



Niveles de lactato como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico

Gualterio Jasso-Contreras,^a Felipe González-Velázquez,^b Leidiana Bello-Aguilar,^a Andrea García-Carrillo,^c Mario Ramón Muñoz-Rodríguez,^d Luis Pereda-Torales^e

Lactate levels as a predictor of mortality in patients with septic shock

Background: The objective was to determine the association between serum lactate levels and mortality in patients with septic shock in the Emergency Room of the Instituto Mexicano del Seguro Social's Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines.

Methods: We included the patients admitted to the Emergency Room with diagnosis of septic shock who had measure of serum lactate at admission during the period 01-12/2013; it was a case-control study. The cut-off value of serum lactate associated with mortality was performed using the ROC (receiver operating characteristic) curves.

Results: Sixty-seven patients were studied, out of which 56 survived (cases) and 11 died (controls). There was no association with gender, age and comorbidities. The cut-off value for mortality of serum lactate was 4.9 mmol/L. Ten patients out of 40 with lactate levels > 4.9 mmol/L, and only one out of 27 with lactate < 4.9 mmol/L died ($p = 0.04$); odds ratio was of 8.7. The mortality in patients with septic shock and lactate > 4.9mmol/ is high and had a sensitivity of 90.9 % and specificity of 46.4 %.

Conclusions: The levels of serum lactate greater than four are associated to an increased risk of mortality in patients with septic shock.

Keywords	Palabras clave
Serum lactate	Lactato sérico
Septic shock	Choque séptico
Mortality	Mortalidad

El choque séptico es una forma de choque distributivo caracterizado por una inapropiada vasodilatación periférica no compensada a pesar de un gasto cardíaco preservado o incrementado, por lo que el paciente presenta hipoperfusión orgánica con disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, lo cual se traduce en una disfunción celular, alteración del metabolismo celular por hipoxia y efectos tóxicos de radicales libres o por efectos de mediadores inflamatorios.¹

Varios estudios han demostrado que la falta de entrega de oxígeno a los tejidos produce un incremento de las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis. La relación de concentración de lactato arterial y supervivencia en sepsis se correlaciona con el pronóstico entre hiperlactacidemia con sepsis severa y choque séptico, y se ha encontrado que la elevación del lactato persistente mayor a 24 horas está asociada con el desarrollo de falla orgánica múltiple y una mortalidad tan alta como 89 %.¹ Esta hiperlactacidemia se debe a un metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato, conocido como glucólisis; el piruvato no es metabolizado a dióxido de carbono y adenosín trifosfato (ATP) por ausencia del oxígeno, lo cual condiciona una reducción del piruvato a lactato y causa una hiperlactacidemia hipóxica, con una relación lactato/piruvato > 10.²

La concentración de lactato aumenta cuando la tasa de producción supera la tasa de eliminación.³ 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 que son propias de la sepsis, como la 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 el consumo de ATP en pacientes con sepsis; la inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa; la disminución de la depuración de lactato por el hígado, y el incremento de la producción de lactato por células inflamatorias como los leucocitos.⁴ En condi-

^aServicio de Urgencias

^bDivisión de Investigación en Salud

^cEscuela de Medicina, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

^dDirección ejecutiva

^eDirección de Educación e Investigación en Salud

a,b,d,e Hospital de Especialidades 14, Centro Médico Nacional 14, "Adolfo Ruiz Cortines", Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz

México

Comunicación con: Luis Pereda-Torales
Correo electrónico: luis.pereda@imss.gob.mx
Teléfono: (229) 343 500, extensión 61615

Resumen

Introducción: el objetivo fue determinar la asociación que existe entre los niveles de lactato sérico y la mortalidad de los pacientes con choque séptico en el Servicio de Urgencias del Centro Médico Nacional “Adolfo Ruiz Cortines” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Métodos: se estudiaron los pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias con diagnóstico de choque séptico y a quienes se les determinó lactato sérico al ingreso durante el periodo que abarca de enero a diciembre de 2013; se trató de un estudio de casos y controles. El valor de corte del lactato sérico asociado a mortalidad se realizó con las curvas ROC (del inglés receiver operating characteristic: característica operativa del receptor).

Resultados: se estudiaron 67 pacientes del mes de enero al mes de diciembre del 2013. Sobrevivieron 56 (casos) y murieron 11 (controles). No hubo asociación con el género, la edad y las comorbilidades. El valor de corte para mortalidad del lactato sérico fue de 4.9 mmol/L. Fallecieron 10 de 40 pacientes con niveles de lactato > 4.9 mmol/L en comparación con solo uno de 27, con < 4.9 mmol/L, ($p = 0.04$) y razón de momios de 8.7. La mortalidad con valores de lactato > 4.9 mmol/L tuvo una sensibilidad de 90.9 % y una especificidad de 46.4 %.

Conclusiones: los niveles de lactato sérico mayores a 4 mmol/L están asociados a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con choque séptico.

ciones normales, el valor de referencia para el lactato en sangre es inferior a 2 mmol/L. Durante el ejercicio, la concentración de lactato puede incrementarse desde un nivel medio de 0.9 mmol/L hasta 12 mmol/L; sin embargo, la concentración de piruvato en esos casos se eleva de forma paralela a la de lactato, por lo que la relación lactato/piruvato permanece dentro de la normalidad (6/1 o 7/1).⁵

Las concentraciones de lactato sérico elevado se encuentran en comorbilidades como cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, cáncer, convulsiones, cólera, pancreatitis aguda y uso de fármacos (biguanidas, isoniazida, nitroprusiato, etanol, salicilatos, etcétera), por lo que dichas condiciones pueden alterar la interpretación del valor pronóstico de la hiperlactacidemia en pacientes con sepsis severa y choque séptico.⁵⁻⁷

El objetivo de este trabajo fue determinar la asociación que existe entre los niveles de lactato sérico como un predictor de mortalidad en los pacientes con choque séptico.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, de casos y controles, ambispectivo (casos prevalentes e incidentes), en el Servicio de Urgencias de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades 14 del Centro Médico Nacional “Adolfo Ruiz Cortines” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Veracruz, México, por un periodo de 12 meses durante el año 2013, en pacientes de cualquier edad que tuvieran el diagnóstico de choque séptico y que cumplieran con los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS),^{6,7} más foco infeccioso. Se consideraron como variables los niveles de lactato al ingreso, edad, género, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica) y muerte.

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios establecidos y formaron parte del estudio se les determinaron los niveles séricos de lactato al ingreso. Se utilizó un gasómetro, modelo GEM premier 3000, del Instrumentation Laboratory, España. Se dividió a los pacientes en casos y controles, considerando control a todo paciente diagnosticado con choque séptico pero que no fallecía; posteriormente, se analizó la relación entre niveles séricos de lactato y la mortalidad asociada.

Este artículo estuvo sujeto a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, al acuerdo que al respecto emitió la Secretaría de Salud y publicó en el Diario Oficial de la Federación el viernes 4 de enero de 2013 (NOM-012-SSA3-2012) y a las normas del Comité sobre Experimentación Humana del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Centro Médico Nacional “Adolfo Ruiz Cortines”. El estudio está registrado con el número R-2013-3001-60 y fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, con el número 3001 del IMSS.

Análisis estadístico

Los datos fueron reportados con media y desviación estándar para variables numéricas y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. La asociación entre niveles séricos de lactato y muerte se realizó con prueba de chi cuadrada y la cuantificación de riesgo mediante la razón de momios. El valor de corte de lactato sérico, para discriminar si era factor de riesgo o no, se ejecutó mediante las curvas ROC (característica operativa del receptor, del inglés receiver operating characteristic). Este valor de corte se determinó para el análisis de la asociación y cuantificación de riesgo, así como para establecer el valor de sensibi-

lidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Se utilizó el *software* SPSS, versión 20 para el análisis estadístico. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Ingresaron 67 pacientes que cumplieron los criterios del estudio; de estos, 35 fueron del género masculino (52.24 %) y 32 del género femenino (47.76 %).

No hubo diferencia en los promedios de edad (57.1 frente a 51.6, respectivamente) entre el grupo de los que fallecieron y de aquellos que no fallecieron. La edad mínima fue de siete años y la máxima de 83 años (cuadro I).

Mediante la realización de curvas ROC se determinó un valor de lactato sérico de 4.9 mmol/L, como valor de corte para riesgo de mortalidad. Con niveles por debajo de 4.9 mmol/L hubo 27 pacientes, de los cuales falleció uno, y 40 pacientes con lactato > 4.9mmol/L, de los cuales fallecieron 10 (cuadro I). El lactato como predictor de muerte tuvo un área bajo

Cuadro I Correlación de variables individuales con mortalidad

Variable	Muerte				p	
	No		Sí			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Sexo	Femenino	27	48.2	5	45.5	0.867
	Masculino	29	51.8	6	54.5	
	Total	56	100	11	100	
Dm2	No	37	66.1	3	27.3	0.022
	Sí	19	33.9	8	72.7	
	Total	56	100	11	100	
Has	No	26	46.4	8	72.7	0.111
	Sí	30	53.6	3	27.3	
	Total	56	100	11	100	
Epoc	No	47	83.9	10	90.9	1
	Sí	9	16.1	1	9.1	
	Total	56	100	11	100	
Ci	No	46	82.1	7	63.6	0.223
	Sí	10	17.9	4	36.4	
	Total	56	100	11	100	
Número de comorbilidades	0	16	28.6	3	27.3	3
	1	28	32.1	3	27.3	
	2	16	28.6	3	27.3	
	3	6	10.7	2	18.2	
	Total	56	100	11	100	
Lactato	0-4.9	26	46.4	1	9.1	0.04
	> 4.9	30	53.6	10	90.9	
	Total	56	100	11	100	

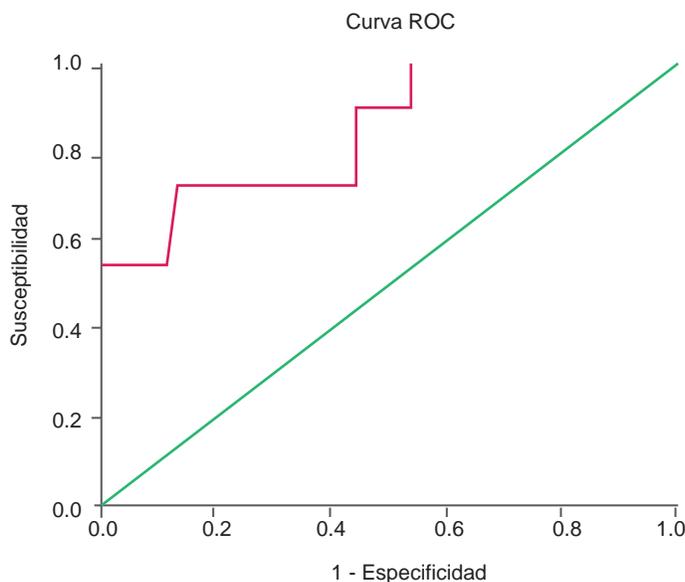
DM2 = diabetes mellitus tipo 2; HAS = hipertensión arterial sistémica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI= cardiopatía isquémica

la curva de 0.849 (IC 95 % 0.72-0.98), que fue estadísticamente significativa, $p = < 0.001$ (figura I).

Los pacientes con choque séptico con lactato > 4.9 tuvieron 8.7 veces más probabilidades de fallecer en relación con los pacientes con choque séptico con lactato < 4.9 (figura I).

La interacción entre los niveles de lactato sérico y la presencia de diabetes mellitus de manera conjunta no potenció el riesgo para la mortalidad (cuadro II). Hubo mayor asociación de mortalidad con el nivel de corte > 4.9 mmol/L (90.9 %) si se compara con los niveles superiores a < 4.9 mmol/L (9.1 %), que fueron estadísticamente significativos: $p = 0.04$. La diabetes mellitus también estuvo asociada a mortalidad: $p = 0.02$ (cuadro I). No tuvo relación con la mortalidad la presencia de una o más de las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica; tres pacientes sin comorbilidades murieron (27.3 %), tres con una comorbilidad (27.3 %), tres con dos comorbilidades (27.3 %) y dos con cuatro (18.2 %) (cuadro I).

La cuantificación de riesgo mostró que los pacientes con niveles de lactato superiores a 4.9 mmol/L tienen una probabilidad de fallecer 8.7 veces mayor que los que tienen un nivel inferior a 4.9 mmol/L de lactato (IC 95 %, 1.03-72.3); también la presencia de diabetes mellitus implicó un riesgo 5.2 veces mayor de falleci-



	Valor de corte	Muerte		Total
		Sí	No	
	> 4.9	10	30	40
	0-4.9	1	26	27
	Total	11	56	67

Figura I Curva ROC (característica operativa del receptor, por sus siglas en inglés) en la relación de lactato con la mortalidad en pacientes de choque séptico. Área bajo la curva = 0.849 con IC 95 %

Cuadro II Riesgo para mortalidad DM 2, lactato y DM 2/lactato

		Muerte				<i>p</i>	Riesgo	IC
		No		Sí				
		Frecuencia	%	Frecuencia	%			
Lactato	0-4.9	26	46.4	1	40.3	0.04	8.66	1.04-72.3
	> 4.9	30	53.6	10	59.7			
Total		56	100	11	100			
Dm2	No	37	63.1	3	27.3	0.022	5.19	1.23-21.8
	Sí	19	33.9	8	72.7			
Total		56	100	11	100			
DM2	Lactato							
No	0-4.9	20	35.7	1	9.09	0.596		
	> 4.9	17	30.35	2	18.8			
Si	0-4.9	6	10.7	0	0	0.136	6.5	0.71-59.9
	> 4.9	13	23.21	8	72.72			
Total		56	100	11	100			

DM2 = diabetes mellitus tipo 2

miento que cuando no la había (IC 95 %, 1.23-21.8) (cuadro II).

Discusión

El diagnóstico y pronóstico de choque séptico ha sido una de las situaciones problemáticas en los servicios de urgencias, medicina interna y terapia intensiva. Desde hace más de un lustro se han efectuado consensos para crear criterios diagnósticos y pronósticos en el paciente con sepsis que evoluciona a choque séptico; de esos consensos el más actual y de mayor importancia es “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012”.⁸ Estas guías especifican que la determinación de lactato sérico es útil como marcador del metabolismo anaerobio secundario a hipoperfusión tisular; sin embargo, no se han encontrado correlación entre los niveles de lactato sérico y la severidad del choque séptico.

En el estudio se desglosaron cada uno de los factores que pudieran predisponer a los pacientes a la mortalidad al incrementar el índice de lactato. Encontramos que el género masculino se predispone más y tiene una mayor susceptibilidad de mortalidad por estado de choque, aunque no tiene una diferencia significativa con el género femenino. En la literatura revisada no hay una importante correlación clínica del género con el índice de mortalidad y el incremento del lactato. En cuanto a la edad, no hubo diferencia significativa y en los estudios realizados previamente no ha sido un factor que incremente el riesgo, aunque la edad media es similar a la encontrada en nuestro estudio, que es de 51 años aproximadamente, con una edad máxima de 83.

De acuerdo con la literatura revisada encontramos que la relación de concentración de lactato arterial y la supervivencia en sepsis tiene una importante relación con la mortalidad y el desarrollo de falla orgánica al incremento del lactato después de 24 horas, con un índice de mortalidad del 89 %, ⁹ resultado que en nuestro estudio arrojó un incremento en el riesgo de hasta 8.7 más probabilidad de fallecer con el incremento de lactato > 4.9 mmol/L, por lo que hay una similitud con los estudios encontrados por Shapiro *et al.* en los que registraron que los niveles de lactato mayores a 4 mmol/L se asociaron a la mortalidad.¹⁰

Encontramos que el lactato sérico mayor a 4.9 mmol/L es sensible para pronosticar mortalidad pero con un valor predictivo positivo muy bajo, ya que no todos los pacientes con cifras superiores al valor de corte fallecen, pero tienen un valor predictivo muy alto porque se observó que los valores inferiores

a 4.9 mmol/L se relacionan con una baja probabilidad de muerte. En la literatura se reporta una sensibilidad baja y una especificidad alta, pero no se refieren los valores predictivos, por lo cual no podríamos hacer una correlación diagnóstica.³

En nuestra investigación encontramos que, aunque por sí solo el incremento de lactato aumenta el riesgo de muerte al estar asociado con diabetes mellitus, este factor incrementa 5.7 veces el riesgo de muerte en estos pacientes. A pesar de que en la literatura revisada^{11,12} no se ha hecho la asociación de esta enfermedad secundaria con el incremento de lactato > 4.9 mmol/L, sería importante seguir realizando estudios para la mejora de la práctica clínica, el tratamiento oportuno y el pronóstico para reducir el índice de mortalidad con los pacientes de choque séptico. Tomando en cuenta los datos obtenidos se podría considerar que la introducción al esquema de medición de lactato en pacientes con choque séptico y enfermedades asociadas sería fundamental para disminuir la mortalidad.

Una de las ventajas que ofrece nuestro estudio consiste en que utiliza la correlación de enfermedades secundarias asociadas al lactato incrementado en los pacientes con choque séptico. Además, hubo coincidencia con reportes previos de otros autores, lo cual corrobora la importancia del lactato sérico como factor pronóstico en enfermos con choque séptico. Nuestro estudio se limitó a la investigación de los niveles de lactato en la relación con la mortalidad en los pacientes de choque séptico sin contar otros parámetros más que las comorbilidades. Sería interesante compararlo con otros parámetros, como el uso de antibióticos, vasopresores e inotrópicos, corticoesteroides, así como de otros fármacos.¹³

Conclusiones

El valor de lactato sérico elevado (más de 4.9 mmol/L) se asoció al incremento de la mortalidad en pacientes con choque séptico. Igualmente se observó que la diabetes mellitus incrementó el riesgo de muerte en este tipo de enfermos. La determinación de lactato sérico al ingreso de pacientes con choque séptico se tiene al alcance en muchos departamentos de urgencias en nuestro país y podría utilizarse como un marcador pronóstico sensible y de bajo costo en los pacientes con esta insuficiencia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.

Referencias

1. Vernon C, Letourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics and associated prognosis. *Crit Care Clin.* 2010;26(2):255-83. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070409001328>
2. Hollenberg SM. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009;25(4):781-802. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070409000633>
3. Molano Trujillo M. Lactato en la práctica clínica. *Acta Col Cuidado Intens.* 2008;8(4):370-4.
4. Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin N Am.* 2009;23:485-501. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552009000312>
5. Guevara Ramirez P, Diaz Garcia R, Galán Ortega A, Guillén Campuzano E, Malumbres S, Marín Soria JL. Lactato: utilidad clínica y recomendaciones para su medición. *Soc Esp Bioq Clin Patol Mol.* 2012;183(11):8-16.
6. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009; 25(4):677-702. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070409000670>
7. Acuña-Nieto O, Russi-Hernández M, Esquivel-Chávez A. Correlación de niveles séricos de lactato con la saturación venosa central de oxígeno como marcador de perfusión en pacientes con sepsis, sepsis severa y choque séptico. *Arch Med Urg Mex.* 2009;1(1):12-7.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
9. Vernon C, Letorneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics and associated prognosis. *Crit Care Clin.* 2010;26(2):255-83. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070409001328>
10. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45(5):524-8. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064404017494>
11. Marino LP. El libro de la UCI. 3a ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
12. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2235-40.