presentó correlación de 0.502 con moderada correlación con importante significancia estadística de 0.001(Tabla 1).

Tabla 1. Prueba T de Student en lactato al ingreso y 24 horas, ingreso y 48 horas.

Variable	Correlación	Significancia
Lactato inicial con lactato a las 24 horas	0.502	0.001
Lactato inicial con lactato a las 48 horas	0.846	0.001

La saturación venosa central al ingreso, 24 y 48 horas se mantuvo estable, dentro de rangos normales, con 9 pacientes con SvcO2 menor de 65% al ingreso y posteriormente manteniéndose dentro de rangos normales.

Gráfica 3. Comportamiento de Saturación venosa central al ingreso a UCIA, a las 24 y 48 horas.



Se analizó con prueba T de Student la correlación de la saturación venosa central al ingreso y a las 24 horas, al ingreso y 48 horas, sin encontrar adecuada correlación o significancia estadística.

Tabla 2. Correlación con T de Student de Saturación venosa central al ingreso a UCIA, 24 horas y 48 horas.

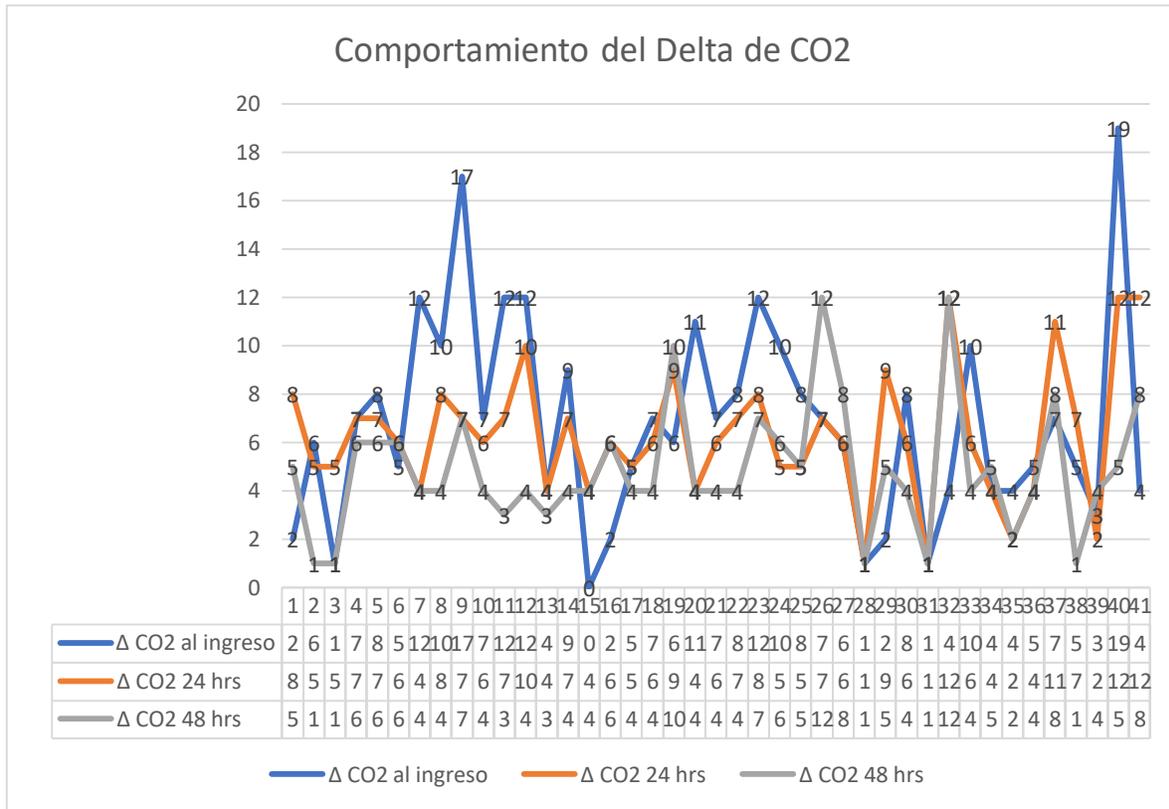
Variable	Correlación	Significancia
SvcCO2 inicial con SvcCO2 a las 24 horas	0.174	0.276
SvcCO2 inicial con SvcCO2 a las 48 horas	0.076	0.639

El comportamiento del delta de CO2 al ingreso, 24 horas y 48 horas se muestra en la gráfica 4. Con una media de 6.4 al ingreso, 6.2 a las 24 horas y 4.8 a las 48 horas. Mientras que en el análisis de correlación con prueba T de Student no mostró suficiente evidencia de correlación ni significancia estadística entre su comportamiento (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación con T de Student del Delta de CO2 al ingreso a UCIA, 24 horas y 48 horas

Variable	Correlación	Significancia
Delta CO2 inicial con Delta CO2 a las 24 horas	0.154	0.335
Delta CO2 inicial con Delta CO2 a las 48 horas	0.370	0.017

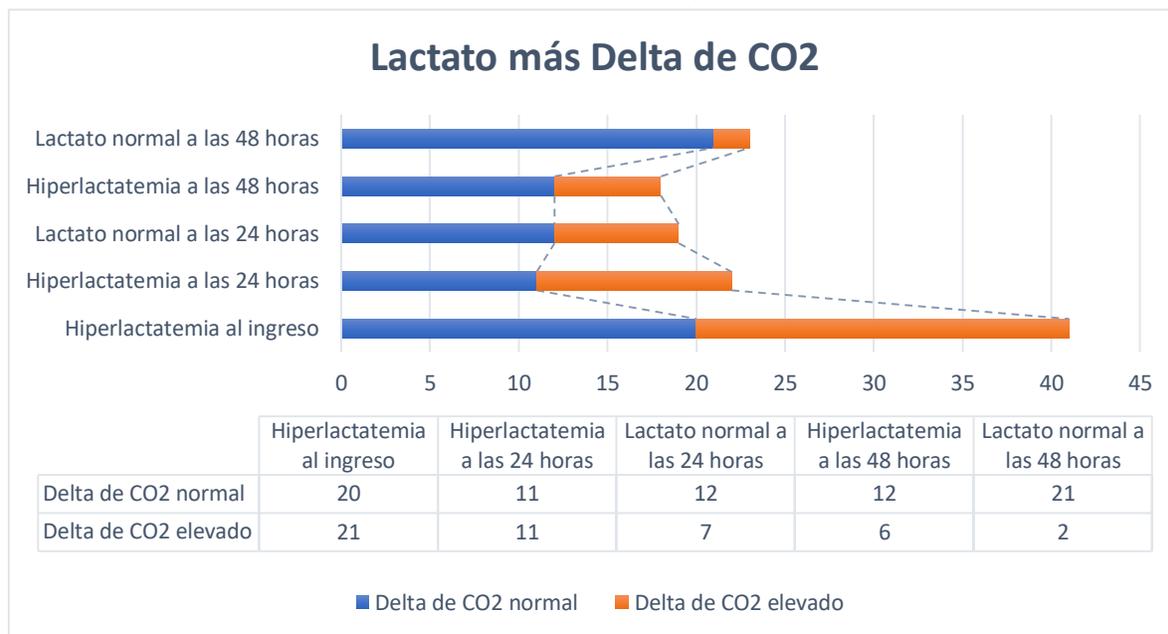
Gráfica 4. Comportamiento del Delta de CO2 al ingreso, a las 24 y a las 48 horas.



Dentro del análisis descriptivo entre la relación de lactato más delta de CO2 al ingreso, 20 pacientes presentaron hiperlactatemia con delta de CO2 normal y 21 pacientes con elevación del Delta de CO2. Posteriormente a las 24 horas presentaron reducción del lactato a cifras normales 19 pacientes, de los cuales 12 presentaron un Delta de CO2 normal y 7 Elevación del Delta de CO2. Persistieron con hiperlactatemia 22 pacientes de los cuales el 50% con delta de CO2 elevado. Por lo que el 26% de los pacientes presentaron datos netos de hipoperfusión. Y el 26% con hiperlactatemia sin delta de CO2 elevado.

A las 48 horas persistieron con hiperlactatemia 18 pacientes, 23 pacientes con lactato normal, de los cuales se redujo la hiperlactatemia con Delta de CO2 elevado, un 14% que persistieron con datos bioquímicos de hipoperfusión y 12 pacientes con hiperlactatemia con Delta de CO2 normal en un 29%.

Gráfica 5. Análisis descriptivo de la relación entre Lactato y Delta de CO2



Para el análisis estadístico analítico de estas dos variables se utilizó análisis de varianza (ANOVA) entre estos dos factores, y Saturación venosa central, sin arrojar correlación significativa entre las variables de hipoperfusión, únicamente presentando homogeneidad entre el lactato principalmente a las 48 horas como se muestra en la Tabla 3, así como en la gráfica 6, 7 y 8 donde se observa que lactato se mantiene lineal y es inversamente proporcional a Delta de CO2.

Tabla 3. Análisis de Varianza con variables de hipoperfusión al ingreso, 24 horas y 48 horas

		Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig
Lactato al ingreso grupos	Inter	53.760	31	7.170	1.200	.408
	Intra	276.044	9	5.973		
	Total		40			
SvcO2 al ingreso grupos	Inter grupos	10725.463	31	345.983	1.382	.316
	Intra	2252.333	9	250.259		
	Total	12977.796	40			
Δ CO2 al ingreso grupos	Inter grupos	557.191	31	17.974	1.094	.474
	Intra	147.833	9	16.426		
	Total	705.024	40			
Lactato 24 horas grupos	Inter	213.085	31	6.874	2.641	.063
	Intra	23.425	9	2.603		
	Total	236.510	40			
SvcO2 24 horas grupos	Inter	2112.691	31	68.151	.306	.993
	Intra	2004.33	9	222.704		
	Total	4117.024	40			
Δ CO2 24 horas grupos	Inter	212.488	31	6.854	.752	.738
	Intra	7.610	9	9.111		
	Total	361.021	40			
Lactato 48 horas grupos	Inter	353.411	31	11.400	13.483	.000
	Intra	7.610	9	156.037		
	Total	361.021	40			
SvCO2 48 horas grupos	Inter	1442.691	31	46.538	.298	.994
	Intra	1404.333	9	156.037		
	Total	2847.024	40			
Δ CO2 24 horas grupos	Inter	261.390	31	8.482	5.837	0.004
	Intra		9			
	Total		40			

Gráfica 6. Análisis de Varianza entre Lactato y Delta de CO2 iniciales donde se observa que son inversamente proporcionales

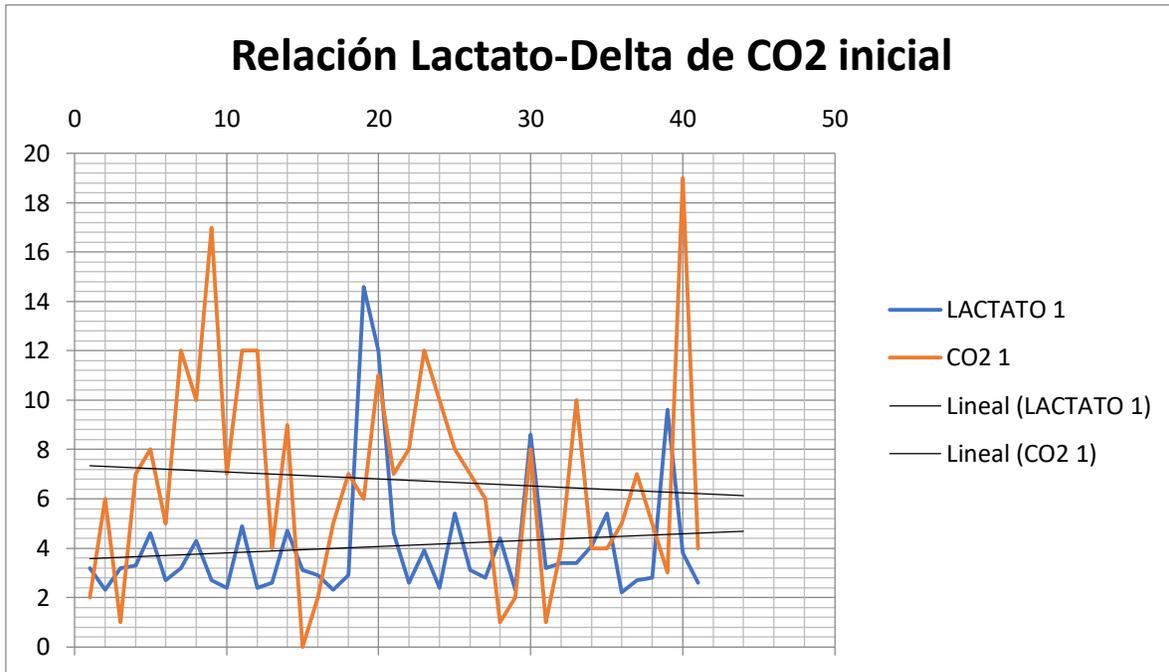


Gráfico 7. Análisis de Varianza entre Lactato y Delta de CO2 a las 24 horas donde se observa lactato de mantiene lineal y el Delta de CO2 se vuelve inversamente proporcional

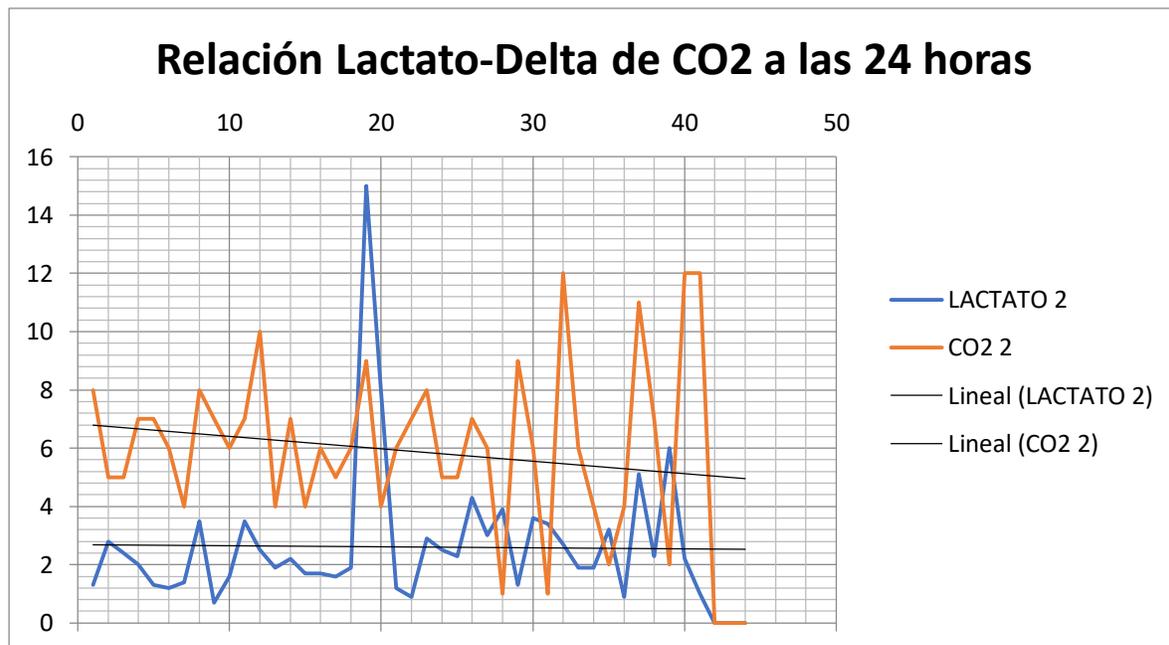
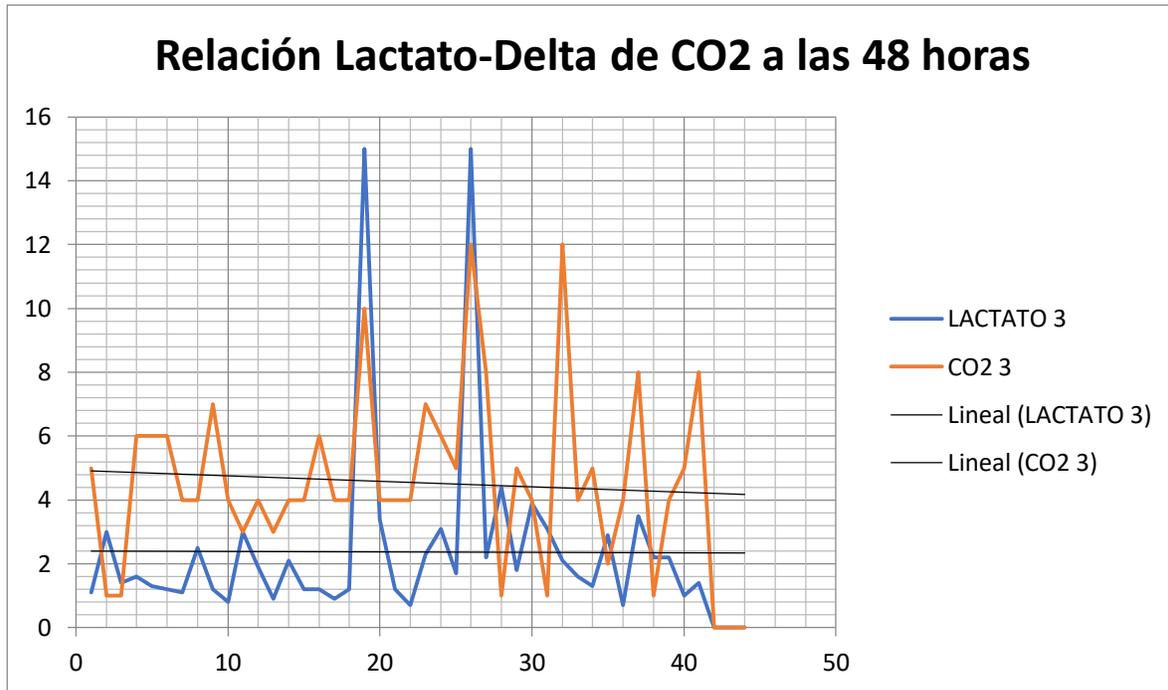
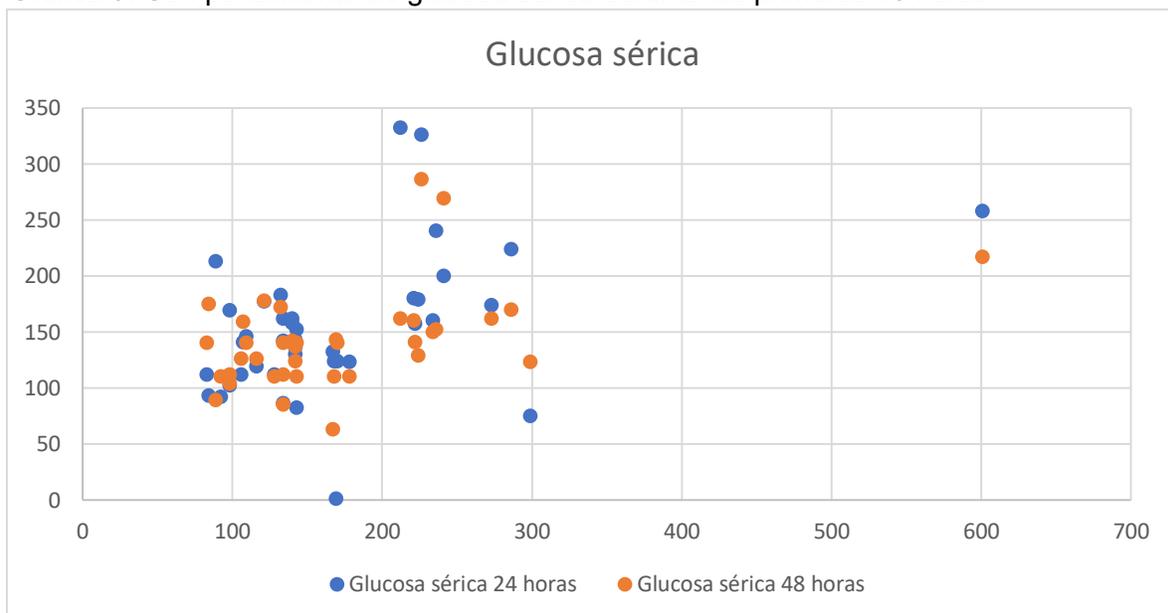


Gráfico 8. Análisis de Varianza entre Lactato y Delta de CO2 a las 48 horas donde se observa lactato de mantiene lineal y el Delta de CO2 con tendencia lineal.



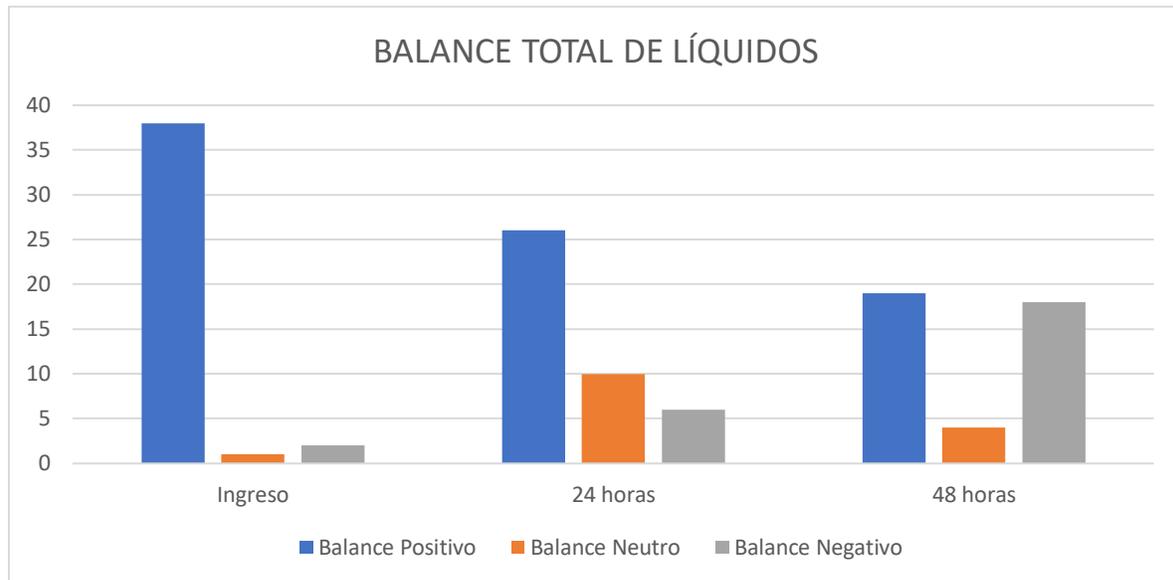
Dentro del análisis de las posibles causas de hiperlactatemia se analiza la presencia de hiperglucemia encontrando disminución desde el ingreso hasta las 48 horas, manteniéndose en cifras aceptables para paciente crítico (Gráfica 9).

Gráfica 9. Comportamiento de glucosa sérica durante las primeras 48 horas



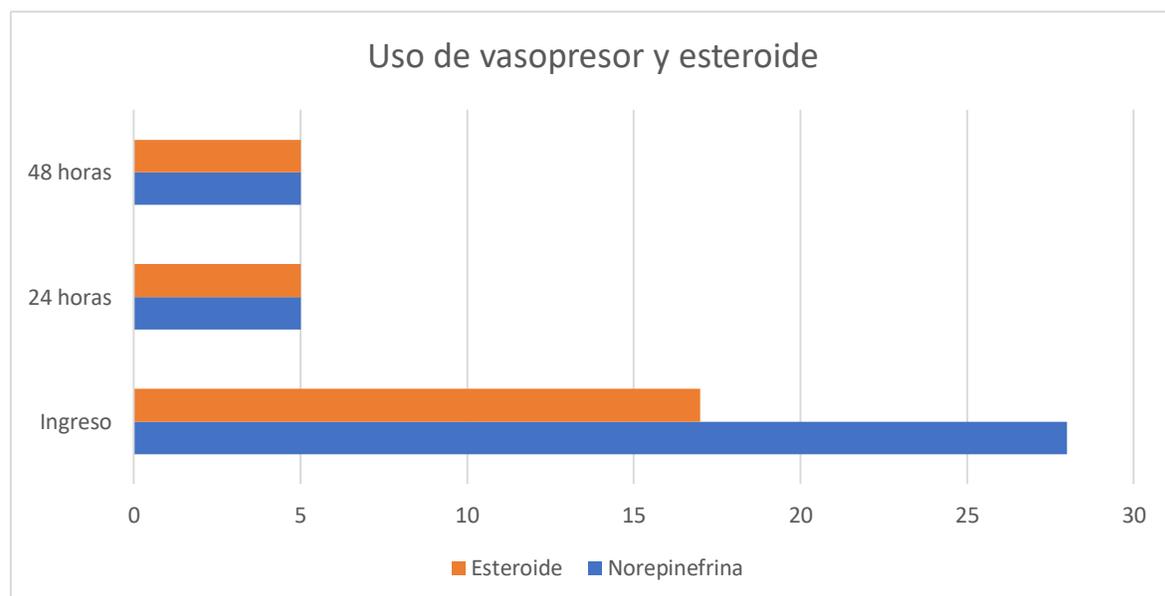
Dentro del balance de líquidos, inicialmente predominaba el balance positivo, que posteriormente se fue negativizando, la solución utilizada en todos los pacientes fue Ringer Lactato (Gráfica 10).

Gráfica 10. Tendencia de balance de líquidos desde el ingreso a las 48 horas



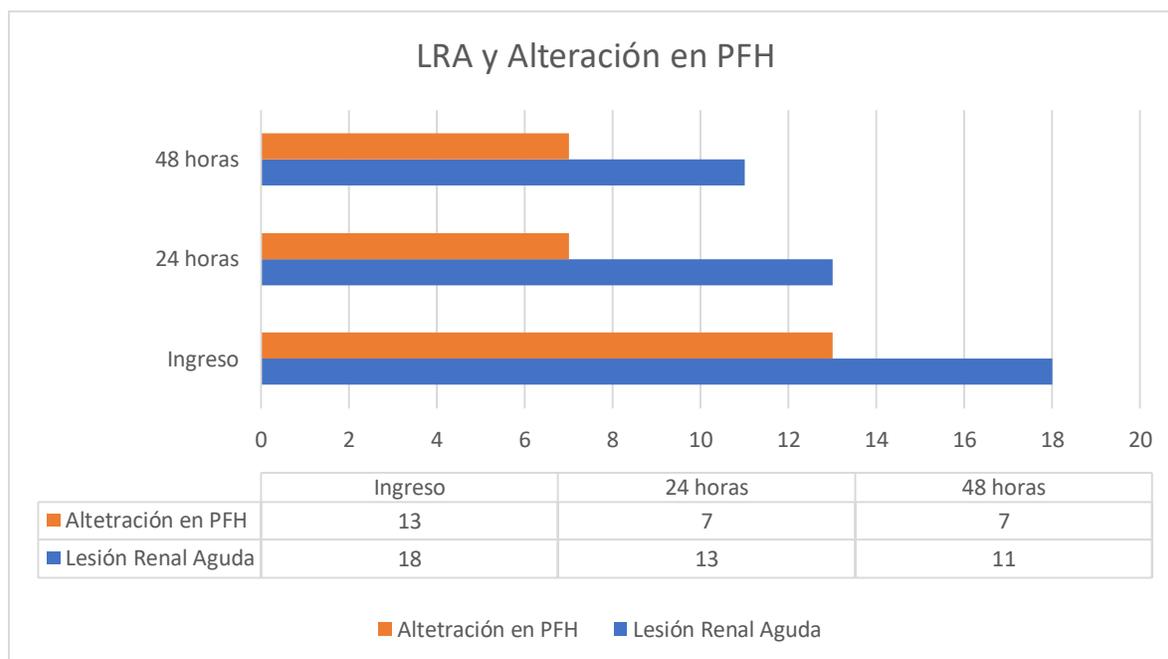
El apoyo vasopresor se inició en 28 pacientes, esto es, el 68% de la población ingresada, de los cuales a 17 se agregó hidrocortisona para favorecer las cifras tensionales, posteriormente a las 24 y 48 horas persistieron con ambos apoyos 5 pacientes.

Gráfica 11. Apoyo de vasopresor y esteroide tipo hidrocortisona



Se encontró datos de Lesión renal aguda al ingreso, así como alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, las cuales conforme se dio reanimación tendieron a la mejoría.

Gráfica 11. Relación de Lesión renal aguda y alteración en pruebas de funcionamiento hepático



Se analizó con Prueba T de student el uso de esteroide en la medición de los tres tiempos en correlación con lactato, Saturación venosa central y delta de CO2 al ingreso, a las 24 horas y 48 horas con muy buena correlación entre el esteroide y lactato.

Tabla 4. Prueba T de Student para variables de hipoperfusión más Esteroide al ingreso, 24 y 48 horas

	Esteroides	Media	Desviación tip.	Sig (bilateral)
Lactato Inicial	Si 17	4.9	3.3138	.089
	No 24	3.5	1.8689	.125
Lactato 24 horas	Si 5	5.08	5.56095	.023
	No 36	2.48	1.52106	.360
Lactato 48 horas	Si 5	7.28	7.08	.001
	No 36	1.88	.96545	.164
SvCO2 Inicial	Si 17	69.88	7.5818	.232
	No 24	62.99	22.4444	.173
SvCO 24 horas	Si 5	66.800	11.7345	.428
	No 36	70.694	9.9994	.512
SvCO 48 horas	Si 5	8.2000	2.8635	.021
	No 36	4.4167	2.25990	.049
Δ CO2 inicial	Si 17	8.0	4.8085	.119

	No	24	5.9	3.5620	.141
Δ CO2 24 horas	Si	5	7.80	11.7345	.188
	No	34	6.083	9.9999	.105
Δ CO2 48 horas	Si	5	8.200	2.86356	.002
	No	34	4.4167	2.25990	.039

Se analizó con Prueba T de Student el uso de vasopresor en la medición de los tres tiempos en correlación con lactato, Saturación venosa central y delta de CO2 al ingreso, a las 24 horas y 48 horas con muy buena correlación entre el vasopresor y lactato y lactato.

Tabla 5. Prueba T de Student para variables de hipoperfusión más vasopresor al ingreso, 24 y 48 horas

	Norepinefrina		Media	Sig (bilateral)
Lactato Inicial	Si	28	4.4464	.203
	No	13	3.3154	.129
Lactato 24 horas	Si	5	5.08	0.23
	No	36	2.48	.360
Lactato 48 horas	Si	5	7.28	.001
	No	36	1.88	.102
SvCO2 Inicial	Si	28	66.44	.763
	No	13	64.5823	.778
SvCO 24 horas	Si	5	66.800	.428
	No	36	70.694	.512
SvCO 48 horas	Si	5	8.2000	.015
	No	36	4.4167	.028
Δ CO2 inicial	Si	28	6.9286	.745
	No	13	6.4615	.741
Δ CO2 24 horas	Si	5	7.80	.188
	No	34	6.083	.105
Δ CO2 48 horas	Si	5	8.200	.020
	No	34	4.4167	.204

Por último, se analizaron las tres variables de hipoperfusión con el análisis de varianza, correlación de Pearson y prueba T de Student para balance hídrico, lesión renal aguda y alteración en las pruebas de funcionamiento hepático sin encontrar correlación alguna.

DISCUSIÓN

En la campaña para sobrevivir a la sepsis 2016 se hicieron nuevos ajustes a las definiciones de sepsis y choque séptico; para realizar diagnóstico de choque séptico amerita el foco séptico que esté causando algún grado de disfunción orgánica más aporte de vasopresor o lactato mayor de 2mmol como biomarcador de hipoperfusión. En este estudio se encontró que el 49% de los diagnósticos de choque séptico se realizó con Hiperlactatemia y el 33% con ambos factores.

La etiología principal fue secundaria a choque séptico de origen abdominal, principalmente en paciente postquirúrgico, seguido de infección de vías respiratorias como neumonía.

Además del lactato como biomarcador de hipoperfusión, la saturación venosa central y el Delta de CO₂ son coadyuvantes en el estudio de la hipoxia tisular, sin embargo, la alteración de la SvCO₂ disminuye por otros tres factores; aumento del consumo de oxígeno, disminución del gasto cardiaco y disminución de la hemoglobina, por tanto, no es un biomarcador tan confiable para medición de hipoperfusión. Rivers y colaboradores, propusieron la terapia guiada por metas y dentro de estas se encontraba la saturación venosa central, en el ensayo proCESS reportaron que a pesar del uso de inotrópico, la transfusión sanguínea y el uso de vasopresor la mortalidad es similar, por tanto, en la campaña para sobrevivir a la sepsis se descarta el uso como biomarcador de hipoperfusión tisular. En una revisión por Pierre Squara³⁸, comenta que con base en la fisiopatología de la SvCO₂ pudiera ser rentable antes del ingreso a UCIA, sin embargo, tomar en cuenta los tres factores que pueden modificar este biomarcador. En el presente estudio se encontró alteración en el 21% de la población al ingreso a UCIA, el cual posteriormente mejoró, y de los pacientes que presentaron alteración, no se arrojaron resultados estadísticamente significativos al compararlo con lactato.

Otro de los biomarcadores ampliamente estudiados es el Delta de CO₂, este es la diferencia entre la saturación venosa central de CO₂ menos la saturación arterial de CO₂. Valle et al.^{29, 31, 33} encontraron que los pacientes con resultados mayores de 6mmHg se asociaba con mayor mortalidad y es un buen indicador de hipoperfusión, por lo que se propone el uso de este asociado a choque séptico. En un estudio del Hospital General la Villa que incluyó 42 pacientes, todos los pacientes que fallecieron durante su estancia con diagnóstico de choque séptico, presentaban Δ CO₂ mayor de 6mmHg, al ingreso, 6 y 12 horas, concluyendo que el reanimar solo por SvcCO₂ y lactato, como lo comentan las guías de sobrevivir a la sepsis, no es suficiente, proponiendo agregar el Δ CO₂ a estos parámetros para reanimar al paciente y como predictor de morbilidad³²

Por tanto, en este estudio se utilizó como biomarcador guía de hipoperfusión. A su ingreso se encontraron que el 50% de los pacientes presentaban hiperlactatemia más delta de CO₂ elevado, posteriormente el 26% a las 24 horas y solo el 14% persistió a las 48 horas con estos dos biomarcadores elevados, mientras que un

³⁸ Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. Critical Care 2014, 18:579

26% se mantuvo a las 24 y 48 horas con hiperlactatemia sin delta de CO₂ elevado. Tomando en cuenta lo reportado en la literatura, podría concluirse que estos últimos no presentaban datos netos de hipoperfusión y que otras causas estarían implicadas en el aumento de la producción o disminución en el aclaramiento de lactato. Ya que la reducción de lactato, como se propone, como guía de reanimación del paciente con choque séptico; donde el aclaramiento debe darse en las primeras 6 horas³⁹, no es del todo adecuado, ya que la reducción no quiere decir que sea igual al cese de la producción y por tanto, disminución en la hipoperfusión posterior a las 24 horas como se puede observar en el presente estudio.

Por lo que otras causas de hiperlactatemia, en choque séptico, pueden estar asociada, como es la alteración del metabolismo de la glucosa: cualquier aumento en el metabolismo de la glucosa o disminución en el metabolismo del piruvato aumentará el lactato. La generación, incluso en presencia de oxigenación tisular adecuada (Como se ve en la infusión de epinefrina). En la sepsis, aparece asociado al aumento de la glucólisis y alteración de la piruvato deshidrogenasa. Así, el piruvato aumenta con mayor formación de lactato, pero se conserva la proporción de piruvato a lactato y los niveles de lactato suben. La producción por hipoxia tisular es una posible fuente, se confunde por la respuesta al estrés que aumenta el metabolismo de la glucosa y la generación de lactato¹³ o la disfunción hepática o renal al disminuir el aclaramiento del mismo¹⁴, la reanimación con cristaloides como solución Hartman¹⁶ o algunos fármacos que eleven la glucosa como los esteroides podrían ser trampas en la depuración, aclaramiento o producción de lactato⁴⁰. En el presente estudio se analizaron como posibles variables de hiperlactatemia sin hipoperfusión la hiperglucemia, soluciones balanceadas con sobre reanimación, uso de vasopresor, esteroide, lesión renal aguda y alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, todas estas analizadas con T de Student y análisis de varianza (ANOVA) en correspondencia con las tres variables de hipoperfusión encontrando una buena correlación con significancia estadística de 0.001 el lactato al ingreso, 24 y 48 horas asociado a esteroide y norepinefrina a las 24 y 48 horas. Concluyendo que estos dos factores pudieran condicionar la preservación de hiperlactatemia, sin embargo, estos dos factores se correlacionan con mayor gravedad del cuadro, puesto que de estos pacientes el 60% cumplieron con hiperlactatemia más delta de CO₂ elevado, pero el 40% con hiperlactatemia con delta de CO₂ normal.

Por tanto, la asociación de hiperlactatemia asociado a delta de CO₂ confiere mayor confiabilidad de hipoperfusión como lo refiere la literatura, no así el lactato solo, posterior de 24 o 48 horas de iniciado y resuelto el cuadro de choque séptico.

³⁹ Levraut et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 157. pp 1021–1026, 1998

⁴⁰ Hernandez G , Bellomo R and Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. Intensive Care 2018.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados del presente estudio es posible que existan otras causas de hiperlactatemia sin hipoperfusión en los pacientes con choque séptico (Uso de esteroide y norepinefrina).

Se encontró que la soluciones cristaloides tipo Hartman y la sobre reanimación no fueron factores de hiperlactatemia de acuerdo a las pruebas de correlación de varianza.

EL choque séptico asociado a disfunción renal o hepática más hiperlactatemia, a las 48 horas presentaron mejoría y disminución de las cifras de lactato, por tanto, no son factores implicados en la persistencia de hiperlactatemia.

Los esteroides y los vasopresores como la norepinefrina influyeron en la persistencia de hiperlactatemia sin hipoperfusión; posiblemente por su influencia en el metabolismo de la glucosa, que podría condicionar este fenómeno, ya que estos no se correlacionaron con delta de CO₂ elevado, sin embargo, no se puede aseverar, ya que los pacientes más críticos necesitan el apoyo de estos dos tratamientos.

RECOMENDACIONES

Por los resultados y conclusiones de este estudio se propone aumentar el tamaño de la población. Así como, abrir otras vías de investigación hacia el uso y control de esteroides y vasopresores sobre su efecto en la hiperlactatemia persistente.

Se propone no utilizar únicamente el lactato como biomarcador de hipoperfusión y asociarlo a Delta de CO₂.

Se recomienda no utilizar el aclaramiento de lactato posterior a 24 horas como guía de reanimación hídrica en choque séptico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza Medellín Aurelio. El origen de la acidez en la glucólisis anaerobia. *REB*. 2008; 27(4): 111-118.
2. Bermudez-Rengifo W, Fonseca N. El lactato en el paciente crítico. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2013; 13 (3): 169-179.
3. Jeffrey A. Kraut, Nicolaos E. Madias. Lactic Acidosis. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371:2309-19
4. Daniel De Backer. Lactic Acidosis. *Intensive Care Med*. 2003; 29:699–702
5. Iles RA y Poole-Wilson PA. Ischaemia, hipoxia and reperfusion. En: *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*. Editores: Cohen RD, Lewis B, Alberti KG y Denman AM. Baillière Tindall, London, U. K. p.322-341.
6. Böning D, Beneke R, Maassen N. Lactic acid still remains the real cause of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015. 289; R902-R903
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29(4):530-538.
8. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, et al. Assessment of definition and clinical criteria for septic shock. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.0289
9. Syngler, M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, 2016; 315 (8): 801-810
Seymour C.W, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016: 315(8): 762-774
10. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al; Working Group on “Sepsis-Related Problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1793-1800.
11. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poze M; Surviving Sepsis Campaign Steering Committee; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. An international survey: public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37(1): 167-170.
12. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18:503.
13. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, Duncan CA, Harman EM, Henderson GN, Jenkinson S. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med*. 2015.327:1564–1569

14. Figge J, Bellomo R, Egi M. Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *J Crit Care*. 2018; 44:101–110
15. Boysen SR, Dorval P. Effects of rapid intravenous 100% L-isomer lactated Ringer's administration on plasma lactate concentrations in healthy dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2014; 24:571–577
16. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med*. 2009; 37:2827–2839
17. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edul VK, Ruiz C, Castro R, Pozo MO, Pedreros C, Veas E, Fuentealba A, Kattan E, Rovegno M, Ince C. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care*. 2014; 28:538-e9
18. Alegria L, Vera M, Dreyse J, Castro R, Carpio D, Henriquez C, Gajardo D, Bravo S, Araneda F, Kattan E, Torres P, Ospina-Tascon G, Teboul JL, Bakker J, Hernandez G. A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Ann Intensive Care*. 2017; 7:29
19. Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med*. 2016; 42:2070–2072
20. Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, Bellomo R, ARISE Investigators. Mortality is greater in septic patients with hyperlactatemia than with refractory hypotension. *Shock* 2017; 48:294–300
21. Carrillo-Esper R, Nuñez-Bacarreza J, Carrillo-Cordova J. Saturación venosa central. Conceptos actuales. *Revista mexicana de Anestesiología*. Vol. 30. No. 3 Julio-Septiembre 2007 pp 165-171
22. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005;31:1066-1071.
23. Vesely TM. Central venous catheter tip position: a continuing controversy. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:527-534.
24. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:1572-1578.
25. Pierre Squara. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. *Squara Critical Care* 2014, 18:579
26. B. Vallet, M. R. Pinsky, M. Cecconi. Resuscitation of patients with septic shock: please “mind the gap”!. *Intensive Care Med*. 2013; 39:1653–1655
27. Alan E. Jones, Nathan I. Shapiro, et al. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy. *JAMA*, February 24, 2010—Vol 303, No. 8

28. Valle´e F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, Samii K, Fourcade O, Genestal M. Central venous-toarterial carbon dioxide difference: ¿an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008; 34:2218–2225
29. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, Jones AE, Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET) Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med.* 2012; 19:252–258
30. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venous-arterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000; 89:1317–1321
31. Ocelotl P, Valle R, De Jesús B, Cortés M, Herrera M, Mendoza R. Delta de CO₂ como factor de riesgo de muerte en choque séptico. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.* Vol. XXX, Núm. 1 / Ene.-Mar. 2016; pp 30-42
32. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please “mind the gap”! *Intensive Care Med.* 2013;39:1653-1655.
33. Esper R, Peña C, Sosa J. Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. *Academia Nacional de Medicina* 2015.
34. Mervyn Singer, MD, FRCP, Clifford S. Deutschman, MD, MS, Christopher Warren Seymour, MD, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; Feb 23; 315(8): 801–810.
35. Glenn Hernandez, Rinaldo Bellomo and Jan Bakker. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis *Intensive Care Med* 2018
36. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock.* 2009;32(1):35-39
37. Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. *Critical Care* 2014, 18:579
38. Levraut et al. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 157. pp 1021–1026, 1998
39. Hernandez G , Bellomo R and Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care* 2018.

ANEXOS

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EDAD: _____ GENERO: _____ NHC: _____

DIAGNÓSTICO: _____

Variable	Ingreso	24 horas	48 horas
Lactato			
SvCO ₂			
Delta de CO ₂			
Esteroides			
Norepinefrina			
Solucion Ringer Lactato			
Balance Hídrico			
Glucosa sérica			
Creatinina			
AST			
ALT			
BT			

COMORBILIDADES: _____

