



UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“Valor de la depuración precoz de lactato sérico como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico atendidos en el Hospital Belén Trujillo”.

Tesis para optar el Título de Médico Cirujano

AUTOR:

Carmen del Pilar Medina Montero

ASESOR:

Dr. Miguel Ángel Ibáñez Reluz

Trujillo – Perú

2014

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso por mostrarme día a día que con humildad, paciencia y sabiduría es posible vencer las adversidades de la vida.

A mis padres César y Rosa quienes con su amor, apoyo y comprensión incondicional estuvieron siempre a mi lado a lo largo de mi vida estudiantil y porque gracias a ellos hoy soy una profesional.

A mi hermana Rossmery gracias por estar conmigo y apoyarme siempre.

Al amor más puro y sincero que llegó a mi vida mi hijo Miguel Sebastián quien fué, es y siempre será mi motor y razón por la cual luchar día a día y salir adelante juntos.

AGRADECIMIENTO

A Dios porque a pesar de todos los obstáculos por los cuales tuve que atravesar para llegar a culminar con éxito mi carrera nunca dejo de iluminar mi camino.

A mi familia por su apoyo y confianza en mí porque a pesar de todo cumplí mi promesa de llegar a la meta.

Gracias a todas aquellas personas que de una u otra forma me ayudaron a crecer como persona y como profesional.

TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PAGINA DE DEDICATORIA

PAGINA DE AGRADECIMIENTOS

| | |
|---------------------------------|----|
| TABLA DE CONTENIDOS..... | 1 |
| RESUMEN | 2 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| INTRODUCCION..... | 4 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 12 |
| RESULTADOS..... | 20 |
| DISCUSION..... | 28 |
| CONCLUSIONES..... | 34 |
| RECOMENDACIONES..... | 35 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 36 |
| Anexos:..... | 39 |

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la depuración precoz de lactato sérico tiene valor en la predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico atendidos en el Hospital Belén Trujillo.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo de cohortes. La población de estudio estuvo constituida por 70 pacientes con shock séptico según criterios de inclusión y exclusión establecidos distribuidos en dos grupos: con depuración de lactato sérico arterial adecuada e inadecuada.

Resultados: La frecuencia de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con depuración inadecuada fue de 77% y en pacientes con depuración adecuada fue de 17%. La depuración inadecuada de lactato sérico condiciona un riesgo relativo de 4.5 en relación con mortalidad intrahospitalaria y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron de 82%, 78%, 77% y 83% respectivamente. El promedio de depuración de lactato sérico arterial en el grupo con y sin mortalidad intrahospitalaria fue de 8.8 y 22.84 respectivamente.

Conclusiones: La depuración de lactato sérico arterial tiene valor como predictor de mortalidad intrahospitalaria en shock séptico. El promedio de depuración de lactato sérico arterial es significativamente menor en los pacientes que fallecieron que en aquellos que sobrevivieron.

Palabras Clave: Depuración lactato sérico, mortalidad, shock séptico.

ABSTRACT

Objective: Demonstrate if serum lactate clearance had value in predicting intrahospital mortality in patients with septic shock attending at Trujillo Belén Hospital.

Material and Methods: We made an analytic, observational, retrospective, cohort study. The population was integrated by 70 patients with septic shock according to inclusion and exclusion criteria set divided into two groups: with adequate and inadequate lactate serum clearance.

Results: The frequency of intrahospital mortality in patients with inadequate lactate serum clearance was 77% and in patients with adequate lactate serum clearance 17%. Inadequate lactate serum clearance has a relative risk of 4.5 related to mortality and sensitivity, specificity, negative and positive predictive value were 82%, 78%, 77% and 83% respectively. The average of arterial serum lactate clearance in the group with and without mortality were of 8.8 and 22.84 respectively.

Conclusions: Arterial lactate serum clearance has value to predict intrahospital mortality in septic shock. The average of arterial lactate serum clearance is significantly lower in death patients than in survivor patients.

Keywords: Lactate clearance, mortality, septic shock.

I. INTRODUCCION

1.1. Marco teórico:

La mortalidad por sepsis continúa siendo alta y su prevalencia significativa. La sepsis severa y el choque séptico son una evolución secuencial del cuadro séptico. Para la sepsis severa la tasa de mortalidad llega valores de 28 a 32%, mientras que en el shock séptico a valores de 50-60%. Investigaciones han mostrado un mejor entendimiento de su fisiopatología, tratamiento, así como el pronóstico en estos pacientes; sin embargo, el periodo de ventana para la intervención es corto y el tratamiento debe instalarse lo más pronto posible para controlar el origen de la infección y restaurar la homeostasis hemodinámica^{1,2}.

La sepsis se caracteriza por una marcada *hipovolemia efectiva*, secundaria a un aumento de la permeabilidad capilar, que produce paso de volumen desde el espacio intravascular a los tejidos y a una baja significativa de las resistencias vasculares, por vasodilatación tanto arteriolar como venosa; contribuyen además a la hipovolemia la disminución de ingesta y el aumento de pérdidas insensibles. Se genera así una *redistribución del flujo sanguíneo*, con reducción del mismo al miocardio, músculo esquelético, estómago, duodeno e intestino y al páncreas. Son también fenómenos propios de la sepsis, la *obstrucción microvascular* y la *disfunción miocárdica*; ésta se caracteriza por depresión de la contractibilidad biventricular sistólica y disminución de la distensibilidad ventricular diastólica^{3,4,5}.

El choque séptico es una forma de choque distributivo caracterizada por una inapropiada vasodilatación periférica no compensada a pesar de un gasto cardiaco preservado o incrementado, por lo que el paciente presenta hipoperfusión orgánica con disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos llegando a una disfunción celular, alteración del metabolismo celular por hipoxia y efectos tóxicos de radicales libres o por efectos de mediadores inflamatorios⁶.

Varios estudios han demostrado que la falta de entrega de oxígeno a los tejidos ha llevado a un incremento de las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis. Esta hiperlactacidemia se debe a un metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato conocido como glucólisis; el piruvato no es metabolizado a CO₂ y ATP por ausencia del oxígeno, lo cual condiciona una reducción del piruvato a lactato causando una hiperlactacidemia hipóxica, con una relación lactato/piruvato > 10. Sin embargo, la elevación del lactato en el paciente con sepsis severa o choque séptico no solo es debido a la hipoperfusión global, sino secundaria a alteraciones metabólicas en la célula propios de la sepsis tales como: glucólisis acelerada con producción de piruvato y lactato debido al aumento de la actividad de la bomba Na/K ATP-asa del músculo esquelético y consumo de ATP en pacientes con sepsis; inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa; disminución de la depuración de lactato por el hígado, e incremento de la producción de lactato por células inflamatorias como los leucocitos^{7,8}.

La relación de concentración de lactato arterial y supervivencia en sepsis ha sido demostrada en animales y existen estudios con relación a pronóstico de pacientes con sepsis y lactato sanguíneo estableciendo una relación de pronóstico entre hiperlactacidemia con sepsis severa y choque séptico, encontrándose que la elevación del lactato persistente > 24 horas está asociado con el desarrollo de falla orgánica múltiple y una mortalidad tan alta como 89%. Lactato y citoquinas son liberadas principalmente de los órganos más severamente afectados y el lactato arterial representa el promedio de la sumatoria aritmética de los órganos comprometidos en sepsis severa y choque séptico, incluyendo el de origen pulmonar, y es una representación mejor de la concentración de lactato sanguíneo que el de una muestra venosa^{9,10,11}.

Sin embargo la sensibilidad y especificidad de elevaciones de concentraciones de lactato como indicador de mortalidad en el choque séptico ha sido debatida. Algunos estudios muestran correlación pronóstica de hiperlactacidemia y choque séptico o acidosis láctica como predictor de mortalidad en sepsis severa. De otro lado, algunos estudios no evidencian dicha correlación y no encuentran disminución de los

niveles de lactato al mejorar la oxigenación tisular en sepsis posterior a la transfusión de glóbulos rojos. Sin embargo, la depuración de lactato (porcentaje de disminución de lactato en el tiempo) puede ser de mejor valor pronóstico de falla orgánica y mortalidad como se evidenció en un estudio previo donde pacientes con alta depuración de lactato dentro de las seis horas del diagnóstico e iniciado el tratamiento tuvieron una menor tasa de mortalidad comparado con pacientes con baja depuración de lactato¹².

La determinación de lactato arterial, tanto como valor puntual como valor evolutivo durante la resucitación, puede orientarnos como guía de si la resucitación realizada es la correcta o no, e incluso puede tener su valor pronóstico en los pacientes. Actualmente, ya muchos estudios lo consideran un buen sustituto a otras medidas que valoran la correcta resucitación, como son la saturación venosa central, al proporcionar idea de la correcta entrega de oxígeno a los tejidos. Más útil como valor evolutivo en el tiempo con una correcta resucitación que como valor único inicial, ya que es un sustrato para el metabolismo intermedio asociado a la microcirculación, que son la base de las alteraciones fisiopatológicas sucedidas en la sepsis^{13,14}.

Pacientes tratados con terapia dirigida a una meta temprana, en los estadios más próximos de presentación de enfermedad han mostrado una significativa disminución de la mortalidad en sepsis severa y choque séptico asociado a alta depuración de lactato a las seis horas de admisión. Si con una terapia intensiva conseguimos el descenso de los valores de lactato, quiere decir que debemos continuar con las medidas establecidas. Si por el contrario, los valores continúan incrementándose, es necesario revisar el tratamiento y valorar si el foco inicial está solucionado, o si la gravedad es tan importante que la situación es irreversible. Siempre correlacionando los valores de lactato con otros marcadores, y con la clínica del paciente^{13,14}.

1.2. Antecedentes:

Nguyen en el 2004 en Norteamérica desarrollo un investigación con el objetivo de evaluar la utilidad clínica de la depuración de lactato como indicador de evolución en 111 pacientes con sepsis severa y shock séptico, a través de un estudio observacional prospectivo durante un periodo de seguimiento de 1 año, el aclaramiento de lactato fue definido como el porcentaje de reducción del lactato sérico en muestras seriadas tras 6 horas de terapia en emergencias. La mortalidad de serie fue de 42.3%; el porcentaje de aclaramiento de lactato en el grupo de sobrevivientes y fallecidos fueron de 38.1 +/- 34.6 sobre 12.0 +/- 51.6%, respectivamente ($p = .005$), identificándose una relación inversa entre el aclaramiento del lactato y la mortalidad en estos pacientes. Se documentó que los pacientes con una depuración mayor a 10 % presentaron una mayor caída del puntaje del APACHE II y una menor mortalidad a los 60 días con respecto al grupo con una depuración menor a 10%. ($p < 0.007$)¹⁵.

Porras en el 2007 en Perú desarrollo una investigación con la finalidad de determinar la utilidad clínica de la depuración de lactato a las 12 horas como indicador de mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico, a través de un diseño prospectivo observacional durante un periodo de 2 años, 46 pacientes ingresaron al estudio con un promedio de edad 61.26 ± 20.86 años. El score APACHE II fue $22,3 \pm 8,1$; SOFA: $9,9 \pm 3,8$ y lactato de ingreso: $4,9 \pm 2,5$ mmol/L. La mortalidad en UCI y la hospitalaria fueron de 37% y 52,2%, respectivamente. La depuración de lactato a las 12 horas entre los sobrevivientes y no sobrevivientes durante la hospitalización fueron de $47,4 \pm 18,7\%$ sobre $21,8 \pm 40,3\%$, respectivamente ($p=0.009$). El grupo de alta depuración de lactato ($>10\%$) tuvo un 54,1% de menor mortalidad hospitalaria comparado con el grupo de baja depuración de lactato ($<10\%$, $p=0.028$)¹⁶.

Arnold en el 2009 publico una investigación con la finalidad de determinar si la depuración temprana de lactato está asociada con una mejoría de la supervivencia en pacientes en el departamento de emergencia con sepsis severa; en un diseño multicéntrico prospectivo, los pacientes fueron estratificados en 2 grupos según el

porcentaje de depuración de lactato en un periodo determinado de 6 horas tomando como punto de corte un porcentaje de depuración de 10% evaluando como resultado primario la mortalidad intrahospitalaria, en un total de 166 pacientes de los cuales 15 de ellos 9% no consiguieron el porcentaje de depuración esperado y en quienes la mortalidad fue del 60% respecto a los que si consiguieron este objetivo en quienes fue de 19%; encontrando que el no aclaramiento de lactato fue un predictor independiente de mortalidad RR: 4.9 IC 95% 1.5-15.9¹⁷.

Nguyen en el 2010 en Norteamérica desarrollo una investigación con el objetivo de examinar la asociación de la depuración de lactato temprana con biomarcadores de inflamación, coagulación y apoptosis y escalas de disfunción de órganos en pacientes con sepsis severa y shock séptico; la depuración de lactato fue definida como el porcentaje de variación en los niveles de lactato 6 horas después de una medida basal. Doscientos veinte pacientes con edad promedio de 65 años la depuración promedio encontrada fue de 35.5 +/- 43.1% y la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria fue de 35.0%. Los pacientes fueron divididos en 4 cuartiles según el porcentaje en la depuración de lactato sérico: -24.3 +/- 42.3, 30.1 +/- 7.5, 53.4 +/- 6.6, and 75.1 +/- 7.1%, respectivamente (p < 0.01). Se evidencio una significativa reducción en la mortalidad intrahospitalaria, a los 28 días y a los 60 días en los cuartiles de mayor depuración de lactato (p<0.01)¹⁸.

Jones en Norteamérica en el 2010 publico un estudio con el objeto de determinar la no inferioridad entre la depuración de lactato y la saturación de oxígeno de sangre venosa central (Scv O₂) como objetivos de resuscitación temprana en sepsis a través de un estudio multicéntrico randomizado en pacientes con sepsis severa y evidencia de hipoperfusión o shock séptico; se asignaron los pacientes para ser distribuidos en 2 grupos según el objetivo a conseguir tras la terapia de resuscitación inicial; en un primer grupo el objetivo fue la mejoría de la ScvO₂ a por lo menos el 70% mientras que en el otro grupo el objetivo fue la obtención de una depuración de lactato mayor al 10%; se escogieron a 300 pacientes los cuales fueron distribuidos en 2 grupos de 150 para cada intervención; el porcentaje de mortalidad en el grupo donde el objetivo

fue la SvcO₂ fue de 34 pacientes (23%: IC 95% 17%-30%) comparado con 25 pacientes (17%: IC 95% 11%-24%); esta diferencia a favor del grupo cuyo objetivo fue mejorar la depuración de lactato no supero el 10% necesario como para considerarla de significancia estadística¹⁹.

Hambali en Indonesia en el 2011 desarrollo un estudio con la finalidad de determinar la relación entre la depuración de lactato y la mortalidad a corto plazo en pacientes con sepsis severa al margen de ciertos factores confusión evaluados simultáneamente a través de un estudio de cohortes prospectivas; los pacientes fueron categorizados dentro del grupo de depuración elevada de lactato si la reducción del mismo en un periodo de 6 horas fue superior al 10%, la mortalidad fue registrada tras un periodo de 10 días. Se reclutaron a 60 pacientes distribuidos de manera equitativa entre ambos grupos de estudio; las tasas de supervivencia en el grupo con depuración de lactato elevada y no elevada fueron de 60% y 26.7% respectivamente; en el grupo con depuración no elevada la mediana de sobrevivida fue de 3 días mientras que la mortalidad no supero el 50% en el grupo con depuración elevada; el riesgo relativo respecto a mortalidad entre ambos grupos fue de 2.87 (IC 95% = 1.41 a 5.83)²⁰.

1.3 Justificación:

El lactato sérico como valor puntual y evolutivo puede ser de utilidad, junto con los marcadores de uso habitual, la exploración física y escalas en la evaluación de una correcta resucitación del paciente con shock. Esto permite la valoración de la mayor o menor agresividad del tratamiento, pudiendo objetivar y adelantarnos a situaciones fatales. La medición del lactato arterial de mediano costo y disponible en la mayoría de unidades de emergencia de nuestra localidad, y la depuración de lactato (porcentaje de disminución del lactato en el tiempo) pudiera ser un indicador pronóstico de mortalidad en sepsis severa y choque séptico, obteniéndose en forma más rápida, práctica y económica que los tradicionales indicadores de mortalidad de APACHE II y SOFA, ayudando al emergenciólogo e intensivista en la toma de decisiones más precoz con el objetivo de disminuir costos hospitalarios y mortalidad.

• **Formulación del problema:**

¿La depuración precoz de lactato sérico tiene valor como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico atendidos en el Hospital Belén Trujillo?

1.4.Hipótesis:

Hipótesis nula:

La depuración precoz de lactato sérico no tiene valor como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico atendidos en el Hospital Belén Trujillo.

Hipótesis alternativa:

La depuración precoz de lactato sérico tiene valor como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico atendidos en el Hospital Belén Trujillo.

1.5. Objetivos:

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que la depuración precoz de lactato sérico tiene valor en la predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico atendidos en el Hospital Belén Trujillo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con depuración precoz de lactato sérico inadecuada y adecuada.
- Determinar el riesgo relativo de la inadecuada depuración de lactato sérico en relación a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo que la depuración precoz de lactato sérico tiene valor en la predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico.
- Comparar los promedios de los valores de la depuración de lactato sérico obtenidos entre el grupo de fallecidos y sobrevivientes.

II.- MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 MATERIAL:

Población diana:

Total de pacientes atendidos con shock séptico con depuración de lactato elevada atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo Junio 2011- Junio 2013.

Población de estudio:

Es aquella parte de la población diana que cumplan con los siguientes criterios de inclusión y exclusión según los cuales se distribuirán en 2 grupos:

Criterios de inclusión (Cohorte expuesta):

- Pacientes cuya depuración precoz de lactato sérico sea inferior al 10% de los valores basales al ingreso.
- Pacientes en quienes la depuración se haya calculado dentro de las 12 horas de su ingreso hospitalario.

Criterios de inclusión (Cohorte no expuesta)

- Pacientes cuya depuración precoz de lactato sérico sea igual o superior al 10% de los valores basales al ingreso.
- Pacientes en quienes la depuración se haya calculado dentro de las 12 horas de su ingreso hospitalario.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, cáncer, convulsiones, pancreatitis aguda y uso de fármacos (biguanidas, isoniazida, nitroprusiato, etanol, salicilatos, lactulosa) condiciones que pueden elevar los niveles de lactato sérico arterial.

2.2. MUESTRA:

Unidad de Análisis:

Es cada uno de los pacientes atendidos con shock séptico y depuración de lactato elevado atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo Junio 2011- Junio 2013 y que cumplieron los criterios de selección correspondientes.

Unidad de Muestreo:

Es la historia clínica de cada una de los pacientes atendidos con shock séptico en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo Junio 2011- Junio 2013 y que cumplieron los criterios de selección correspondientes.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio²¹:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde (20):

p_1 = Proporción de cohorte expuesta que desarrollo el evento desfavorable

p_2 = Proporción de cohorte no expuesta que desarrollo el evento desfavorable

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P1 = 0.60^{20}$.

$P2 = 0.27^{20}$.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 35$$

COHORTE EXPUESTA: (Depuración precoz de lactato sérico < 10%) = 35

COHORTE NO EXPUESTA: (Depuración precoz de lactato sérico > o = 10%) = 35

Diseño específico:

Este estudio corresponde a un diseño analítico, observacional, cohortes retrospectiva.

| | | | |
|---|----|----|----|
| | | G1 | MI |
| P | NR | | |
| | | G2 | MI |

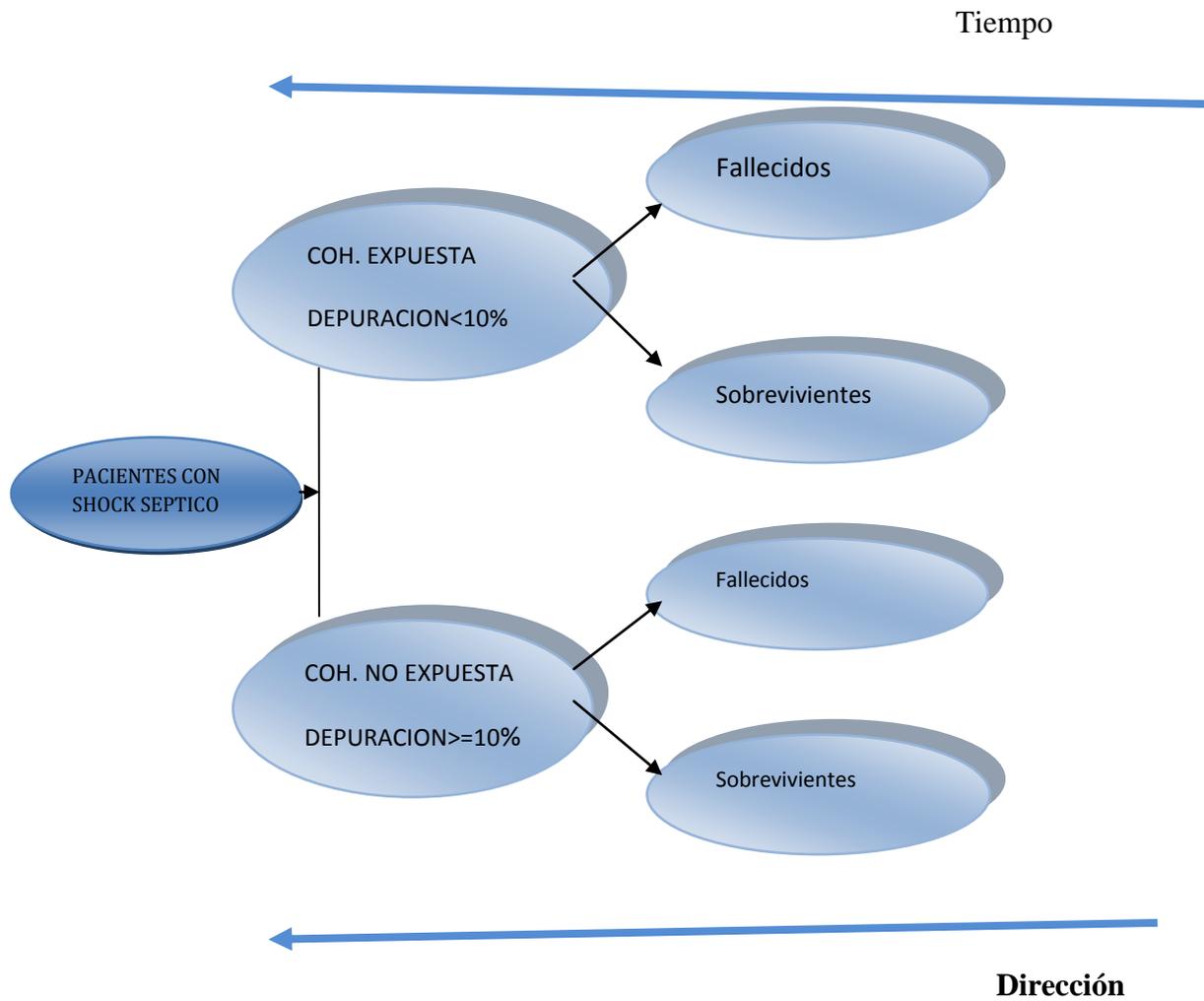
P: Población.

NR. No randomización

G1: Depuración precoz de lactato sérico < 10%

G2: Depuración precoz de lactato sérico $\geq 10\%$

MI: Mortalidad intrahospitalaria.



2.3. VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

| VARIABLE DEPENDIENTE | TIPO | ESCALA | INDICAD ORES | INDICES |
|---|-------------|---------|---|--------------------|
| Mortalidad intrahospitalaria | Cualitativa | Nominal | Epicrisis | Si-No |
| INDEPENDIENTE: Depuración precoz de lactato sérico | Cualitativa | Nominal | Depuración < 10%. Depuración > o = 10% | Si - No Si - No |
| INTERVINIENTE Sexo | Cualitativa | Nominal | Masculino- Femenino | Si- No |

2.4 DEFINICIONES OPERACIONALES:

2.4.1. Mortalidad intrahospitalaria: Fallecimiento del paciente con shock séptico producida durante su estancia hospitalaria¹⁷.

2.4.2. Depuración precoz de lactato sérico: Corresponde al porcentaje de disminución del lactato sérico arterial en un tiempo determinado, para la presente investigación se tomará en cuenta un intervalo de tiempo de 12 horas y se considerara un valor de depuración significativo cuando el mismo sea superior al 10% de valor del lactato sérico inicial¹⁸.

2.4.3. Sexo: Condición de género del paciente¹⁸.

2.5 PROCESO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN:

Ingresaron al estudio los pacientes atendidos con shock séptico en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo Junio 2011 – Junio 2013. Se identificaron a los pacientes durante su ingreso a emergencia desde donde se:

1. Identificó los valores de lactato sérico arterial de cada uno de los pacientes que cumplieron los criterios de selección para ingresar al presente estudio.
2. Distribuyó a los pacientes en el grupo de estudio respectivo según los valores obtenidos luego del cálculo de la depuración de lactato arterial.
3. Realizó el seguimiento de los pacientes en cada uno de los 2 grupos de estudio hasta el alta hospitalaria a fin de determinar su condición de fallecido o sobreviviente.
4. Continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Anexo 1).
5. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.6 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS 20 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se realizó el cálculo de las frecuencias de mortalidad en cada uno de los grupos de estudio las cuales se expresaron a través de datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas en estudio.

Estadística analítica:

Se aplicó el test de chi cuadrado para establecer la relación entre ambas variables cualitativas tomando en cuenta el punto de corte predeterminado para la depuración de lactato sérico como predictor de mortalidad intrahospitalaria.

Se aplicó la prueba T de student para verificar si existe diferencia significativa entre los promedios de los valores de la depuración de lactato sérico obtenidos entre el grupo de fallecidos y sobrevivientes.

Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio:

Dado que el estudio evaluó asociación a través de un diseño de cohortes retrospectivas, calculamos el riesgo relativo (RR) de la depuración precoz de lactato sérico respecto a la presencia de mortalidad intrahospitalaria; se determinó el intervalo de confianza al 95% para el mencionado estadígrafo.

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de este marcador respecto a mortalidad intrahospitalaria.

| | | MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA | |
|---|-------|---|----|
| | | SI | NO |
| DEPURACION DE LACTATO SERICO | <10% | a | b |
| | >=10% | c | d |

RIESGO RELATIVO: $a (c+d) / c (a+b)$

SENSIBILIDAD: $a / a + c$

ESPECIFICIDAD: $d / b + d$

VALOR PREDICTIVO POSITIVO: $a / a + b$

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: $d / c + d$

2.7. ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Por ser un estudio de cohortes históricas en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomaron en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)²² y la ley general de salud (Título cuarto: artículos 117 y 120)²³.

III.-RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

| Características | Depuración adecuada (n=35) | Depuración inadecuada (n=35) |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Sociodemográficas | | |
| Sexo: | | |
| - Masculino | 20 (57%) | 22 (63%) |
| - Femenino | 15 (43%) | 13 (37%) |
| Edad: | | |
| - Promedio | 42.2 | 43.9 |
| - Rango | (28 – 65) | (23 – 65) |
| | | |
| Mortalidad intrahospitalaria | 17% (n = 6) | 77% (n =27) |

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO- Archivo de historias clínicas: 2013.

Tabla N° 2: Frecuencia de mortalidad en pacientes con shock séptico y depuración de lactato inadecuada en el Hospital Belén de Trujillo periodo Junio 2011- Junio 2013.

| Depuración de lactato | Mortalidad intrahospitalaria | | Total |
|-----------------------|------------------------------|---------|-----------------|
| | Si | No | |
| Inadecuada | 27 (77%) | 8 (23%) | 35(100%) |

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO- Archivo de historias clínicas: 2013.

La frecuencia de mortalidad en pacientes con shock séptico y depuración de lactato inadecuada fue de 77%.

GráficoN° 1: Frecuencia de mortalidad en pacientes con shock séptico y depuración de lactato inadecuada en el Hospital Belén de Trujillo periodo Junio 2011- Junio 2013.

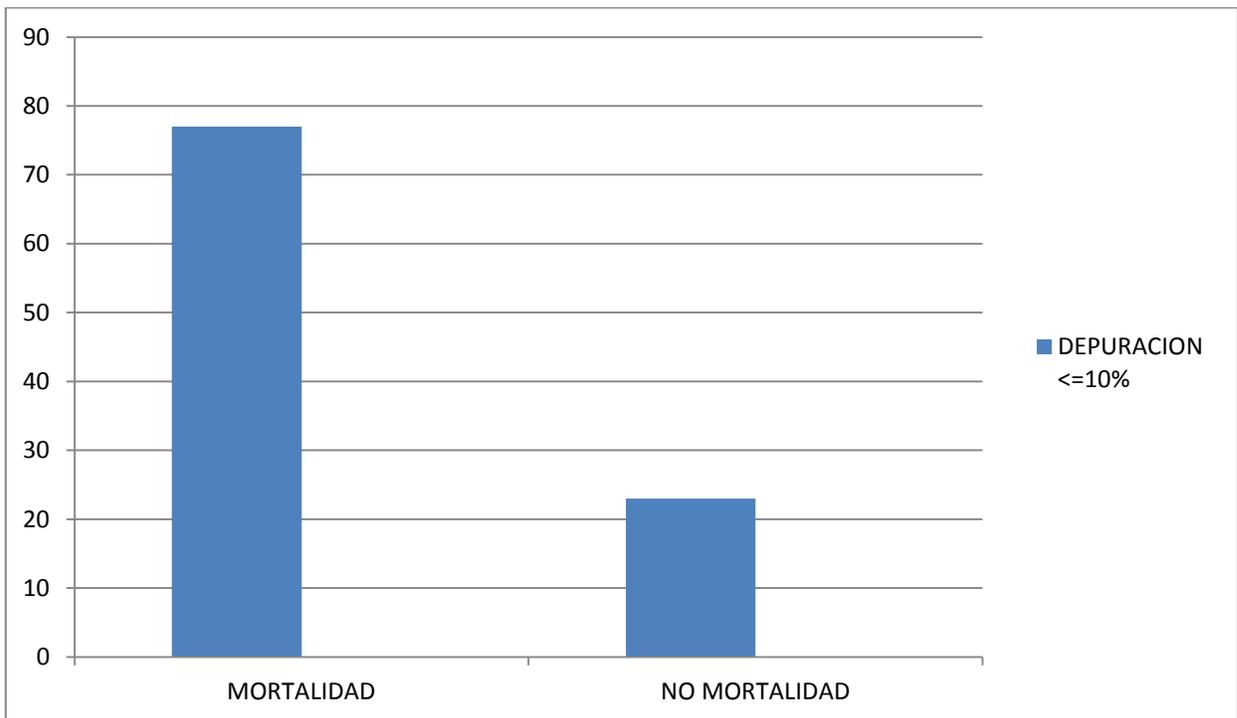


Tabla N° 3: Frecuencia de mortalidad en pacientes con shock séptico y depuración de lactato adecuada en el Hospital Belén de Trujillo periodo Junio 2011- Junio 2013.

| Depuración de lactato | Mortalidad intrahospitalaria | | Total |
|------------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------------|
| | Si | No | |
| Adecuada | 6 (17%) | 29 (83%) | 35(100%) |

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO- Archivo de historias clínicas: 2013.

La frecuencia de mortalidad en pacientes con shock séptico y depuración de lactato adecuada fue de 17%.

Gráfico N° 2: Frecuencia de mortalidad en pacientes con shock séptico y depuración de lactato adecuada en el Hospital Belén de Trujillo periodo Junio 2011- Junio 2013.

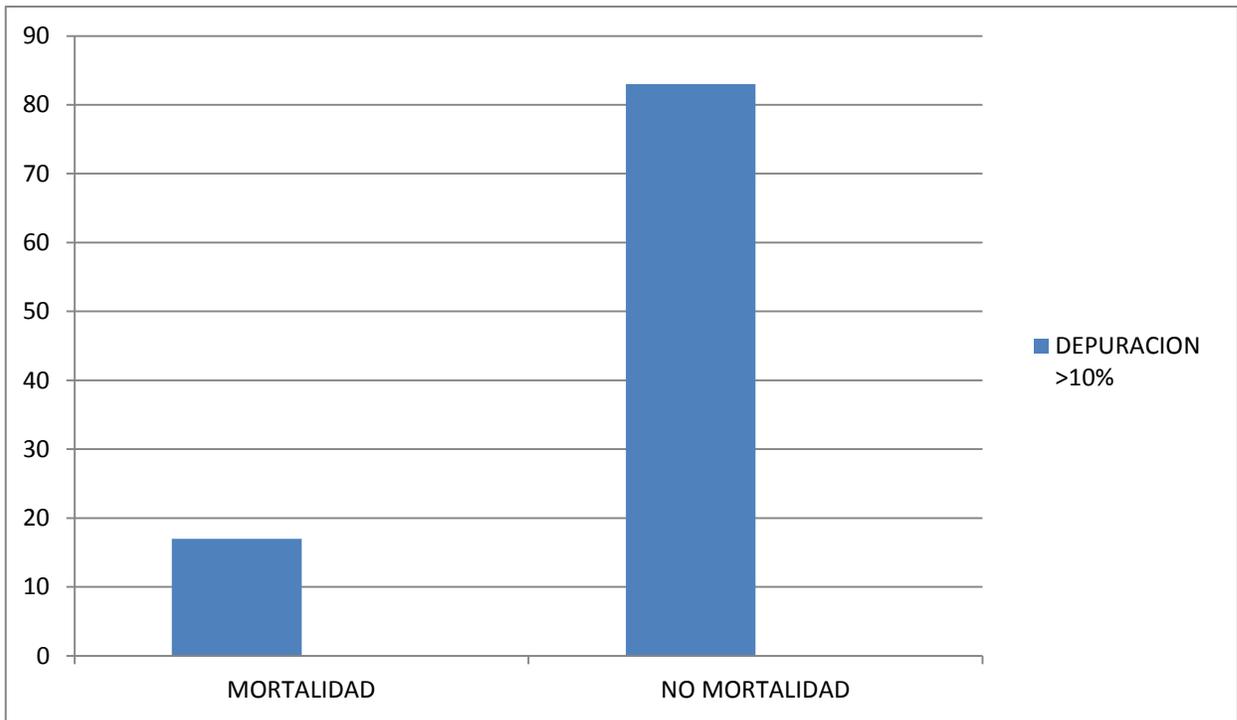


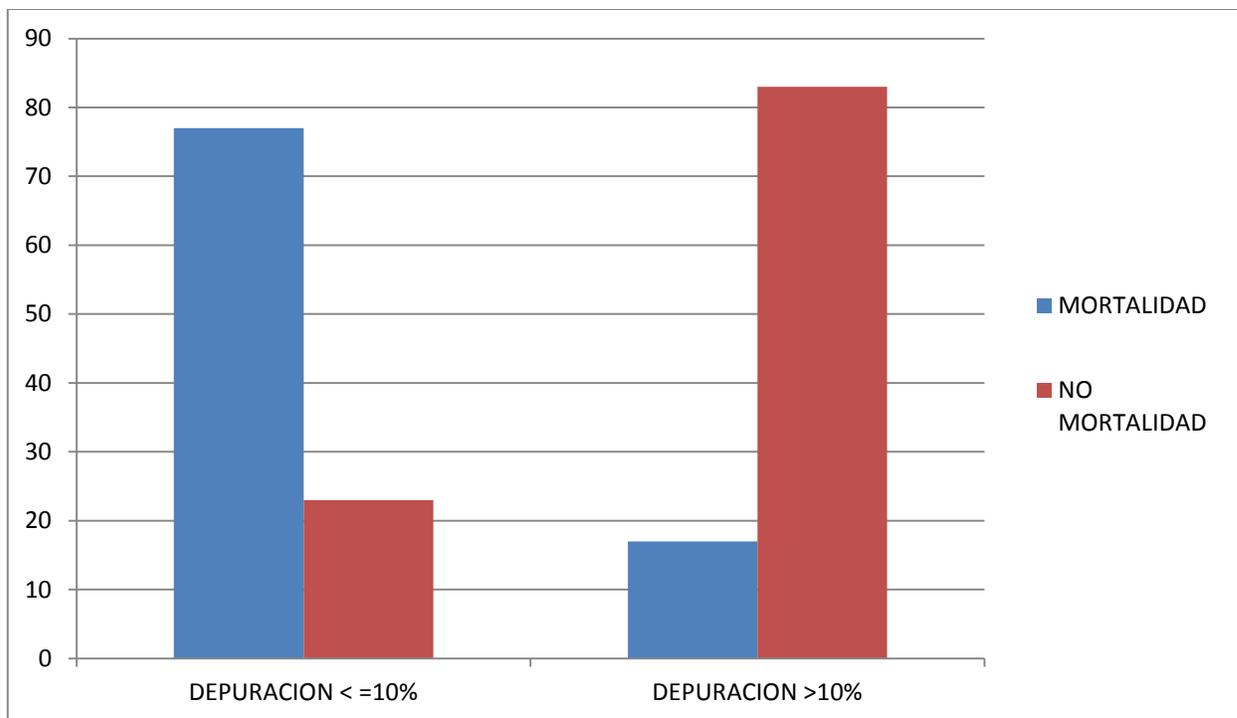
Tabla N° 4: Valor de la depuración precoz de lactato sérico como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico en el Hospital Belén de Trujillo periodo Junio 2011- Junio 2013.

| Depuración de lactato | Mortalidad intrahospitalaria | | Total |
|-----------------------|------------------------------|-----------|------------------|
| | Si | No | |
| Inadecuada | 27(77%) | 8(23%) | 35 (100%) |
| Adecuada | 6(17%) | 29(83%) | 35 (100%) |
| Total | 33 | 37 | 70 |

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO- Archivo de historias clínicas: 2013.

- Chi Cuadrado: 36.8
- $p < 0.01$.
- Riesgo relativo: 4.5
- Intervalo de confianza al 95%: (2.64; 10.26)
- Sensibilidad: 82%
- Especificidad: 78%
- Valor predictivo positivo: 77%
- Valor predictivo negativo: 83%

Gráfico N° 3: Valor de la depuración precoz de lactato sérico como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico en el Hospital Belén de Trujillo periodo Junio 2011- Junio 2013.



La frecuencia de mortalidad intrahospitalaria en el grupo con depuración inadecuada fue de 77% mientras que en el grupo con depuración adecuada fue de 17%.

Tabla N° 05: Comparación entre promedios de depuración de lactato arterial entre pacientes con y sin mortalidad intrahospitalaria:

| Depuración de lactato | Mortalidad intrahospitalaria | | T | P |
|----------------------------|------------------------------|-------|-------------|-----------------|
| | Si | No | | |
| Promedio | 8.8 | 22.84 | 5.48 | <0.01 |
| Desviación estandar | 3.8 | 11.2 | | |

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO- Archivo de historias clínicas: 2013.

IV.-DISCUSION

En el primer cuadro podemos observar algunos datos representativos de los grupos en comparación respecto a ciertas variables intervinientes en la presente investigación; cabe resaltar respecto a la distribución por sexo que existió una distribución muy uniforme en ambas cohortes; así en el grupo con depuración adecuada de lactato sérico arterial el 57% fueron varones mientras que en el grupo con depuración inadecuada el 63% fueron varones, es decir el hecho que en ambos grupos haya predominado un género determinado resulta un criterio a tomar en cuenta para afirmar que ambos grupos presentaban homogeneidad respecto a esta variable condición de suma importancia al realizar un estudio analítico-comparativo.

Respecto a la variable edad encontramos también una distribución uniforme de la misma en ambas cohortes; lo que se pone de manifiesto al observar los promedios de edades (42.2 y 43.9 años) con una diferencia de poco más de un año entre los mismos; y esto tiene su correlato en los rangos de valores entre los cuales se ubicaron las edades de los pacientes en ambos grupos los que vienen siendo bastante similares lo que condiciona un contexto apropiado para efectuar comparaciones; puesto que en el análisis estadístico la diferencia de promedios no tuvo significancia estadística.

En el segundo cuadro observamos la distribución del grupo expuesto a depuración inadecuada de lactato sérico arterial según mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico; encontrando que de los 35 pacientes de este grupo requirieron presentaron este desenlace el 77% de pacientes. En el tercer cuadro se describe la distribución de los integrantes del grupo en quienes si se consiguió una depuración adecuada de lactato sérico arterial, observando en este caso que solo en el 17% de los pacientes presento este desenlace fatal.

En el cuarto cuadro se confrontan las distribuciones de los pacientes que conforman ambos grupos para cumplir con el objetivo principal de la presente investigación, en primer termino con el riesgo relativo de 4.5; significa que aquellos pacientes con depuración inadecuada de lactato serico arterial tienen 4 veces y medio mas posibilidad de fallecer que los pacientes con depuración adecuada. Esta asociación muestral fue verificado a traves de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene gran significancia estadística ($p < 0.01$). Esto se corrobora al precisar el intervalo de confianza del estadígrafo el cual oscila entre valores superiores a la unidad lo que significa que si desarrolláramos un estudio de similares características en otra muestra representativa de la misma población; existiría siempre la tendencia a mayor mortalidad en los pacientes con depuración inadecuada de lactato sérico arterial en este contexto patológico específico.

Por otro lado se muestra el perfil de valores obtenido esta variable en su condición de predictor de mortalidad intrahospitalaria siendo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 68%, 90%, 72% y 88% respectivamente; valores que resultan de utilidad en la práctica clínica diaria para el contexto de predicción del evento fatal; tras lo cual se puede concluir en que la depuración inadecuada de lactato sérico predice riesgo de mortalidad en shock séptico.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio **Arnold** en el 2009 en Norteamérica quien publicó una investigación con la finalidad de determinar si la depuración temprana de lactato está asociada con una mejoría de la supervivencia; en un diseño multicéntrico prospectivo, los pacientes fueron estratificados en 2 grupos según el porcentaje de depuración de lactato en un periodo determinado de 6 horas tomando como punto de corte un porcentaje de depuración de 10% evaluando como resultado primario la mortalidad intrahospitalaria, en 166 pacientes de los cuales 15 de ellos 9% no consiguieron el porcentaje de depuración esperado y en quienes la mortalidad fue del 60% respecto a los que si consiguieron este objetivo en quienes fue de 19%; encontrando que el no aclaramiento de lactato fue un predictor independiente de mortalidad RR: 4.9 IC 95% 1.5-15.9¹⁷.

En este caso el estudio de referencia desarrollo su análisis en una población de características bastante diferenciadas a la de nuestra serie empleando un tamaño muestral mayor que el nuestro y a través de un diseño muy similar por ser un estudio de cohortes aunque en este caso fue prospectivo a diferencia de nuestro estudio y en cuanto al punto de corte de la depuración empleado para distinguir los grupos fue el mismo que el empleado en nuestro caso; en cuanto a las asociaciones identificadas podemos observar coincidencia en cuanto a la tendencia de mayor mortalidad en el grupo con mala depuración lo cual también fue registrado en nuestro análisis.

Tomamos en cuenta el estudio de **Nguyen** en el 2010 en Norteamérica desarrollo una investigación con el objetivo de examinar la asociación de la depuración de lactato temprana con biomarcadores de inflamación, coagulación y apoptosis y escalas de disfunción de órganos en 220 pacientes con sepsis severa y shock séptico; la depuración de lactato fue definida como el porcentaje de variación en los niveles de lactato 6 horas después de una medida basal. Los pacientes fueron divididos en 4 cuartiles según el porcentaje en la depuración de lactato sérico: -24.3 +/- 42.3, 30.1 +/- 7.5, 53.4 +/- 6.6, and 75.1 +/- 7.1%, respectivamente ($p < 0.01$). Se evidencio una significativa reducción en la mortalidad intrahospitalaria, a los 28 días y a los 60 días en los cuartiles de mayor depuración de lactato ($p < 0.01$)¹⁸.

En este caso el estudio de referencia también corresponde a una realidad bastante diferente de la nuestra pues corresponde a un país desarrollado de otro continente y étnicamente distinta aun cuando es un estudio reciente y que emplea un diseño bastante similar distinguiendo los grupos en función del grado de depuración aunque en este caso la categorización de la variable independiente permite formar 4 grupos y con un tamaño muestral que supera claramente el de nuestra serie, conservamos una tendencia común a la nuestra en cuanto a la asociación entre las variables en estudio.

Precisamos las conclusiones a las que **Hambali** en Indonesia en el 2011 desarrollo un estudio con la finalidad de determinar la relación entre la depuración de lactato y la mortalidad a corto plazo en pacientes con sepsis severa al margen de ciertos factores confusión evaluados simultáneamente a través de un estudio de cohortes

prospectivas; los pacientes fueron categorizados dentro del grupo de depuración elevada de lactato si la reducción del mismo en un periodo de 6 horas fue superior al 10%. Se reclutaron a 60 pacientes y las tasas de mortalidad en el grupo con depuración de lactato elevada y no elevada fueron de 40% y 73% respectivamente; el riesgo relativo respecto a mortalidad entre ambos grupos fue de 2.87 (IC 95% = 1.41 a 5.83)²⁰.

En este caso el análisis discurre en una población de un continente distinto al nuestro con rasgos étnicos distintos y con una realidad socioeconómica también diferente aun cuando corresponde a la referencia mas contemporánea y que utiliza una estrategia de análisis idéntica excepto que la captación de los pacientes se hizo de manera prospectiva pero el tamaño muestra es similar y el punto de corte de la depuración de lactato sérico es el mismo, la asociación puesta en evidencia entre las variables en estudio; por otro lado es la misma que la que describimos en nuestras conclusiones; siendo el porcentaje de mortalidad intrahospitalaria encontrado en la cohorte expuesta prácticamente el mismo que el observado en nuestros hallazgos.

Posteriormente se comparan los promedios de los porcentajes de depuración de lactato sérico arterial en aquel grupo de pacientes con shock séptico fallecidos en relación a los supervivientes, observando un menor promedio del valor de depuración en aquel grupo que presentó el desenlace fatal; y esta tendencia fue corroborada a través de la prueba t de student por medio de la cual se puede concluir que la posibilidad de error estadístico de tipo 1 es menor incluso al 1% y de esta manera concluir que existe diferencia de significancia estadística entre los promedios de depuración de lactato sérico arterial entre fallecidos y sobrevivientes, lo cual resulta en una manera distinta de evidenciar una asociación entre las variables objeto de nuestra investigación.

Consideramos también las tendencias descritas en la serie de **Nguyen** en el 2004 en Norteamérica desarrollo un investigación con el objetivo de evaluar la utilidad clínica de la depuración de lactato como indicador de evolución en 111 pacientes con sepsis severa y shock séptico, a través de un estudio observacional prospectivo, el

aclaramiento de lactato fue definido como el porcentaje de reducción del lactato sérico en muestras seriadas tras 6 horas de terapia en emergencias. La mortalidad de serie fue de 42.3%; el porcentaje de aclaramiento de lactato en el grupo de sobrevivientes y fallecidos fueron de 38.1 +/- 34.6 sobre 12.0 +/- 51.6%, respectivamente ($p = .005$), identificándose una relación inversa entre el aclaramiento del lactato y mortalidad. Se documentó que los pacientes con una depuración mayor a 10 % presentaron una menor mortalidad a los 60 días con respecto al grupo con una depuración menor a 10%. ($p < 0.007$)¹⁵.

En este caso el estudio de referencia fue llevado a cabo en un contexto poblacional, siendo una investigación de data de casi una década; considera un diseño común al nuestro excepto en su carácter prospectivo, emplea un tamaño muestral también muy cercano tomando en cuenta el mismo punto de corte para designar una adecuada depuración de lactato sérico arterial y dentro del análisis estadístico es una de las pocas aproximaciones que emplea la estrategia de comparación de promedios de depuración; valoración que coincide con nuestras conclusiones en el sentido de expresar mayor riesgo de mortalidad cuando la depuración de lactato es inadecuada.

En relación a este análisis es pertinente mencionar las conclusiones a las que llegó **Porras** en el 2007 en Perú desarrollo una investigación con la finalidad de determinar la utilidad clínica de la depuración de lactato a las 12 horas como indicador de mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico, a través de un diseño prospectivo observacional durante un periodo de 2 años. 46 pacientes ingresaron al estudio con un promedio de edad 61.26 ± 20.86 años. La mortalidad en UCI y la hospitalaria fueron de 37% y 52,2%, respectivamente. La depuración de lactato a las 12 horas entre los sobrevivientes y no sobrevivientes durante la hospitalización fueron de $47,4 \pm 18,7\%$ sobre $21,8 \pm 40,3\%$, respectivamente ($p=0.009$)¹⁶.

Este antecedente constituye de relevancia por cuanto fue desarrollado en una población idéntica a la nuestra pues fue llevada a cabo con individuos de una ciudad muy cercana a Trujillo aun cuando el estudio es de hace poco más de 5 años el diseño es idéntico excepto por su característica prospectiva y el tamaño muestral es un poco menor; observamos que la tasa de mortalidad global se acerca mucho a la observada

en nuestra muestra y al realizar la comparación de los promedios de depuración entre los pacientes con y sin desenlace fatal se describen valores bastante distantes entre ellos, lo que deja en claro una diferencia significativa del mismo modo que lo precisado en nuestras conclusiones.

V.-CONCLUSIONES

1.-La frecuencia de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico y depuración de lactato adecuada e inadecuada fue de 17% y 77% respectivamente.

2.-El riesgo relativo de la depuración inadecuada de lactato sérico en relación a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico fue de 4.5 y este fue significativo.

3.-La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la depuración inadecuada de lactato sérico como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico fue de 82%, 78%, 77% y 83% respectivamente, lo cual resulta a tomar en cuenta según los hallazgos de mi investigación.

4.-El promedio de depuración de lactato sérico arterial es significativamente menor en los pacientes que fallecieron que en aquellos que sobrevivieron.

VI.-RECOMENDACIONES

1. La presencia de la asociación encontrada debiera ser tomada en cuenta en la población con shock séptico y su presencia orientar la decisión de emprender estrategias terapéuticas en el manejo inicial de estos pacientes con la finalidad de conseguir mejores tasas de depuración de lactato sérico arterial en las primeras horas de su tratamiento.
2. Dada la importancia de confirmar las asociaciones descritas en la presente investigación en otras poblaciones de nuestra localidad; se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra, prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación.
3. La presente investigación sea sustento para que trabajos posteriores sean prospectivos para que de esta manera los factores que puedan alterar su veracidad sean eliminados.
4. Mi investigación estimule a mi masa médica a la importancia de la depuración del ácido láctico en el pronóstico de mortalidad intrahospitalaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Chillet P: The definition and epidemiology of septic shock. Soins 2012, (766):32–33.
- 2.-Dellinger R, Levy M, Carlet J. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008, 36(1):296–327.
- 3.-Vincent J, Rello J, Marshall J. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009, 302(21):2323–2329.
- 4.-Levy M, Dellinger R, Townsend S. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med 2010, 38(2):367–374.
- 5.-Jones A, Brown M, Trzeciak S. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. Crit Care Med 2008, 36(10):2734–2739.
- 6.-Rivers E: Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality. Chest 2006, 129(2):217–218.
- 7.-Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. Intensive Care Med 2008, 31(8):1066–1071.
- 8.-Vallee F, Fourcade O, Marty P. The hemodynamic "target": a visual tool of goal-directed therapy for septic patients. Clinics (Sao Paulo) 2008, 62(4):447–454.
- 9.-Cochran A, Edelman LS, Saffle J. The relationship of serum lactate and base deficit in burn patients to mortality. J Burn Care Res 2007, 28(2):231–240.

- 10.-Koliski A, Cat I, Giraldi D. Blood lactate concentration as prognostic marker in critically ill children. *J Pediatr (Rio J)* 2005, 81(4):287–292.
- 11.-Donnino M, Miller J, Goyal N, Loomba. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in postcardiacarrest patients. *Resuscitation* 2007, 75(2):229–234.
- 12.-Tian H, Han S, Lu C. The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012,24(1):42–45.
- 13.-Jansen T, Van Bommel J, Schoonderbeek F. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182(6):752–761.
- 14.-Marty P. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Annals of Intensive Care* 2013, 3:3.
- 15.-Nguyen B, Rivers E, Knoblich B. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1637–1642.
- 16.-Porras W, Ige M, Ormea. Lactate clearance as a prognosis indicator of mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Soc Peru Med Interna* 2007; vol 20 (4).
- 17.-Arnold R, Shapiro N, Jones A. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *SHOCK*, 2009 Vol. 32, No. 1, pp. 35-39.
- 18.-Nguyen B, Loomba M, Yang J, Gordon Shah K. 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, 7:6 1-11.
- 19.-Jones A, Shapiro N, Trzeciak S. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2010;303(8):739-746.

20.-Hambali W, Chen K, Widodo D. Lactate clearance as a simple bedside instrument to predict short-term mortality of severe septic patients. *Critical Care* 2011, 15: 43-47.

21.-Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2009.p78.

22.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2009.

23.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Peru :20 de julio de 2006.

ANEXO N° 01

“Valor de la depuración precoz de lactato sérico como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico atendidos en el Hospital Belén Trujillo”

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Nombres y apellidos: _____

1.3. Edad: _____ años

1.4. Género: Masculino () Femenino ()

II. ANTECEDENTES PATOLOGICOS:

Comorbilidades.....

Consumo de fármacos:.....

III.- EXAMENES AUXILIARES:

Hemograma:.....

Niveles de ácido láctico sérico arterial:

Basal:.....

A las 12 horas:.....

VI.- CONDICION AL ALTA:

Vivo.....Fallecido.....

Diagnostico final:.....