# UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

## UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

## CARRERA DE MEDICINA

"HIPERLACTACIDEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS"

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: VALERIA ESTEFANIA CORREA OCHOA**

**DIRECTOR: CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS**

**CUENCA - ECUADOR**

**2020**

Yo me gradué en los 50 años de La Cato! ...y sostuve la Universidad

## DECLARACIÓN

Yo **VALERIA ESTEFANIA CORREA OCHOA,** portadora de la cédula de ciudadanía **0105381339.** En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"HIPERLACTACIDEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS",** mediante la suscripción del presente documento me comprometo a que toda la información recolectada se utilizara estrictamente para el análisis y desarrollo de la investigación.

La matriz utilizada para la recolección de datos fue realizada para fines académicos. Los datos obtenidos serán para determinar a la Hiperlactacidemia como factor pronostico de mortalidad en pacientes con sepsis.

Cuenca, 22 de Julio del 2020

Firmado electrónicamente por:
VALERIA
ESTEFANIA
CORREA OCHOA

**CERTIFICACION**

Yo **VALERIA ESTEFANIA CORREA OCHOA,** portadora de la cédula de ciudadanía **0105381339.** En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"HIPERLACTACIDEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS",** certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 22 de julio del 2020

Firmado electrónicamente por:
VALERIA
ESTEFANIA
CORREA OCHOA

## 1. DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a mi familia, gracias por su apoyo incondicional. A mis padres por su confianza y amor, por brindarme los recursos necesarios para culminar mis estudios, y permanecer a mi lado.

A mi esposo Christian, por su sacrificio, creer en mi capacidad, y estar presenten en cada paso que doy como profesional.

A mis hijos Amelia y Esteban, por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así poder luchar por un futuro mejor.

A mis amigos, quienes sin esperar nada a cambio compartieron conocimiento, alegrías y tristezas-

A todas esas personas que estuvieron a mi lado apoyándome a cada paso que doy, y que hoy no están para compartir este logro.

## 2. AGRADECIMIENTO

La Universidad Católica de Cuenca, me dio la bienvenida al mundo como tal, por haberme aceptado ser parte de ella y abierto las puertas para poder estudiar mi carrera, así como también a los diferentes docentes que me brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante día a día.

Agradezco también a mi Asesor al Dr. Carlos Flores por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también guiarme durante el desarrollo de mi trabajo.

Y para culminar a mis compañeros por hacer de estos años de universidad inolvidables.

## 3. RESUMEN

**Antecedentes:** La sepsis es una causa importante de mortalidad en los sistemas críticos de atención y conlleva a una significativa tasa de mortalidad, por lo cual a lo largo de los años se han hecho estudios con la finalidad de determinar cuáles son los factores pronósticos de mortalidad, siendo el lactato uno de los más referenciados.

**Objetivos:** Establecer un reporte claro y conciso de los principales hallazgos en relación con el papel pronóstico que tiene la hiperlactacidemia en la mortalidad en pacientes con sepsis.

**Fuente de los datos:** Para llevar a cabo la presente revisión descriptiva se realizó una búsqueda en bases de datos de PubMed, Embase, Biblioteca Cochrane y Scopus, desde enero de 2015 a mayo de 2020, se utilizaron las siguientes palabras claves: “Sepsis”, “Séptico”, "Sepsis severa", "shock séptico" y "ácido láctico "," lactato "," láctico" “Hiperlactacidemia”.

**Resultados:** Se analizaron un total de 110 artículos completos, siendo incluidos en la presente revisión bibliográfica 18, de estos, 8 fueron estudios observacionales prospectivos y 10 retrospectivos, de acuerdo al entorno clínico la mayor proporción se realizó en unidades de cuidados intensivos, en referencia a los puntos de corte la diversidad de estos depende de la población bajo investigación, en la totalidad de los mismos se determinó que un nivel elevado de lactato sérico era un predictor de mortalidad en los pacientes que tuvieran sepsis o que hayan desarrollado un shock séptico, siendo los puntos de corte más utilizados 2mmol/L y 4mmol/L, la mortalidad general varió de 2,5% a 77.97%.

**Limitaciones:** Los artículos poseen una heterogeneidad en sus metodologías, por lo cual dichos resultados deben utilizarse con cautela.

**Conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales:** Una proporción importante de los estudios revisados han determinado que un nivel >2mmol/L es considerado un factor predictor de mortalidad en pacientes con sepsis.

**Palabras clave:** SEPSIS, LACTATO, HIPERLACTACIDEMIA, MORTALIDAD

## 4. ABSTRACT

**Background:** Sepsis is an important cause of mortality in critical care systems and leads to a significant mortality rate. Therefore, over the years, studies have been conducted to determine the prognostic factors of mortality, with lactate being one of the most frequently mentioned.

**Objectives:** To establish a clear and concise report of the main findings in relation to the prognostic role of hyperlactation in mortality in patients with sepsis.

**Data source:** To carry out this descriptive review, a search of PubMed, Embase, Cochrane Library and Scopus databases was conducted from January 2015 to May 2020, using the following keywords: "Sepsis", "Septic", "severe sepsis", "septic shock" and "lactic acid", "lactate", "hyperlactacidaemia".

**Results:** A total of 110 complete articles were analyzed, being included in the present bibliographical review 18, of these, 8 were prospective and 10 retrospective observational studies, according to the clinical environment the greater proportion was carried out in intensive care units, in reference to the cut-off points the diversity of these depends on the population under investigation, In all of them it was determined that a high level of serum lactate was a predictor of mortality in patients who had sepsis or had developed septic shock, with the most commonly used cut-off points being 2mmol/L and 4mmol/L, overall mortality ranged from 2.5% to 77. 97%.

**Limitations:** The articles have a heterogeneity in their methodologies, so these results should be used with caution.

**Conclusions and implications of the main findings:** A significant proportion of the studies reviewed have determined that a level >2mmol/L is considered a predictor of mortality in patients with sepsis.



**Key words:** SEPSIS, LACTATE, HYPERLACTACIDEMIA, MORTALITY

ÍNDICE

3. RESUMEN ..... 7
4. ABSTRACT ..... 8
5. INTRODUCCIÓN ..... 10
6. DESARROLLO Y METODOLOGÍA ..... 12
6.1. MÉTODOS ..... 12
6.1.1 Búsqueda de publicaciones ..... 12
6.1.2 Criterios de selección ..... 12
6.1.3 Recopilación de datos ..... 12
7. RESULTADOS ..... 13
7.1. Selección y características del estudio ..... 13
7.2. Análisis estadístico ..... 14
7.3. Sesgos y limitaciones ..... 14
8. DISCUSIÓN ..... 16
9. LIMITACIONES ..... 18
10. CONCLUSIÓN ..... 18
11. FINANCIAMIENTO ..... 18
12. BIBLIOGRAFÍA ..... 19
13. GLOSARIO ..... 24
14. ANEXOS ..... 1
15. Autorización para subir al repositorio institucional ..... 1

# HIPERLACTACIDEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS

## 5. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) a nivel mundial (1), en la actualidad existen preocupaciones en referencia a su tratamiento, ya que se ha determinado que el manejo estándar de la sepsis no ha sido superado por alguna otra recomendación, sin embargo se han realizado estudios que buscan mejorar las tasas de mortalidad asociadas a está, encontrando mejores predictores (2)

Uno de los elementos más estudiados ha sido el nivel de lactato sérico, el cual normalmente es bajo, con un rango de 1± 0.5 mmol / L y menos de 2 mmol / L en pacientes críticos, el incremento de este se ve regularmente en condiciones como la hiperlactacidemia y acidosis láctica, variando de 2 mmol / L a 5 mmol / L para la primera y más de 5 mmol / L para esta última (3), por lo cual los valores de lactato han sido evaluados como predictores de diagnóstico en este tipo de pacientes (4).

El lactato es un producto del metabolismo anaeróbico, niveles elevados de este son indicación directa de que existe hipoxia tisular y si se mantiene por un tiempo representativo el tejido puede sufrir daños irreversibles lo que pudiera resultar en la muerta de este, la falla orgánica es una variable común observada en los individuos con shock séptico, relacionada estrechamente con la hipoxia tisular, de hecho la hiperlactacidemia se ha relacionado con períodos largos de esta y consecuentemente insuficiencia orgánica (5).

Se han realizado análisis en los cuales a pesar de que corregir los niveles de lactato ha demostrado una mejora en la morbimortalidad del paciente crítico, este resultado podría optimizarse incluyendo otros ajustes (6), como lo es la combinación con la terapia de oxígeno, sin embargo estos datos aún siguen siendo controversiales y se necesitan más estudios para poder demostrar la verdadera utilidad (7).

Otro de los elementos claves en la valoración del lactato sérico es la determinación del valor de corte, a pesar de que el más usado ha sido ≥ 4.0 mmol / L como predictor de mortalidad en individuos con sepsis y shock séptico

(8), en un análisis reciente que incluyo pacientes con esta última condición, indicó un punto de referencia de 2.5 mmol / L(9), adicionalmente se ha descrito que en efecto valores por debajo de 4 mmol / L se han asociado con un mal pronóstico (10), de igual manera el lactato ha sido comparado con otros elementos como el National Early Warning Score (NEWS), demostrando ser superior a este, sin embargo al unirse ambos generaron una mejor predicción en pacientes críticos (11).

De lo previamente expuesto parte la necesidad de realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de establecer un reporte claro y conciso de los principales hallazgos en relación con el papel pronóstico que tiene la Hiperlactacidemia en la mortalidad en pacientes con sepsis.

Las preguntas que se esperan responder con la siguiente revisión bibliográfica son las siguientes:

- ¿Es el lactato un predictor para la mortalidad en pacientes con sepsis?
- ¿Cuáles son los puntos de corte que se utilizan para considerar al lactato un predictor de mortalidad?
- ¿Se han realizado estudios con la metodología apropiada para evaluar al lactato como un predictor de mortalidad?

# 6. DESARROLLO Y METODOLOGÍA

## 6.1. MÉTODOS

### 6.1.1 Búsqueda de publicaciones

Para llevar a cabo la presente revisión descriptiva se realizó una búsqueda en bases de datos de PubMed, Embase, Biblioteca Cochrane y Scopus, desde enero de 2015 a mayo de 2020. Los siguientes términos fueron buscados en [Título / Resumen]: “Sepsis”, “Séptico”, "Sepsis severa", "shock séptico" Y "ácido láctico "," lactato "," láctico" “Hiperlactacidemia”. No hubo restricción de lenguaje en la investigación.

### 6.1.2 Criterios de selección

#### a) Criterios de inclusión:

Estudios observacionales de cohorte, ensayos controlados aleatorios, estudios observacionales prospectivos (EOP) y estudios observacionales retrospectivos (EOR) que incluyeran la evaluación del lactato sérico en pacientes con sepsis y la mortalidad de estos, sin limitación de categoría de publicación ni idioma.

#### b) Criterios de exclusión:

Publicación duplicada, artículos de revisión, informe de casos, estudios experimentales en animales, datos insuficientes, los niños fueron excluidos porque el metabolismo del lactato en estos es diferente, del mismo modo se descartaron los análisis de más de 5 años de antigüedad.

### 6.1.3 Recopilación de datos

Se realizó una tabla para la abstracción de datos. Se extrajeron de los artículos originales las siguientes reseñas: el nombre del primer autor, año de publicación, sujetos (es decir, sepsis o shock séptico) y entorno (es decir, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)), Unidad de Cuidados Intermedios y Departamento de Emergencia), edad media de la población de estudio, tamaño de la muestra, mortalidad, análisis estadístico y definición del punto de corte para lactato elevado.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. Selección y características del estudio

El diagrama de flujo del procedimiento de selección de estudios se muestra en la Figura 1. Nuestra búsqueda inicial arrojó 2.010 citas, de las cuales 1.905 fueron eliminadas por la inspección del título y/o resumen. Se analizaron 110 textos de acuerdo con la clasificación, se incluyeron 18 artículos elegibles que cumplían con los criterios de inclusión mencionados anteriormente y 92 se excluyeron.

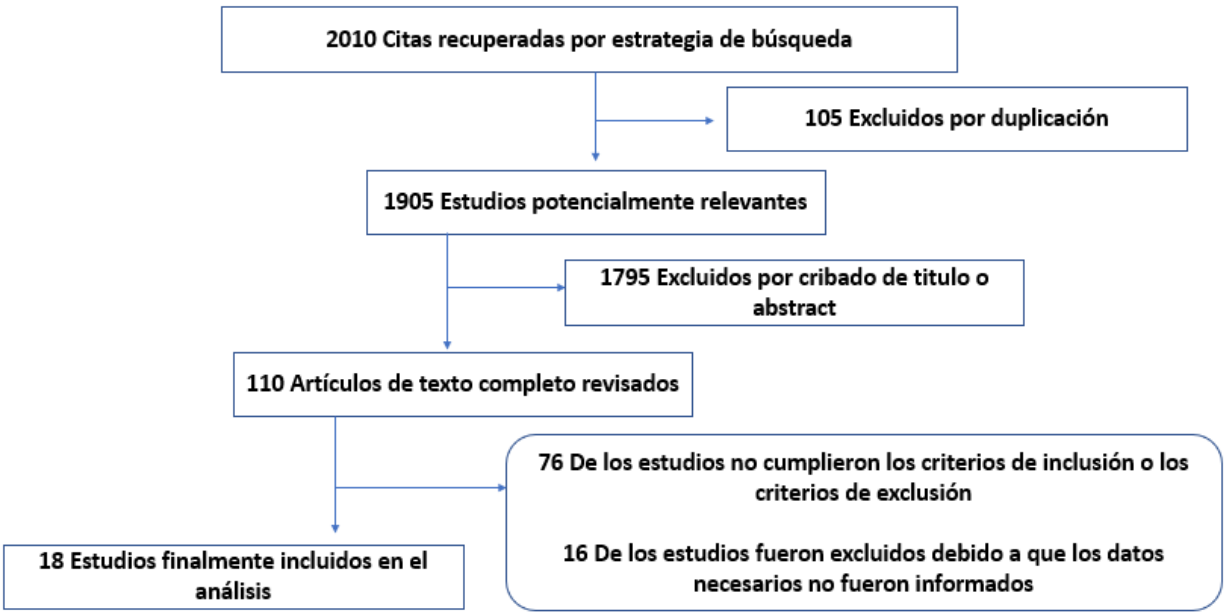


**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.**

Las características de los análisis incluidos se muestran en la Tabla 1. Ocho (1,12–18) estudios observacionales prospectivos (EOP) y diez (9,19–27) fueron estudios observacionales retrospectivos (EOR). Con respecto al entorno clínico, nueve investigaciones (1,9,12,13,17–20,25) se realizaron en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), uno en servicio de Cuidados Intermedios (22), siete observaciones (15,16,21,23,24,26,27) realizadas en el departamento o sala de emergencias y uno se realizó tanto en la UCI como en el departamento de emergencias (14), la población varió entre los grupos: sepsis, sepsis severa y shock séptico, la edad media de los pacientes osciló entre los 63 y 69 años.

Hubo más pacientes masculinos que femeninos en la mayoría de los estudios, la mortalidad general varió a través de los análisis, que van del 2,5% al 77.97%. Los tamaños de la muestra de los reportes incluidos tienen un amplio rango: 67 a 19.945. Los períodos de seguimiento difirieron entre las investigaciones, incluidos 28 días, 30 días y hospitalización. El lactato sérico fue evaluado en menos de seis horas en casi todos los estudios o al ingreso en la UCI, los puntos de corte óptimos del lactato variaron mucho entre los reportes, siendo entre 2 y 4,5, solo uno no expuso el valor del punto de corte (17).

En referencia a los puntos de corte la diversidad de estos depende de la población en estudio, en la totalidad de los mismos se determinó que un nivel elevado de lactato sérico era un predictor de mortalidad en los pacientes que tuvieran sepsis o que hayan desarrollado un shock séptico, siendo los puntos de cortes más utilizados 2 y 4.

### 7.2. Análisis estadístico

En relación con los análisis estadísticos utilizados para la evaluación de la hiperlactacidemia como un factor pronóstico de mortalidad se realizaron curvas Característica Operativa del Receptor (COR) y regresión múltiple, del mismo modo en la valoración de la mortalidad se utilizó con mayor frecuencia el método de Kaplan Meier y la regresión de COX de supervivencia, así mismo las variables cualitativas fueron expresadas en recuentos y porcentajes, siendo comparados los grupos a través de la prueba Chi cuadrado, mientras que las cuantitativas se demostraron en medias y desviación estándar si la distribución de las mismas era normal o medianas y rango intercuartil si la distribución fue no normal, utilizándose las pruebas respectivas para su evaluación dependiendo fuera el caso.

### 7.3. Sesgos y limitaciones

Dentro de las limitaciones y sesgos que se pudieron observar en los estudios analizados se exponen las más relevantes, en el reporte de Rech y cols., se identificó que la investigación tuvo varias restricciones, dentro de estas se encuentra que se identificaron dos predictores de mortalidad a los 30 días en pacientes que recibieron etomidato; sin embargo, el número de vasopresores puede ser indicativo de la gravedad de la enfermedad. El uso de datos de un solo centro puede haber sesgado los resultados al examinar una población de

individuos con mayor probabilidad de desarrollar sepsis con una fuente abdominal. Este análisis examinó una población mixta de pacientes médicos y quirúrgicos de la UCI, es posible que una característica específica de uno de estos grupos prediga mejor la mortalidad. La naturaleza retrospectiva de este proyecto permite examinar una variedad de características de los sujetos, pero se delimita a mostrar correlación (19).

De igual manera el estudio de Ospina y cols., se limitó a una muestra relativamente pequeña de pacientes con shock séptico y, aunque los resultados parecen biológicamente plausibles, deberían confirmarse en futuros exámenes fisiológicos (12), dentro del análisis de Thomas y cols., se identificó que este tiene varias restricciones importantes, ya que no se tenían datos sobre condiciones comórbidas, como el antecedente de enfermedad hepática y este es un posible factor de confusión en la interpretación del lactato y se conoce que está relacionado con la mortalidad, de igual manera conceptualizaron el shock manifiesto por el uso de vasopresores, lo que es bastante frecuente en la práctica clínica, sin embargo esto puede ser un sesgo ya que el momento del comienzo con este tipo de medicamentos depende del criterio clínico del profesional de la salud, del mismo modo faltaron datos en referencia al inicio de esta terapia, por lo cual un análisis prospectivo que considere estos factores podría ser útil para confirmar los hallazgos de los autores (13).

Mientras que en el análisis de Shin y cols., expusieron que dentro de sus limitantes se encuentran que se realizó en un solo centro, en contraste a los excluidos los pacientes incluidos tenían shock más severo, por lo tanto, se encuentra el riesgo de sesgo de selección y estos descubrimientos pueden no ser comparables con otros entornos (24).

En el reporte de Filho y cols., se documentó que dentro de sus limitantes en primer lugar fue un estudio de un solo centro, por lo cual los hallazgos puede que no tengan validez para otros contextos, del mismo modo al ser un estudio retrospectivo pueden existir sesgos de selección de casos (9).

## 8. DISCUSIÓN

Posterior a una revisión bibliográfica descriptiva se pudieron identificar la totalidad de 18 artículos que cumplían con los criterios de selección, de estos 8 fueron estudios observacionales prospectivos y 10 observacionales retrospectivos, en la totalidad de estos se determinó que el lactato elevado estaba asociado con un riesgo significativamente mayor de mortalidad en pacientes con sepsis. Por lo cual la medición de lactato sérico puede ser un método simple de estratificación de riesgo en individuos sépticos.

La sepsis es la principal causa de mortalidad en un centro de salud, generalmente produce disfunción multiorgánica que se genera debido a una infección sistémica, de igual manera el shock séptico se describe como la hipotensión arterial que no se recupera a pesar del reemplazo de líquidos adecuado(8), hasta hace poco tiempo se consideraba a esta condición una relación entre la hipotensión arterial sistémica, hipoperfusión tisular e hiperlactacidemia (28), actualmente se define bajo dos condiciones, una es la hipotensión persistentes a pesar de la terapia de líquidos apropiada y la segunda es un nivel de lactato sérico > 2 mmol / L, sin embargo como se ha observado en esta revisión los puntos de corte utilizados pueden variar de población en población (8).

Es de notar que el nivel de corte de lactato sérico se redujo de 4 a 2 mmol / L en algunos estudios expuestos en la presente revisión, por lo cual se puede interpretar que el nivel de lactato sérico es un marcador más sensible tanto para la sepsis como para el desarrollo de shock séptico y un buen factor pronóstico de mortalidad.

El lactato es una fuente significativa de energía, especialmente durante la inanición. Por lo tanto, cuando no se genera, los humanos no pueden sobrevivir, este también favorece al ambiente ácido al transformarse en ácido láctico, se forman 1.400–1.500 mmol / L de lactato por día a partir de la reducción de piruvato que se produce en gran proporción por la glucólisis anaeróbica, en la hipoxia tisular por un incremento de este proceso es que aumenta el lactato (29).

La presente revisión ha expuesto una alta evidencia sobre el papel predictor que tiene la hiperlactacidemia para la mortalidad en pacientes que tengan sepsis o

que se hayan complicado con un shock séptico, sin embargo se han reportado estudios en los cuales este hallazgo no se ha documentado tal es el caso del realizado por Musikatavorn y cols., en donde se expresó que en pacientes adultos con sepsis, con hemodinámica estable, el aumento de lactato venoso (≥ 2 mmol / L) se relacionó con una necesidad mayor de vasopresor / ventilación mecánica, sin embargo la variable de mortalidad no quedo clara, de este análisis se tiene que considerar que la mayoría de los pacientes pertenecía a un grupo de bajo riesgo de muerte, lo que hacía menos probable que se experimentara un deterioro clínico importante en ellos, en comparación con pacientes que se encontraban con una presentación clínica más delicada, de igual manera el historial médico desfavorable y los cambios fisiopatológicos pueden estar asociados a la mortalidad, incluso en mayor grado que solo la valoración del lactato inicial, por lo tanto estos hallazgos no son concluyentes (30).

En este orden de ideas se han realizado diversas investigaciones en las que se ha investigado el lactato sérico como valor predictivo de mortalidad, al igual que otro tipo de métodos como los puntajes de severidad clínica, tales como la *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) y los puntajes *del Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA), estos se utilizan como herramientas de clasificación de riesgo, documentándose que el lactato puede mejorar el rendimiento de APACHE II y las puntuaciones SOFA en la predicción de mortalidad (31), es necesario encontrar un estudio rápido, simple y efectivo con un rendimiento pronóstico extremadamente alto de gravedad en pacientes sépticos.

Al identificar los puntos de corte se puede observar que estos varían de población en población, por lo cual es importante reportar que es necesario que se pueda realizar un estudio multicéntrico en el cual se posean las bases de datos de diferentes sub-reportes con la finalidad de determinar un punto de referencia estándar, así mismo mientras este análisis no se realice la recomendaciones es que se mantengan valores de referencia poblacionales ya que la situación y características particulares de estas pueden conllevar a que se manejen niveles de lactato diferentes, lo cual también puede influir en la tasa de mortalidad, de las investigaciones expuestas en esta revisión prevaleció el punto de corte sobre 2 y 4 como los más frecuentemente utilizados para

determinarlo como factor pronóstico de mortalidad, sin embargo se necesita verificar cual es el nivel de confiabilidad de estos puntos en estudios posteriores.

## 9. LIMITACIONES

Esta revisión bibliográfica posee una gran proporción de estudios observacionales con limitaciones que deben tomarse en cuenta, en primer lugar, existió una heterogeneidad en los artículos revisados, referentes a la muestra, tipo de pacientes, condiciones iniciales, comorbilidades, entre otras, así mismo no se ha logrado determinar un punto de corte para el lactato como predictor de mortalidad debido a que no se tienen las bases de datos de los análisis para poder establecer las curvas COR, del mismo modo los pacientes con sepsis o shock séptico en las investigaciones incluidas recibieron tratamiento en diferentes niveles de establecimiento médico, por lo cual esto puede ser un sesgo para la mortalidad, de este mismo aspecto se reportan estudios en los cuales se engloban a los pacientes sépticos y con shock séptico sin indicar la diferencia en la tasa de mortalidad y los puntos de corte del lactato sérico.

## 10. CONCLUSIÓN

Se concluye con que en la actualidad se posee una amplia selección de estudios poblacionales en los cuales se ha evaluado al lactato como un factor predictivo de mortalidad en pacientes con sepsis y en aquellos que se complican con shock séptico, siendo este hallazgo prometedor en lo que respecta a la práctica clínica diaria tanto en los departamentos de emergencia como en la UCI, para que se pueda considerar la valoración de este parámetro y se establezcan medidas de manejo apropiadas en base a estos. Se recomiendan futuros estudios prospectivos más grandes y con una potencia más adecuada para aclarar el corte óptimo y el valor pronóstico del lactato junto con otros biomarcadores y en base a los criterios clínicos se puede considerar que un valor de lactato por sobre 2mmol/L ya debe ser un signo de alarma para el clínico que valora a un paciente con diagnóstico de sepsis.

## 11. FINANCIAMIENTO

La siguiente revisión bibliográfica fue autofinanciada.

## 12. BIBLIOGRAFÍA


1. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Saghaleini SH, Koleini E, Hamishehkar H, Ostadi Z, et al. Which one is a better predictor of ICU mortality in septic patients? Comparison between serial serum lactate concentrations and its removal rate. J. Crit. Care [Internet]. abril de 2018;44:51-6. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944117313485

2. Mouncey P, Osborn T, Power G, Harrison D, Sadique M, Grieve R, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. Health Technol Assess. noviembre de 2015;19(97):25,1, 1-150.

3. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. Intensive Care Med [Internet]. 1 de enero de 2019;45(1):82-5. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x

4. Yoon H. Simultaneous Determination of Plasma Lactate, Pyruvate, and Ketone Bodies following Derivatization using GC-MS-SIM. Biomed. Sci. Lett [Internet]. 31 de diciembre de 2015;21(4):241-7. Disponible en: http://www.bslonline.org/journal/view.html?doi=10.15616/BSL.2015.21.4.241

5. Raux M, Manach Y, Gauss T, Baumgarten R, Hamada S, Harrois A, et al. Comparison of the Prognostic Significance of Initial Blood Lactate and Base Deficit in Trauma Patients. Anesthesiology [Internet]. 1 de marzo de 2017;126(3):522-33. Disponible en: https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2598359

6. Kraut J, Madias N. Lactic Acidosis: Current Treatments and Future Directions. Am J Kidney Dis [Internet]. 1 de septiembre de 2016;68(3):473-82. Disponible en: https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(16)30168-8/abstract

7. Amit K, Rajnish G. To Determine Blood Lactate Levels in Patients with Sepsis Admitted to a Respiratory Intensive Care Unit and to Correlate with their Hospital Outcomes. Int J Crit Care Emerg Med [Internet]. 31 de diciembre de

2018;4(2):1-14. Disponible en: https://www.clinmedjournals.org/articles/ijccem/international-journal-of-critical-care-and-emergency-medicine-ijccem-4-045.php?jid=ijccem

8. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. marzo de 2017;43(3):304-77.

9. Filho R, Rocha L, Corrêa T, Pessoa C, Colombo G, Assuncao M. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. Shock. 2016;46(5):480-5.

10. Park Y, Kim D, Kim S, Kim T, Kang C, Lee S, et al. Serum lactate upon emergency department arrival as a predictor of 30-day in-hospital mortality in an unselected population. PLOS ONE [Internet]. 2 de enero de 2018;13(1):e0190519. Disponible en: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190519

11. Jo S, Yoon J, Lee J, Jin Y, Jeong T, Park B. Predictive value of the National Early Warning Score-Lactate for mortality and the need for critical care among general emergency department patients. J Crit Care. 2016;36:60-8.

12. Ospina G, Umaña M, Bermúdez W, Bautista D, Hernández G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO2 to arterial-venous O2 content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. Intensive Care Med [Internet]. 2015;41(5):796-805. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414929/

13. Thomas D, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Häberle H, et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. J Crit Care. abril de 2015;30(2):439.e1-6.

14. Vásquez G, García A, Evangelista F. Utilidad del lactato sérico elevado como factor pronóstico de muerte en sepsis severa. HorizMed [Internet]. 25 de junio de 2015;15(2):35-40. Disponible en:

http://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/278

15. Padilla M, Abril C, Medicina P, Molina M, Othman N, Armijos E, et al. Lactato sérico como predictor de mortalidad en los pacientes con shock séptico. AVFT [Internet]. 2017;36(6). Disponible en: http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20130047

16. Bewersdorf J, Hautmann O, Kofink D, Abdul Khalil A, Zainal Abidin I, Loch A. The SPEED (sepsis patient evaluation in the emergency department) score: a risk stratification and outcome prediction tool. Eur J Emerg Med [Internet]. junio de 2017;24(3):170-5. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5417572/

17. Sanderson M, Chikhani M, Blyth E, Wood S, Moppett I, McKeever T, et al. Predicting 30-day mortality in patients with sepsis: An exploratory analysis of process of care and patient characteristics. J Intensive Care Soc [Internet]. noviembre de 2018;19(4):299-304. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6259088/

18. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. SJTREM [Internet]. 30 de abril de 2019;27(1):51. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13049-019-0609-3

19. Rech M, Bennett S, Chaney W, Sterk E. Risk factors for mortality in septic patients who received etomidate. J Emerg Med. [Internet]. octubre de 2015;33(10):1340-3. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073567571500618X

20. Bao L, Zhang M, Yan P, Wu X, Shao J, Zheng R. [Retrospective analysis of the value of arterial blood lactate level and its clearance rate on the prognosis of septic shock patients]. Zhonghua yi xue hui. enero de 2015;27(1):38-42.

21. Jasso-Contreras G, González-Velázquez F, Bello-Aguilar L, García-Carrillo A, Muñoz-Rodríguez MR, Pereda-Torales L. [Lactate levels as a

predictor of mortality in patients with septic shock]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. junio de 2015;53(3):316-21.

22. Luján M. Nivel de lactato sérico y mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico. Servicio de cuidados intermedios del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. Rev Exp Med. 2015;1(1).1-6.

23. Casserly B, Phillips G, Schorr C, Dellinger R, Townsend S, Osborn T, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med. marzo de 2015;43(3):567-73.

24. Shin T, Jo I, Hwang S, Jeon K, Suh G, Choe E, et al. Comprehensive Interpretation of Central Venous Oxygen Saturation and Blood Lactate Levels During Resuscitation of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department: SHOCK [Internet]. enero de 2016;45(1):4-9. Disponible en: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00024382-201601000-00002

25. Uvizl R, Adamus M, Cerny V, Dusek L, Jarkovsky J, Sramek V, et al. Patient survival, predictive factors and disease course of severe sepsis in Czech intensive care units: A multicentre, retrospective, observational study. Biomedical Papers [Internet]. 24 de junio de 2016;160(2):287-97. Disponible en: http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2015.052.html

26. Bou Chebl R, El Khuri C, Shami A, Rajha E, Faris N, Bachir R, et al. Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med [Internet]. 14 de julio de 2017;25. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512839/

27. Cheng H, Chen F, Change M, Kung C, Cheng C, Tsai T, et al. Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department. Medicine

(Baltimore) [Internet]. 1 de marzo de 2018;97(13):e0209-e0209. Disponible en: https://europepmc.org/article/med/29595662

28. Shankar M, Phillips G, Levy M, Seymour C, Liu V, Deutschman C, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 de febrero de 2016;315(8):775-87.

29. Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, Schneeweiss B, Trauner M, Zauner C, et al. Acid-base disorders in liver disease. J. Hepatol. [Internet]. noviembre de 2017;67(5):1062-73. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817321311

30. Musikatavorn K, Thepnimitra S, Komindr A, Puttaphaisan P, Rojanasarntikul D. Venous lactate in predicting the need for intensive care unit and mortality among nonelderly sepsis patients with stable hemodynamic. J Emerg Med. [Internet]. 2015;33(7):925-30. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675715002545

31. Chen Y-X, Li C-S. Arterial lactate improves the prognostic performance of severity score systems in septic patients in the ED. Am J Emerg Med. 2014;32(9):982-6.

32. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Sanaie S, Golzari SEJ, Parthvi R, Hamishehkar H, et al. Arterial vs venous lactate: Correlation and predictive value of mortality of patients with sepsis during early resuscitation phase. J. Crit. Care [Internet]. 2019; Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088394411930348X

## 13. GLOSARIO

**Sepsis:** Es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección.

**Sepsis grave:** Hasta el año 2015, significaba, de acuerdo con los expertos, la presencia de sepsis en asociación con manifestaciones de disfunción orgánica o de hipoperfusión tisular, como hipoxemia, oliguria, acidosis láctica, elevación de enzimas hepáticas, alteración mental y trastorno de la coagulación, entre otras.

**Shock séptico:** Sepsis, con tratamiento vasopresor necesario para aumentar PAM a 65 mmHg o más, y lactato a más de 2 mmol/L (18 mg/dL) tras una resucitación con fluidos adecuada.

**Lactato sérico:** El lactato es un metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de oxígeno. El lactato suele eliminarse a través del hígado y los riñones, y la concentración de lactato en sangre en pacientes que no presentan alteraciones es de 1-1,5 mmol/L.

**Mortalidad:** Se refiere al número y causa de defunciones producidas en un lugar y un intervalo de tiempo.

**Hipoxia**: significa la disminución del oxígeno disponible para las células del organismo

**Sensibilidad:** Indica la capacidad de nuestro estimador para dar como casos positivos los casos realmente enfermos; proporción de enfermos correctamente identificados. Es decir, la sensibilidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos.

**Especificidad:** Indica la capacidad de nuestro estimador para dar como casos negativos los casos realmente sanos; proporción de sanos correctamente identificados. Es decir, la especificidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos.

## 14. ANEXOS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

| Estudio | Autor | País y año | Población de estudio | Diseño de estudio. | Muestra | Femenino | Media de edad | Resultado | Análisis estadístico | Mortalidad | Toma del lactato | Punto de corte (mmol/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Risk factors for mortality in septic patients who received etomidate. | Rech y cols., (19) | Estados Unidos, Chicago, 2015 | Pacientes con sepsis en UCI | Estudio de cohorte retrospectivo | 169 | 49,4% | 64,1 | Mortalidad hospitalaria a 30 días | Regresión logística multivariada | 48,5% | Lactato inicial | 4 |
| Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO2 to arterial-venous O2 content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. | Ospina y cols.,(12) | Colombia, 2015 | Pacientes en UCI con shock séptico | Estudio observacional prospectivo | 135 pacientes | -------- | 64 | Mortalidad hospitalaria de 28 días | Método de Kaplan-Meier y log-rank (Mantel-Cox) | 42,9% | Admisión en la UCI | 2 |
| Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. | Thomas y cols., (13) | Alemania, 2015 | Pacientes en UCI con sepsis severa | Estudio prospectivo observacional multicéntrico de cohorte | 988 pacientes | 37,5% | 69 | Mortalidad hospitalaria | Las curvas de supervivencia al alta hospitalaria se compararon mediante la prueba de log-rank por parejas | 39,8% | Primeras 24 horas | 2,5 |
| Retrospective analysis of the value of arterial blood lactate level and its clearance rate on the | Bao y cols., (20) | China, 2015 | Pacientes en UCI con sepsis | Estudio observacional retrospectivo | 94 | 23,5% | 69 | Mortalidad hospitalaria | Curvas COR | 48,9 | Lactato inicial | 4 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| prognosis of septic shock patients. | | | | | | | | | | | | |
| Lactate levels as a predictor of mortality in patients with septic shock. | Jasso y cols., (21) | México, 2015 | Pacientes con sepsis en el departamento de emergencia | Estudio observacional retrospectivo | 67 | ------ | ----- | Mortalidad en el hospital | Curvas COR | 16,4% | Lactato inicial | 4,9 |
| Nivel de lactato sérico y mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico. Servicio de cuidados intermedios del hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. | Luján y cols., (22) | Perú, 2015 | Pacientes con sepsis y shock séptico del servicio de cuidados intermedios | Estudio Observacional retrospectivo | 313 | 44,9% | ------ | Mortalidad en 30 días | Curvas de Kaplan Meier | 27,2% | Lactato al ingreso a cuidados intermedios | 4 |
| Utilidad del lactato sérico elevado como factor pronóstico de muerte en sepsis severa. | Vásquez y cols., (14) | Perú, 2015 | Pacientes con sepsis en el departamento de emergencia y UCI. | Estudio observacional prospectivo | 82 | 48,8% | 68,6 | Mortalidad a los 7 días | Curvas de Kaplan Meier. | 54,9% | Lactato en menos de 6 horas posterior al diagnóstico de sepsis | 2 |
| Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. | Casserly y cols.,(23) | Estados Unidos, 2015 | Pacientes con sepsis en el departamento de emergencia | Estudio observacional retrospectivo | 19945 | ------ | ---- | Mortalidad hospitalaria | Análisis multivariable | 44,5% | Lactato medido ≤6 horas desde el diagnóstico de sepsis | 4 |
| Comprehensive Interpretation of Central Venous Oxygen Saturation and Blood Lactate Levels During Resuscitation of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. | Shin y cols., (24) | Korea, 2016 | Pacientes en un centro de emergencia terciario con shock séptico o sepsis severa | Estudio observacional retrospectivo | 880 | 45,3% | 65 | Mortalidad hospitalaria | Análisis de regresión de Cox multivariable | 18,1% | Reanimación inicial | 4 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patient survival, predictive factors and disease course of severe sepsis in Czech intensive care units: A multicentre, retrospective, observational study. | Uvizl y cols., (25) | República Checa, 2016 | Pacientes con sepsis en UCI | Estudio observacional retrospectivo | 897 | 38,1% | 64,7 | Mortalidad hospitalaria de 28 días | Regresión logística | 40,7% | Primeras 6 horas posterior al diagnóstico de sepsis | 4 |
| Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis—Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. | Filho y cols., (9) | Brasil, 2016 | Pacientes con sepsis en UCI | Estudio de cohorte retrospectivo | 443 | 28,4 | 60 | Mortalidad a los 28 días | Método de Kaplan-Meier con los, y la prueba de log-rank Regresión Cox, | 16,9% | Lactato inicial | 2,5 |
| Lactato sérico como predictor de mortalidad en los pacientes con shock séptico | Padilla y cols., (15) | Ecuador, 2017 | Pacientes con sepsis/shock séptico en el departamento de emergencia | Estudio analítico, transversal, prospectivo | 79 | 53% | ----- | Mortalidad hospitalaria | Curvas ROC | 12,7% | Lactato en menos 6 horas posterior al diagnóstico de sepsis | 4,5 |
| The SPEED (sepsis patient evaluation in the emergency department) score: a risk stratification and outcome prediction tool. | Bewersdorf y cols., (16) | Malasia, 2017 | Pacientes con sepsis ingresados en el departamento de emergencias | Estudio observacional prospectivo | 293 | ----- | 61,4 | Mortalidad hospitalaria de 28 días | La prueba de Hosmer-Lemeshow | 32,4% | Llegada al departamento de emergencia | 2,4 |
| Predicting 30-day mortality in patients with sepsis: An exploratory analysis of process of care and patient characteristics. | Sanderson y cols., (17) | Nottingham, 2018 | Pacientes con sepsis en UCI | Estudio observacional prospectivo | 455 | 42% | 64 | Mortalidad a los 30 días | Análisis multivariable | 26,2% | Lactato inicial | ------ |
| Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency | Bou y cols., (26) | Estados Unidos, 2019 | Comparación entre pacientes con sepsis y sin sepsis en un | Estudio de cohorte retrospectivo | 3325 | 3,9% | 68 | Mortalidad 3 días, 30 días y un año. | Curva de supervivencia de Kaplan-Meier | La mortalidad a 3 días, 30 días y 1 año fue de 2.5%, 10% y 24%, respectivamente. | Lactato inicial | 4 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| department: a retrospective study. | | | departamento de emergencia | | | | | | | | | |
| Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. | Liu y cols., (18) | Estados Unidos, 2019 | Pacientes con sepsis en UCI | Estudio de cohorte prospectivo | 1865 | 43% | 68 | Mortalidad en el hospital, a los 30 días, 90 días y al año | Curva de supervivencia de Kaplan-Meier | 77.97% | Primeras 24 horas de ingreso a la UCI | 3,2 |
| Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department. | Cheng y cols., (27) | Taiwan, 2019 | Pacientes con sepsis en el departamento de emergencia | Estudio de cohorte retrospectivo | 7087 | 42,4% | 67,3 | Mortalidad hospitalaria de 28 días | Curvas ROC | 23,5% | Lactato inicial | 4 |
| Arterial vs venous lactate: Correlation and predictive value of mortality of patients with sepsis during early resuscitation phase. | Mahmoodpoor y cols., (32) | Irán, 2019 | Pacientes con sepsis o shock séptico en UCI | Estudio observacional prospectivo | 100 | 43% | 63 | Mortalidad en el hospital | -------- | 20% | Lactato inicial | 3,2 |

COR: Característica operativa del receptor; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Realizado por: Valeria Correa

# 15. AUTORIZACIÓN PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Universidad Católica de Cuenca

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **VALERIA ESTEFANIA CORREA OCHOA**, portador(a) de la cédula de ciudadania **No.0105381339.** En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "HIPERLACTACIDEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 17 de Julio de 2020

VALERIA ESTEFANIA CORREA OCHOA

**VALERIA ESTEFANIA CORREA OCHOA**
**C.I.0105381339**