

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Graduados.

Tesis Previa a la Obtención del Título de
Especialista en Medicina Interna

**Lactato sérico mayor o igual de 3.5 mmol/l como predictor de
Disfunción Multiorgánica**

**SUBTITULO: Estudio observacional y prospectivo realizado en
pacientes ingresados a la Unidad de Medicina Crítica del
Hospital Luis Vernaza de Enero 2010 a Enero 2011**

AUTOR

Md. Edith Alexandra Barragán Camacho

Director de Tesis

Dr. Luis González Zambrano

Guayaquil – Ecuador
2010 – 2011

Dedicatoria

*A mi hija Valeria Unda Barragán
Mi motivo para vivir, ser mejor como persona, avanzar
profesionalmente...*

Agradecimiento

A mis padres Telmo Barraquán y Martha Camacho quienes estuvieron a mi lado durante toda mi formación profesional apoyándome y guiándome en todo momento.

INDICE

1.1.- RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1.2.- INTRODUCCION.....	3
2.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
2.2.- OBJETIVOS Y JUSTIFICACION.....	6
3.1.- LACTATO.....	7
3.2.- SINDROME DE DISFUNCION MULTIORGANICA.....	11
3.3.- SEPSIS.....	19
3.4.- SHOCK.....	25
4.1.- HIPOTESIS.....	31
4.2.- METODOS: DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	32
4.3.- VARIABLES DEL ESTUDIO.....	33
4.4.- OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	34
5.1.- RESULTADOS.....	36
5.2.- DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	46
5.3.- RECOMENDACIONES.....	47
6.1.- BIBLIOGRAFIA.....	48
6.2.- ANEXOS.....	51

ABREVIATURAS

sDMO: Síndrome de Disfunción Multiorgánica

APACHE II: Score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

SOFA: Evaluación secuencial de falla de órganos

SMC: Servicio de Medicina Crítica

RESUMEN

El objeto de estudio es Lactato sérico \geq de 3.5 mmol/l como Predíctor de sDMO; **Su importancia** es poder darnos una señal de alerta ante la venida del sDMO y establecer prioridades en cuanto a tratamiento o procedimientos diagnósticos. **El objetivo** de este estudio ha sido determinar si hay asociación con un lactato \geq de 3.5 mmol/l para predecir sDMO, pues se conoce que el lactato se eleva en condiciones de "deuda de oxígeno" y se asocia a mayor mortalidad; El **tipo de estudio** es de caso controles, prospectivo, de tipo observacional, Se analiza un grupo de 81 pacientes con hipoxia ó hipotensión mayores de 18años, a los que se cuantifica el lactato sérico, al ingreso al Servicio de Medicina Crítica y a la descompensación clínica, teniendo los siguientes **Resultados:** El odds ratio fue de 25,6 con un intervalo de confianza del 95% es decir que la probabilidad de presentar el sDMO con Lactato \geq 3.5 es 25 veces mayor que los que tienen lactato de menos de 3.5mmol/l; **Concluimos** que saber con qué nivel de Lactato ingreso el paciente al servicio de medicina critica ya sea por hipoxia o hipotensión nos alerta a hacer todo lo medicamente posible para evitar el sDMO.

Palabras Clave

Síndrome de disfunción multiorgánica, Lactato, Sepsis, shock.

ABSTRACT

The object of study is serum lactate \geq than 3.5 mmol / l as a predictor of MODs, its importance is to give a warning before the coming of sDMO and establish priorities for treatment or diagnostic procedures. The aim of this study was to determine whether association with a lactate \geq than 3.5 mmol / l for predicting MODs, since it is known that lactate is elevated in conditions of "oxygen debt" and is associated to higher mortality; The type of case control study, prospective, observational, The study group consisted of 81 patients with hypoxia or hypotension over 18 years, which quantifies the serum lactate on admission to Critical Care Medicine Service and clinical decompensation, taking the following results: The odds ratio was 25.6 with a confidence level of 95% ie the probability of the MODs with lactate \geq 3.5 is 25 times greater than those with less lactate 3.5mmol / l; conclude that to know what level of income Lactate patient critical medical service either by hypoxia or hypotension alerts us to do everything medically possible to prevent MODs.

Keywords

Multiple organ dysfunction syndrome, Lactate, sepsis, shock.

INTRODUCCION

El lactato es la forma disociada y cuantificable del ácido láctico, resulta del metabolismo del piruvato en el citoplasma en condición anaerobia. La presencia de hiperlactatemia se ha asociado a la existencia de "deuda de oxígeno" en los tejidos, por lo que niveles elevados de lactato se asocian claramente a mayor mortalidad.^{1,2,3} Siendo las mitocondrias la principal fuente de energía celular, reguladoras de la muerte celular programada y principal fuente de especies reactivas de oxígeno debe tenerse en presente que durante enfermedades críticas la hiperlactatemia sirve como un indicador indirecto del metabolismo de estrés celular^{4,5} incluso si la cantidad de lactato no se correlaciona con la deuda total de oxígeno como ocurre en anormalidades circulatorias como depleción del volumen intravascular, vasodilatación periférica, depresión miocárdica y aumento del metabolismo que pueden llevar a un desbalance entre la oferta y el consumo de O₂ resultando en hipoxia tisular global con marcadas elevaciones del lactato > de 4mmol/^{6,7} que junto a una disminución de PH < de 7.35 son indicadores de acidosis láctica, siendo la más común e importante de las acidosis metabólicas encontradas en la Unidad de Cuidados Intensivos, por lo tanto merece ser considerada y utilizada con mayor frecuencia en áreas críticas como predictor de síndrome de disfunción multiorgánica (sDMO).^{8,9} En pacientes críticos la activación neuroendocrina y metabólica aumenta la producción y recambio de lactato, y en ellos puede considerarse normal valores < 2 mmol/L, representando este valor el balance entre producción y consumo. Es considerado como marcador útil de severidad cuando el valor es ≥ 4 mmol/l es indicador de riesgo de estados inflamatorios severos,^{2,3} y hasta indicador de focos infecciosos no evidentes.^{4,5} En la sepsis los niveles de lactato pueden estar influenciados por catecolaminas endógenas o exógenas que estimulan al metabolismo celular y pueden ser una fuente común de acidosis láctica en la UCI.

Hay dos líneas de investigación que ponen en duda la importancia de la isquemia tisular en el desarrollo del sDMO. Primero, que la hiperlactatemia se ha asociado a hipoxia en los tejidos y su persistencia se asocia claramente a mayor mortalidad, a más de que existe acidosis tisular en ausencia de hipoxia; segundo, si la hipoxia tisular fuese el desencadenante de sDOM, durante la sepsis se esperaría encontrar apoptosis celular en los tejidos afectados por lo que una explicación complementaria para la disfunción orgánica de la sepsis es la falla metabólica celular asociada a disfunción mitocondrial. La acumulación de lactato en el plasma, si bien es un demostrado marcador pronóstico, no parece ser en todas las circunstancias un buen marcador de hipoperfusión tisular pero sí de sDMO^{6,10,11}. Por estas razones se lo debe cuantificar para iniciar un manejo intensivo en pacientes con severa respuesta inflamatoria, sepsis y shock, pues el síndrome de disfunción multiorgánica (sDMO) es uno de los mayores retos que enfrentamos los médicos en una Unidad de Cuidados Intensivos.¹¹ La mortalidad del sDMO está relacionada directamente con el número de órganos que fallan, de hecho el sDMO debe contemplarse como la expresión del proceso de morir. Se insiste en esto porque puede ser que no sea posible revertir el proceso de la muerte y estaría fuera de lugar gastar ingentes recursos en luchar contra ella¹².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sDMO es un acontecimiento catastrófico en las unidades de cuidados intensivos cuya mortalidad se relaciona con el número de órganos que fracasan. *“No son las enfermedades las que matan a las personas, sino la repercusión que éstas tienen sobre el conjunto del organismo y sus funciones”* (W. Osler - siglo XIX), por lo que debe ser considerado como la expresión del proceso de morir, que podría hacer agotar grandes recursos económicos además de investigación médica, sin poder detener su evolución final que en la mayor parte de los casos es la muerte.

DELIMITACION DEL PROBLEMA

La hiperlactatemia se ha relacionado a la existencia de “deuda de oxígeno” en los tejidos, esto se asociado claramente a mayor mortalidad, aunque estudios recientes demuestran que el desarrollo de acidosis tisular ocurre aún en presencia de niveles de oxigenación tisular adecuados. En el servicio de medicina crítica del hospital Luis Vernaza, en pacientes adultos independientes del diagnóstico de ingreso que evolucionan con *Hipotensión y Distres respiratorio*, se han encontrado elevaciones del nivel de lactato sérico, los mismos que han mostrado diferentes grados de Disfunción Multiorgánica. Se podría entonces ante la evidencia de hiperlactatemia; utilizarse el nivel del lactato sérico como predictor de sDMO.

Pero no se conoce cuan valioso seria como predictor de este, pues de ser así, se intensificaría medidas terapéuticas para impedir dicho proceso.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad del lactato sérico como predictor de Síndrome de Disfunción Multiorgánica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar con qué nivel de SOFA al ingreso del paciente al estudio se relaciona el número de fallas orgánicas.

1. Determinar con que puntaje de APACHE se relacionan el número de fallas orgánicas.
2. Cuantificar el nivel de lactato sérico más próximo al desarrollo de sDMO.
3. Cuantificar el número de órganos que fallan de acuerdo al nivel de lactato.

JUSTIFICACION

Los niveles de lactato $>$ de mmol/l son conocidos por ser predictivos de la mortalidad en pacientes en shock y sepsis^{1,3} pero realmente no se conoce la utilidad del lactato como predictor de Disfunción Multiorgánica (DMO), siendo el objetivo de prevenir la disfunción consecutiva de órganos ya que la mortalidad es proporcional al número de órganos que fallan,¹¹ se deberá detectar a que paciente se intensificara medidas o procedimientos terapéuticos que incluyen reanimación oportuna, como antibióticos, manejo quirúrgico, fármacos inotrópicos, asistencia respiratoria, y la diálisis cuando se considere oportuno a con el fin de evitar sDMO y lograr la supervivencia del paciente.

FUNDAMENTACION TEORICA

LACTATO

En pacientes críticos la activación neuroendocrina y metabólica aumenta la producción y recambio de lactato, y en ellos puede considerarse normal valores $< 2,5$ mmol/L representando este valor el balance entre producción y consumo.¹³ Es el producto final de la glucólisis anaerobia; la mayor producción de éste ocurre en el músculo esquelético, intestino encéfalo, eritrocitos, luego es captado por el hígado y se convierte en glucosa mediante neoglucogénesis, la misma que es usada como combustible primario. Algunas células que carecen de mitocondrias, tales como los glóbulos rojos, son productoras primarias de este. El uso de lactato como combustible primario se conoce como lanzadera del lactato que se da en condiciones que contribuyan a hipoxia global.^{14,15} Hay pruebas de que la hiperlactatemia de la sepsis se debe a la inhibición de la utilización de glucosa por endotoxinas, tal vez por esta razón aún en pacientes sépticos no diabéticos encontremos hiperglicemias.^{16,17}

En la sepsis, el nivel de lactato sérico elevado puede deberse a una alteración en la remoción de lactato o la producción excesiva, por lo que un nivel sérico elevado de lactato es simplemente una manifestación de la disfunción de órganos, dado que la depuración del lactato depende de las funciones hepática y renal.^{18,19}

presencia de hiperlactatemia se ha asociado a la existencia de “deuda de oxígeno” en los tejidos, y aunque niveles elevados de lactato se asocian claramente a mayor mortalidad, estudios recientes muestran que el desarrollo de acidosis tisular ocurre aún en presencia de niveles de oxigenación tisular adecuados ^{20,21}

A pesar de su significado ambiguo, la hiperlactatemia durante enfermedades críticas sirve como un indicador indirecto del metabolismo de estrés celular, incluso si la cantidad de lactato no se correlaciona con la deuda total de oxígeno, la magnitud de la hipoperfusión, o la gravedad de un choque, como se ha sugerido.^{5,6,13}

El ácido láctico ($C_3H_6O_3$) es una molécula monocarboxílica orgánica que se produce en el curso del metabolismo anaerobio (glucólisis anaerobia). Teniendo en cuenta el Ph de los tejidos y de la sangre, el ácido láctico se encuentra prácticamente en su totalidad en forma disociada (lactato). A pesar de que habitualmente tenemos la idea de que el ácido láctico es un compuesto negativo e incluso en ocasiones hay quien habla de un producto tóxico, el ácido láctico es un compuesto energético importante ya que su metabolización aeróbica da lugar a la formación de 17 ATP.^{22,23}

En la glucólisis anaeróbica, hay utilización de la glucosa que se encuentra en el citoplasma de la célula muscular bien libre o almacenada en forma de glucógeno. Siendo un proceso anaerobio, no hay utilización del oxígeno en esta serie de reacciones químicas, en las que partiendo de la glucosa se llegan a formar 2 moléculas de ácido pirúvico y energía (ATP). En este punto el ácido pirúvico, gracias a la actividad enzimática de la piruvato deshidrogenasa, en lugar de convertirse en ácido láctico entra en un proceso aeróbico, Ciclo de Krebs, (Figura 1), que tras varios pasos en los que se va generando mucha más energía (ATP), termina en producción CO_2 y H_2O .¹³ Cuando existe un déficit relativo de O_2 bien a nivel celular o mitocondrial, se produce un funcionamiento "limitado" del Ciclo de Krebs y, por

tanto, una limitada capacidad de producción de energía (ATP), lo que estimula la glucólisis anaerobia y con ello la formación de ácido pirúvico que al no poder ser metabolizado a través de la vía aerobia es convertido en ácido láctico^{14,15}

Escala pronóstica²⁴

Lactato mmol/l	terminología clínica	mortalidad asociada
< 2,5	normal	0
De 2,5 - 4,9	leve	25 - 35%
De 5 - 9,9	moderada	60 - 75%
≥ 10	severa	> 95%

Aumento de la concentración de lactato en suero^{12, 25}

Hipoxia tisular

- Shock hipodinámico
- Isquemia orgánica

Hipermetabolismo

- Aumento de la glucólisis aerobia
- Aumento del catabolismo proteico
- Procesos malignos hematológicos

Disminución de la depuración de lactato

- Insuficiencia hepática
- Shock

Inhibición de la piruvato deshidrogenasa

- Deficiencia de tiamina
- Endotóxicas en la sepsis

Fármacos y Condiciones clínicas generadoras de hiperlactatemia

Entre los fármacos que pueden producir hiperlactatemia tenemos: propilenglicol inhibidores de la transcriptasa reversa, paracetamol, adrenalina, propofol, nitroprusiato.

Entre las condiciones clínicas capaces de generar hiperlactatemia tenemos: convulsiones, asma, insuficiencia hepática.

DISFUNCION MULTIORGANICA

Concepto

Se define el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (sDOM) como la falla funcional de dos o más órganos de la economía, en la cual la homeostásis de los mismos no puede mantenerse sin algún tipo de intervención.

En sus comienzos solamente se asociaba a este síndrome con los cuadros de sepsis incontrolada, pero actualmente se acepta que no necesariamente tiene que existir un cuadro infeccioso para que el mismo se produzca. El desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas redujo en parte la incidencia y severidad de esta entidad, lograr este propósito es fundamental poder determinar su presencia y poder valorar su progresión a través del tiempo. Por ello, en la actualidad existen scores que permiten objetivar la presencia de dicho síndrome.²⁶

En la conferencia de consenso realizado en París en 1.994, y nuevamente revisado en 1996. Organizado por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), se creó el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). De todos los scores existentes, el SOFA es uno de los más utilizados en el mundo a la hora de evaluar la existencia del sDOM. Se trata de un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas. Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos. Un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%. Ver anexos

Inflamación

Tras una lesión y como respuesta al estrés se ocasiona una activación psico-neuro-inmuno-endocrina, produciéndose la liberación de hormonas a la circulación tales como, hormona del crecimiento, ACTH, y glucocorticoides, además de adrenalina, noradrenalina, y endorfinas. Este proceso provoca la liberación de numerosas citoquinas por parte de las células endoteliales y de los leucocitos activados, dando lugar a una respuesta inflamatoria. Entre los principales mediadores producidos se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleuquinas 1 y 6 (IL1, IL6), radicales libres, metabolitos del ácido araquidónico y proteasas. Una agresión grave suele también activar o alterar la hemostasia y es frecuente la coagulación intravascular diseminada (CID) y otras coagulopatías. Los trombos microvasculares que se producen en la CID obstaculizan el flujo sanguíneo a los lechos vasculares, contribuyendo a la inflamación sistémica, a la hipoxia tisular y a la lesión orgánica isquémica, este hiper-catabolismo persistente lleva a disminución de la en las funciones de los órganos y de la respuesta inmune, infecciones y fallo multiorgánico que son la vía común para sDMO.²⁷

FACTORES PREDISPONENTES

Como causa de alteraciones en el proceso de respuesta ante las agresiones, son algunos los factores que pueden contribuir a la aparición de sDMO. Entre ellos.^{9,28,30}

1. Reanimación retrasada o inadecuada.
2. Foco infeccioso o inflamatorio persistente.
3. Presencia de hematomas.
4. Edad de 65 años o más.
5. Disfunción orgánica previa.
 - Enfermedad renal con uremia.

- Enfermedad respiratoria crónica (obstructiva o restrictiva).
 - Insuficiencia cardiaca congestiva.
 - Enfermedad hepática
6. Deficiencias inmunitarias.
- Diabetes.
 - Alcoholismo.
 - Malnutrición.
 - Cáncer.
 - Tratamiento con esteroides.
 - Tratamiento con citostáticos.
 - SIDA.

Causas

No se puede encontrar una causa simple para el sDMO, en la mayoría de los pacientes existen varias causas que se potencian con anomalías fisiológicas graves al ingreso en las unidades de medicina crítica; por lo que son muy conocidas las siguientes.^{28,29,30}

1. Traumatismos multisistémicos graves.
2. Postoperatorio.
3. Inestabilidad hemodinámica.
4. Infecciones severas.
5. Pancreatitis aguda.
6. Quemados.
7. Necesidad de ventilación mecánica prolongada.
8. Hemorragia gastrointestinal.
9. Disección, ruptura o reparación de aneurisma aórtico.
10. Perforación gastrointestinal.
11. Enfermedad inflamatoria intestinal.
12. Nutrición parenteral prolongada.
13. Cirugía valvular cardiaca.
14. Transfusiones masivas.
15. Coagulación intravascular diseminada.

Fisiología celular

La principal función de una célula es mantener activos todos los procesos metabólicos que le son propios. Para lograr esto, cada célula debe ser capaz de producir energía adenosin-trifosfato (ATP) que permita llevar a cabo todas aquellas reacciones bioquímicas anabólicas necesarias para el crecimiento, la reproducción y la síntesis. El ATP puede generarse tanto en forma anaeróbica como aeróbica. La generación anaeróbica de ATP ocurre principalmente en el citoplasma y se lo conoce como glucólisis. La producción aeróbica de ATP tiene lugar exclusivamente en el interior de la mitocondria y es el principal mecanismo de producción de ATP. Las mitocondrias usan aproximadamente el 95% del consumo de oxígeno celular para generar ATP, con esto debe entenderse que la disfunción de un órgano es finalmente una disfunción celular.³¹

Pero como deberíamos medir perfusión de órganos nutritivos? Los órganos más propensos a disfunción que en frecuencia está el *respiratorio, renal, cardiovascular, neurológico, hematológico y hepático*^{32,33} hay que tener en cuenta que los parámetros globales no reflejan los trastornos de la microcirculación y tan solo podemos determinar la perfusión en algunos órgano específicos.

Capnografía Gástrica

Este parámetro actualmente se conoce como PgCO₂ (presión gástrica de CO₂) y proporciona información sobre los niveles de la perfusión gástrica, Monitoreo clínico gástrica de manera exacta.¹ El uso diferencial entre la presión gástrica de bióxido de carbono (PgCO₂) y la presión de bióxido de carbono del volumen corriente final (PetCO₂) se maneja e interpreta como un marcador de alta sensibilidad y especificidad para la detección temprana de

hipoperfusión gastrointestinal, Al ser una técnica de monitoreo de reciente introducción, diversos grupos de investigadores en consenso estiman que un valor de 1.5 – 2 kPa de P_{gCO_2} - P_{etCO_2} es normal. gástrico constituye un método sensible en la valoración de la perfusión esplácnica, en los pacientes críticos. La tonometría gástrica es una técnica de mínima invasión que nos permite conocer valores del PCO_2 intraluminal. Los pacientes con un pHi bajo en las primeras horas tienen una alta incidencia de mortalidad, sobre todo en los pacientes en los cuales no mejora su pHi en las primeras 24 horas.³⁴

Signos vitales:

Frecuencia respiratoria > 28 por minuto, frecuencia cardíaca > 120 < 50 latidos por minuto, Presión sistólica < 90 > 180 mmHg. Son suficiente evidencia de que la relación VO_2/DO_2 se encuentra alterada.³⁵

Si controlamos estos parámetros podemos decir que los mecanismos compensadores están trabajando adecuadamente.

Índice de choque (*Sistólica/frecuencia cardíaca*) Un índice de choque < 1 es un indicador temprano de hipovolemia que se presenta aun cuando la frecuencia cardíaca y la presión arterial se encuentren ambas en valores dentro de parámetros normales. Es más importante la progresión en la disminución de este índice es un dato que puede predecir el inicio de las alteraciones VO_2/DO_2 debidas a hipovolemia.³⁵

Llenado capilar > 4.5 segundos

La presencia de un retardo en el llenado capilar de más de 4.5 segundos es un predictor de aumento en la escala de falla orgánica SOFA. Esta prueba no sirve para saber si el paciente se encuentra o no en hipoperfusión tisular, sino para saber cuáles pacientes que ya se encuentran con hipoperfusión tienen un mayor riesgo.³⁵

Capnometría

Los niveles de CO₂ al final de la espiración reflejan en forma muy aproximada el nivel de CO₂ alveolar el cual está dado por la producción de CO₂ y el flujo sanguíneo a nivel de los capilares pulmonares, estos dos componentes son directamente proporcional al gasto cardíaco si el volumen minuto se mantiene constante. El CO₂ difunde fácilmente a través de fluidos y tejidos por lo que un detector electrónico puede ser colocado a nivel del tejido que se desea monitorizar. Estas mediciones a nivel sublingual pueden detectar de manera temprana alteraciones VO₂/DO₂ por lo que esta región ha sido llamada «El canario del cuerpo».^{35,36}

Ecocardiograma

La ecocardiografía Doppler es la posibilidad de observar el rendimiento del miocardio y función de las válvulas. Sin embargo, todavía es más difícil obtener resultados fiables del gasto cardíaco. Los estudios también confirmaron que la reserva cardíaca se redujo significativamente en los no sobrevivientes, lo que sugiere que la supervivencia se asocia con la capacidad para aumentar el rendimiento del miocardio lo suficiente como para sostener un estado hiper metabólico.³⁵

Microcirculación

Una cámara ortogonal con espectro de luz polarizante CYTOSCAN amplifica imágenes y permite la visualización directa de la microcirculación. Con esto se hace un análisis subjetivo o cualitativo de la microcirculación a nivel sublingual y detecta de manera temprana el inicio de la hipoperfusión.^{35,36}

Pletismografía

En un reducido subgrupo de pacientes (bajo ventilación mecánica con presión positiva con volúmenes corrientes > 6 mL/kg, sin esfuerzo respiratorio del paciente, en ritmo sinusal, sin hipertensión pulmonar). variabilidad podría en un futuro ser la mejor forma no invasiva de detectar a pacientes que responderán con un aumento del gasto cardiaco tras un aumento de precarga.^{35,36}

El catéter de arteria pulmonar (CAP), que fue presentado por Swan et al. en 1970, sigue siendo considerado como el estándar clínico para el seguimiento hemodinámico *tales como el gasto cardíaco, presión oclusión de la arteria pulmonar, la saturación venosa mixta de oxígeno, DO₂ y el consumo de oxígeno (VO₂)*. Esta técnica invasiva, ha sido cuestionado desde el informe de Connors et al, quien describió el aumento de las tasas de mortalidad y costos y debe ser usada en casos puntuales.^{36,37}

El anormal funcionamiento del hígado y el riñón en pacientes sépticos contribuye significativamente al desarrollo de acidosis láctica por lo que saber las causas no relacionadas con la hipoxia tisular permite un tratamiento más específico y eficaz de la acidosis láctica.³⁵

Ante esto actualmente la vigilancia y detección de una disfunción orgánica se caracteriza por una tendencia no invasiva y segura junto a la cama del paciente, para evaluar la gravedad de la

microcirculación y la eficacia de las estrategias de reanimación con nueva tecnología clínica, como la espectroscopia óptica y biosensores inteligentes jugarán un papel importante en el desarrollo de nuevos sistemas de vigilancia.³⁵

SEPSIS

Función mitocondrial

La producción de ATP por parte de la célula depende de procesos metabólicos interconectados. Entre éstos figuran la glucólisis en el citoplasma, el ciclo de Krebs, la beta oxidación de ácidos grasos y la fosforilación oxidativa en la mitocondria (fig 2).³⁷

Las mitocondrias son estructuras dinámicas en constante movimiento y fusión-división. Están constituidas por un sistema de doble membrana; ambas membranas son diferentes: la externa es altamente permeable (presencia de poros) y sólo contiene un 50% de proteínas, mientras que la membrana interna es impermeable (sólo oxígeno y agua pueden difundir libremente) y contiene hasta un 80% de proteínas. La membrana interna se pliega hacia la matriz y forma las "crestas mitocondriales".³⁸

La matriz mitocondrial contiene ribosomas para síntesis proteica y ADN, que codifican algunas de las subunidades de los complejos de la cadena de fosforilación oxidativa. Contiene, además, las enzimas para la beta oxidación de ácidos grasos y casi todas las enzimas para el ciclo de Krebs (excepto la succinato deshidrogenasa, que está unida a la membrana como parte de la cadena respiratoria [complejo II]).³⁸

El producto final de la glucólisis es piruvato; éste, en condiciones aeróbicas normales difunde hacia la matriz mitocondrial, donde por medio de un complejo enzimático (piruvato deshidrogenasa [PDH]) reacciona con la coenzima A (CoA) y se desdobla en CO₂ y un grupo acetilo de 2 carbonos.³⁹

Disfunción mitocondrial tienen un papel en la sepsis

Durante la última década, numerosos estudios han demostrado que durante la sepsis existe disfunción mitocondrial y que ésta podría asociarse al desarrollo de disfunción de órganos y mal pronóstico. De hecho, diversos trabajos han demostrado la presencia de disfunción mitocondrial tanto en órganos vitales (p. Ej. el hígado) como en el músculo, y han señalado que la patogénesis de la disfunción mitocondrial es multifactorial, con mecanismos propuestos, como el déficit de sustratos, el bloqueo enzimático y el daño de membranas, entre otros. La disfunción mitocondrial ocurre aun en presencia de niveles adecuados de oxigenación tisular, lo que indica un mecanismo independiente al hemodinámico o micro circulatorio en la génesis de la disfunción celular.^{4,32,33}.

En este caso el trastorno metabólico no es la alteración de la oxigenación tisular, mas bien un defecto en la utilización celular de oxígeno. Esto es lo que se llama hipoxia citopática, y explica por que los niveles tisulares de oxígeno pueden presentar aumento en pacientes con sepsis grave, por lo que mejorar la oxigenación tisular en el shock séptico es mal orientado¹². Fig 1

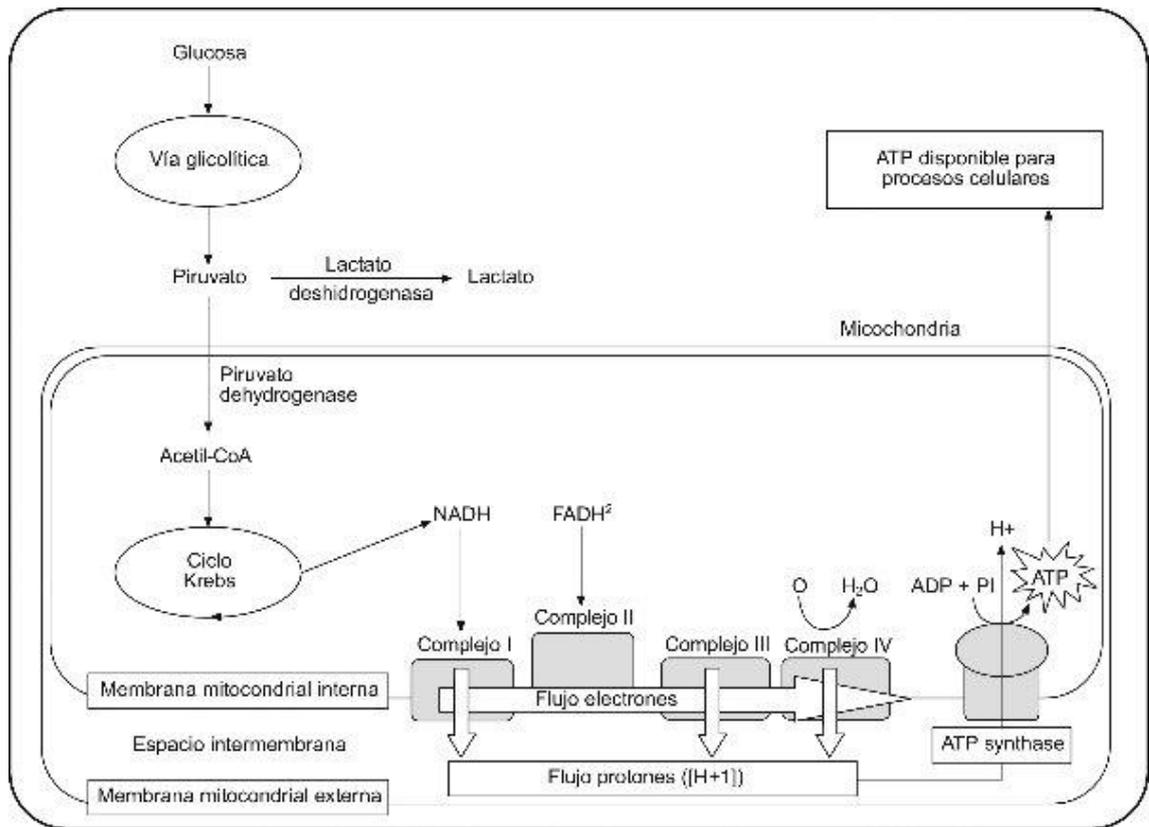


Figura 1. Diagrama que muestra el flujo metabólico de la glucosa desde su entrada a la célula, la vía glicolítica, la entrada de piruvato a la mitocondria y al ciclo de Krebs, y la entrega de compuestos reductores a la cadena de fosforilación oxidativa. Los electrones pasan del complejo I al complejo IV, mientras este paso se acopla a la translocación de protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana. El gradiente quimioosmótico creado por el paso de protones permite el regreso de éstos a la matriz mitocondrial a través de la enzima adenosintrifosfato (ATP) sintasa que ocupa la energía disipada para generar ATP a partir de adenosin difosfato+fósforo inorgánico. *Critical Care Medicine*: 2009 May. 37(5)1670-1677

Mecanismos que contribuyen al desarrollo de disfunción mitocondrial durante la sepsis.⁴⁰

- 1 El bloqueo en la entrada de piruvato al ciclo de Krebs
- 2 El consumo de sustratos de la fosforilación oxidativa por parte de otros complejos enzimáticos
- 3 La inhibición enzimática
- 4 El daño de membrana secundarios a estrés oxidativo
- 5 La disminución en el contenido mitocondrial celular.

Factor inducible de hipoxia (HIF)-1 α es un factor de transcripción que actúa como un regulador clave en la homeostasis del oxígeno celular. Su inducción en condiciones de hipoxia se asocia a activación de genes que optimizan la entrega de oxígeno celular y el metabolismo energético. Publicaciones recientes han demostrado que el HIF-1 α puede estabilizarse y translocarse efectivamente al núcleo no sólo en condiciones de hipoxia tisular, sino también en condiciones de inflamación. Nuevos estudios deberán establecer un papel terapéutico en la modulación del HIF-1 α . Se ha demostrado que el HIF-1 α se encuentra en concentraciones aumentadas en macrófagos y monocitos estimulados por lipopolisacáridos (LPS) de bacterias gram negativas, bajo condiciones de normoxia.^{41,42}

Observaciones recientes muestran que en la expresión del HIF-1 α en respuesta a LPS media la inducción del TNF- α ³⁹ y el aumento en los niveles de IL-1, IL-6 e IL-12⁴⁰, lo que implicaría que el HIF-1 α participaría activamente no sólo en la regulación del metabolismo energético, sino también en aumentar la respuesta pro inflamatoria de la sepsis^{38,43}. Fig 2

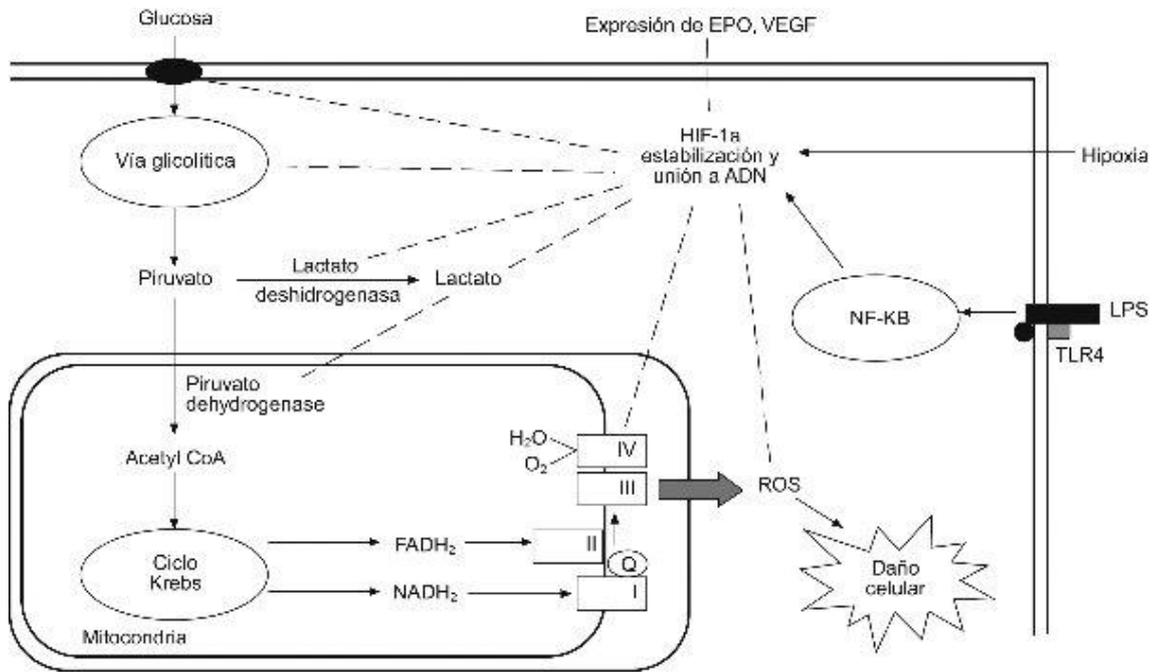


Figura 2. Factor inducible por hipoxia es un potente factor de transcripción celular. Bajo su control se encuentran cientos de genes que regulan la disponibilidad de oxígeno celular, el transporte de glucosa al intracelular y su metabolismo energético y la eficiencia de la fosforilación oxidativa. *Critical Care Medicine*: 2009 May. 37(5)1670-1677

Daño mitocondrial en la sepsis

Hotchkiss et al estudiaron 20 pacientes que fallecieron a causa de sepsis con sDOM. Sólo encontraron una grave depleción de linfocitos y focos de apoptosis en células intestinales; el resto de los órganos presentaba mínimos signos de daño celular y aun cuando la sepsis se asocia a un cuadro clínico crítico y a disfunción de órganos, no parece existir evidencia de muerte celular significativa. Una explicación complementaria para la disfunción orgánica de la sepsis es la falla metabólica celular asociada a disfunción mitocondrial. Varios mecanismos se han propuesto para explicar de qué forma podría

1. *Inhibición de PDH.* El aumento en la expresión de las PDH cinasas es probablemente mediado por señales desde la membrana por parte de citoquinas pro inflamatorias (factor de necrosis tumoral-alfa [TNF- α] e interleucina-6 [IL-6]) trae como consecuencia la acumulación de piruvato y su metabolización por

rutas metabólicas alternativas. Entre éstas, destaca la conversión del piruvato en lactato por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). La acumulación de lactato por este mecanismo sería independiente de la presencia de hipoxia o isquemia tisular. De esta manera, la acumulación de lactato en el plasma, si bien es un demostrado marcador pronóstico, no parece ser en todas las circunstancias un buen marcador de hipoperfusión tisular.^{44,45}

2. *Aumento en los niveles de INOS (inducible nitric oxide synthase) durante la sepsis.* Durante la sepsis existe un aumento en la expresión de INOS con la consiguiente sobreproducción de óxido nítrico (NO). El NO es capaz de reaccionar con el anión superóxido (O_2^-) para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), compuesto altamente reactivo capaz de dañar membranas lipídicas (lipoperoxidación), producir fragmentación y mutación del ADN y daño proteico. Entre estos últimos es capaz de producir inicialmente un bloqueo reversible, pero posteriormente irreversible de los distintos complejos de la cadena de FO.⁴⁴

3. *Poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP-1).* La PARP-1 es una enzima que se localiza normalmente en el núcleo celular, y es causante de la reparación de alteraciones en el ADN. Las especies reactivas de oxígeno (radicales libres) y en particular el $ONOO^-$ son capaces de activar la PARP-1 por su efecto de fragmentación sobre el ADN. La activación de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1) trae consigo el consumo masivo del NAD, con una importante caída en sus niveles celulares y disminución de la tasa de glucólisis, transporte de electrones y formación de ATP. Este fenómeno puede resultar en disfunción celular o muerte celular.⁴⁵

Shock

El shock se define como un estado circulatorio insuficiente que lleva a una perfusión tisular inadecuada que se manifiesta con presión arterial media < 60 mm Hg, hiperlactacidemia (lactato $> 1,5$ mmol/l), acidosis metabólica (con Anión Gap aumentado), confusión mental, oliguria. La clínica se relaciona con la etiología y muchas veces puede estar enmascarada por los mecanismos compensadores que se activan en condiciones de bajo flujo. Durante el shock se gatillan una serie de respuestas pro inflamatorias que determinan el pronóstico del paciente, de modo que **el tiempo que el paciente permanece en shock es vital para su evolución posterior** por lo que se debe actuar con la máxima rapidez al diagnosticarlo.⁴⁷ Todos los tipos de choque tienen un punto en común, se caracterizan por una alteración en el consumo de oxígeno (VO_2). El VO_2 es la cantidad de oxígeno transportado en la sangre que fue utilizado por los tejidos.⁴⁶

Extracción periférica de oxígeno

El descenso inicial del hematocrito se acompaña de disminución del aporte sistémico de O_2 (AO_2), esto se contrarresta con el aumento de la extracción de O_2 ($SAO_2 - SVO_2$). Los cambios recíprocos en AO_2 y en la extracción de O_2 mantienen constante la VO_2 (captación de O_2), sin embargo cuando el hematocrito empieza a descender por debajo del 10%, el aumento de la extracción de O_2 no puede emparejarse con la disminución del AO_2 , y la VO_2 empieza a descender, y significa que la extracción de O aumenta más de 50%, esto es un signo de disoxia tisular (oxigenación tisular inadecuada) y se acompaña con aumento de la producción de lactato. Por último, si el tejido se ha vuelto ineficiente en la captación de oxígeno (disfunción mitocondrial) no importa cuánto oxígeno se le brinde permanecerá en hipoxia.^{1, 46}

El VO₂ es extraído a partir de la cantidad de oxígeno transportada por la sangre (DO₂), éste depende principalmente del gasto cardiaco y otras variables como la hemoglobina (Hb) y SaO₂. $DO_2 = GC \times (SaO_2 \times Hb \times 1.34) \times 10$; son valores normales 500 mL/min/m², Un nivel de VO₂ de menos de 150 mL/min/m² puede ser insuficiente para un paciente bajo condiciones de estrés, un nivel de VO₂ muy elevado puede no ser suficiente para pacientes con altos requerimientos de VO₂ (aumento del trabajo respiratorio, fiebre, dolor, sepsis, quemaduras, etc). ^{1, 47}

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE CHOQUE.

Analizar el componente alterado en la disminución de VO₂ puede revelar el tipo, la causa del choque y mejorar la respuesta terapéutica.

1. Descarte **hipoxia**. El DO₂ necesita de un nivel mínimo de SaO₂ para garantizar la oxigenación tisular, aun si todos los elementos de la ecuación del VO₂ se encontraron en condiciones óptimas no podrían evitar que el paciente entrara en choque si se mantuviera una SaO₂ < 70%. La lección es simple, de nada sirve tener un sistema de transporte si no hay nada que transportar, mantenga SatO₂ > 90%.⁴⁷

2. Descarte **hemorragia**. Un nivel de Hb < 5g/dL impide un adecuado nivel de VO₂, por otro lado se bien se obtienen poco o ningún aumento del VO₂ con Hb > 8 g/dL.⁴⁷

3. Descarte **hipovolemia**.

Clasificación

El **shock hipovolémico** es más a menudo secundario a una hemorragia profusa, pero también puede ser debido a otras causas que promueven una pérdida importante de líquidos a nivel renal (diabetes insípida, insuficiencia adrenal) o gastrointestinal (vómitos o diarrea severas). Encontramos un paciente clásicamente pálido, frío y sudoroso evidenciando una mala perfusión periférica cuando se ha perdido un 40% de la volemia. La cianosis puede no evidenciarse por la anemia, y no siempre existe una pérdida macroscópica de sangre ni es claro el antecedente de pérdidas urinarias o gastrointestinales. La recuperación agresiva con volumen es capaz de revertir el estado hipodinámico a uno hiperdinámico, similar al de la sepsis, sugiriendo la mediación de mecanismos fisiopatológicos comunes en ambos procesos.^{12,47}

Shock cardiogénico resulta de un deterioro importante en la función ventricular con insuficiencia cardíaca. Se caracteriza por un índice cardíaco (menor de 2,2 l/min/m²), con presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo aumentada (manifestada por una presión de capilar pulmonar mayor de 18 mmHg). Se observa pletórico y cianótico. A menudo presentan los síntomas de una insuficiencia ventricular izquierda severa (disnea, ortopnea o disnea paroxística nocturna), y tienen signos evidentes tanto de insuficiencia cardíaca derecha como izquierda como edema pulmonar, ingurgitación yugular, cianosis distal y edema periférico.^{1.}

48

Shock obstructivo , causado por condiciones como el taponamiento pericárdico, la embolia pulmonar masiva o la presencia de tumores o trombos intracardíacos, que dificultan inicialmente el llenado o el flujo intracavitario.^{1, 47}

Shock distributivo se ve fundamentalmente en la fase aguda del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), secundario a diversas formas de daño tisular, como es el caso de **shock séptico** es mediado por endotoxinas bacteriana. En forma mucho menos frecuente, el shock distributivo puede ser secundario a **shock anafiláctico**. En sus etapas precoces el paciente está profundamente vasodilatado y con gran alteración de la permeabilidad, lo que condiciona una salida del líquido intravascular al intersticial generando una *hipovolemia relativa* por lo que, similar al shock hipovolémico, la primera etapa del tratamiento está dirigida a restaurar el volumen intravascular. El paciente en la fase inicial del shock séptico se observa en un estado hiperdinámico, con las extremidades rosadas y tibias por vasodilatación, y habitualmente con otros estigmas de sepsis como taquicardia, taquipnea e hipertermia. Aunque el débito cardíaco está aumentado, existe una disfunción miocárdica, cuyo mecanismo no está del todo claro, pero al parecer es mediada por polipéptidos circulantes.

El común denominador para los distintos tipos de shock en este período inicial es la disminución del consumo de oxígeno tisular (VO_2), con una disminución marcada del metabolismo energético oxidativo a nivel mitocondrial y producción de ácido láctico por metabolismo anaeróbico. Esta disminución del VO_2 puede ser secundario a una disminución del transporte de oxígeno (DO_2) o a una alteración en la extracción de oxígeno como se ve en el shock séptico.^{12, 47}

El nivel de lactato en sangre arterial es el mejor elemento de laboratorio para hacer el diagnóstico de shock, si bien se ha reportado casos anecdóticos de pacientes en shock con lactato normal. Su nivel en sangre tiene un valor pronóstico en la evolución

del paciente. No siempre existe hipotensión, ya que la vasoconstricción secundaria a la activación del sistema nervioso simpático puede compensar el estado de hipovolemia.^{47, 48}

Un concepto que ha adquirido especial importancia en los últimos tiempos, gracias a la posibilidad de monitorizar en clínica los flujos regionales es el de 'shock compensado' o mejor expresado '**shock oculto**'. Este se refiere a aquel estado en que existe normalidad en las variables macro y microcirculatorias (presión arterial, débito cardíaco, transporte y consumo de oxígeno, lactato arterial) pero que, sin embargo, existen flujos regionales, p.e. el esplácnico, que están isquémicos y cuyo aporte a los índices sistémicos previamente nombrados es pequeño y por tanto no detectable con los métodos convencionales. **El advenimiento de la tonometría gastrointestinal para estimar el pH intramucoso (pHi)** pudiera ser clave para detectar a estos pacientes con isquemia esplácnica y macrohemodinamia normal, sin embargo, su real utilidad clínica aún es discutida. La importancia diagnóstica del shock oculto radica en que durante estos estados de isquemia esplácnica, similar a lo que ocurre en el shock hipotensivo, se produciría la activación de mecanismos que llevan finalmente al síndrome de falla orgánica múltiple.

En las etapas tardías del shock, o si éste no ha sido reanimado, los fenómenos secundarios a la vasoconstricción periférica predominan con pulso filiforme, hipotermia, sudoración y mala perfusión distal. La vasoconstricción es insuficiente para evitar la caída en la presión arterial y el paciente se presenta profundamente hipotenso. La acidosis metabólica por acumulación de ácido láctico acentúa la depresión miocárdica vistas en los estadíos precoces de la sepsis. En esta etapa el paciente está pre-mortem y muchas veces los procesos

inflamatorios gatillados en el shock ya son irreversibles y los esfuerzos de reanimación inútiles.^{47, 48}

Las guías actuales de tratamiento de los pacientes con shock consideran como de primera elección a dopamina y noradrenalina, sin que exista una evidencia clara de la superioridad de uno sobre el otro. Prácticamente no hay ensayos clínicos que comparen ambos fármacos y la mayoría de los estudios observacionales han encontrado que la dopamina se asocia a mayor mortalidad.^{48, 49}

HIPOTESIS

Elevaciones de lactato sérico mayor a 3,5 mmol/l, en pacientes hipotensos ó hipoxémicos en las primeras 24 horas de evolución, y hasta 72h de su deterioro clínico, se asocia a mayor grado de disfunción múltiple orgánica en pacientes ingresados al Servicio de Medicina Crítica.

MATERIALES Y METODOS

MATERIALES

- LUGAR: Hospital General Luis Vernaza en el Servicio de Medicina Crítica.
- PERIODO: Enero 2010 - Enero 2011
- RECURSOS HUMANOS: Investigador, Tutor de tesis, Laboratorista, recolector de muestras de sangre.
- RECURSOS FISICOS: Hoja de recolección de datos.

METODOS

TIPO DE INVESTIGACION

Observacional, prospectivo

Selección de la muestra

Se incluirán pacientes mayores de 18 años que acudan a las unidad de medicina crítica del hospital Luis Vernaza con hipotensión y/o hipoxemia que no tengan disfunción orgánica crónica, a los que se cuantificara los niveles de lactato en sangre en momento de ingreso al estudio y hasta 72 horas del empeoramiento clínico, entendiéndose como tal; Al aumento del requerimiento de inotrópicos, deterioro de la relación SatO₂/PaO₂, ictericia, oliguria, hemorragias, para establecer el verdadero valor del lactato en cuanto a predicción de sDMO y mortalidad.

UNIVERSO

Todos los pacientes posibles ingresados en el año 2010-2011 en la Servicio de medicina crítica del hospital General Luis Vernaza.

MUESTRA

Los pacientes de la muestra deberán tener 18 años o más, al ingresar con hipotensión y/o hipoxemia, en los que se cuantifique el nivel de lactato sérico en las primeras 24 horas de su ingreso y hasta 48h posterior a la descompensación clínica y se incluirá a la mayor cantidad posible de pacientes ingresados al servicio de medicina crítica desde enero febrero 2010 a febrero 2011. Se empleará una hoja prediseñada para la recolección de datos, la misma que se encuentra adjunta en anexos.

CRITERIOS DE INCLUSION

Adultos mayores de 18 años

Pacientes hipotensos, hipoxémicos, dentro de 24 horas de su inicio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Disfunción crónica de órganos como insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías dilatadas, cirrosis.

VARIABLES

- Lactato
- SOFA
- Apache
- Disfunción múltiple de órganos

Definición de las variables

1.- Lactato

Resulta del metabolismo del piruvato en la glucólisis anaeróbica en el citoplasma de la célula, La presencia de hiperlactatemia se ha asociado a la existencia de hipoxia tisular y disfunción celular, ha sido demostrado como indicador de mortalidad.

2.- SOFA

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); De todos los scores existentes, el SOFA es uno de los más utilizados en el mundo a la hora de evaluar la existencia del síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (sDMO), Se trata de un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas. Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos.

3.-APACHE

Score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

Es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos, fácil de usar y que puede sustentarse en datos disponibles en la mayor parte de las Unidades de Cuidados Intensivos. Es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico. En base a este Score podemos predecir la evolución de los pacientes por medio de una cifra objetiva. Ver anexos

4.-Disfunción múltiple de órganos

Se define el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple como la falla funcional de dos o más órganos de la economía, en la cual la homeostasis de los mismos no puede mantenerse sin algún tipo de intervención.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

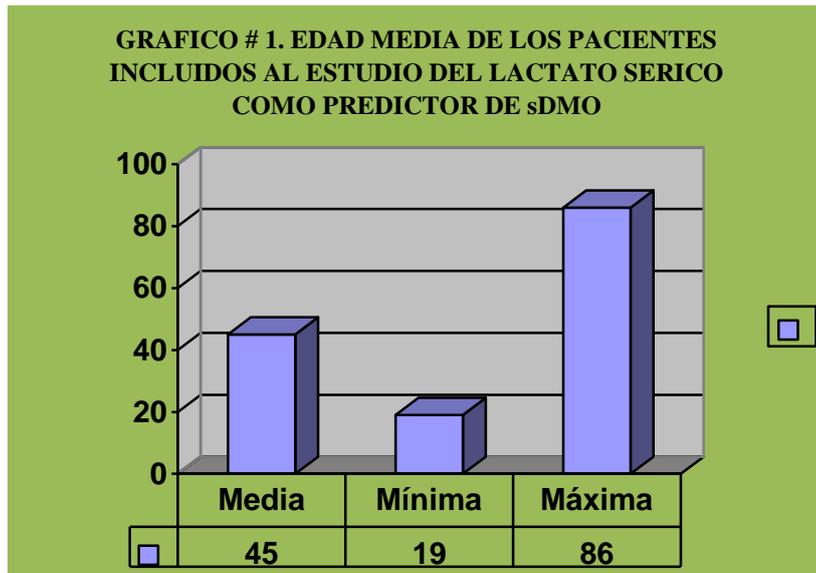
Objetivo	Variable	Conceptualización	Dimensión	Indicador
Prevenir la falla consecutiva de órganos	sDMO	Falla de 2 o más órganos	Puede ser causada por cualquier patología.	Score SOFA
Medir su elevación y asociarla al desarrollo de sDMO	Lactato	Producto final de la glucólisis anaerobia, se eleva en pacientes críticos y se relaciona con mortalidad	Se relaciona con hipoxia tisular y disfunción celular. Será medido en mmol/L	Normal- < 2.5 Leve: 2.5-4.9 Moderado:5-9.9 Severo:> 10
Medir su elevación y asociarla al desarrollo de sDMO	SOFA	Escore de falla secuencial de órganos.	Se evalúa 6 órganos con una puntuación de 0-24	Mayor puntaje diario del SOFA indica mayor disfunción.
Medir su elevación y asociarla al desarrollo de sDMO	Apache	Escore de evaluación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas: Sistema de valoración pronóstico de mortalidad.	Evalúa parámetros de laboratorio y fisiológicos y logísticos	Puntaje mayor a 34 indica 80% mortalidad

TABULACION DE DATOS

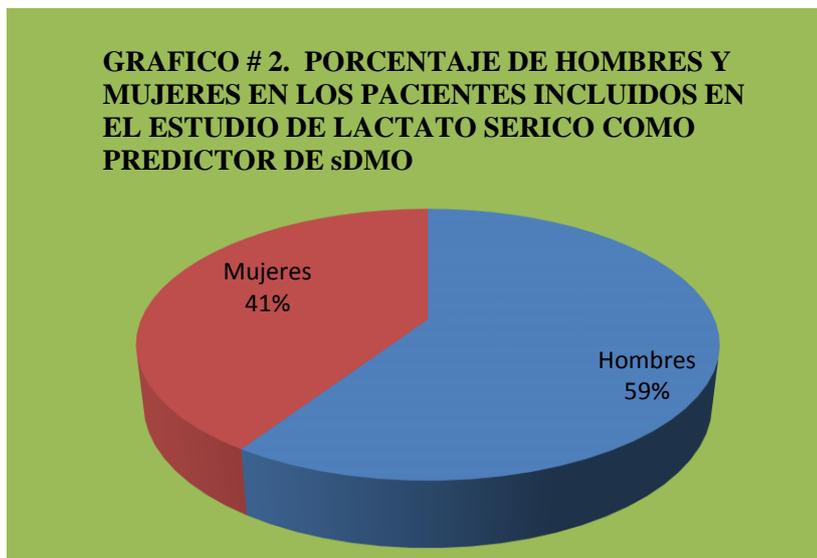
Los datos fueron analizados con una tabla de 2x2 o tabla de contingencia, y en el programa SSPS donde se determinó el odds Ratio, y el valor de P que nos dará la confiabilidad del estudio. También se utilizó Excel para recoger los datos y representar los porcentajes en pasteles y barras y curvas.

RESULTADOS

En este estudio de tipo caso controles prospectivo, de tipo observacional, Se analiza un grupo de 81 pacientes ingresados al estudio con hipoxia o hipotensión mayores de 18 años, a los que se mide lactato al ingreso y a la descompensación clínica, teniendo los siguientes resultados: Su edad media fue de 45 años, con mínima de 19 y máxima de 86. GRAF:#1



El 41% (38) fueron mujeres y el 59% (43) hombres. GRAF:#2



Los diagnósticos más frecuentes fueron, sepsis 25% (20) cuyo origen más frecuente fue abdominal (13 casos), quemaduras (9), Neumonías graves (8), poli traumas, postquirúrgico (7), pancreatitis (7) GRAF:#3,4,5

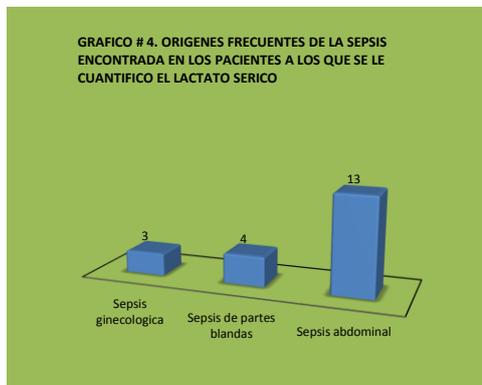
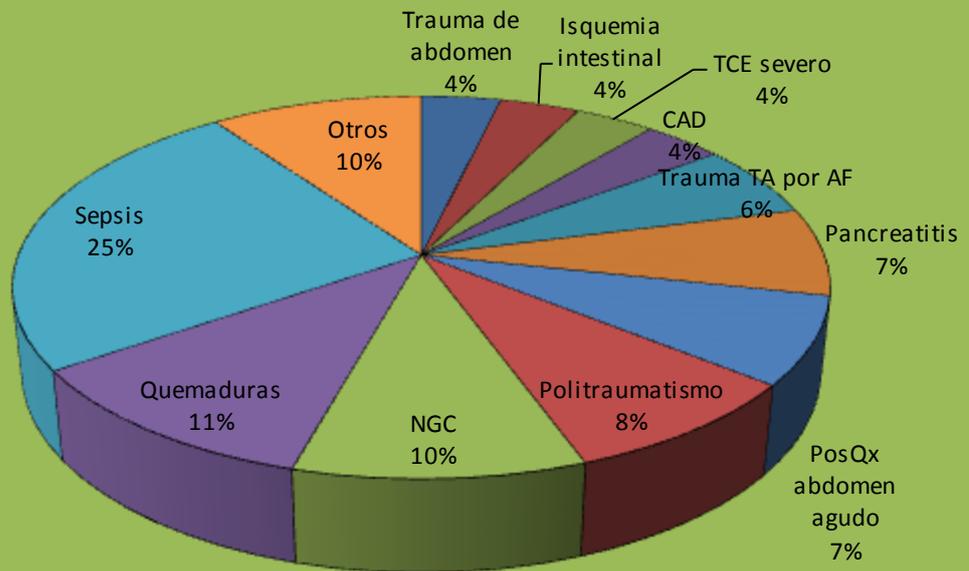


GRAFICO #5. PORCENTAJE DE PACIENTES DE ACUERDO A LOS DIAGNOSTICOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO DEL LACTATO SERICO COMO PREDICTOR DE sDMO

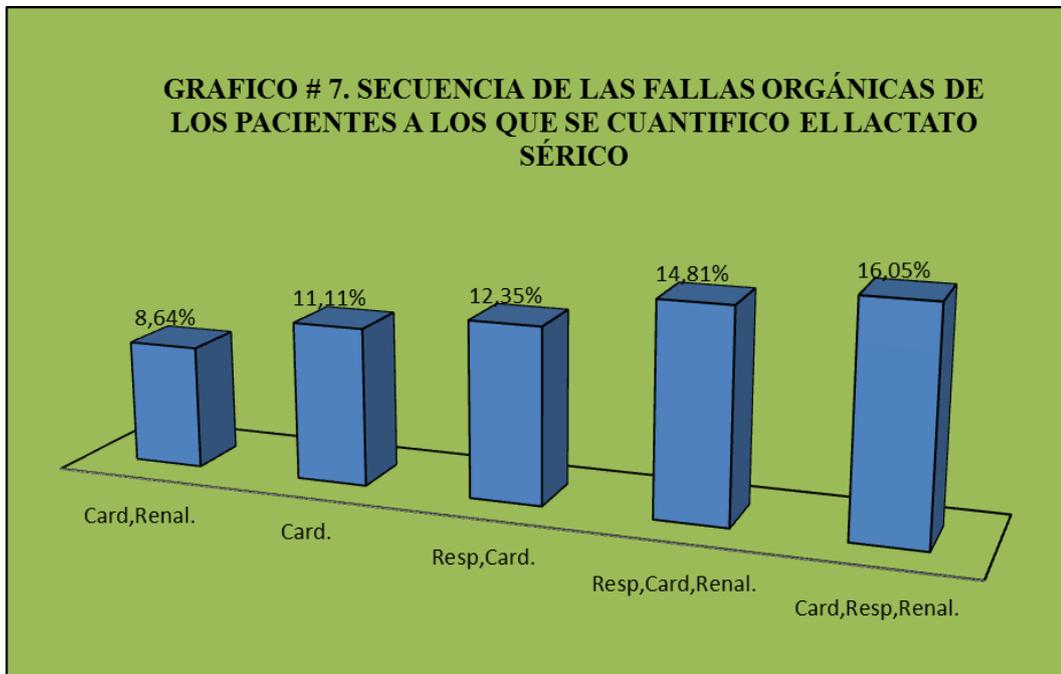


El estado al egreso del estudio fue 42% (34) vivos y 58% (47) fallecidos GRAF: #6

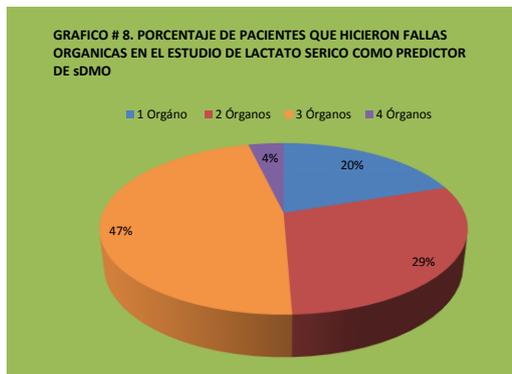
GRAFICO # 6. ESTADO AL EGRESO DEL ESTUDIO EN LOS PACIENTES A LOS QUE SE LE CUANTIFICO EL LACTATO

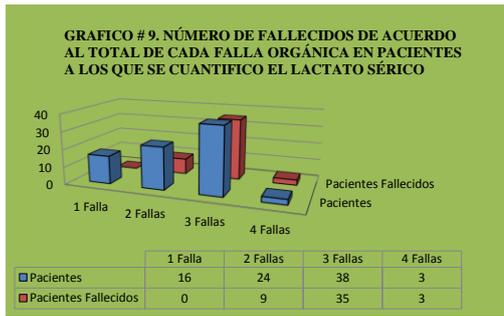


El orden en la secuencia de fallas orgánicas fue muy similar; Cardíaca, respiratoria y renal con el 16% y respiratoria, cardíaca y renal con el 14.8% GRAF: #7

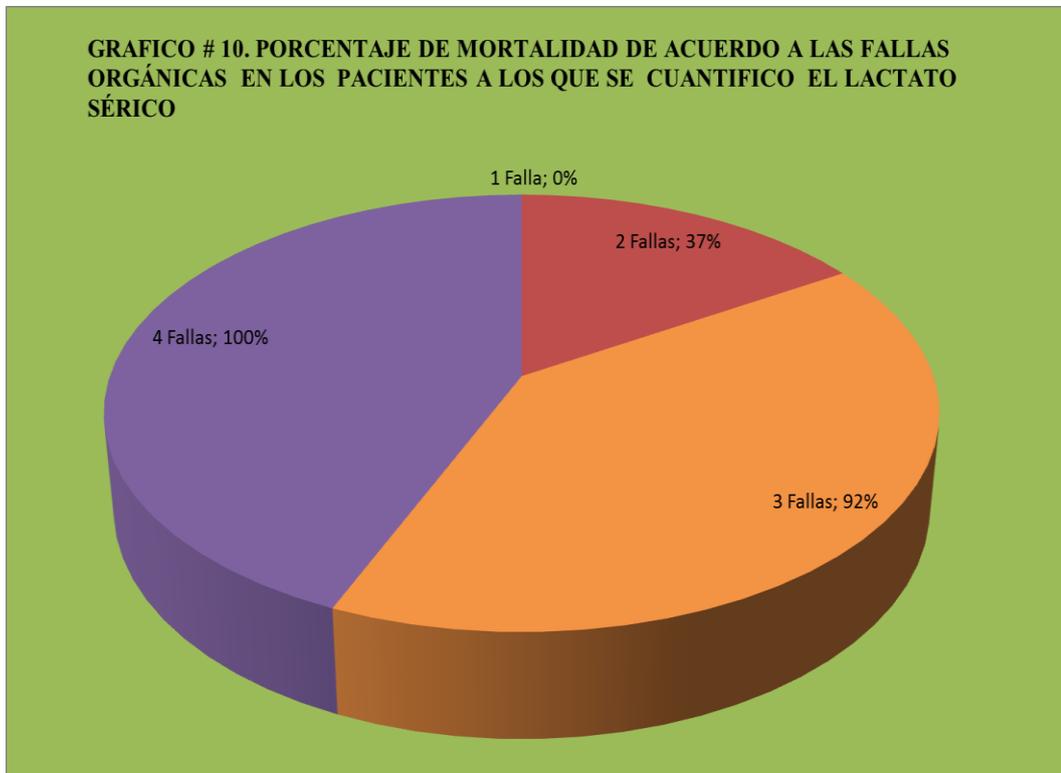


La falla orgánica global fue del 20% (16 casos) con 1 falla, 29% (24) con 2 fallas, 47% (38) con 3 fallas y 4%(3) con 4 fallas GRAF: #8,9

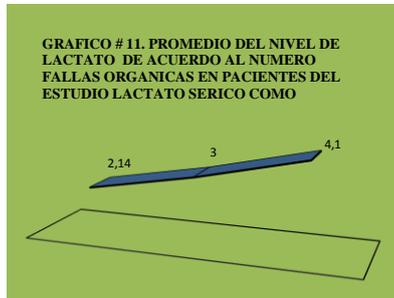




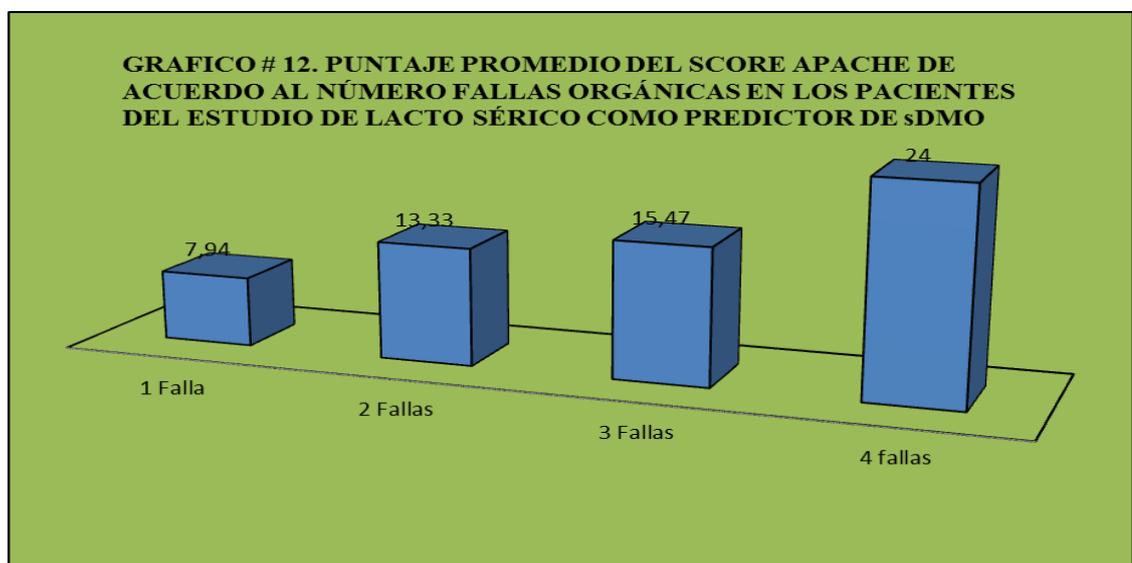
La mortalidad de acuerdo estas fallas orgánicas; quienes tuvieron 1 falla no hubo mortalidad, con 2 fallas fue del 37%, con 3 fallas fue del 92%, con 4 fallas fue del 100% lo que comprueba que la mortalidad aumenta con el número de fallas. GRAF: #10

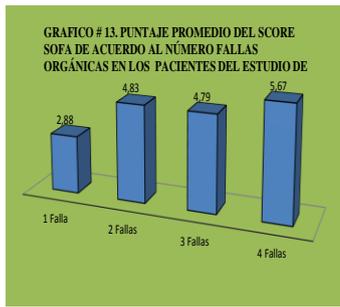


En cuanto al nivel de LACTATO promedio de acuerdo a cada falla orgánica fue de 2mmol/l con 1 falla; 3 mmol/l con 2 fallas; 4 mmol/l con 3 fallas evidenciando una elevación del nivel de lactato a medida fallan los órganos GRAF:# 11

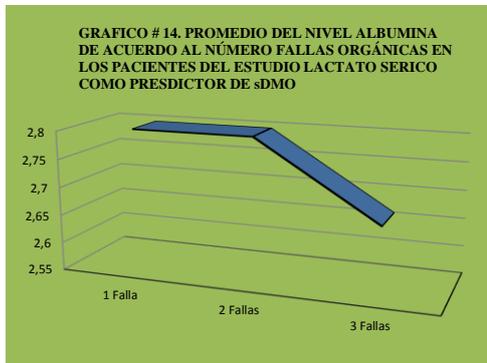


La comparación entre las variables LACTATO, APACHE Y SOFA para predecir sDMO las 3 se elevaron proporcional al número de fallas sin embargo la elevación de SOFA no es muy significativa pues fue evaluado al inicio de la disfunción y se encontró puntajes bajos hasta de 6 puntos cuyo valor máximo es de 24 puntos GRAF:#12, 13,15

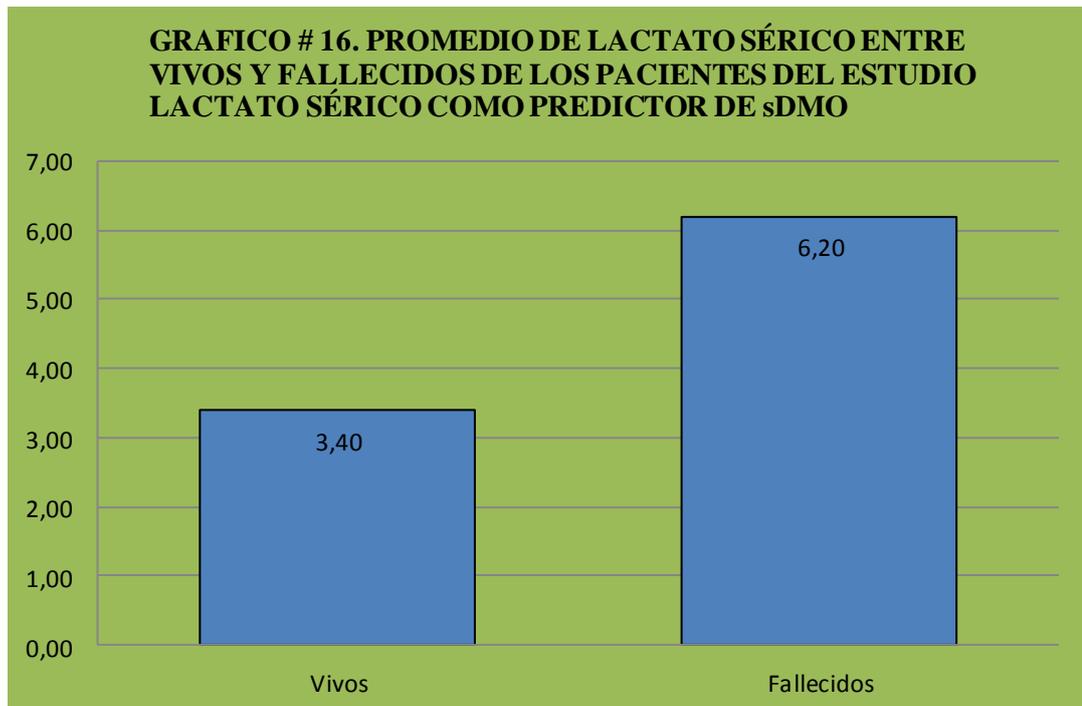




Con la albumina no hubo predicción de sDMO pues 1,2 y 3 fallas esta se mantenía en con un nivel de 2,7 a 2.8 g/dl.GRAF:#14



En cuanto a mortalidad el Lactato tuvo un promedio 6.2 mmol/l en fallecidos y de 3.4mmol/l en vivos GRAF:#16



En cambio sí hubo diferencia al comparar la albumina de los fallecidos con un promedio de 1.8 g/dl con la de los vivos 2.3 g/dl.

GRAF# 17



De los 47 pacientes fallecidos el 89% tuvieron albumina < de 2g/dl.

GRAF:# 18



El odds ratio fue de 25,6 con un intervalo de confianza del 95% es decir que la probabilidad de sDMO con Lactato ≥ 3.5 es 25 veces mayor que los que tienen lactato $<$ de 3.5mmol/l. TABLA:#1, 2

Analisis de los casos y controles para determinar la predicción de presentar sDMO con Lactato \geq de 3,5 TABLA #1

		Disfunción De		Total
		Órganos		
		Si	No	
Lactato $\geq 3,5$	Si	Recuento 41	1	42
		% dentro de Disfunción De Órganos 63,1%	6,3%	51,9%
No	Recuento	24	15	39
	% dentro de Disfunción De Órganos	36,9%	93,8%	48,1%
Total	Recuento	65	16	81
	% dentro de Disfunción De Órganos	100,0%	100,0%	100,0%

Estimación de riesgo de presentar sDMO TABLA #2

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Lactato $\geq 3,5$ (Si / No)	25,625	3,182	206,345
Para la cohorte Disfunción De Órganos = Si	1,586	1,232	2,042
Para la cohorte Disfunción De Órganos = No	,062	,009	,447
N de casos válidos	81		

DISCUSION

Al observar que pacientes del SMC ya con hiperlactatemia leve (2.5- 4.9), presentaban fallas orgánicas se creó la hipótesis; lactato sérico \geq de 3.5 como predictor de sDMO, la cual queda confirmada con este estudio pues como la hiperlactatemia se asocia a deuda de oxígeno es muy lógico que sea de gran ayuda en pacientes hipotensos ù hipoxémicos. El score SOFA no sirve para predecir sDMO; pero si para cuantificar el grado de disfunción de órganos y la mortalidad asociada a esta; El SCORE APACHE II no hay duda que nos servirá siempre para establecer la mortalidad del paciente grave, pero no sera predictor de disfunción pues aun con puntaje bajo puede que ya presente sDMO.

CONCLUSION

1. Un paciente con un nivel de lactato \geq de 3.5 mmol/l tiene 25 veces más probabilidad de presentar sDMO que con un nivel menor del mismo.
2. Las 3 variables LACTATO, APACHE Y SOFA se elevan proporcional al número de fallas orgánicas. Sin embargo el score SOFA debe ser evaluado en forma diaria para determinar el grado de disfunción y mortalidad asociada; Con el Score de APACHE II puede encontrarse un puntaje bajo y puede ya existir sDMO.
3. Las fallas orgánicas frecuentes en la secuencia de presentación fue similar en dos grupos: Cardíaca, respiratoria y renal con el 16% en similar proporción que respiratoria, cardíaca y renal.
4. La mortalidad con hipoalbuminemia e hiperlactatemia queda demostrada con estudios ya existentes.

RECOMENDACIONES

1. Recomiendo la cuantificación del nivel lactato sérico a todo paciente que ingrese al SMC con hipoxia ò hipotensión en las primeras 24 h del ingreso, de resultar un nivel \geq de 3.5 tomar todas las precauciones para evitar sDMO.
2. Evaluar diariamente SOFA para determinar el grado de disfunción y mortalidad asociada de forma precisa y establecer medidas terapéuticas que impidan la progresión.
3. Evaluar diariamente APACHE II para establecer pronóstico del estado patológico del paciente.
4. Tener en cuenta que una albumina menor de 2 nos indica ya mortalidad. Y una hiperlactatemia moderada existe un 65 – 75% de mortalidad.

BIBLIOGRAFIA

WEAVER, William. The collectors: command performances. Photography by Robert Emmett Bright. *Architectural Digest*, December 1985, vol. 42, no. 12, p. 126 -133.

1. Paul Marino, Transporte de O₂ y dióxido de carbono, El libro de la UCI, Tercera edición, 2008; capítulo 2; 19-34.
2. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, Hollenberg SM, Parrillo JE. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007 Jun;33(6):970-977.
3. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD, Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1670-7.
4. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2006 Nov;48(5):583-90
5. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2007;Nov;33(11):1892-9
6. La Clair R, O'Neal K, Ofner S, Sosa MJ, Labarrere CA, Moe SM Precision of biomarkers to define chronic inflammation in CKD. *Am J Nephrol.* 2008; 28(5):808-812
7. Krishna U, Joshi SP, Modh M. An evaluation of serial blood lactate measurement as an early predictor of shock and its outcome in patients of trauma or sepsis; *Indian J Crit Care Med.* 2009 Apr-Jun; 13(2): 66-73.
8. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, Childs EW. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Sep; 35(9):2016-24.
9. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10(3):413-414
10. Alan E. Jones, MD, Stephen Trzeciak, MD, MPH, and Jeffrey A. Kline, MD; The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation; *Crit Care Med.* 2009 May; 37(5): 1649-1654.
11. Paul Marino, Distres respiratorio Agudo, El libro de la UCI, Tercera edición, 2008; capítulo 22.
12. Zygun D.A., Laupland K.B., Fick G.H., Sandham J.D., Doig C.J. Limited ability of SOFA and Mod scores to discriminate outcome: a prospective evaluation in 1,436 patients. *Can J Anaesth.* 2005 Mar;52(3):302-8
13. Dubois M, Orellana-Jiménez C, Melot, Ch. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients : A prospective, randomized controlled, pilot study. *Crit Care Med.* 2006 Oct;34(10):2536-40
14. C H Dinh, R Ng, A Grandinetti, A Joffe, D C Chow. Correcting the anion gap for hypoalbuminaemia does not improve detection of hyperlactataemia. *Emerg Med J* 2006;23(10):627-629
15. Monti G, Bottiroli M, Pizzilli G, Minnini M, Terzi V, Vecchi I, Gesu G, Brioschi P, Vesconi S, Casella G. Endotoxin activity level and septic shock: a possible role for specific anti-endotoxin therapy ? *Contrib Nephrol.* 2010;167:102-110

16. Le-Thi-Phuong T, Dumoutier L, Renauld JC, Van Snick J, Coutelier JP. Divergent roles of IFNs in the sensitization to endotoxin shock by lactate dehydrogenase-elevating virus. *Int Immunol.* 2007 Nov;19(11):1303-1311.
17. Mikkelsen Mark E. MD, Miltiades AN, Gaieski David F. MD, Goyal Munish MD, Fuchs Barry D. MD. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock **Critical Care Medicine*: 2009 May. 37(5)1670-1677
18. Levraut, Jacques MD, Ichai Carole MD, PhD. Petit Isabelle MD, Ciebiera Jean-Pierre MD, Perus Olivier MD; Grimaud. Hiperlact y acidosis tisular con O2 adecuadoLow exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients *Critical Care Medicine*: March 2003(31)3;705-710
19. Jansen, Tim C. MD; van Bommel, Jasper MD, PhD. Bakker, Jan MD, PhD Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment *Critical Care Medicine*: 2009 Oct.37(10);2827-2839
20. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG. Hoffmann Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Sep 11;116(11):1234-41
21. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E y col. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. 2009 Jul;32(1):35-9.
22. Gutierrez, Guillermo MD, PhD. Wulf, Marian E. MD. Lactic acidosis in sepsis: Another commentary *Critical Care Medicine*.2005 Oct 33(10);2420-2422
23. GUTIERREZ, GUILLERMO MD, PHD. Cellular energy metabolism during hypoxia. *Critical Care Medicine: Original Articles*: 19(5):619-626, May 1991.
24. Yang CS, Qiu HB, Huang YZ, Xie JF, Mo M, Liu SQ, Yang Y. Prospective research on the prognosis of septic shock based on the change of lactate concentration in arterial blood. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2009 May 1;47(9):685-8.
25. Kompanje EJ, Jansen TC, Hoven B van der, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock. In *January. Intensive. Care Med.* 2007;33(11):1967-1971
26. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol.* 2007 May;170(5):1435-44.
27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF y col. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327.
28. Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes Infect.* 2006 Apr;8(5):1382-1389
29. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2006 Nov;48(5):583-90, 590
30. H Bryant Nguyen, Manisha Loomba, James J Yang. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of Inflammation* 2010 Jan. 7(6):1186-1476
31. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score fo the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1649-54.

32. Imtiyaz HZ, Williams P, Hickey MM, Patel SA, Durham AC, Yuan LJ, Hammond R, Gimotty PA. Hypoxia-inducible factor 2alpha regulates macrophage function in mouse models of acute and tumor inflammation. *J Clin Invest.* 2010 Aug;120(8):2699-714.
33. Ramírez Hernández J M, Cerda Zaragoza G B, Becerril Pérez M, Tonometría gástrica de fase aérea. Factor pronóstico en pacientes quirúrgicos con sepsis *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica Y TERAPIA INTENSIVA.* 2008;22(3):149-155
34. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD y col, Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):575-90.
35. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006 Apr;32(4):516-23.
36. Harvey S, Stevens K, Harrison D, Young D, Brampton W, McCabe C, y col An evaluation of the clinical and cost-effectiveness of pulmonary artery catheters in patient management in intensive care: a systematic review and a randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2006 Aug;10(29):1-133.
37. Lerverve, Xavier M. Mitochondrial function and substrate availability *Critical Care Medicine.* 2007;35(9):454-460
38. Debray FG, Lambert M, Mitchell GA. Disorders of mitochondrial function. *Curr Opin Pediatr.* 2008 Aug;20(4):471-82.
39. Svend Høime Hansen , Mogens Larsen Andersen , Claus Cornett , Robert Gradinaru and Niels Grunnet. A role for taurine in mitochondrial function. *Journal of Biomedical Science* 2010;17(1)1186-1423
40. Nicholas C. Watson and Stephen O. Heard. The Use of Lactate as a Biomarker *J Intensive Care Med,* September 2010;25(5):301-302
41. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, Shapiro NI, Garrett JS, Heffner AC, Kline JA. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008 Oct;36(10):2734-9.
42. Torraco A, Diaz F, Vempati UD, Moraes CT. Mouse models of oxidative phosphorylation defects: powerful tools to study the pathobiology of mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Jan;1793(1):171-80
43. Chang KC, Unsinger J, Davis CG, Schwulst SJ, Muenzer JT, Strasser A, Hotchkiss RS. Multiple triggers of cell death in sepsis: death receptor and mitochondrial-mediated apoptosis. *FASEB J.* 2007 Mar;21(3):708-19.
44. Rgueira T, Andresen M.. Management of oxygen delivery and consumption during sepsis. *Rev Med Chil.* 2010 Feb;138(2):233-42.
45. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, Childs EW. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2016-24
46. Birkhahn RH, Gaeta TJ, Terry D. Shock index in diagnosing early acute hypovolemia. *Am J Emerg Med* 2005; 23(4):323-326.
47. Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 779-789.

ANEXOS

El sistema SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración ^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular ^b Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina ≤5 o dobutamina (cualquiera)	Dopamina >5 o norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
SNC Score Glasgow de Coma	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

PAM, presión arterial media; SNC, sistema nervioso central; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico. ^aPaO₂/FIO₂ relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO₂/FIO₂ es usada;

^bmedicamentos vasoactivos administrados por al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina ug/kg/min)

Score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	³ 41°	39-40,9°		38,5-38,9°	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	£ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	³ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		£ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	³ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	£ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	³ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		£ 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO ₂ ³ 0,5 anotar P A-aO ₂ b. Si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂	³ 500	350-499	200-349		< 200 > 70	61-70		55-60	<55
pH arterial (Preferido) HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	³ 7,7 ³ 52	7,6-7,59 41-51,9		7,5-7,59 32-40,9	7,33-7,49 22-31,9		7,25-7,32 18-21,9	7,15-7,24 15-17,9	<7,15 <15
Sodio Sérico (mEq/l)	³ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	£ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	³ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	³ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		

Hematocrito (%)	³ 60		50- 59,9	46- 49,9	30- 45,9		20- 29,9		<20
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	³ 40		20- 39,9	15- 19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Escala Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (£44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.

Interpretación del Score

<u>Puntuación</u>	<u>Mortalidad (%)</u>
<u>0-4</u>	<u>4</u>
<u>5-9</u>	<u>8</u>
<u>10-14</u>	<u>15</u>
<u>15-19</u>	<u>25</u>
<u>20-24</u>	<u>40</u>
<u>25-29</u>	<u>55</u>
<u>30-34</u>	<u>75</u>
<u>>34</u>	<u>85</u>

	HOJA DE RECOLECCION DE DATOS		
Historia clínica:			
Sexo:			
Edad:			
APP:			
Dx de ingreso:			
Dx de ingreso al Estudio:	Hipoxia	Hipotensiòn	
Lactato al ingreso:			
Lactato a la descompensacion:			
Albùmina al ingreso:			
albùmina a la descompensacion:			
Estado al egreso:	Vivo	Fallecido	
Fecha de recoleccion / datos			