



# **Marcadores biológicos y clearance de lactato como factores pronósticos de mortalidad en la sepsis**

---

**Trabajo de investigación del programa de Doctorado de Medicina Interna de la Universidad Autónoma de Barcelona. Año 2009-2010, convocatoria de septiembre.**

**Presentado por Sara Herranz Ulldemolins (Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza)**

**Director del trabajo:** Dr JORDI MANCEBO

**Codirector del trabajo:** Dr JOSEP MARIA SIRVENT

**Palabras clave:**

lactato, biomarcadores, mortalidad

**Paraules clau:**

lactat, biomarcadors, mortalitat

## **RESUMEN:**

La sepsis es la respuesta del organismo ante una agresión externa, como resultado de la interacción del agente agresor con el organismo agredido. A pesar de los avances y las nuevas guías, sigue siendo una de las patologías más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos. Además de la sospecha clínica, son necesarios otros marcadores que nos ayuden al diagnóstico para iniciar un tratamiento agresivo precoz.

En este trabajo se estudia una cohorte de pacientes, observando si la determinación de lactato arterial (puntual y evolutivo) y el aclaramiento de lactato como marcadores de la oxigenación tisular, pueden servir como guía para una correcta resucitación, y si pueden tener valor pronóstico. Se realiza una comparación con el resto de biomarcadores, estudiando su comportamiento secuencial en la sepsis.

## **RESUM:**

La sèpsia és la resposta del organisme davant una agressió externa, com a resultat de la interacció de l'agent agressor amb l'organisme agredit. Malgrat els dels avanços i les noves guías continua essent, una de les patologies més freqüents a les unitats de cures intensives. A més a més de la sospita clínica, són necessaris altres marcadors que ens ajudin al diagnòstic per a iniciar un tractament agresiú precoç.

En aquest treball s'estudia una cohort de pacients, observant si la determinació dels valors lactat arterial (puntual i evolutiu) i l'aclarament de lactat com a marcadors de l'oxigenació tisular, poden servir com a guia per a una correcta resucitació, i si poden tenir valor pronòstic. Es realitza una comparació amb la resta dels biomarcadors, estudiant el seu comportament seqüencial a la sèpsia.

# ÍNDICE

---

1- Revisión bibliográfica	pag 5
2- Hipótesis	pag 26
3- Objetivo	pag 27
4- Material y métodos	pag 28
5- Resultados	pag 35
6- Discusión	pag 43
7- Conclusiones	pag 47
8- Bibliografía	pag 48

# 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

## 1.1. CONCEPTO DE SEPSIS

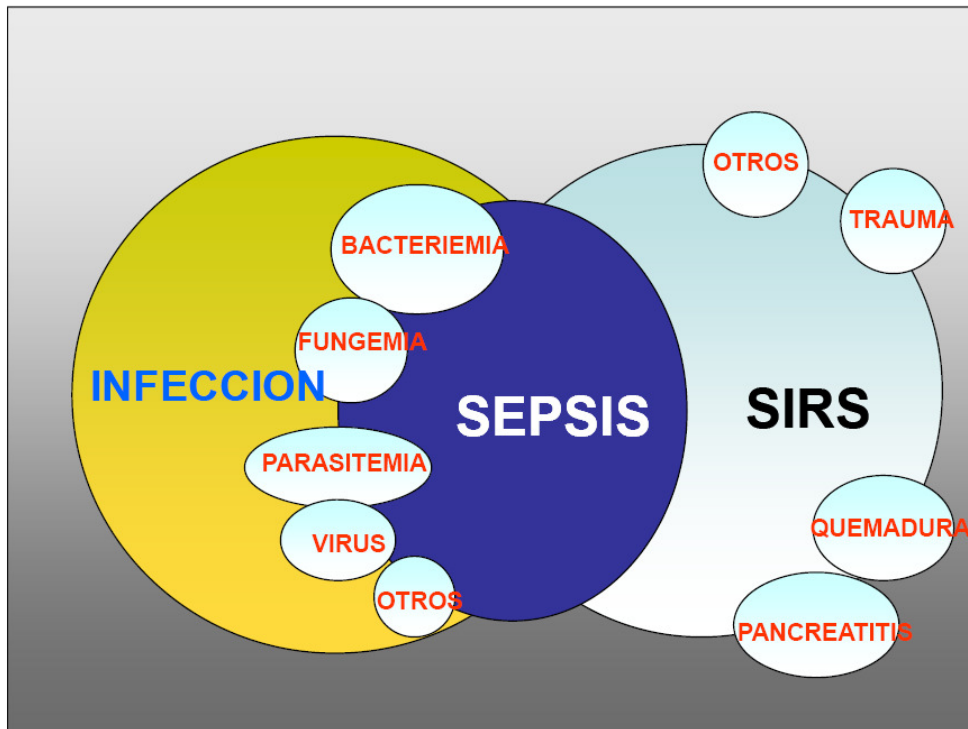
La sepsis es la respuesta del organismo ante una agresión externa principalmente de causa infecciosa, como resultado de la interacción del agente agresor con el organismo agredido.

Hoy día, es un problema sanitario con importante impacto desde el punto de vista económico y desde el punto de vista de la mortalidad. Es una de las patologías más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos, y la primera causa de mortalidad que, en ocasiones, alcanza valores del 50-60% además de poseer una importante morbilidad asociada. Se estima que 1400 personas mueren de sepsis al día en todo el mundo. [1, 2, 3].

La incidencia de la sepsis en la comunidad es difícil de determinar, puesto que se requiere estudios poblacionales muy amplios, y su reconocimiento es complejo. Se calcula que en EEUU existe un incremento de la incidencia anual de nuevos casos de sepsis de un 1.5%, aproximadamente duplicándose en la última década. Se calcula que afecta aproximadamente a 750.000 personas, de ellos 500.000 con sepsis grave, todo ello, asociado a enfermos cada vez más añosos, instrumentados, en situaciones de inmunodepresión y resistencia a antibióticos, que conlleva un gasto económico de 16 billones de dólares anuales. [7, 8] y que se pueden extrapolar al resto de países [9]. Se estima que es la segunda causa en frecuencia de enfermedad después del infarto agudo de miocardio [10].

A pesar de los nuevos avances y tecnologías, así como con las consiguientes guías de manejo de la Surviving Sepsis Campaign (SSC), y campañas de divulgación desde los departamentos de urgencias [4-6,11] las cosas no han cambiado tanto como se esperaba y, en ocasiones, tras la resucitación agresiva del enfermo crítico, la muerte sucede tras el fracaso multiorgánico de forma rápida y precoz. [12-16].

A pesar de todo, los objetivos optimos para una correcta resucitación siguen siendo inciertos.



**Figura 1.** Mecanismos de desarrollo de sepsis y gravedad en su evolución.

## 1.2. ESTADIOS Y DEFINICIONES DE LA SEPSIS

La sepsis y sus diferentes estadios han sido definidos en los últimos 15 años y modificados varias veces, por las diferentes sociedades americanas y europeas. En el paso de sepsis a sepsis grave y a shock séptico, ocurren muchas alteraciones hemodinámicas que conducen de forma progresiva a una situación de hipoxia tisular global. Esta, se puede acompañar de forma progresiva de una mayor disfunción multiorgánica, y una mayor mortalidad que puede conducir a la lesión celular irreversible, y a la muerte. La etiología de la misma y su proceso evolutivo son por múltiples causas como se describe en la figura 1.

Así pues, el primer concepto fue el de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se definió en 1992 en una conferencia americana [17]. El organismo respondería a la agresión o a la infección, con su sistema inmunitario y generaría, un estado inflamatorio que vendría definido por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: temperatura de  $>38^{\circ}$  C ó

<36° C; frecuencia cardiaca >90 ppm; hiperventilación con una FR >20x' ó una PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg; y leucocitos >12.000 células/ml ó <4.000 células/ml.

En 2001, se volvieron a revisar las definiciones de sepsis por la Society of Critical Care Medicine (SSCM), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la American College of Chest Physicians (ACCP), la American Thoracic Society (ATS) y la Surgical Infection Society (SIS) , añadiendo a estos criterios iniciales la hiperglicemia (glucosa >120 mg/dl ó 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes, alteración del estado de conciencia, hiperlactacidemia (>1mmol/l), y disminución del llenado capilar [18].

Después de los consensos y las revisiones por las sociedades científicas mundiales, los conceptos y las definiciones quedan de la siguiente manera:

Infección: Se define como una agresión producida por microorganismos, y se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica en presencia de los mismos, o por la invasión del tejido del huésped normalmente estéril.

Bacteriemia: Se refiere a la presencia de bacterias viables en la sangre.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Es una respuesta inflamatoria generalizada a partir de una agresión de tipo infeccioso, traumático o quirúrgico. Este síndrome requiere de la presencia de 2 ó más de los siguientes signos clínicos:

-Temperatura >38°C ó <36°C

-Frecuencia cardiaca >90 latidos/min

-Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min ó PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg

-Recuento de glóbulos blancos >12.000 células/mm<sup>3</sup>, <4000 células/mm<sup>3</sup>, ó >10 % de formas inmaduras (en banda).

Sepsis: Es la respuesta sistémica a la infección. Por lo tanto, en la sepsis los signos clínicos del SRIS están presentes, junto con una evidencia definitiva de infección.

Sepsis grave: Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión. Las manifestaciones de hipoperfusión pueden incluir acidosis, láctica, oliguria, o alteración aguda en el estado mental.

Shock séptico: Sepsis grave con hipotensión arterial a pesar del adecuado aporte de fluidos. Esto incluye trastornos de la perfusión como la acidosis láctica, oliguria, o alteración aguda en el estado mental. Habitualmente, los

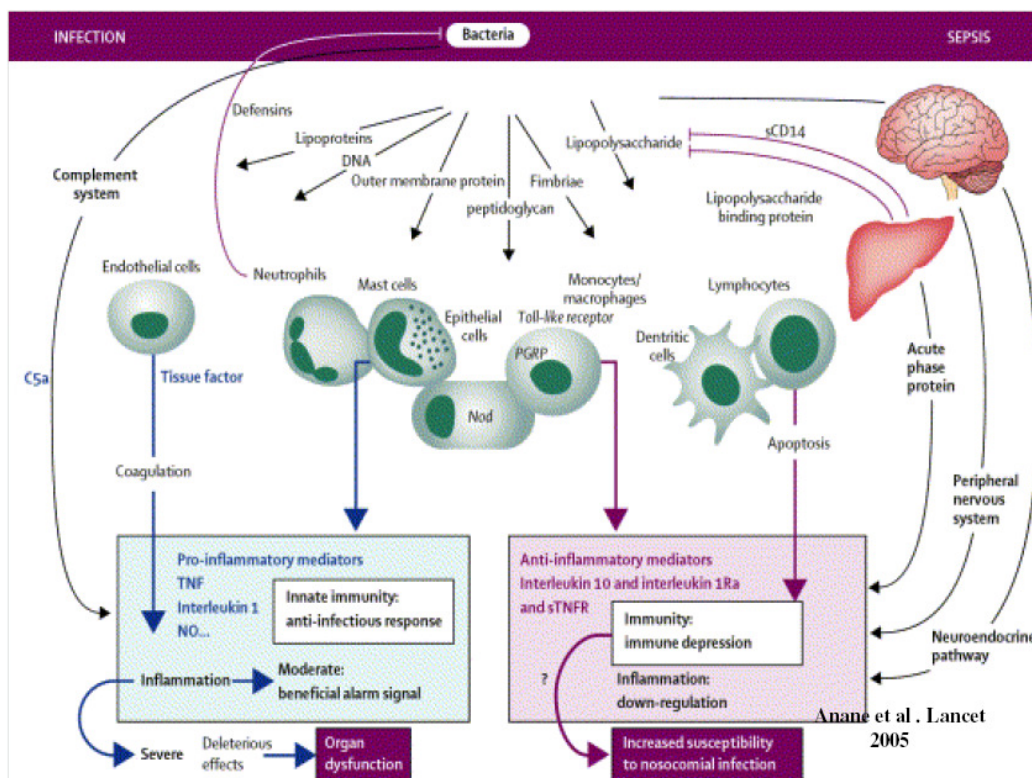
pacientes requerirán inotrópicos o vasopresores para mantener una tensión arterial y una perfusión adecuadas.

**Hipotensión:** Se define como una tensión arterial sistólica de <90 mmHg ó una reducción de >40 mmHg de la basal.

**Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO):** Se refiere a la presencia de función orgánica alterada en un paciente agudamente enfermo, en el que la homeostasis no puede ser mantenida sin intervención. El síndrome de disfunción multiorgánica se clasifica como primario o secundario.

-SDMO **primario:** es el resultado de una agresión bien definida en el cual, la disfunción orgánica ocurre de forma precoz, y puede ser atribuible directamente a la propia agresión (por ej, fallo respiratorio debido a neumonía).

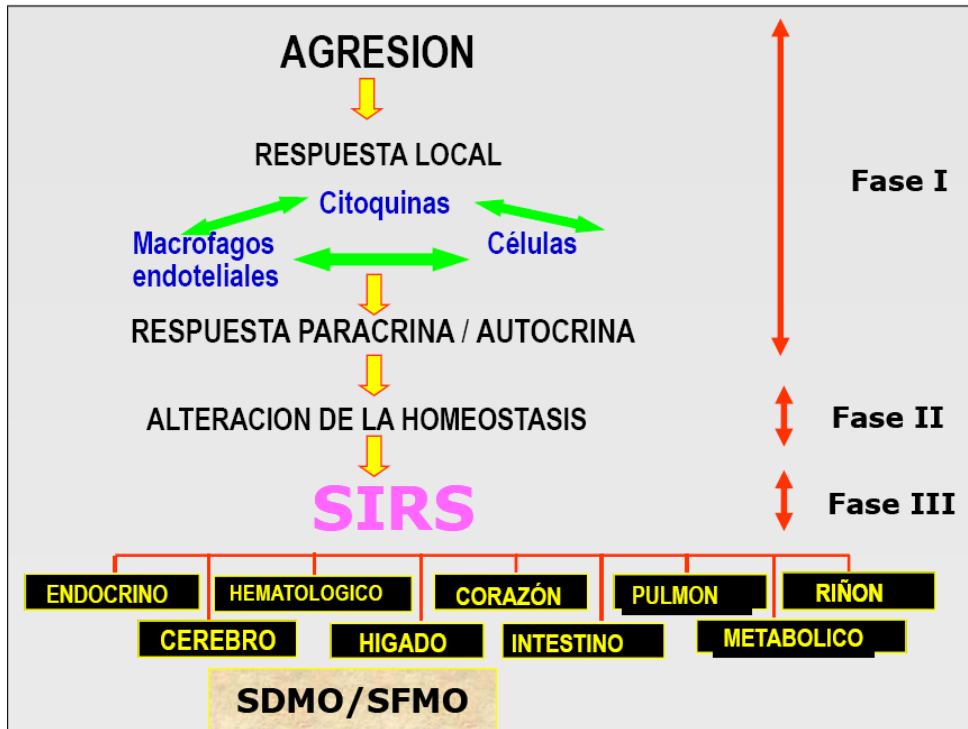
-SDMO **secundario:** es un fallo orgánico que no se debe a una respuesta directa por la agresión misma, sino que es una consecuencia de la respuesta del huésped. En el contexto de las definiciones de sepsis y SRIS, el SDMO representa el espectro final más grave de la enfermedad caracterizada por SRIS/sepsis, y que muchas veces conduce a la muerte [18].



**Figura 2.** Efectos de la sepsis a nivel de los diferentes órganos y sistemas.

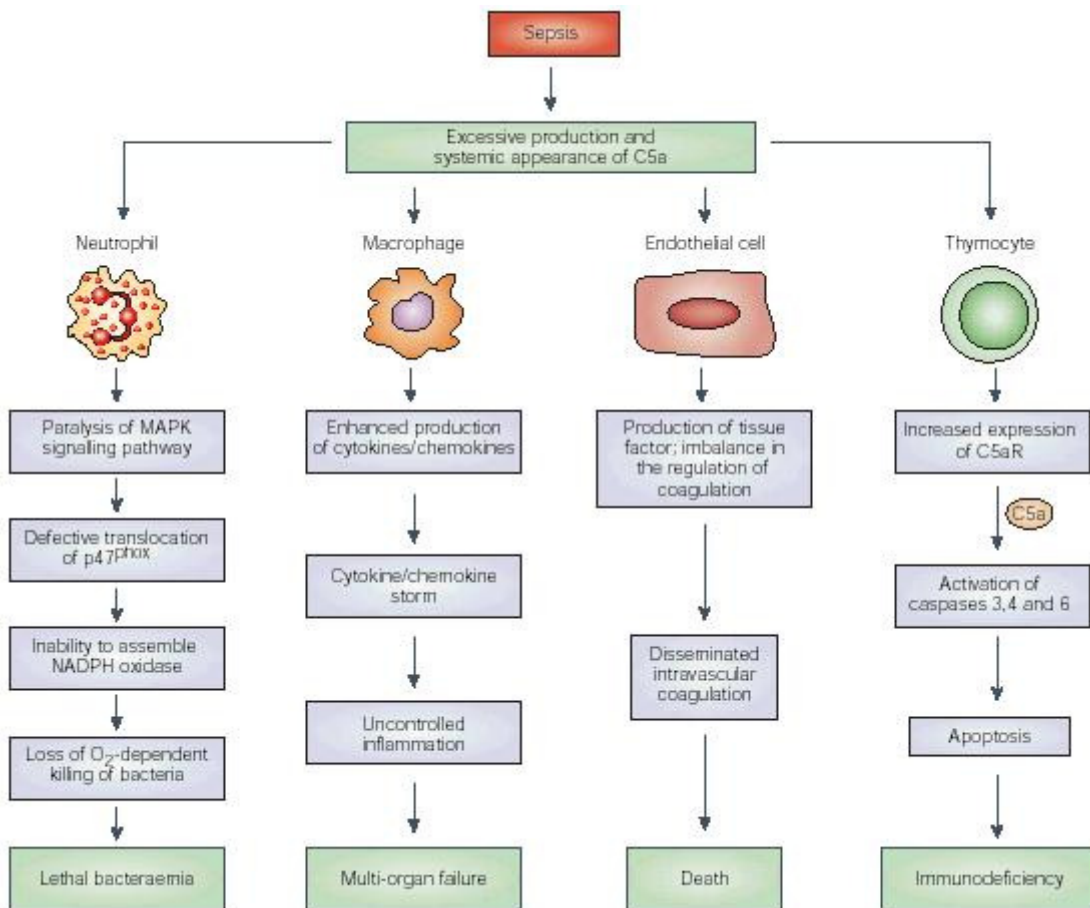


Siguiendo los consensos de las definiciones revisados en 2001 por el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, y determinado escalas de gravedad [19-24], la sepsis se caracteriza por la presencia de hipoxia tisular grave con desequilibrio entre las necesidades y el aporte de oxígeno a los tejidos, generalmente secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso. Dicho problema, puede ser debido a un problema hipovolémico, cardiogénico, distributivo séptico y obstructivo por taponamiento cardíaco o neumotorax a tensión, siendo todas las anteriores formas de shock. Todo ello, pone en marcha un incremento de demandas en los diferentes sistemas y una situación de hipercatabolismo, además de la liberación de mediadores que no solo no mejoran la situación, sino que la empeoran favoreciendo un metabolismo anaeróbico relacionado con la hipoxia celular y relacionado, así mismo, con las cifras de lactato en sangre [25-26]. Además, la sepsis en sus diferentes estadios, y a pesar del tratamiento antibiótico actual y del soporte cardiovascular y respiratorio intensivo, es una de las causas más importantes de mortalidad en los pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que oscila entre el 30 y el 60%. Así pues, la sepsis es un *continuum* y puede progresar hasta llegar al shock séptico y finalmente el fallo multiorgánico (figuras 2 y 3) conducir a la muerte con un importante coste humano y social.



**Figura 3.** Fases de la sepsis y afectación progresiva de los diferentes sistemas hasta el fracaso multiorgánico.

Los criterios aplicados por Bone y colaboradores respecto al diagnóstico y a la clasificación de los diferentes grados de sepsis, han demostrado su utilidad en la identificación de la sepsis grave y shock séptico, con una muy buena correlación entre el porcentaje de muertos en los clasificados con infección grave [27-31]. Aunque la clasificación de SRIS con insuficiencia orgánica es una medida poco sensible para detectar pacientes de riesgo, existen limitaciones en cuanto que los clasificados de SIRS, presentaban una mortalidad similar al de los clasificados dentro del grupo de sepsis grave.

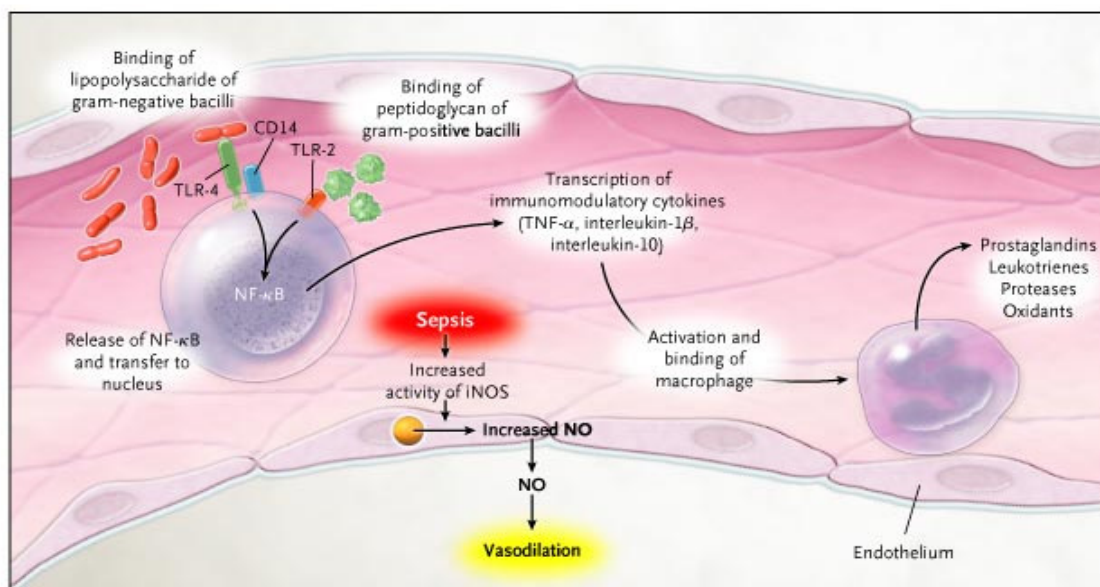


**Figura 4.** Efecto de la sepsis sobre las diferentes células de defensa del organismo.

En la fisiopatología de la sepsis se produce por una inflamación generalizada desencadenada por la acción de la endotoxina o lipopolisacárido, en el caso de bacterias gram negativas y, el ácido lipoteicoico de la bacterias gram positivas. Esta activa los sistemas humorales y celulares, ambos conectados por sustancias como son las citoquinas que potencian y unen ambos sistemas. Los sistemas celulares incluyen el endotelio vascular produciendo moléculas de adhesión, los monocitos y neutrófilos que producen radicales libres además de citoquinas, enzimas proteolíticas y los linfocitos. Los sistemas humorales hacen referencia a cascadas de proteínas plasmáticas, como el complemento y las vías de coagulación intrínseca y extrínseca. Inicialmente, existe gran actividad proinflamatoria en el foco para activar y aproximar, por un efecto quimiotáctico hacia el foco, al máximo número de células inmunológicas; además se potencian por los sistemas celulares y sus mediadores, la cascada de la coagulación. Desde éste punto, pueden suceder tres situaciones: la primera es

que el sistema inmunitario es capaz de contener el foco infeccioso por lo que no se producirá inflamación generalizada, la segunda es que sea incapaz y se produzca una inflamación generalizada, y la tercera es que el sistema inmune contenga al foco infeccioso pero la respuesta antiinflamatoria del organismo sea exagerada, conduciendo a inmunosupresión y anergia inmune, sin capacidad de respuesta a la infección. En resumen, primero predomina un efecto proinflamatorio después un efecto antiinflamatorio que con ayuda del tratamiento permite volver a la recuperación funcional o sucede las otras dos situaciones descritas.

Durante la sepsis se incrementa el número de células que mueren por proceso de apoptosis. En situaciones de no sepsis, dicha apoptosis existe pero de forma controlada y no provocan problemas. Dicho incremento, provoca en el enfermo crítico una mayor vulnerabilidad e inmunosupresión a infecciones nosocomiales al incrementar la mortalidad de células B y de linfocitos CD4, que suprimen la inmunidad celular y la producción de alteraciones a nivel de la superficie de las células epiteliales, con paso de líquido al espacio intersticial y alveolar con posibilidad, así, de paso del mismo a nivel pulmonar, y pudiendo favorecer la traslocación bacteriana. (Figuras 4 y 5).



**Figura 5.** Efectos de la sepsis a nivel de los vasos y el endotelio.

### 1.3. ESCALAS DE GRAVEDAD

Los enfermos críticos de cuidados intensivos presentan comorbilidades, y tienen diferentes niveles de gravedad desde el inicio, que pueden medirse mediante escalas como el APACHE II [1] (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), el SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) [19] y diferentes grados de disfunción orgánica medidos mediante el SOFA [20] (Sepsis-related Organ Failure Assessment).

Es bien conocido, que una mayor puntuación de estas escalas implica una mayor mortalidad. No obstante, el valor de las escalas de forma individual como factores pronóstico de gravedad o mortalidad, aún no se ha establecido.

#### APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health evaluation II:

Se compone de dos partes, la primera consta de 12 variables fisiológicas con puntuaciones entre 0-4 puntos según el grado de desviación respecto a la normalidad. La puntuación del grado de Glasgow Coma Score se calcula restando de 15 el valor para el paciente en estudio. Se realiza la determinación en las primeras 24 horas, se utiliza la peor puntuación obtenida, es decir, la más elevada. La suma determina el grado de gravedad del paciente. El segundo componente analizado recoge valores de la edad con valores de 0 a 6, según si cumplen valores entre 44 y 75, y el estado previo de salud clasificado en postoperados de forma electiva que puntúa 2, y de forma urgente o no, quirúrgicos que puntúa 5. La puntuación máxima es de 71, pero pocos con puntuaciones mayores de 55 sobreviven. Figura 6.

4	3	2	1	0	Puntuación	1	2	3	4
>41,0	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	Temperatura central °C	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	<29,9
>160	130-159	110-129		70-109	P. arterial media (mmHg)		50-69		<49
>180	140-179	110-139		70-109	Ritmo cardiaco (latid./min)		55-69	40-54	<39
>50	35-49		25-34	12-24	Frecuencia respiratoria (con o sin VM)	10-11	6-9		<5
>500	350-499	200-349		<200 >70	Oxigenación*	61-70		55-60	<55
>7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49	pH arterial		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
>180	160-179	155-159	150-154	130-149	Sodio (mMol/L)		120-129	111-119	<110
>7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	Potasio (mMol/L)	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4	Creatinina** (mg/100 ml)		<0,6		
>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9	Hematocrito (%)		20-29,9		<20
>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9	Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)		1-2,9		<1

\* Si la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) es > 0,5, se asignan puntos al gradiente alveolo-arterial (A-aDO<sub>2</sub>).

Si la fracción inspirada de oxígeno es < 0,5, se asignarán puntos a la presión de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>).

\*\* La creatinina tendrá doble puntuación en presencia del fracaso renal agudo.

**Figura 6.** Sistema de puntuación APACHE II.

SOFA. Valoración del fracaso multiorgánico relacionado con la sepsis: Sepsis-related organ failure assessment (SOFA):

Es un sistema que evalúa la morbilidad y mortalidad, es simple y fácil de calcular e individualiza el grado de disfunción de cada órgano, obteniendo diferentes puntuaciones. Se calcula, a diferencia de los otros sistemas, de forma diaria. A mayor puntuación, mayor probabilidad de morir. Cuando se comenzó a utilizar su objetivo inicial era describir la secuencia de complicaciones en el enfermo crítico. Se puede aplicar a pacientes sépticos y no sépticos. Para puntuaciones mayores de 15 la mortalidad asociada es del 90%. Figura 7.

	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	400 y +	<400	<300	<200+YM	<100+YM
Pla <sub>q</sub> (>amil)	150 y +	<150	<100	<50	<20
Bili (mg%)	1.1 y -	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
hipotensión o drogas	PAM >70 o drogas	PAM <70	dopa <5 ó dobutrex	dopa >5 ó adren <0.1 norad <0.1	dopa >15 ó adren >0.1 norad <0.1
Creat (mg%) o diuresis	1.1 y -	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500/día	>5.0 <200/día
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	6

**Figura 7.** SOFA.

SAPS II. Simplified Acute Physiology Score II:

Es un índice que contiene 12 variables fisiológicas con 3 variables más, como son, el estado previo del paciente, su edad y la causa del ingreso. Se determina en las primeras 24 horas, y es el peor valor obtenido en dicho periodo. Sirve para establecer la probabilidad de morir durante la estancia hospitalaria tras la aplicación de un logaritmo neperiano, a mayor valor mayor probabilidad de morir tiene el paciente. Figura 8.

				0 <40	Edad en años	7 40-59	12 60-69	15 70-74	16 75-79	18 >8	
		11 <40	2 40-69	0 70-119	Pulso latid./min.	4 120-159	7 >160				
Pu nto s Ra ng o		13 <70	5 70-99	0 100-199	TA sistólica mmHg	2 >200					
				0 <39	Temperatura °C	2 >39					
	11 <100	9 100-199	6 >200		PaO <sub>2</sub> mmHg/FiO <sub>2</sub>						
		11 <0,50	4 0,5-0,99	0 >1,000	Diuresis L/24 h						
				0 <28	BUN mg/dl	6 28-83	10 >84				
			12 <1,0	0 1,0-19,9	Leucos x 10 <sup>9</sup> /L	3 >20,0					
	6 <15	3 <3,0	0 3,0-4,9		Potasio mM/L	3 >5,0					
			5 <125	0 125-144	Sodio mM/L	1 >145					
	26 <6	13 6-8	7 9-10	3 15-19	0 >20	Bicarbonato mEq/L					
				0 <4,0	Bilirrubina m/dl	4 4,0-5,9	9 >6,0				
			5 11-13	0 14-15	Glasgow Coma Score						
					Enfermedad crónica	9 Carcinoma metastático		10 Neoplasia hematológica		17 SIDA	
			0 Cirugía programada	Tipo de admisión	6 Causa médica		8 Cirugía urgente				

**Figura 8.** SAPS II.

## 1.4. MARCADORES BIOLÓGICOS DE LA SEPSIS

La sepsis y el shock séptico son procesos dinámicos y evolutivos en el tiempo, donde se encuentran implicados diferentes procesos.

Además de la sospecha clínica, son necesarios otros marcadores que nos ayuden al diagnóstico, ya que el resultado microbiológico es tardío y en ocasiones no concluyente. Por ello, se realizan estudios para analizar factores predictores de mortalidad, y evaluar la sensibilidad y la especificidad de los diferentes marcadores biológicos de sepsis.

Realizamos un revisión de los biomarcadores hasta ahora estudiados, observando hasta 178. De todos ellos tan solo 34 poseen una sensibilidad y especificidad de más del 90%, y tan solo 9-10 se utilizan en la práctica diaria [28]. Bajo el supuesto que el diagnóstico y tratamiento precoz incrementa las

posibilidades de éxito, se continua en la búsqueda de un parámetro que sirva como “gold standard”.

Los parámetros de laboratorio que se han utilizado de forma clásica para el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con sepsis son, los leucocitos, la PCR y la PCT. Otros de uso menos habitual como las citoquinas como la IL-6, IL-8, IL-2, IL-10, PLA2-II y el CD 64 [32].

Describimos los marcadores biológicos más utilizados en la práctica clínica:

#### **1.4.1. Leucocitos.**

Los leucocitos junto con el sistema monocito/macrófago, los polimorfonucleares y los linfocitos, constituyen en el organismo la primera línea defensiva ante la agresión, tanto por gram positivos como por gram negativos. Responden a dicho estímulo con una mayor producción de mediadores endógenos inflamatorios (citoquinas). Que se mantengan unos valores elevados indica una mayor gravedad del cuadro. En ocasiones, se observan formas inmaduras que incrementan el carácter de gravedad sobre todo si persisten en el tiempo, a pesar del tratamiento correcto. Los leucocitos poseen sensibilidad y especificidades bajas, y a veces se elevan sin que exista infección.

#### **1.4.2. Proteína C reactiva.**

La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda, pentamérica y vitamina K dependiente, producida por el hígado, cuya síntesis se estimula por la IL6. A pesar de ser un marcador de la respuesta inflamatoria, existen datos que determinan su participación activa en la respuesta inmune innata, y en la regulación de la respuesta inflamatoria. Se detecta en las primeras horas, casi desde la cuarta hora del inicio del proceso alcanzando valores máximos a las 48-72 horas. Es un marcador de infección tanto bacteriana como vírica, pero no las diferencia. El descenso progresivo entre el primer y tercer día del ingreso, es un factor de buen pronóstico con una sensibilidad y especificidad del 90% y 80%, respectivamente. Es más sensible que los leucocitos, pero de lenta elevación, aunque de determinación rápida y fácil. Es un buen marcador de la respuesta al tratamiento antibiótico. Se debe tener cuidado ya que existen valores pico de la misma y además, puede elevarse en situaciones no infecciosas [26-34]. A pesar de sus limitaciones, es de uso diario extendido. En



inmunosupresión y con la toma de corticoides de forma crónica se suprimen los niveles.

### **1.4.3. Procalcitonina.**

La procalcitonina es un polipéptido precursor de la calcitonina de síntesis tiroidal, con valores indetectables en pacientes sanos. Se eleva en infecciones alcanzando valores máximos en infecciones bacterianas sistémicas. En éstas, se incrementa la producción extratiroidal por la presencia de endotoxinas y de citoquinas en sangre. En inmunodeprimidos, se eleva en infecciones bacterianas cosa que, otros marcadores, no pueden expresarse. Tiene mejor capacidad pronóstica de mortalidad principalmente en pacientes postoperados y disminuye en respuesta a la correcta evolución y ,efecto del tratamiento antibiótico. Respecto a la PCR posee mayor especificidad y sensibilidad algo superior la PCT, con unos valores predictivo positivo y negativo superiores [29]. La medición de procalcitonina puede hacerse de forma cuantitativa, técnica más compleja y sometida a una variabilidad importante, o mediante una técnica semicuantitativa que permite una clasificación de los pacientes en categorías y que, ha demostrado ser suficientemente fiable para la correlación clínica [30-31]. La PCT es más sensible y específica pero no está disponible en todos los centros.

La PCT es útil en el diagnóstico precoz del shock séptico, al elevarse más precozmente que la PCR y permitir así, mayor precocidad del tratamiento agresivo y la resolución de la causa desencadenante, (desde las fases iniciales) [35-37]. Algunos autores, han intentado comprobar el valor predictivo de mortalidad de la procalcitonina y lo estudian junto a la PCR en pacientes con neumonía. A pesar de utilizar un modelo ajustado por la gravedad de los pacientes, no han conseguido demostrar este hecho debido al escaso tamaño de la muestra [38]. No existen estudios que de forma inequívoca, confirmen que los valores de PCT inicial sean un factor predictivo de mortalidad en los pacientes críticos con sospecha clínica de sepsis, al menos, con modelos multivariantes ajustados por escalas de gravedad y escalas de fracaso multiorgánico. Uno de los últimos publicados es el estudio PRORATA, un estudio multicéntrico europeo de 7 hospitales con más de 600 pacientes asignados a dos grupos que fue publicado en enero del 2010 [70]. Se analiza

si la PCT puede ser guía para el inicio y final del tratamiento antibiótico, y si con su uso, se consigue una reducción de la mortalidad global. Una de las limitaciones del estudio, es que se realiza con tan solo un 10% de pacientes incluidos con patología quirúrgica, el resto eran pacientes médicos. Las conclusiones a las que llega el estudio son, que la PCT es útil como guía del inicio y fin del tratamiento, con un descenso en el uso de antibióticos (disminuyendo así la resistencia antibiótica), pero no es capaz de demostrar una disminución de la mortalidad .

Otra revisión de 11 estudios con más de 3500 pacientes, la realiza Schetz y colaboradores en 2010 [71] para determinar si la PCT puede servir como guía para el tratamiento antibiótico a partir de las determinaciones seriadas. Concluye su utilidad como guía para iniciar o parar el tratamiento antibiótico, disminuyendo el uso de antibióticos de forma significativa.

#### **1.4. 4. Citoquinas.**

Las citoquinas como mediadores de la inmunidad natural, han despertado un gran interés en el terreno de la infección y la sepsis. Son proteínas que intervienen en la diferenciación y maduración de las células del sistema inmune, contribuyendo a la comunicación entre ellas, y en algunos casos, ejercen funciones efectoras directas. Se han descrito un gran número de citoquinas, que son sintetizadas localmente en respuesta a procesos inflamatorios o infecciosos. La determinación de citoquinas con fines diagnósticos son, especialmente las interleucinas (IL) 6 y 8, asociadas a procesos infecciosos de menor o mayor gravedad y que, podrían ser marcadores biológicos útiles para el diagnóstico de varios procesos infecciosos [39-40]. De entre todos ellos, la más estudiada es la IL6 que describimos.

La IL-6 es un biomarcador proinflamatorio que contribuye a la maduración de células B activas hacia células productoras de anticuerpos, y favorece la expresión de distintas proteínas de fase aguda como el fibrinógeno, la alfa-1-antitripsina y la PCR. Presenta propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias, se secreta precozmente, y se elevaría en el plasma en la primera hora desde el inicio de la acción de la agresión. Puede tener efectos deletéreos y protectores a la vez, pero su concentración en plasma, se correlaciona mejor con el shock séptico y con su evolución que otros

marcadores, aunque no parece ser una prueba útil para predecir la evolución individual de los pacientes con sepsis [40-41]. En un estudio con pacientes atendidos en urgencias, la determinación plasmática de IL-6 se mostró como factor predictivo de bacteriemia y muerte por infección. En este estudio, se evaluaba el nivel de gravedad inicial mediante el APACHE II, pero existió un sesgo de selección de los pacientes, y como limitación del estudio, la muestra era pequeña [42, 43].

Realizamos una revisión sobre la utilidad de los biomarcadores antes descritos.

Recientemente, Gañi S, et al en 2006, en un estudio con 193 pacientes ingresados en la planta de medicina interna por un cuadro de sospecha de sepsis, observa que tanto la IL-6 como la PCR permitirían distinguir entre los pacientes con y sin infección, y que además, los valores de PCT ayudarían a estratificar a los pacientes sépticos en función de su gravedad [45].

Los estudios considerados hasta el momento, analizan PCR, PCT e IL-6 como marcadores biológicos en el diagnóstico de la sepsis. Analizándolos, vemos que presentan como limitaciones el hecho de incluir un tamaño muestral pequeño, y utilizar modelos no ajustados por las escalas de gravedad inicial al ingreso.

Por otro lado, se sabe que la gravedad de los pacientes con sepsis y su mayor o menor disfunción orgánica, medida mediante la escala SOFA, puede actuar como factor de confusión y alterar los niveles plasmáticos de estos marcadores que se sintetizan en los órganos que disfuncionan. Por tanto, plantear un estudio que evalúe los marcadores biológicos de sepsis en pacientes críticos, ajustando por las escalas de gravedad, y la escala de fallo orgánico, puede ser útil con el objetivo final de estimar su papel como factores predictivos de mortalidad.

El reconocimiento clínico precoz de la sepsis, su clasificación en diferentes estadios de gravedad, así como su pronóstico de mortalidad mediante marcadores biológicos fiables ajustados por escalas de gravedad, puede permitir poner en marcha medidas específicas de tratamiento anticipado. Estas medidas, han demostrado ser eficaces en el manejo de estos pacientes, y han contribuido a disminuir su mortalidad, sobre todo en los más graves.

#### **1.4.5. Lactato.**

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.

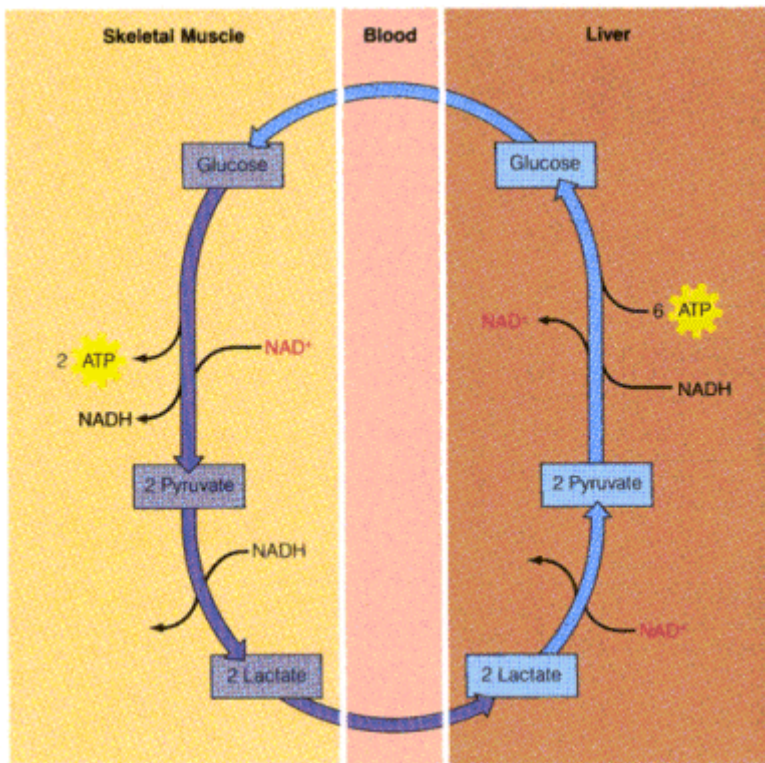
Actualmente, ya muchos estudios lo consideran un buen sustituto a otras medidas que valoran la correcta resucitación, como son la saturación venosa central, al proporcionar idea de la correcta entrega de oxígeno a los tejidos. Más útil como valor evolutivo en el tiempo con una correcta resucitación que 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.

El valor inicial nos puede dar una idea de la medida de la hipoxia tisular global y permitir estratificar el riesgo en fases iniciales. Cuando hablamos de lactato, nos referimos al lactato arterial, bien es cierto que los valores de lactato arterial y en sangre venosa son muy parecidos [47,49].

Respecto al lactato, sus valores en concentraciones mayores de 2 mmol/l (18 mg/dL) se relacionan con la mortalidad independientemente del estado hemodinámico del paciente, y detecta casos de sepsis grave, antes del diagnóstico de shock séptico (“shock oculto”), cuando todavía los mecanismos compensatorios del sujeto mantiene las constantes clinicas en valores de normalidad.

Para estudiarlo, debemos revisar el metabolismo del ácido láctico. Es por ello que nos debemos referir al estudio clásico de Cori (Figura 9), basado en la circulación cíclica de la glucosa, y el lactato entre el músculo y el hígado. Las células musculares se alimentan fundamentalmente de glucosa, de sus reservas glucogénicas y sobre todo, de la que llega a través de la circulación sanguínea procedente del hígado. Durante el trabajo muscular y en presencia de una gran actividad glucogenolítica anaerobia, se producen grandes cantidades de lactato, que difunde a la sangre para ser llevado al hígado (Figura 10). Las células musculares carecen de la enzima glucosa-6-fosfatasa, por lo que la glucosa fosforilada, no puede salir a la circulación. El lactato en el hígado es convertido nuevamente en glucosa por gluconeogénesis, retornando a la circulación para ser llevada de vuelta al músculo. Éste ciclo, es el resultado

de la anaerobiosis celular de la oxidación ordinaria de la glucosa en la célula, o de ambos procesos.

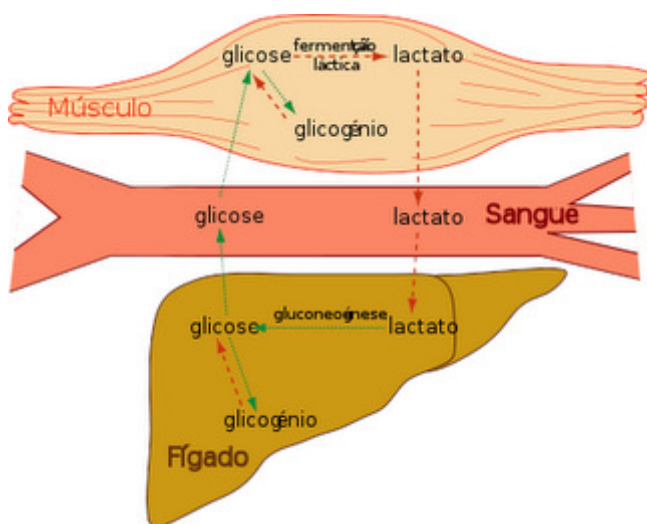


**Figura 9.** Ciclo de Cori.

La presencia de lactato se produce tras la activación de la glucólisis anaeróbica, siendo su precursor único el piruvato, al escasear el oxígeno.

Los valores de lactato arterial aumentan significativamente durante el ejercicio realizado por encima de un consumo de oxígeno específico, demostrando la correlación directa entre el consumo de oxígeno y el acúmulo de lactato.

Al escasear el oxígeno, el piruvato no puede penetrar en el ciclo de Krebs produciendo así, mínima producción de ATP y acúmulo de H<sup>+</sup>, descenso del pH y acidosis láctica, que enlentece la glucólisis.



**Figura 10.** Metabolismo del lactato en el hígado y músculo.

Normalmente, las células poseen niveles adecuados de oxígeno para su correcto funcionamiento pero no lo utilizan correctamente, esto se cree que es debido a afectación de las mitocondrias.

La diferencia es que la glucólisis aerobia se produce en la mitocondria, y la anaerobia en el citoplasma. Se incrementan los valores asociados a la acidosis, con correlación directa entre el consumo de oxígeno, y el acúmulo de lactato. Muchas veces, antes de que se instaure el shock, ya existe una situación de shock oculto, que se puede determinar por cifras altas de lactato en plasma [47-49].

Los valores de lactato en reposo son difíciles de determinar, ya que se produce constantemente. En condiciones normales, los valores son 0.7-1 mm/l (6.3-9 mg/dL) con producción por diferentes sistemas como el músculo esquelético seguido del cerebro, y la médula renal.

Los niveles plasmáticos dependen del balance entre la producción y posterior eliminación, con aclaramiento hepático y renal principalmente.

En cuanto a la eliminación del mismo, el 50-60% es metabolizado por el hígado donde se difunde libre a través de la membrana celular del hepatocito, y se transforma en piruvato por la reacción lactato-deshidrogenasa NAD dependiente. El lactato entra en la vía gluconeogénica, y se cataliza por la piruvatocarboxilasa, a partir del oxalacetato fosfoenolpiruvato. Existe un 20% que durante el ejercicio se reoxida a piruvato, y después, pasa a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O,

donde, el lactato remanente es recuperado por el hígado, para formar glucosa que se puede reconvertir en glucógeno, o ser liberada a la sangre.

La corrección de la acidosis láctica grave comienza a ser útil con valores de pH menores de 7.15-7.20, con el uso como tampón del bicarbonato, se consigue mejorar el gasto cardíaco y la contractilidad. Además de disminuir los episodios de arritmias, mejora el flujo renal y hepático, que se presenta alterado con pH menores de 7.20, o concentración de bicarbonato de 10-12 mEq/L. [51-52].

Una vez descrita la producción y eliminación del ácido láctico, y entendidas las situaciones que pueden provocar incrementos de los valores patológicos por la presencia de anaerobiosis, y por tanto de hipoxia celular, realizamos una revisión bibliográfica de la literatura de los diferentes estudios sobre el uso en la sepsis como marcador biológico.

En 1989, Mizock y colaboradores [51], definen los valores de normalidad y los patológicos plasmáticos de lactato. Consideran valores normales de lactato en plasma de 1 mmol/L (9 mg/dL), y los incrementos de 1 mmol/L hasta 2 mmol/L (18 mg/dL), ya los consideran ligera hiperlactacidemia. En sujetos en situación basal, se acepta valores normales hasta de 1,5 mmol/L (15 mg/dL), y en situaciones de stress, se consideran normales hasta cifras de 2 mmol/L. Se considera hiperlactacidemia moderada los valores de 2-5 mmol/L (18-45 mg/dL). Entre éstos valores, el organismo es capaz de mantener una perfusión tisular correcta, gracias a los mecanismos compensadores. Su persistencia no corregida, genera un situación de hipoperfusión, y aparece una clara situación de acidosis láctica. Los incrementos progresivos con valores mantenidos superiores de 5 mmol/L, producen mala perfusión tisular.

La gravedad de la hiperlactacidemia se correlaciona con el débito total de oxígeno, la magnitud de la hipoperfusión y la severidad del shock, y se relaciona según los estudios con la mortalidad [51-54].

Broder et al [61], observan que los valores de lactato tienen un valor pronóstico, documentando que, de los pacientes estudiados que presentaron valores mayores de 4 mmol/L: 36 mg/dL, tan solo el 11% sobrevivieron. En otros estudios, Weil [63], observa que la posibilidad de sobrevivir disminuye desde un 90% hasta un 10%. si las concentraciones plasmáticas de lactato se incrementaron de 2 a 8 mmol/L : 18-72 mg/dL.

Vitek y Cowley [62], apuntan que, no solo la concentración de lactato plasmático sino la etiología de la sepsis, eran dos factores en determinar el pronóstico de los enfermos. Observa peor pronóstico en el shock hemorrágico respecto al cardiogénico, e incluso que en el séptico .

En 1996, Bakker y colaboradores [14], realizaron un estudio con 87 pacientes con shock realizando mediciones de los valores de lactato al ingreso, y posteriores, tras la recuperación o fallecimiento de los mismos. En primer lugar observan que los supervivientes presentaban disminución de los valores de lactato en las primeras 24 horas, respecto a los fallecidos, pero sin mostrar significación estadística. En segundo lugar establecen que los valores elevados de lactato son factor predictor de mortalidad y de FMO.

El descenso de lactato en el tiempo podría disminuir los valores de citoquinas, y por ello las demandas tisulares de oxígeno. La limitación del estudio era que los que fallecían en las primeras horas, poseían menor tiempo de observación y de duración de la hiperlactacidemia que los supervivientes [14].

En un estudio reciente, Kruse y colaboradores [65,56] observaron la utilidad del lactato como marcador de shock, y apuntaron las limitaciones de los valores absolutos en pacientes con insuficiencia hepática al disminuir en estos la producción del mismo. A pesar de las limitaciones descritas, sus resultados fueron que sujetos con valores de lactato arterial superiores al 2,5 mmol/L presentaron mayores tasas de mortalidad [65, 56].

Vicent y colaboradores [66], introdujeron más tarde un concepto, hasta ahora descrito pero sin una denominación clara como es el de “aclaramiento de lactato”, definiendo así la evolución temporal del lactato y su eliminación durante la resucitación. Determinaron que el descenso de 5% ó más, en la primera hora de la resucitación permitía establecer si se estaba realizando un tratamiento de la sepsis adecuado [66].

Falk y colaboradores [67], recogieron datos de lactato al ingreso, y a las 6 horas del inicio de la resucitación correcta, observando que los supervivientes presentaron un descenso progresivo de cifras de lactato.

S. Trzeciak y colaboradores en 2007 [68], dividieron una serie de 1177 pacientes en tres grupos, según valores de lactato iniciales: bajo de 0-2 mmol/L: 0-18 mg/dL, medio de 2-4mmol/L: 18-36 mg/dL ,y elevados los superiores a 4 mmol/L: superiores a 36 mg/dL ,llegando a las mismas



conclusiones que otros autores previamente .Observaron que los pacientes con valores superiores 4 mmol/L: superiores 36 mg/dL, tenían peor pronóstico. Establecieron que valores mayores de 4 mmol/L: 36 mg/dL , eran útiles para establecer la probabilidad de morir en fase aguda, que se definió en los primeros 3 días. [68].

Marc E y Mikkelsen ME et al en 2009[65] en un estudio con 830 pacientes, establecieron las limitaciones de los valores absolutos de lactato, como eran la alteración renal y/o hepática como papel importante en el aclaramiento, ya que en éstos casos, los valores podían permanecer elevados al no eliminarse a la velocidad esperada dada la insuficiente función de los mismos.

Un estudio posterior de éste mismo autor con otros colaboradores, entre ellos Rivers, publicado en 2010 con 220 pacientes, muestra que el aclaramiento de lactato inicial para la resolución de la hipoxia tisular global se asocia significativamente con el descenso de otros marcadores de la sepsis, mejorando así el resultado y la resolución del cuadro en dichos casos [59-60].

En conclusión, el lactato 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.

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.

## 2. HIPOTESIS

---

La hipótesis inicial de nuestro estudio la fundamentamos en que, en los diferentes grados de la sepsis se produce un diferente comportamiento de los biomarcadores analíticos, con incrementos de los mismos en situaciones de mayor gravedad. Si el paciente es resucitado correctamente, dichos parámetros pueden disminuir y, de éste modo, marcar la evolución del paciente hacia la curación o hacia la muerte.

Para ello, estudiaremos de forma prospectiva una cohorte de pacientes críticos con sepsis, y los factores predictivos de mortalidad. Se incluirán factores clínicos y biomarcadores y se ajustaran por los índices de gravedad, y de fracaso orgánico.

### 3. OBJETIVO

---

Los objetivos de este estudio, fueron estudiar una cohorte de pacientes críticos con sepsis y evaluar la evolución de los marcadores biológicos, estudiando su comportamiento secuencial en la sepsis.

Estudiar los marcadores utilizados en la practica clínica diaria, como son el recuento de leucocitos, la PCR, la PCT, además de los valores de lactato iniciales y evolutivos, así como el aclaramiento de lactato en las primeras 6 horas (delta lactato).

Los **objetivos** enumerados son los siguientes:

- 1- Estudiar factores clínicos pronósticos de mortalidad en la sepsis.
- 2- Analizar los focos y la etiología microbiológica de la sepsis.
- 3- Diferenciar entre los diferentes estadios de la misma así como, la asociación entre la mortalidad y la gravedad de la sepsis.
- 4- Estudiar el comportamiento evolutivo de los biomarcadores.
- 5- Analizar los factores predictivos de mortalidad en la sepsis ajustados mediante las escalas de gravedad y de fallo organico.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

Realizamos un estudio prospectivo, observacional y consecutivo de una cohorte de pacientes ingresados en UCI con sospecha de sepsis o shock séptico, la mayoría ingresados desde el departamento de urgencias del hospital, y el resto desde otros servicios de hospitalización.

### 4. 1. Población a estudio

Recogida de pacientes desde febrero del 2007 a abril del 2009 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta de 18 camas. Unidad polivalente de pacientes de un hospital de 400 camas de segundo nivel. Proporciona asistencia a una población aproximada de 735.000 habitantes.

Los enfermos críticos son atendidos en una unidad de cuidados intensivos polivalente, donde ingresan enfermos críticos desde politraumáticos, postoperados, y médicos complicados. La unidad dispone de sistemas de monitorización hemodinámica, respiratoria y renal continua.

### 4. 2. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los pacientes son aquellos mayores de 14 años que cumplieren criterios de sepsis, y que ingresaran en nuestra unidad desde febrero del 2007 a abril del 2009.

Se excluían todos aquellos con infarto de miocardio, pacientes con situación terminal e irreversible, y pacientes con enfermedades inmunosupresoras severas.

### 4. 3. Definiciones

Para recoger sus datos debían, por ello, cumplir una serie de parámetros de sepsis según definiciones de consenso de las diferentes sociedades de pacientes críticos:

a) De 2 a 4 de los criterios siguientes [41]: temperatura de superior a 38°C ó menor de 36°C, frecuencia cardiaca superior a 90, frecuencia respiratoria

mayor de 20 ó pCO<sub>2</sub> 32 mmHg, leucocitos mayor de 12.000 ó menos de 4.000 células/mL ó superior a 10% de bandas, presión arterial sistólica de menos de 90 mmHg tras la administración de 20 mL/kg de líquido.

b) Dos de los anteriores criterios de sepsis y elevación de los valores de lactato.

#### **4. 4. Procedimientos iniciales**

Tras su ingreso en UCI, a los pacientes se les colocó un catéter venoso central y arterial para el manejo según las guías de la sociedad de medicina crítica para el soporte hemodinámica. El tratamiento orientado a la resucitación del shock y control de la infección.

Al mismo tiempo, se iniciaron medidas establecidas por la Surviving Sepsis Campaign (SSC) publicada y revisada en 2008 [46] que describimos a continuación:

##### *1- Resucitación inicial (medidas en las primeras 6 horas):*

\* Iniciar resucitación inmediata en paciente con hipotensión o lactato elevado en suero >4mmol/L, sin esperar que ingresen en UCI, en cualquier localización.

\* Los objetivos de la resucitación serian, una presión venosa central (PVC) medida por medio de un catéter venoso central entre 8-12 mmmHg, en ocasiones, si el paciente precisa de ventilación mecánica o la compliance ventricular está previamente disminuido puede llegar hasta valores de 12-15 mmmHg; presión arterial media mayor ó igual de 65, débito urinario horario mayor ó igual de 0.5 mL/h por kilo de peso del paciente; saturación venosa central de oxígeno mayor ó igual a 70%.

Sino se consigue la previa, pensar la necesidad de infundir mayor cantidad de líquidos, transfusión de concentrados de hematíes, si precisa, para valores de hematocrito mayor ó igual de 30%.

Actualmente se critica éste punto de la transfusión hasta hematocritos del 30% dados los efectos adversos de las transfusiones, y se pone en duda la capacidad de la sangre almacenada para mejorar el transporte de oxígeno.

*2- Diagnóstico con obtención de cultivos previo al inicio de tratamiento antibiótico (ATB), así obtendremos mayor rentabilidad aunque, sin retraso de la*

administración, obtendremos 2 ó más de sangre, y de todos aquellos lugares que puedan ser el foco inicial del proceso. Si es necesario, pruebas de imagen para confirmar nuestras sospechas respecto al foco inicial de la sepsis.

3- *Terapia antibiótica* con administración tan precoz como sea posible y siempre en la primera hora de sospecha del proceso, administrar ATB de amplio espectro según la localización si es preciso más de un ATB. Reconsiderar la terapia antimicrobiana para optimizar eficacia, prevenir resistencias, evitar y minimizar toxicidad, teniendo en cuenta la necesidad de cubrir *Pseudomonas*. Tratamiento con cambios en paciente neutropénico, tratamiento combinado en general no más de 3-5 días hasta resultado de cultivos con antibiograma correspondiente, y la posibilidad de desescalar, si es posible. Parar el ATB si la causa se descarta el origen infeccioso, si se confirma tratamiento ATB entre 7-10 días, más días si la respuesta es lenta, no foco drenado o solucionado o en paciente inmunodeficientes.

4- *Identificar el foco y control* tan rápido como sea posible, con el objetivo de ser identificado y solucionado en las primeras 6 horas del inicio del proceso.

5- *Fluidoterapia*: Resucitación con cristaloides y/o coloides con el objetivo de PVC mayores ó igual a 8 mm Hg (12 si están sometidos a ventilación mecánica), al ritmo de 1L de cristaloides ó 0.3-0.5 L de coloides en la primera media hora, a veces, y debido a la hipoperfusión inducida, se requieren grandes cantidades de fluidos hasta de 3-6 L. Cuidado en pacientes con presiones de llenado cardiaco incrementadas, en que se deberá ser más conservador.

La necesidad de fluidoterapia intensiva está basada en el fracaso de la circulación periférica tanto como un problema del continente como del contenido, ya que por un lado existe vasoplejia e hiporreactividad vascular y por hipovolemia absoluta o relativa.

6- *Vasopresores*: Para mantener TA medias mayores ó iguales a 65 mm Hg, las de elección son noradrenalina o dopamina en perfusión. y por un acceso venoso central, otras como son la adrenalina, fenilefrina o la vasopresina no se deben administrar inicialmente en el shock séptico. En ocasiones, sino existe respuesta al tratamiento con noradrenalina ni dopamina se puede utilizar adrenalina en perfusión. No uso de dopamina para protección renal.

En pacientes que precisan vasopresores es necesario, tan pronto como sea posible, la inserción de un catéter arterial.

7- *Terapia inotrópica*: Uso de dobutamina en pacientes con disfunción miocárdica para incrementar el bajo gasto cardiaco, y para incrementar las presiones de llenado sin intentar niveles supranormales.

El fallo cardiaco está siempre presente debido al aumento del gasto cardiaco, en relación con el aumento de las necesidades, y requerimientos de oxígeno. La afectación es tanto sistólica como diastólica, la sistólica es reversible y es debido a una alteración de la contractilidad biventricular, y la diastólica por alteración de la distensión biventricular, por la presencia de edema intersticial miocárdico. Es conveniente recordar que tan sólo se debe utilizar inotrópicos si ese existe descenso del gasto cardiaco, ya que, provoca la aparición de taquicarritmias y vasodilatación sistémica asociada.

8- *Corticoides*: Uso en el paciente adulto con shock séptico cuando no hay respuesta correcta a la resucitación con líquidos y vasopresores. Se prefiriere hidrocortisona a la dexametasona, valorar si además precisa fludrocortisona por déficit de mineralocorticoides, la dosis máxima es de 300 mg/d. No uso en ausencia de shock séptico sin respuesta a menos que se compruebe déficit de los mismos.

9- *Proteína C recombinante humana*: En pacientes adultos con disfunción multiorgánica y alto riesgo de muerte con APACHE II mayor de 25 siempre que no existan contraindicaciones, en pacientes de bajo riesgo no indicado.

10- *Trasfusión de concentrados de hematíes*: Ante descensos de hemoglobina menores de 7 gr/dL con el objetivo de incrementarla hasta 7-9 d/dL en adultos, en ocasiones, como en pacientes hipoxemia severa, isquemia miocárdica, hemorragia aguda y acidosis láctica. No uso de eritropoyetina (EPO) para tratar la anemia relacionada con la sepsis, no uso de plasma fresco con valores de coagulación normal, a menos que este sangrando o si realizan procedimientos invasivos. Plaquetas en transfusión si 5.000/mL independiente de si sangra o no, entre 5.000-30.000 si sangra y en >50.000 tan solo en procedimientos invasivos.

11- *Ventilación mecánica en la sepsis con ALI/ARDS*: El objetivo es 6 mL/Kg de volumen corriente en pacientes con ALI/ARDS, con presiones iniciales en vías menores de 30 cm H<sub>2</sub>O, pCO<sub>2</sub> con valores tolerados por encima de lo

normal para minimizar las presiones en vías, y control de volúmenes corrientes. Aplicación de PEEP para evitar colapso pulmonar en la espiración, uso de decúbito prono por hipoxemia refractaria, y/o sino existe contraindicación, para los cambios de posición o presiones en vías. Siempre con la cama a 30-45°, a menos que exista contraindicación. En ocasiones, se puede valorar la aplicación de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), si el fallo respiratorio es mínimo o moderado, y presenta una hemodinámica estable, siendo capaces de colaborar y con buena respuesta.

12- *Sedación, analgesia y relajación en la sepsis*: basados en protocolos de cada unidad y de la sociedad. Uso de la misma en perfusión continua según escalas de sedación, con interrupción cuando se presuponga haber conseguido objetivos de mejoría. Evitar en lo posible, los relajantes musculares.

13- *Control de la glucosa*: El uso de insulina ev para control de la hiperglucemia para conseguir valores menores de 150 mg/dl, además de proporcionar aporte correcto de hidratos de carbono con controles horarios. Interpretar con precaución los valores bajos y recomprobarlos. Las nuevas revisiones aceptan valores correctos entre 150-180 mg/dl.

14- *Técnicas de reemplazo renal*: Por medio de técnicas intermitentes y continuas de hemodiafiltración veno-venosa que permiten una mayor estabilidad hemodinámica del paciente.

15- *Administración de bicarbonato*: El objetivo de su uso se basa en mejorar la hemodinámica, o reducir los requerimientos de vasopresores cuando exista una situación de hipoperfusión, inducida por acidemia láctica con pH menores o iguales de 7.15.

16- *Profilaxis de TVP*: Uso de heparina de bajo peso molecular o no fraccionada, según protocolos, a menos que exista contraindicación. Uso de terapia mecánica combinada con la anterior en muy alto riesgo, o dispositivos si la heparina está contraindicada.

17- *Profilaxis de úlceras de estrés* por medio de la administración de inhibidores de la bomba de protones o de bloqueantes H<sub>2</sub>, previene el sangrado gastrointestinal superior, a pesar de que, puede incrementar el desarrollo de neumonía asociada al ventilador.

18- *Considerar limitación de recursos* en determinados paciente terminales, y con enfermedades no reversibles.



En conclusión, todas las medidas anteriores están encaminadas a resolver los tres principales problemas de la sepsis como son la hipovolemia, la vasoplejia y el fallo cardiaco asociado.

Todos éstos pacientes fueron valorados por médicos de urgencias, y de otras especialidades dependiendo de su procedencia, posterior revaloración por un médico especialista en Medicina intensiva, con ingreso en la UCI rápidamente.

#### **4. 5. Recogida de datos y análisis clínicos**

Se realizó una recogida de datos de los pacientes al ingreso, y durante los días consecutivos entre los que se incluían: la edad, el sexo y las comorbilidades asociadas, procedencia y posible etiología de la sepsis. Variables como la temperatura corporal, frecuencia cardiaca, tensión arterial, presión venosa central y otros valores hemodinámicas monitorizados según las características particulares de cada paciente, valores de laboratorio con presencia en plasma de leucocitos y fórmula, valores de PCR y lactato en plasma de forma cuantitativa y valores plasmáticos de PCT semicuantitativa. Dado que la medida de la PCT en nuestro laboratorio se realiza mediante una técnica semicuantitativa de BRAMS, permite clasificar a la población en 4 niveles categóricos según sus valores, menores de 0.5 ng/ml, entre 0.5-2 ng/ml, 2-10 ng/ml y >10 ng/ml. Además se midió el lactato al ingreso, a las 6 horas a los 3 días y a los 7 días. También se recoge la gravedad según los diferentes grados de sepsis, siguiendo las definiciones de las sociedades internacionales. Adecuación del tratamiento antibiótico según los microorganismos responsables, y los mismos obtenidos tras el análisis microbiológico.

La medición de lactato que se realiza en nuestro laboratorio, es por la técnica de potenciometría a través de electrodos selectivos, por el aparato GEM premier 3000, a través de un método cuantitativo que calcula la cantidad de lactato en miligramos/decilitro (1 mmol/l=9 mg/dL).

El delta lactato o clearance de lactato, se obtiene como el porcentaje de variación entre el lactato al ingreso y el obtenido a las 6 horas tras la resucitación, se calcula aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Clearance de lactato a las 6 horas: } \frac{\text{Lactato inicial} - \text{Lactato a las 6 h}}{\text{Lactato inicial}} \times 100$$

Valores positivos significan descensos del lactato y negativos incremento del mismo, a las 6 horas.

Otras variables que fueron recogidas al ingreso fueron, los valores iniciales de disfunción multiorgánica mediante el sistema cuantitativo SOFA [20] y el APACHE II [1] y el SAPS II [19].

#### **4.6. Análisis estadístico**

Se realizó un análisis estadístico descriptivo expresando los valores de las variables continuas como medias y desviaciones estándar (DE), y las variables cualitativas como porcentajes.

Se compararon las variables continuas mediante la *t* de Student, y las variables categóricas mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

Para el análisis de los factores de riesgo de mortalidad, se realizó un estudio bivariado factor a factor. Las Odds ratio (OR) ajustado con los intervalos de confianza del 95%, de los factores asociados a mortalidad se estimaron mediante regresión logística múltiple.

Las curvas de supervivencia representando la mortalidad a los 28 días se construyeron con el método de Kaplan-Meier, y se compararon con el test de log rank de Mantel-Haenszel. Se consideraron valores con significación estadística con un valor de *p* menor o igual de 0.05.

El análisis estadístico y la construcción de curvas de supervivencia se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 12.0 (SPSS®, Chicago, Illinois).

## 5. RESULTADOS

---

Se incluyeron en el estudio, los pacientes que ingresaron con sospecha de sepsis o shock séptico desde febrero de 2007 a abril del 2009.

Fueron incluidos en la cohorte un total de 340 pacientes, de los que 227(67%) fueron hombres y 113 mujeres (33%) con una edad media de  $62\pm 16$  años.

La comorbilidad asociada se encuentra presente en 309 (91%), la principal fue la cardiológica con predominio de la insuficiencia cardiaca, y la cardiopatía isquémica. Los valores medios de APACHE II fueron de  $18\pm 10$ , el SOFA de ingreso de  $8\pm 4$  y el SAPS II  $42\pm 17$  puntos. La estancia media en UCI fue de  $10\pm 6$  días y la hospitalaria de  $21\pm 15$  días.

Una vez descrita la población de la cohorte, se realizó un análisis estadístico comparativo variable a variable, comparando las variables entre fallecidos y supervivientes. Se dividió a los pacientes en dos grupos, aquellos que sobrevivieron y los que fallecieron, observando diferencias estadísticamente significativas en la edad, valores de APACHE II, SAPS II, SOFA, y en el grado de distribución de la sepsis.

La mortalidad a los 28 días fue del 26,7% (91 pacientes). Los fallecidos totales en UCI fueron del 30% (102/340) y en el hospital del 31%(105/340).

Ver Tablas 1 y 2.

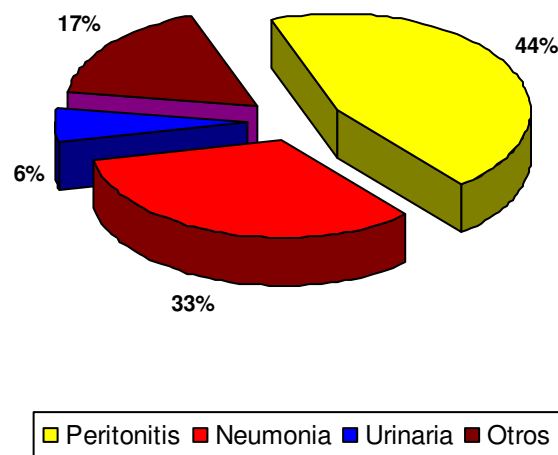
**Tabla 1. Diferencias entre vivos y muertos. Demográficos y gravedad.**

<b>Variables</b>	<b>N: 340</b>	<b>Vivos n=249</b>	<b>Muertos n=91</b>	<b>p</b>
Edad años (DE)	62 (16)	59 (16)	68 (13)	0,0001
Sexo, hombres (%)	227 (67)	165 (66)	62 (68)	0,75
Comorbilidad, n (%)	308 (91)	220 (88)	89 (98)	0,07
APACHE II, puntos (DE)	18 (10)	17 (9)	23 (10)	0,0001
SOFA, puntos (DE)	8 (4)	8 (4)	10 (5)	0,0001
SAPS II, puntos (DE)	42 (17)	39 (16)	51 (19)	0,0001
Hepatopatía, n (%)	21 (6)	57 (23)	30 (33)	0,393
Días UCI (DE)	10 (6)	11 (3)	7 (7)	0,0001
Días hospitalización (DE)	21 (15)	26 (22)	8 (7)	0,0001

**Tabla 2. Diferencias entre vivos y muertos. Estadios de la sepsis.**

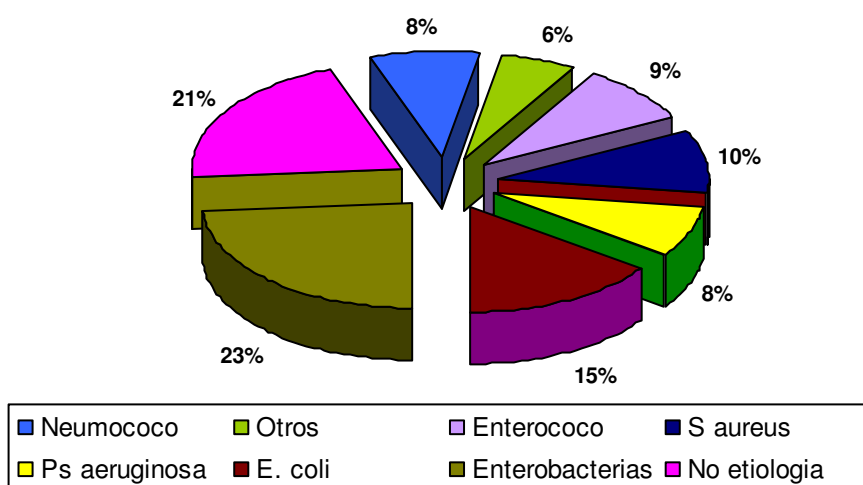
<b>Estadio de sepsis</b>	<b>N: 340</b>	<b>Vivos n=249</b>	<b>Muertos n=91</b>	<b>p</b>
Sepsis, n (%)	31 (9)	25 (10)	5 (5)	0,001
Sepsis grave, n (%)	99 (29)	85 (134)	15 (16)	0,001
Shock séptico, n (%)	210 (62)	139 (56)	71 (78)	0,0001

Posteriormente, analizamos los focos de sepsis observando que el foco principal de sepsis fue el abdominal 153 (44%), seguido del respiratorio en 111 (33%), urinario 19 (6%) y otros focos (17%) como son las infecciones de partes blandas, meningitis con criterios de sepsis y un caso de infección por cateter que constituiría un 0.8%. Ver Figura 11.



**Figura 11.** Distribución de los focos de sepsis.

El microorganismo más frecuente aislado fue *E. coli* (15%), además del grupo de Enterobacterias con un porcentaje del 23%, seguido de *S. aureus* en un 10% con un 5% MARSA, Enterococo (9%), *Pseudomonas* sp. y Neumococo en un 8% ambos, otros en un 6% y en un 21% no se aisló germen. Con presencia de muestras polimicrobianas en un número no despreciable de pacientes en concreto 111 (32%). Ver Figura 12.



**Figura 12.** Distribución de los microorganismos etiológicos.

De los antibióticos utilizados, en un 30% de casos fue correcta la elección y sensible al germen aislado al inicio, en un 21% no se aisló germen, y en el resto, la presencia de alguna resistencia bacteriana o foco diferente al sospechado hizo que el tratamiento antibiótico no fue correcto inicialmente, y precisó algún ajuste posterior a los resultados.

Analizando el total del grupo, se determinan los niveles de sepsis y de gravedad observando que, tras la aplicación de los criterios definidos por las sociedades científicas [43,44], el 62% cumplían criterios estrictos de shock séptico, y el resto se repartieron un 9% con criterios de sepsis y un 29% de sepsis grave. Respecto a la clasificación de grado de sepsis según las

diferentes sociedades internacionales antes descritas, entre sepsis, sepsis grave y shock séptico entre vivos y muertos, se observan una porcentaje superior de los fallecidos presenta un mayor porcentaje de shock séptico en un 78% (71 pacientes). Respecto a los supervivientes con shock séptico de un 56% (139 pacientes) con una p 0.0001, siendo así mismo, significativas las clasificaciones de sepsis y shock séptico, comparando entre vivos y muertos. Tabla 2.

La mortalidad global a los 28 días fue del 26,7% (91 pacientes).

Respecto a los valores de los parámetros bioquímicos de forma evolutiva de la población total, y el analisis comparativo entre vivos y muertos, observamos que los valores de leucocitos, PCR y PCT el 1º, 3º y 7º día son superiores en el grupo de fallecidos respecto al de supervivientes, pero no muestran diferencias estadísticamente significativas. En cambio, los valores de lactato al ingreso, a las 6 horas y los valores del aclaramiento de lactato, presenta valores superiores entre los fallecidos, con significación estadística entre ambos grupos como se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Diferencia entre vivos y muertos. Parámetros bioquímicos.**

<b>Variables</b>	<b>N: 340</b>	<b>Vivos n=249</b>	<b>Muertos n=91</b>	<b>p</b>
Lactato 1d, mg/dl (DE)	16 (22)	21 (17)	32(30)	0,001
Lactato 6h, mg/dl (DE)	20 (24)	15 (14)	36 (38)	0,001
DL6 (DE)	0,1 (0,6)	0,2 (0,4)	-0,05 (0,94)	0,001
Lactato 3d, mg/dl (DE)	12 (15)	15 (12)	21 (24)	0,106
Lactato 7d, mg/dl (DE)	10 (6)	11 (5)	14 (8)	0,007
PCR 1d, mg/dl (DE)	23 (12)	24 (13)	23 (13)	0,535
PCR 3d, mg/dl (DE)	21 (10)	20 (10)	19 (9)	0,384
PCR 7d, mg/dl (DE)	15 (9)	15 (9)	16 (10)	0,847
PCT ingreso, ng/ ml (DE)	2 (1,1)	1,7 (1)	2,1 (1)	0,100
Leucos 1dx1000/ml (DE)	15 (10)	15 (9)	15 (11)	0,903
Leucos 3dx1000/ml (DE)	13 (8)	15 (9)	16 (9)	0,529
Leucos 7dx1000/ml (DE)	14 (8)	15 (9)	16 (10)	0,157

Los valores de aclaramiento de lactato, fueron positivos en los pacientes vivos expresados como medias, al ir disminuyendo esos valores iniciales de lactato gracias a la resucitación; y en los pacientes fallecidos, los valores expresados como medias fueron negativos.

Se estableció un nivel categórico para el DL6 del 10% obtenido tras revisiones bibliográficas como punto de corte, observando una mortalidad en el grupo de  $DL6 < 10\%$  de 56 pacientes (61,5%), y para el grupo de  $DL6 \geq 10\%$  de 35 pacientes (38,5%),  $p=0,0001$ . A partir de esta categorización se realizó una curva de supervivencia de Kaplan-Meier, según el valor del DL6 para calcular la mortalidad a los 28 días, y mostró que si clasificábamos a los 340 pacientes de nuestra cohorte en dos grupos, aquellos que presentaron un aclaramiento de lactato mayor o igual del 10% tenían una supervivencia a los 28 días próxima al 50%. En cambio en aquellos pacientes con un aclaramiento de menos del 10%, tenían una mortalidad cercana al 80%, con significación estadística ( $p=0,0001$ ). Ver curva de supervivencia en Figura 13.



### Survival Functions

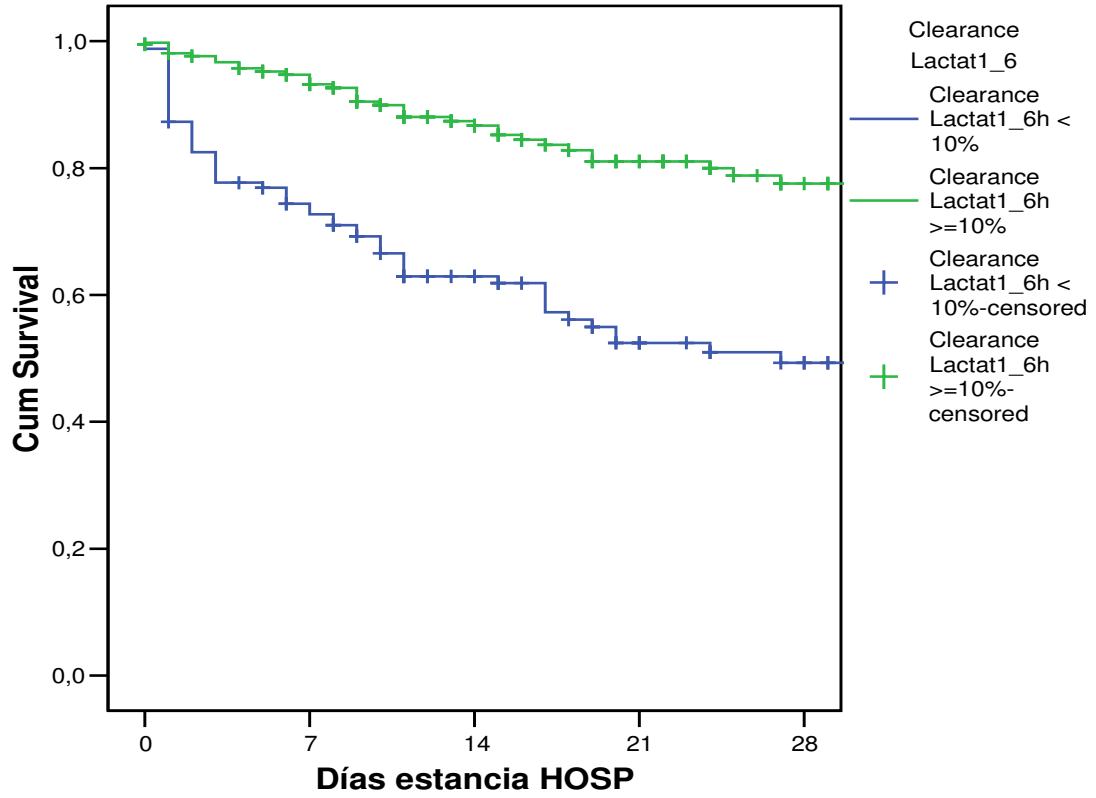


Figura 13. Curva de supervivencia Kaplan-Meier, según DL6. (p=0,0001).

El análisis de regresión logística múltiple, se realizó con los factores con una  $p=0,2$  en el análisis bivariado y se ajustó con las escalas de gravedad y los factores de confusión considerados inicialmente. El modelo mostró que la edad con una OR de 1,037, el APACHE II con una OR 1,050, el lactato al ingreso con una OR de 1,021 y el DL6 < al 10% con OR de 4,5; fueron factores pronósticos independientes de mortalidad en los pacientes críticos con sepsis. Tabla 4.

**Tabla 4. Análisis de regresión logística múltiple ajustado.**

<b>Variables</b>	<b>Odds Ratios</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Edad, años	1,037	1,015-1,059	0,001
APACHE II	1,050	1,016-1,086	0,003
Lactato 1, mg/dl	1,021	1,007-1,034	0,003
Aclaramiento de Lactato (DL6)	4,518	2,575-7,929	0,0001
Test de Hosmer-Lemesow	$p = 0,838$		
Prueba $R^2$ de Nagelkerke	0,302		
Curva ROC-AUC	0,791	0,739-0,844	0.0001

## 6. DISCUSIÓN

---

La patogenia de la sepsis y su relación con la hipoxia celular, morbilidad y mortalidad, se ha ido definiendo a lo largo de los diversos y numerosos estudios realizados.

Los mecanismos son complejos de entender y de explicar pero, a pesar de ello, la hipoxia tisular global grave por el desequilibrio entre las necesidades y el aporte de oxígeno a los tejidos, generalmente secundario a la respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso, provoca un incremento de la respuesta inflamatoria que contribuye a la disfunción multiorgánica y la muerte. A pesar de existir una interacción significativa entre la inflamación, la coagulación y la disfunción orgánica, una causa clara entre la hipoxia tisular global y los procesos tisulares que conducen al fracaso multiorgánico en la sepsis grave y el shock séptico, permanecen todavía no aclarados.

La determinación de los valores de lactato iniciales y evolutivos, son un dato útil y orientativo como marcador de la hipoxia tisular, además pueden indicar la severidad del cuadro. En los estadios iniciales de la sepsis, los mecanismos compensadores pueden incrementar las cifras de tensión arterial a expensas de la producción de catecolaminas [4,31,40,50,59], a pesar de haberse iniciado un proceso de sepsis. Por ello, muchas veces los valores de lactato elevados nos pueden dar una pista de la situación de gravedad del paciente y anticiparnos al inicio del tratamiento intensivo.

Los estudios analizados y revisados concluyen que, existen valores iniciales y evolutivos de lactato más elevados en pacientes que fallecen en el contexto de un shock séptico versus las cifras de los que no fallecen, todo ello, determina el valor pronóstico de dicho valor analítico, y la orientación sobre la efectividad del tratamiento de resucitación que aplicamos a estos pacientes.

Los valores de lactato como único valor diagnóstico tiene limitaciones ya que su valor refleja el balance entre la eliminación y la producción del mismo. Por un lado, la eliminación puede estar alterada en situaciones de insuficiencia hepática y/o renal, y por otro lado, la producción de lactato disminuye cuando existe hipoxia celular y también cuando se produce una inhibición del

metabolismo del piruvato. De ahí la importancia de su uso, junto con otros biomarcadores, los índices de gravedad globales, y de fallo multiorgánico.

En el presente estudio hemos querido evaluar la relación entre el descenso y la normalización de valores de lactato durante la resucitación enérgica del paciente séptico, basadas en las medidas establecidas por la SSC, y su relación con el pronóstico de los pacientes.

Por ello, determinamos el valor inicial de lactato, a las 6 horas de la resucitación, y calculamos el aclaramiento de lactato a las 6 horas, es decir, el lactato metabolizado en esas primeras 6 horas con una resucitación adecuada. Observamos que si tras el proceso de resucitación se disminuyen los valores más del 10% del inicial, ésto se asocia a mejor pronóstico, y que por el contrario, si los valores se incrementan más del 10% también aumenta la probabilidad de morir. Los resultados obtenidos demuestran que, si comparamos con el análisis bivariado entre supervivientes y no supervivientes, los valores de lactato inicial y lactato a las 6 horas, son superiores en el grupo de no supervivientes, en cuanto al DL6 en los fallecidos, se observan valores inferiores que significa que, no conseguimos disminución de los valores a las 6 horas del 10% respecto al inicial, a pesar de una resucitación enérgica. Son menores en los fallecidos respecto a los supervivientes, todo con significación estadística. A partir de esta categorización, se realizó una curva de supervivencia de Kaplan-Meier, según el valor del DL6 mostrando que, con DL6 superiores al 10% la supervivencia es superior 80% y en inferiores al 10%, la supervivencia disminuye hasta el 50%.

Hallazgos similares a los encontrados en los trabajos publicados como, Vincent et en 1983 [66], que determinaba los valores evolutivos de lactato con descensos del 5% ó más en pacientes con sepsis, estudiaba si permitía establecer si se realizaba, o no, un tratamiento correcto. Falk et en 1985, y colaboradores [67], estudió los valores de lactato a las 6 horas de la resucitación, observando que los valores descienden de forma progresiva respecto al valor inicial en los supervivientes, como factor pronóstico. Nguyen en 2004 [59], describe que lactato tiene un valor pronóstico, y que según los valores evolutivos en las primeras 6 horas tras el inicio de las medidas de resucitación. La persistencia de valores elevados de lactato definido como "lactime" es un valor predictor de mortalidad. Las elevaciones de lactato

mantenidas más de 48 horas, se asocian a mayor mortalidad en pacientes postoperados .

El mismo autor en 2010 [60], encuentra asociación del aclaramiento de lactato como marcador de hipoxia tisular global. Observa que la resolución de los valores de lactato con la resucitación adecuada, se corresponden con descenso de otros biomarcadores, y con la mejoría de la disfunción orgánica, siendo útil como valor pronóstico de los enfermos en todas los diferentes estadios de la sepsis.

Alan E Jones [73] en 2010, publica un estudio multicéntrico donde observa que, tanto la normalización tras la resucitación de los valores de la saturación venosa central ,así la reducción de los valores de lactato inicial, calculado con del aclaramiento de lactato, son igual de útiles como predictores de mortalidad en los pacientes con sepsis.

En la cohorte estudiada además, el SAPS II, el SOFA, y la presencia de shock séptico son factores asociados a una mayor mortalidad en los pacientes críticos con sepsis.

En nuestra serie, los valores de lactato al tercer día no muestran significación estadística comparando vivos y fallecidos, en cambio el valor del lactato al séptimo día tiene un componente evolutivo, presenta una tendencia a la significación estadística con valores superiores en fallecidos, pero sin significación estadística.

Los valores de PCR y leucos durante el primer, tercer y séptimo día son superiores en el tercer y séptimo pero sin mostrar significación estadística.

En cuanto a los valores de PCT no se muestra como factor discriminante en nuestro estudio.

Lo que introducimos de nuevo en este estudio, es el análisis de regresión logística múltiple que realizamos con los factores que muestran una p: 0.2 en el análisis bivariado.

Observamos que, además del DL6 con una OR de 4,5, hay otros factores pronósticos independientes de mortalidad. Uno de ellos es la edad con una OR del 1,037 (Angus y colaboradores en 2001 [74], ya observó que la edad es un factor de mortalidad en la sepsis).

Otros factores pronósticos independientes de mortalidad de nuestra serie son, el APACHE II con una OR de 1,050, ya descrito por autores como Knaus,

Wagner y colaboradores [1, 75-76]. Incluso, uno de los tratamientos de la sepsis es el uso de proteína C activada en la sepsis, se inicia con valores de APACHE II superiores a 25 [77].

Otro de los factores que se muestran en nuestro estudio como independiente de mortalidad es el lactato inicial, estudios anteriores ya hacen referencia a éste hecho, aunque a las conclusiones que llegan son que, valores superiores a un determinado valor, se relacionan con peor pronóstico vital [14,52-62,64-65].

En definitiva, con las limitaciones propias de un estudio clínico no controlado, este estudio es prospectivo y suficientemente amplio y permite obtener un modelo muy robusto de factores de riesgo de mortalidad de los pacientes críticos con sepsis, con aplicabilidad clínica en la práctica diaria.

## 7. CONCLUSIONES

---

1- En la cohorte estudiada, la edad, el SAPS II, el SOFA, el APACHE II, la presencia de shock séptico y el lactato arterial del primer día, son factores asociados a una mayor mortalidad en los pacientes críticos con sepsis.

2- Los pacientes con un aclaramiento de lactato en las primeras 6 horas (DL6) del cuadro de sepsis  $\geq$  al 10% tienen una mayor supervivencia.

3- En el modelo multivariante ajustado, la edad, el APACHE II, el lactato del primer día y el DL6  $<$  al 10%, a pesar de una correcta resucitación inicial, son factores pronósticos independientes de mortalidad a los 28 días en los pacientes críticos con sepsis.

La **aplicabilidad clínica** de nuestro estudio es, fundamentalmente, que el aclaramiento de lactato en las primeras 6 horas puede ser una buena herramienta para saber si la resucitación inicial basada en las guías de la SSC está consiguiendo una mejor oxigenación tisular y, por tanto, favorecer una buena respuesta del paciente frente a la sepsis. O si por el contrario, a pesar de las medidas terapéuticas intensivas aplicadas, no es posible conseguir una mejoría de la oxigenación tisular y el pronóstico de cualquier forma va a resultar fatal.

Esto nos puede hacer plantear una serie de cuestiones, la primera es que la cobertura antibiótica no es suficiente, y debemos aplicar antibióticos de mayor amplio espectro, otra cuestión es si existe algún foco o proceso no drenado o solucionado que impida la mejoría, y que debemos reevaluar o reorientar el diagnóstico u otras, como el hecho de que el fracaso multiorgánico ha llegado a un punto irreversible y que, a pesar de todos nuestros esfuerzos no podrá revertir. Incluso habría que plantearse la predisposición genética a la mala tolerancia a la sepsis y que no permite una modificación fácil por nuestra parte.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 819-829.
2. Deitch EA, Berg B. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 1987; 122: 185-192.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence outcome and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock 2001- *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-1377.
5. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 2004; 8: R60-65.
6. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lohey D, Ngo L, Bros J. Implementation and outcomes of the multiple urgent sepsis therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34: 1025-32.
7. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fusch BD et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670-1677.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
9. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-2338.
10. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. 29:1003-10. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome. And associated costs care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1301-1310.



11. Dellinger RP, Carlet JM, Levy MM, Bion J, Parker MM et al. Surviving sepsis comparing guidelines for management of severe sepsis and shock septic. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
12. Dellinger R, Levy M et al. Surviving Sepsis Campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 17-60.
13. Michard F. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003; 124: 1900-8.
14. Bakker J, Cris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg.* 1996; 171(2): 221-226.
15. Parrilla JE, Parker MM, Natanson C. Septic shock in humans. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-242.
16. Pinsky MR. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2002; 537-52.
17. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATLS/ SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-38.
19. Le Gall JR. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter. *JAMA.* 1993; 270: 2957-63.
20. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willott S, De Mendonça A et al. The SOFA score to describe organ failure/ dysfunction. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 707-710.
21. Garcia de Lorenzo A. Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente crítico. *Ed Argón* 2006; 2-64.
22. Antonelli A. International Consensus Conference. Paris, France 27-28 April 2006, Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med* 2007; 33: 579-90.

23. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 639-60.
24. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27: 639-60.
25. Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn DL. Oxygen uptake supply dependency: effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 2-8.
26. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee T. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goal in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-86.
27. Balci C, Sungurtekin H, Gürse E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003; 7:85-90.
28. Charalampos P and Louis Vincent. Sepsis biomarkers: A review. Dept of Intensive Care, Erasmus Hospital Université Libre de Bruxelles, Belgium .2008.
29. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-41.
30. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestlin HG, Reinhart K. Clinical experience with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:989-95.
31. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
32. Rangel Fausto MS. The natural history of the systematic inflammatory response syndrome (SIRS) A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.

33. Sierra R , Rello J, Bailén MA, Benitez E, Gordilla A et al . C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with system inflammatory syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2038-45.
34. Schmit X, Vincent JL. The Time Course of Blood C - reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008; 36: 213-9.
35. Rau B, Frigerio I, Büchler MW, Wegscheider et al. Evaluation of procalcitonin for predicting sepsis multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis. *Arch Surg* 2007; 142: 134-42.
36. Tang BM, Eslick GD, Graig JC, Mc Leon AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210-7.
37. Balci C, Sungurtekin H, Gürse E, Sungurtekin H et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003; 7: 85-90
38. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 93-100.
39. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Citoquinas. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores, *Inmunologia celular y molecular*. Madrid: Interamericana, McGraw-Hill; 1995, p. 267-292.
40. Lin E, Lowry SF. Inflammatory cytokines in major surgery: a functional perspective. *Intensive Care Med* 1999; 25: 255-7.
41. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991; 91: 23-9.
42. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteraemia and infections disease severity. *Crit Care Med* 1994; 22: 1102-7.
43. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill

- patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
44. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-2602.
  45. Gaïni S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006; 10:R53. Doi: 10.1186/cc4866.
  46. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
  47. Kompanje E, Jansen T, Van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johan Joseph Sherer (1814-69) in 1943. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1967-71.
  48. De Bacher D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 2003; 2: 699-702.
  49. Advent E. The use and clinical importance of a subshatespecific electrode for determination of blood lactate concentrations. *JAMA* 2000; 284: 3043-45.
  50. Bemardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 17-25.
  51. Mizock BA. Lactic Acidosis. *Dis Man* 1989; 35: 233-300.
  52. Krebs HG, Wood HF, Alberti KGMM. Hiperlactemia and lactic acidosis. *Essays Med Biochem* 1975; 1: 81-103.
  53. Barry, Mizock BA . Lactic Acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; 20: 80-93.
  54. Cohen RD, Wood HF. Clinical and Biochemical aspects of lactic acidosis. Boston, Blackwell Scientific publications, 1976.
  55. Mizock BA. Controversies in lactic acidosis: Implications in critically ill patients. *JAMA* 1987; 258:497-501.
  56. Kruse JA, Mehta LC, Carlson RW. Definition of clinical significant lactic acidosis. *Chest* 1987; 92:100.

57. James A, Shapiro N, Trzeciak S et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303: 734-46.
58. Garnacho J. Manual práctico de sepsis grave y shock séptico. Sevilla 2008; 9-13.
59. Nguyen B, Rivers E, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-42.
60. Nguyen B, Loomba M, Yang J, Jocaben G et al. 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
61. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies of lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure. *Circulation* 1970; 41: 988-1001.
62. Vitek V, Cowley RA: Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann J Surg* 1971; 173: 308-13.
63. Broder G, Weil MH: Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964; 143: 1457-59.
64. Peretz D, Scott H, Duff J. The significance of lactic acidemia in the shock syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 119: 1133.
65. Kruse JA, Zaidi ASJ, Carlon R. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 1987; 83: 77-72.
66. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman J, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983; 11: 449-51.
67. Falk JL, Rockow EC, Leavy J, Astiz ME, Weil MH. Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. *Acute Care* 1985; 11: 212-215.
68. Stephen Trzeeciak et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 970-977.
69. Howell M, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1892-1899.

70. Brouadman L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A et al. Use of procalcitonin to reduce patients exposure to antibiotic in intensive care units ( PROPRATA trial) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375 : 435-436.
71. Schuetz P, Albrich W, Christ-crain M, Chastro J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 575-587.
72. Jansen JH, Heslet L, Jansen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-2602.
73. Jones A, Shapiro N, Trzeciak S et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goal of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 33: 739-746.
74. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1472-1474.
75. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification sytem. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597.
76. Wagner DP, Draper EA, Abizanda Campos R, Nikki P, Le Gall JR et al. Initial International use of APACHE. An acute severity of disease measure. *Crit Care Med* 1984; 4: 297-313.
77. Bernard GR, Macias WL, Joyce DE, Williams MD, Bailey J, Vincent JL. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with sever sepsis. *Crit Care* 2003; 7: 155-163.

El Dr Jordi Mancebo del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona:

HACE CONSTAR,

que el trabajo "Marcadores biológicos y clearance de lactato como factores pronósticos de mortalidad en la sepsis" , ha sido realizado bajo su dirección por la licenciada en medicina Sara Herranz Uldemolins, encontrándose en condiciones para poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna del curso 2009-2010 en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, 20 de agosto de 2010

El Dr Josep Maria Sirvent, jefe de servicio de Medicina Intensiva del Hospital Josep Trueta de Girona:

HACE CONSTAR,

que el trabajo "Marcadores biológicos y clearance de lactato como factores pronósticos de mortalidad en la sepsis", ha sido realizado bajo su co-dirección por la licenciada en medicina Sara Herranz Ulldemolins, encontrándose en condiciones para poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna del curso 2009-2010 en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, 20 de agosto de 2010





Universitat Autònoma de Barcelona

## Document d'autorització per a introduir els Treballs dels alumnes a dipòsits digitals de la UAB i del CBUC

Nom i Cognoms de l'Autor: Sara Herranz Ulldemolins

DNI o Passaport: 73259044-L

Com a únic titular dels drets de propietat intel·lectual del treball "Marcadores biológicas y clearance de lactato como factores pronósticos de mortalidad en la sepsis"

Autoritzo a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i al Consorci de Biblioteques Universitàries de Catalunya (CBUC) a dipositar aquest treball al *Dipòsit de la Recerca de Catalunya (RecerCat)* o qualsevol altre creat per la UAB o el CBUC amb les finalitats de facilitar la preservació i la difusió de la recerca i la investigació universitària.

Per tant, autoritzo a la UAB, i al CBUC a realitzar els actes que siguin necessaris per tal d'introduir el treball als esmentats dipòsits, així com per preservar-lo i donar-li accés mitjançant comunicació pública. Aquestes institucions no estan obligades a reproduir el treball en els mateixos formats o resolucions en què serà dipositat originàriament. La cessió de l'exercici dels drets necessaris per tal de realitzar totes aquestes accions es fa amb caràcter de no exclusivitat, és a dir, sóc lliure de publicar-lo a qualsevol altre lloc.

Declaro que no vulnero cap dret de tercers ja sigui de propietat intel·lectual, industrial, secret comercial o qualsevol altre, en subscriure aquesta autorització, ni en relació al contingut d'aquest treball, de manera que exonero la UAB i el CBUC de qualsevol obligació o responsabilitat davant qualsevol acció legal que es pugui suscitar derivada del treball dipositat.

Finalment declaro que accepto que des del repositori es doni accés al treball mitjançant una llicència *Creative Commons*, "Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 2.5 Espanya" amb la qual es permet copiar, distribuir i comunicar públicament l'obra sempre que se'n citin l'autor original i la institució i no se'n faci cap ús comercial ni obra derivada.

Signatura:

Sara Herranz Ulldemolins

Lloc i Data: Barcelona 20 de agosto del 2010