

Utilidad del lactato sérico elevado como factor pronóstico de muerte en sepsis severa

Gustavo A. Vásquez-Tirado¹, Angélica V. García-Tello¹, Félix E. Evangelista Montoya¹

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad del lactato como factor pronóstico de muerte en sepsis severa en el Hospital Regional Docente de Trujillo. La Libertad. Perú.

Material y Métodos: Estudio de Cohorte con Casos y Controles anidados. Se estudió a un total de 82 pacientes adultos con sepsis severa durante el periodo comprendido entre Junio del 2012 y Abril del 2013, en quienes se determinó la utilidad del valor de lactato sérico, a través del cálculo de la razón de verosimilitud positiva y negativa (RVP, RVN), riesgo relativo (RR), valor predictivo positivo y negativo (VPP, VPN), Sensibilidad (S) y Especificidad (E). La cohorte expuesta estuvo conformada por pacientes que presentaron lactato > 2 mmol/l y la cohorte no expuesta por aquellos con lactato < 2 mmol/l.

Resultados: La mortalidad global fue de 54.9% de los pacientes, siendo 92.7 y 17.1% en el grupo de casos y controles respectivamente. La Sensibilidad (S) fue de 84, 4% (IC: 72.7 - 96.1), Especificidad (E) de 91.9% (IC: 81.7-100.0), Valor Predictivo Positivo (VPP) de 92.68% (IC: 83.5-100), Valor Predictivo Negativo (VPN) de 82.9% (IC: 70.2-95.7), Razón de Verosimilitud Positiva (RVP) de 10.4 (IC: 3.5-31.0), Razón de Verosimilitud Negativa (RVN) de 0.2 (IC: 0.1-0.3). El Riesgo Relativo (RR) encontrado fue de 5.4 (IC 2.8-10.7).

Conclusión: La mortalidad global fue de 54.9% de los pacientes, siendo 92.7 y 17.1% en el grupo de casos y controles respectivamente. La Sensibilidad (S) fue de 84, 4% (IC: 72.7 - 96.1) , Especificidad (E) de 91.9% (IC: 81.7-100.0), Valor Predictivo Positivo (VPP) de 92.68% (IC: 83.5-100), Valor Predictivo Negativo (VPN) de 82.9% (IC: 70.2-95.7), Razón de Verosimilitud Positiva (RVP) de 10.4 (IC: 3.5-31.0), Razón de Verosimilitud Negativa (RVN) de 0.2 (IC: 0.1-0.3). El Riesgo Relativo (RR) encontrado fue de 5.4 (IC 2.8-10.7). (Horiz Med 2015; 15(1): 35-40)

Palabras clave: Sepsis severa, Lactato, Factor pronóstico. (Fuente: DeCS BIREME).

Usefulness of serum lactate as a prognostic factor of death in severe sepsis

ABSTRACT

Objective: To determine the usefulness of lactate as a prognostic factor of death in severe sepsis.

Setting: Hospital Regional Docente de Trujillo. La Libertad. Perú.

Material and Methods: A case control study nested in a cohort. We studied a total of 82 adult patients with severe sepsis during the period from June 2012 to April 2013 in whom we determined the usefulness of the lactate level by calculating the Positive and Negative Likelihood Ratio, Relative Risk, Positive and Negative Predictive Value, Sensibility and Specificity. The exposed cohort was constituted by those patients who presented a lactate > 2 mmol/l and the unexposed cohort by those with lactate < 2 mmol/l.

Results: Overall mortality was of 54.9 % of the patients, being 92.7% in the group of cases and 17.1% in the group of controls respectively. We found a Sensitivity of 84.4% (CI: 72.7 - 96.1), a Specificity of 91.9% (CI:81.7 - 100.0), a Positive Predictive Value of 92.68% (CI: 83.5 - 100-0), a Negative Predictive Value of 82.9 (CI: 70.2 - 95.7), a Positive Likelihood Ratio of 10.4 (CI: 3.5 - 31.0), a Negative Likelihood Ratio of 0.2 (CI: 01 - 0.3) and a Relative Risk of 5.4 (CI: 2.8 - 10.7).

Conclusion: Cancer, COPD, peripheral arterial disease, diabetes, heart failure, impaired baseline functional status; and overall burden of comorbidity are the main risk factors associated with hospital complications in older adults. (Horiz Med 2015; 15(1): 35-40)

Key words: Severe sepsis, Lactate, Prognostic factor. (Source: MeSH NLM).

¹ Médico Internista. Servicio de Emergencia y Cuidados Críticos. Hospital Regional Docente de Trujillo. Trujillo - Perú

INTRODUCCIÓN

La sepsis tiene una prevalencia y mortalidad elevada, que actualmente podría considerarse una enfermedad emergente. Se estima una incidencia anual de 200 a 300 casos por 100 000 habitantes.

Del total de pacientes con sepsis se sabe que aproximadamente el 9% de los pacientes progresan a sepsis severa y el 3% a shock séptico; reportándose además una mortalidad que oscila entre 28 y 56%.

Cualquier microorganismo podría ser causante de sepsis, siendo las bacterias grampositivas y bacilos gramnegativos los causantes del 47 y 32% de sepsis respectivamente; el porcentaje restante es causado por anaerobios y hongos (1,2,3).

El lactato se sintetiza en el organismo como producto de la glicólisis anaeróbica cuando la demanda de oxígeno tisular disminuye hasta un punto crítico debido a diversos estados patológicos y no es posible la síntesis de ATP por la vía aerobia; se produce un bloqueo en el Ciclo de Krebs con desvío de la línea de síntesis a partir de piruvato, con la consecuente génesis de lactato.

En estados de adecuada oxigenación tisular existen cantidades minúsculas de lactato el cual se metaboliza en el hígado para ser convertido nuevamente a piruvato. Los estados de lactato sérico elevado existen con o sin acidosis láctica, ésta última cuando además de hiperlactacidemia coexiste con alteraciones como cambio del pH < 7.3, HCO₃ < 20 mmol/l o exceso de base < -6.

La acidosis láctica se presenta en dos situaciones muy bien descritas por Cohen y Woods: tipo A y B, los cuales se asocian o no a estados de hipoxia respectivamente (4,5).

Se han descrito varios estudios que relaciona la elevación del lactato con el incremento de la mortalidad en pacientes críticos.

Algunos estudios señalan que una elevación de lactato de 2 a 9 sería equiparable a un incremento en

la mortalidad de 10 a 90%, relacionando justamente con la elevación proporcional del lactato en estos pacientes con sepsis severa y shock séptico (6).

Algunos estudios realizados por Shapiro y Trzeciak al igual que Mikkelsen y col. en pacientes con sepsis, muestran que hay una relación entre los valores de lactato y mortalidad.

Nguyen, por otro lado, valora el aclaramiento de lactato, el cual se asocia a disminución de la presencia de falla multiorgánica, siendo el valor de lactato, siempre, un predictor de mortalidad (7,8,9,10).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad del lactato como factor pronóstico de muerte en adultos con sepsis severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Servicio de Emergencia, en el área de Hospitalización de Medicina Interna y UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) del Hospital Regional Docente de Trujillo, La Libertad, Perú, siendo previamente aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, Perú y el respectivo Comité Hospitalario.

Se realizó un estudio de cohortes con casos y controles anidados durante el período de Junio del 2012 hasta Abril del 2013.

Se incluyeron adultos mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis severa, en los cuales el manejo inicial estuvo basado en el Protocolo del Early Goal-Directed Therapy (EGDT) (11).

Se excluyó aquellos pacientes que presentaron otras circunstancias que concomitantemente elevaron el lactato, como: shock de causa no séptica, convulsiones, cetoacidosis diabética, pancreatitis aguda, estado post reanimación cardiopulmonar, insuficiencia renal crónica, infarto agudo de miocardio, trauma, hepatopatía crónica severa, tratamiento farmacológico con metformina, isoniazida y antirretrovirales.

Se calculó la población de estudio, de acuerdo al modelo usado en estudios de cohortes y factores pronósticos, teniendo un total de 82 pacientes. Las definiciones operacionales usadas fueron las internacionalmente aceptadas, definidas en el consenso del SSC, en su más reciente actualización de las inicialmente dadas por Bone (12).

Procedimiento

Se conformaron dos grupos de estudio (cohortes) de acuerdo al valor de lactato, la cohorte expuesta con lactato > 2 mmol/l (alto), la cohorte no expuesta con lactato < 2mmol/l (normal) cada uno de ellos con 41 pacientes.

Se realizó seguimiento a dichas cohortes hasta los 7 días subsecuentes del diagnóstico, con el fin de evitar el sesgo multicausal posterior de muerte que pudiera presentarse.

Se tomó la muestra de lactato por punción arterial dentro de las primeras 6 horas y fue analizado en el Analizador Automático de Gases, Electrolitos y Metabolitos Stat Profile Ultra M con que contamos.

En lo referente al aspecto ético, en este estudio no existe intervención alguna por lo que su calificación es de riesgo nulo para el paciente y el investigador, se requirió del consentimiento informado del paciente o apoderado para obtener los datos pertinentes de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de acuerdo a las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Análisis estadístico.

Las variables categóricas (lactato elevado o no y muerte o no) se presentaron como número de casos y porcentaje, comparadas mediante la prueba de chi cuadrado. Para el evento de muerte se calcularon los índices RR, S, E, VPP, VPN y como se recomienda usar actualmente, dado su alto poder predictivo, se calculó la RVP, RVN, probabilidad pretest y postest. La utilidad fue validada al encontrar una RVP mayor a 10.

Además se construyó las curvas ROC (para determinar el punto de corte de mayor S y E) y Supervivencia de Kaplan Meier entre las cohortes expuestas o no. En todos los casos se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 82 pacientes con diagnóstico de sepsis severa, la cohorte expuesta y no expuesta estuvo conformada por 41 pacientes cada uno. La cohorte expuesta estuvo conformada por 21(51.2%) varones y 20(48.8%) mujeres con promedio de edades 68.6 ± 17.7 años (intervalo de 29 a 91); la cohorte no expuesta estuvo conformada por 19(46.3%) varones y 22(53.7%) mujeres con promedio de edades 62.1 ± 19.7 años (intervalo de 23 a 91).

La mortalidad global fue 54.9%, a su vez, en la cohorte expuesta y no expuesta fue de 92.7 y 17.1% respectivamente, diferencia altamente significativo $\chi^2 = 47.3$ ($p < 0,0001$). (Figura 1)

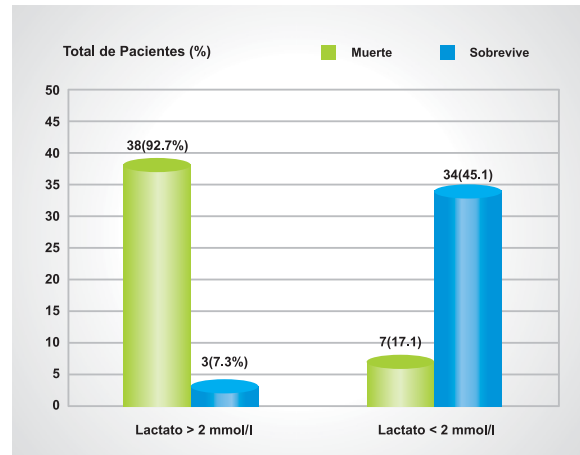


Figura 1. Distribución de pacientes fallecidos según valor de lactato y presencia de shock. Con una diferencia altamente significativa ($p < 0,001$)

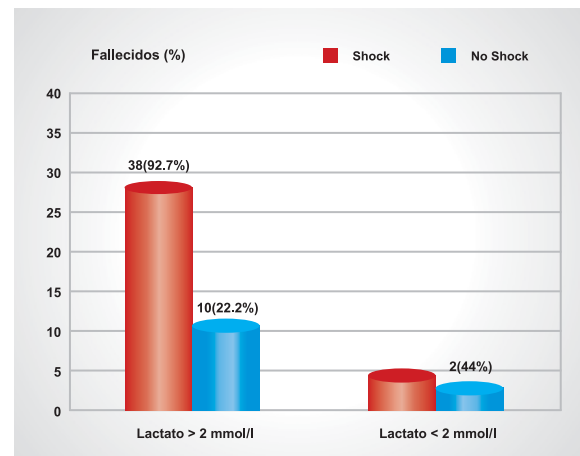


Figura 2. Distribución de pacientes fallecidos según valor de lactato y presencia de shock. Con una diferencia altamente significativa ($p < 0,001$)

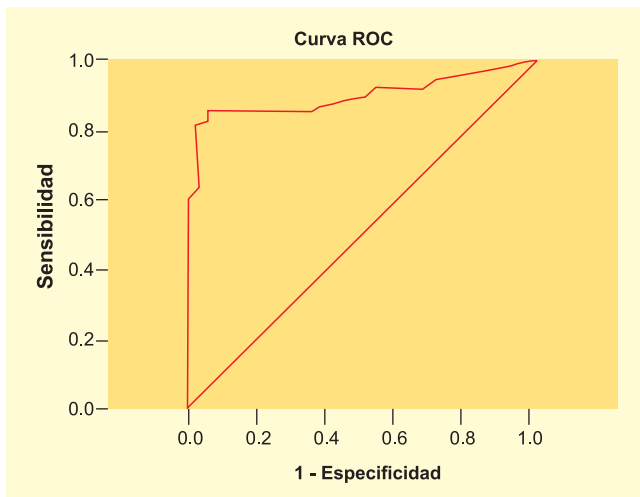


Figura 3. Curva ROC del lactato como factor pronóstico de muerte. Con una ABC: 0.9, (IC 95%, 0.812-0.967),

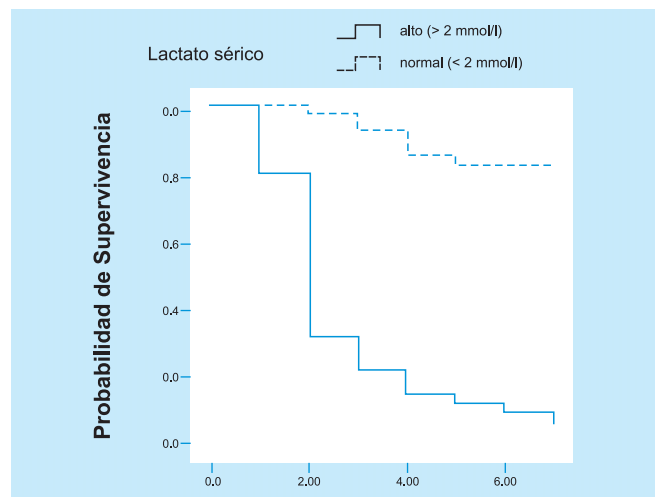


Figura 4. Curva de supervivencia de Kaplan - Meier a los 7 días de los pacientes con sepsis severa de las cohortes expuesta (lactato >2mmol/l) y cohorte no expuesta (lactato <2mmol/l). Con una diferencia altamente significativa (Log Rank de Mantel-Cox: 58.630, $p < 0.0001$)

Tabla 1. Índices calculados del lactato como factor pronóstico de muerte en sepsis severa cuando tiene un valor > 2 mmol/l.

| Bajo riesgo | Valor | IC al 95% |
|---------------------------------|--------|--------------|
| Riesgo Relativo | 5.4 % | 2.8 - 10.7 |
| Sensibilidad | 84.4% | 72.7 - 96.1 |
| Especificidad | 91.9% | 81.7 - 100.0 |
| Valor Predictivo Positivo | 92.68% | 83.5 - 100.0 |
| Valor Predictivo Negativo | 82.9% | 70.2 - 95.7 |
| Razón de Verosimilitud Positiva | 10.4% | 3.5 - 31.0 |
| Razón de Verosimilitud Negativa | 0.2% | 0.1 - 0.3 |
| Probabilidad pretest | 55% | |
| Probabilidad posttest | 93% | |

Cuando se divide a la cohorte expuesta según la presencia o no de shock con respecto a la mortalidad presenta una mortalidad de 28(62.2%) y 10(22.2%) respectivamente; a su vez, la cohorte no expuesta muestra mortalidades de 5(11.1%) y 2(4.4%) respectivamente.

Todos estos resultados con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Figura 2)

Se encontró que el lactato elevado (mayor de 2 mmol/l) como factor pronóstico de muerte en pacientes con sepsis severa presenta, con un nivel de confianza del 95%, muestra: RR: 5.4 (IC: 2.8-10.7), S: 84, 4% (IC: 72.7 - 96.1), E: 91.9% (IC: 81.7-100.0), VPP: 92.68% (IC: 83.5-100), VPN: 82.9% (IC: 70.2-95.7), RVP: 10.4 (IC: 3.5-31.0), RVN: 0.2 (IC: 0.1-0.3), Probabilidad Pre test: 55% y Probabilidad Post test: 93%. (Ver Tabla 1)

La construcción de la Curva ROC muestra un Área bajo de Curva (ABC) de 0.9 para la cohorte expuesta (IC 95%, 0.812-0.967), teniendo el punto de corte con mayor S y E a un valor de lactato > 5.05 mmol/l. (Figura 3)

La curva de supervivencia de Kaplan Meier a los 7 días muestra una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre las dos cohortes de estudio (Log Rank de Mantel-Cox: 58.630, $p < 0.0001$). (Figura 4)

DISCUSIÓN

Ya desde hace años, algunos reportes muestran la relación existente entre la elevación del lactato sérico en pacientes en estado crítico y la mortalidad, sobre todo en aquellos con cuadros sépticos; como señalan algunas investigaciones, el empleo del lactato como marcador de severa hipoperfusión tisular, específicamente, con valores superiores a 4 mmol/l, se ha convertido en un predictor univariable de mortalidad en estos pacientes (13,14).

La explicación de encontrar un lactato incrementado en sepsis severa, entendiendo la fisiopatología, es debido a un desbalance entre la génesis y depuración.

Existe un estado de hipoperfusión tisular importante que bloquea la síntesis de ATP al bloquear la enzima piruvato deshidrogenasa por hipoxia con la desviación de la ecuación de Piruvato a Lactato.

La depuración se ve menguada debido a un pobre metabolismo del lactato a nivel hepático y muscular, principales órganos encargados de ello, además de un mayor flujo del aminoácido alanina (resultado de piruvato y glutamato) hacia el hígado, y defectos directos a nivel del metabolismo oxidativo a nivel mitocondrial por acción directa de endotoxinas y mediadores inflamatorios (TNF, NO, entre otros), conllevando a mayor producción de lactato por acumulación y efecto de masa de su precursor (15,16,17).

En cuanto a la mortalidad por sepsis severa, un estudio multicéntrico español, realizado por NinVaeza (18), encuentran una mortalidad global de 40% de pacientes con sepsis grave, de los cuales el 70% presentó shock séptico, habiendo un 54% de mortalidad en los pacientes con shock frente al 14% de los pacientes sin shock ($p=0.009$).

Un trabajo similar realizado por Shapiro (19) muestra una mortalidad global de 34%. Dichos datos difieren en cuanto a los encontrados por este trabajo, los cuales son superiores en mortalidad.

Quizá la principal fortaleza del presente estudio son los valores estadísticos encontrados, con una RVP > 10 que es altamente significativo para predecir un suceso.

Los resultados acá presentados son muy similares a los que se relatan en la revisión de la literatura, por ejemplo Trzeciak (8), en una población de sépticos valoran la utilidad del lactato tomado al inicio del diagnóstico para identificar pacientes con alto riesgo de muerte, encontraron que existe una correlación lineal para predecir la mortalidad con respecto a la elevación del lactato con un RR de 5.1 con respecto a aquellos con lactato menor de 4 mmol/l, a su vez un RVP de 4.3 (IC: 2.9 a 6.2), RVN de 0,71 (IC: 0.58 a 0.82).

Por otro lado, Shapiro (7) en un estudio de cohortes, valora pacientes con sepsis severa, hipotetizando que el valor inicial del lactato sérico podía predecir la mortalidad de estos pacientes.

Se encontró RR de 9 para la mortalidad en el grupo que supera el lactato sobre 4 mmol/l. Siendo siempre el grupo que, además de tener lactato elevado, presenta criterios de shock séptico el que tiene una mayor mortalidad con respecto a sus controles, como lo expresa esta investigación y Nguyen(20), quien encuentra en un análisis univariado que existe una diferencia significativa de mortalidad de pacientes que tuvieron lactato > 4 mmol/l y además shock comparado con el grupo que no presentó shock ($p=0.01$).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- O'Brien JM, Ali NA, Abernethy SK, Abraham E. Sepsis. Am J Med. 2007; 120:1012-22.
- Martin JB, Wheeler AP. Approach to the patient with sepsis. Clin Chest Med. 2009; 30:1-16.
- Vincent JL, Korkut HA. Defining sepsis. Clin Chest Med. 2008; 29:585-90.
- James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. Lancet 1999; 354:505-8.
- Shirey TL. POC Lactate: A Marker for Diagnosis, Prognosis, and Guiding Therapy in the Critically Ill. Point of Care 2007; 6:192-200.
- Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. Intensive Care Med. 2007; 33: 1863-5.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients With Infection. Ann Emerg Med. 2005; 45:524-8.
- Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. Intensive Care Med. 2007; 33:970-7.
- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med. 2009; 37:1670-7.
- Otero R, Rivers EP, Nguyen HB, Loomba M, Jacobsen G. The Association of Early Lactate Clearance with Inflammatory Biomarkers in Severe Sepsis and Septic Shock. Ann Emerg Med 2006; 48:S36.
- Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M et al. Findings Concepts, Controversies, and Contemporary Sepsis and Septic Shock Revisited: Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis. Chest. 2006; 130: 1579-95.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101:1644-55.
- Talan DA, Moran GJ, Abrahamian FM. Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. Infect Dis Clin N Am. 2008; 22: 1-31.
- Bozza FA, Carnevale R, Japiassú AM, Caire H, Angus DC et al. Early fluid resuscitation in sepsis: evidence and perspectives. Shock. 2010; 34: 40-3.
- Vernon C, Le Tourneau L. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. Crit Care Clin. 2010; 26: 255-83.
- Kruse JA. Blood lactate concentrations in sepsis. En: The Sepsis Text. New York: Kluwer Academic Publishers; 2002. p. 323-38.
- Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. Shock. 2009; 32: 35-9.
- NinVaeza N, Lorente JA, Ortiz-Leyba C, Valenzuela F, Baigorri F. Estudio multicéntrico sobre la asociación entre variables relacionadas con la resucitación y la mortalidad en la sepsis grave. Med Intensiva. 2005; 29: 212-8.
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. JAMA. 2010; 303: 739-46.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004; 32:1637-42.

Fuentes de financiamiento

Este trabajo fue autofinanciado por el autor.

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés

Correspondencia:

Gustavo A. Vásquez
Dirección: Jr. Cayetano Heredia J27. Urb. Los
Granados. Trujillo. Perú
Teléfono: (51)947474019
Correo electrónico: gustavovat@msn.com

Recibido: 19 de Noviembre de 2014
Aprobado: 11 de Febrero de 2015