Año 2020

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Efecto de la ventilación mecánica invasiva sobre lactatemia en pacientes con sepsis que consultaron en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas en el periodo 2017-2020.

Br. Juan Manuel Anzalone, Facultad de Medicina, UdelaR
Br. Joaquín. Barrios, Facultad de Medicina, UdelaR
Br. Mateo Borges, Facultad de Medicina, UdelaR
Br. Sofía Cossaro, Facultad de Medicina, UdelaR
Br. Paula Dalmás, Facultad de Medicina, UdelaR
Br. Stephanie de los Santos, Facultad de Medicina, UdelaR
Tutor:
José.Gorrasi

Ciclo de Metodología Científica II
Grupo 54
Montevideo - Uruguay

ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN 5
  - Sepsis 6
  - Epidemiología 7
  - Criterios clínicos y pronósticos 8
  - Tratamiento 9
  - Complicaciones y pronóstico 10
  - Lactato 10
  - Reseña histórica 10
  - Bioquímica 11
  - Ventilación mecánica 12
- OBJETIVOS 16
- HIPÓTESIS 17
- MATERIALES Y METODOLOGÍA 17
- PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS 17
- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES 18
- RECURSOS NECESARIOS 20
- CRONOGRAMA 20
- RESULTADOS: 20
- DISCUSIÓN: 25
- LIMITACIONES: 26
- CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS: 26
- AGRADECIMIENTOS: 26
- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 27
- ANEXO 32

RESUMEN

Los pacientes sépticos constituyen una población dinámica con elevada morbimortalidad.

El aumento del nivel de lactato es indicativo de hipoperfusión tisular, aun cuando esta no es evidente clínicamente.

La importancia de utilizar el nivel de lactato en sepsis como biomarcador pronóstico y de respuesta a tratamiento radica en que es un valor independiente de las escalas de disfunción orgánica.

Dentro de las disfunciones orgánicas más frecuente inducidas por sepsis se encuentra la falla respiratoria produciendo hipoxemia, ello conlleva al requerimiento de Ventilación Mecánica (VM). Como la VM no invasiva está contraindicada por la presencia de disfunción orgánica, en sepsis se utiliza la Ven1tilación Mecánica Invasiva (VMI).

La problemática surge ante la carencia de trabajos de relevancia científica que correlacionen directamente la influencia de la ventilación mecánica invasiva en pacientes sépticos sobre los niveles séricos de lactato. Pudiendo tener relevancia terapéutica en la conducta diaria en el Departamento de Emergencia (DE) frente a pacientes con diagnóstico de sepsis.

Objetivo: Comprobar la influencia de la exposición a ventilación mecánica invasiva en pacientes sépticos en los niveles de lactato sérico.

Métodos: Se realizó la revisión de registros médicos del Departamento de Emergencias del Hospital de Clínicas en el periodo 2017-2020. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis; no hubo criterios de exclusión. Las variables analizadas fueron: sexo, edad, escala APACHE II, valor de lactato sérico y el uso de ventilación mecánica invasiva. Se utilizó el programa estadístico Epidat versión 4.2.

Resultados: Las variables significativas fueron : Escala APACHE II y el uso de VMI como predictores del aumento de lactato.

Conclusiones: Se comprueba que el nivel de lactato seríco en pacientes ventilados es diferente a los pacientes que no recibieron VMI.

Palabras claves: lactatemia, sepsis, ventilación mecánica, disfunción orgánica, emergencia.

ABSTRACT

The septic patients are a dynamic population with elevated morbidity and mortality. The increase of the lactato level indicates the tissual hypoperfusion, even when this is not clinically evident.

The importance of using the lactato level in sepsis as prognosis and treatment response biomarker is due to the fact that it is an independent value from the organic dysfunctional scales.

Among the most frequent organic dysfunctions induced by sepsis we find the respiratory failure which causes hipoxemia. This leads to Mechanic Ventilation. As the not Invasive Mechanic Ventilation is contraindicated due to the organic dysfunction, we must use the Invasive Mechanic one.

The problem arises due to the lack of relevant scientific research studies which directly correlate the use of Invasive Mechanic Ventilation in septic patients with lactato serum levels. This could be of great relevance in the daily behaviour in the Emergency Department.

Objective: To prove the influence of the Mechanic Invasive Ventilation in the lactato serum level in septic patients.

Methods: Revision of medical registers of the Emergency Department of the Hospital de Clínicas during 2017-2020. All the patients aged over 18 years with a sepsis diagnosis and without any exclusion criteria were included.

The analyzed variables were: sex, age, Apache II scale, the lactato serum level and the use of Invasive Mechanic Ventilation. We use the statistic program Epidat versión 4.2.

Results: The significative variables in predicting the increase of the lactato serum level were: the Apache Scale II and the use of the Invasive Mechanic Ventilation.

Conclusions: The lactato serum level in ventilated patients differs from the not ventilated ones.

Key words: lactato serum level, sepsis, Mechanic Ventilation, organic dysfunction, emergency.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es considerada una de las principales causas de muerte entre pacientes en unidades de cuidados intensivos no coronarios [1], aumentando su frecuencia en pacientes con mayor riesgo de infecciones [2]. El diagnóstico y el inicio del tratamiento precoz en emergencia, así como la detección de alteraciones orgánicas y metabólicas, vinculadas con la sepsis, mejora el pronóstico [3].

Anteriormente se definía la sepsis como una respuesta inflamatoria sistémica [3]. En la actualidad, sepsis se define como la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección. Se identifica al presentar 2 o más criterios de la escala Sepsis Related Organ Failure Assessment (SOFA), la cual evalúa los sectores: respiratorio, hepático, cardiovascular, neurológico, renal y la coagulación [4].

En los pacientes sépticos los órganos que fallan con mayor frecuencia son los pulmones, lo que determina que un porcentaje significativo requiere ventilación mecánica [1]. La ventilación mecánica si bien es necesaria para mejorar el trabajo respiratorio y el intercambio gaseoso, genera alteraciones a nivel pulmonar y sistémico, que se traducen en alteraciones en la perfusión [5].

Otra variante para definir la disfunción orgánica es la escala Quick SOFA (qSOFA), utilizada en el ámbito extrahospitalario para identificar rápidamente pacientes con sospechas de infección [4].

La sepsis presenta una mortalidad que varía entre 20-50% [1], siendo el shock séptico su complicación más severa; situación en la cual existen anormalidades hemodinámicas y metabólicas. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg e hiperlactatemia [4].

El tratamiento de la sepsis y el shock séptico se basa en la reposición de la volemia y administración de vasopresores, inotrópicos, y antibióticos de amplio espectro, previa extracción de muestra para obtener hemocultivos y dosificación de lactato arterial [3].

El lactato es un compuesto orgánico producido por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa en condiciones de hipoxia celular, siendo un potencial biomarcador utilizado para evaluar la hipoperfusión tisular. El mismo sirve aun cuando no existe evidencia clínica de hipoperfusión y es utilizado como marcador de respuesta al tratamiento y de pronóstico evolutivo en la sepsis. Su rol como marcador de alteraciónmetabólicaglucolítica con hiperproducción es debatido en relación a su uso como marcador de hipoperfusión. Su nivel es más elevado en los pacientes más graves y con mayor disfunción orgánica, como sucede en la falla respiratoria y la eventual necesidad de ventilación mecánica [6].

En base a lo suscitado previamente, y frente a la existencia de limitaciones en publicaciones bibliográficas que vinculen estos tres conceptos: “sepsis”, “ventilación mecánica invasiva” y “lactatemia”, consideramos de importancia realizar esta investigación por tratarse de una entidad clínica frecuente y de alta morbimortalidad. Teniendo como objetivo determinar el efecto de la ventilación mecánica invasiva sobre los niveles de lactato en pacientes sépticos, partiendo de la

hipótesis de que la lactatemia será diferente en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, respecto a los pacientes que no la recibieron.

MARCO TEÓRICO

Sepsis

La palabra Sepsis deriva del griego y significa “descomposición”, “destrucción” o “putrefacción” [7]. Sus primeras descripciones ya se encontraban en el antiguo Egipto en el año 1600 a.c., mucho antes del descubrimiento de la existencia de los microorganismos y respuestas inmunológicas.

Su definición ha sido actualizada tres veces en los últimos 20 años. Los diferentes conceptos se han basado en su reconocimiento clínico y han evolucionado en las últimas décadas, demostrando mejor eficacia clínica y han sido esenciales para el desarrollo de la investigación. Sin embargo, algunos aspectos en el manejo de pacientes sépticos continúan siendo debatidos en la actualidad.

Se tardó casi dos milenios en comprender la compleja interacción entre los patógenos responsables de la sepsis y la respuesta inmuno-inflamatoria del organismo [8].

El primer consenso para establecer y homogeneizar la definición de sepsis (Sepsis-1) tuvo lugar en 1992, donde se definió el “Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica” (SIRS) por la presencia de 2 o más de las siguientes alteraciones:

- Temperatura corporal mayor a 38,8° C o menor a 36,8° C.
- Frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto.
- Polipnea o hiperventilación indicada como la PCO2 arterial menor a 32 mmHg.
- Alteración en el recuento de leucocitos mayor a 12.000/mm3, menor a 4.000/mm3, o la presencia de más del 10% de neutrófilos inmaduros.

Esta primera definición permitía afirmar que la sepsis puede ser secundaria a múltiples causas infecciosas y establecía que la septicemia o bacteriemia (presencia de bacterias en sangre) no era una condición necesaria para definir sepsis.

Agregándose diferentes etapas de severidad: *“sepsis severa: cuando la sepsis asocia disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión”* y “*shock séptico definido por la hipotensión persistente a pesar de la adecuada reanimación con líquidos, en ausencia de cualquier otra causa de hipotensión”.* Esta primera definición tenía el mérito de estandarizar protocolos de investigación sobre dicha temática y permitió la clasificación de pacientes para los ensayos clínicos [9].

En 2001, un segundo consenso (Sepsis-2) validó la mayoría de los conceptos anteriores, concluyendo que la respuesta inflamatoria sistémica no es específica de sepsis y podría verse en múltiples enfermedades. A pesar de reconocer las limitaciones de estas definiciones, no se propuso una nueva definición de sepsis como tal [10].

Por otro lado, las “Guías para la supervivencia a sepsis" (2008 y 2012) no modificaron esta definición, exponiendo que habría una superposición con el uso del término "Sepsis severa" y "Shock séptico". Esto produjo que el análisis de los diferentes ensayos sobre sepsis sea confuso, sin embargo, aunque existiera utilidad en el uso de dichas definiciones en la práctica clínica para identificar a pacientes con riesgo de un resultado adverso, y permitir guiar la gestión, su utilidad en el campo de la investigación clínica seguía siendo cuestionable [11,12].

Años más tarde, entre los años 2014 y 2016 se llevó a cabo una conferencia de Consenso Internacional sobre Sepsis, por un grupo de trabajo compuesto por 19 especialistas en cuidados críticos, infectólogos, cirujanos y neumólogos, bajo los auspicios de la “European Society of Intensive Care Medicine” y la “Society of Critical Care Medicine”, cuyo objetivo fue mejorar la capacidad para distinguir pacientes sépticos de aquellos con infección no complicada. Desarrollaron así la definición “Sepsis-3”, la cual toma la insuficiencia orgánica como factor determinante y concluye que la sepsis se define como: *“disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”* [4].

Epidemiología

Los cambios conceptuales de sepsis, así como de sus criterios de severidad, han ido dificultando la interpretación de datos epidemiológicos sobre este síndrome. Ya que los casos de sepsis posteriores al tercer consenso presentaban criterios distintos a los que fueron utilizados con anterioridad, por haberse obtenido distintos valores límites para definir la disfunción orgánica, así como números dispares de pacientes diagnosticados con sepsis y shock; modificando sus respectivas tasas de mortalidad.

En 2007 un estudio de prevalencia tuvo lugar en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) alemanas, donde se evaluó la incidencia de pacientes con sepsis grave/shock séptico según la antigua definición de sepsis establecida en el consenso Sepsis-2, arrojando una prevalencia del 12.4% y 11.4% respectivamente, de una muestra total de 3.877 pacientes seleccionados en el estudio.

La prevalencia de sepsis que se obtuvo fue de 76-110/100.000 habitantes adultos extrapolado a la población alemana.

La mortalidad hospitalaria en UCI por sepsis severa/shock séptico fue 48.4% y 55.2%, respectivamente. La mortalidad general hospitalaria en sepsis severa fue de 47,3% y en shock séptico de 62,4% [13].

Un estudio prospectivo de recolección de datos publicado en el año 2016 donde participaron 133 UCIs pertenecientes a 95 hospitales alemanes, con una muestra conformada por 11.883 pacientes clasificaron a la población bajo los criterios de Sepsis-1 y Sepsis-3, con el objetivo de evaluar la variabilidad de los resultados según el concepto utilizado. Obteniéndose los siguientes resultados: bajo Sepsis-1 se diagnosticaron 218 casos de sepsis severa y 1.285 como shock séptico, extrapolando al consenso de Sepsis-3 en la misma población, donde se encontraron 848 pacientes

bajo la forma de shock séptico.

También se obtuvo que la mortalidad en UCIs y la hospitalaria de los pacientes con shock séptico englobado bajo la definición de sepsis-3, fueron significativamente más altas con resultados de 44.3% y 50.9% respectivamente. Mientras que, bajo los criterios definidos por Sepsis-1, la mortalidad en UCIs y la mortalidad hospitalaria de pacientes con sepsis severa fueron de 16,7% y 23,4%, para cada caso; y los pacientes con shock séptico representaron tasas de mortalidad en la UCI y en hospital de 37.3% y 43,3% respectivamente, concluyéndose entonces que tomando la definición de Sepsis-1 existe menor mortalidad, por estar subdiagnosticado.

En cuanto al origen de la sepsis, las infecciones adquiridas en la comunidad representaron un 42.8%, mientras que las infecciones de origen nosocomial un 57,2%; de éstas, casi la mitad fueron adquiridas en la UCI, seguidas de infecciones adquiridas en sala general.

Los sitios anatómicos más frecuentes de infección fueron el tracto respiratorio bajo (n = 700, 46.6%), cavidad abdominal incluyendo el tracto gastrointestinal (n=431, 28.7%) y el tracto urogenital (n=190, 12,6%).

Del total de pacientes con sepsis grave o shock séptico, una mayor proporción fue del sexo masculino (62.1%).

Las disfunciones orgánicas más frecuentes inducidas al inicio en sepsis fueron: la disfunción respiratoria (66.1%), la encefalopatía séptica (43.9%), oliguria (44.2%) y la acidosis metabólica (43.4%).

Después de 24 horas la frecuencia de acidosis metabólica disminuyó a 28.5%, mientras que las frecuencias de disfunción respiratoria y otras disfunciones orgánicas permanecieron sin cambios.

El estudio concluye que: *"la nueva definición de shock séptico identifica pacientes más gravemente enfermos con una tasa de mortalidad más alta"* [14].

Criterios clínicos y pronósticos

Desde el año 2016 la sepsis es definida como un *"síndrome de disfunción orgánica potencialmente mortal, provocado por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección"*. Esta nueva definición surge como sustitución del criterio de SIRS, debido al reconocimiento de que resultaba inespecífico y poco integrador, al no considerar pacientes con infección bajo respuestas no solo proinflamatorias, sino también antiinflamatorias, y a su vez no integrar pacientes con modificaciones en vías no inmunológicas, como la cardiovascular, hormonal, neuronal, metabólica y de la coagulación, como recientemente se ha demostrado en el año 2018 [4].

Con fines de operatividad clínica se estipuló que se defina mediante la utilización de una escala clínica intrahospitalaria llamada Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA), creado en 1994 por iniciativa de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [15].

El mismo se basa en la evaluación de los sectores respiratorio, hepático, cardiovascular, neurológico, renal y de coagulación, confirmándose el diagnóstico de disfunción multiorgánica

ante la presencia de dos o más puntos **(VerFigura 1**).

Claro está que la escala clínica SOFA no es la única efectiva utilizada actualmente para la evaluación y diagnóstico de pacientes sépticos, y en esencia con disfunción orgánica. Veremos que existen esencialmente dos tipos de escalas clínicas: las dirigidas a establecer la gravedad y por ende el pronóstico al ingreso (primeras 24 horas) y las dirigidas a describir la disfunción multiorgánica y de esta forma la morbilidad hospitalaria (complicaciones, sucesos durante estadía). Dentro del primer grupo se encuentran las escalas SOFA, qSOFA y "Organ Dysfunction Score"(MODS), y por otro lado está el "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II" (APACHE II) [16].

Respecto a la qSOFA, esta es una escala de utilidad extrahospitalaria, destacada por su simplicidad, pero a su vez su demostrada eficacia. La misma se basa en la evaluación de 3 variables: alteración de conciencia objetivada por la Escala de Glasgow, Presión Arterial Sistólica y Frecuencia Respiratoria. La presencia de al menos 2 de los 3 criterios, es suficiente para alcanzar un valor predictivo similar al de SOFA en detectar pacientes con probabilidad de evolución desfavorable, e induce al médico a adoptar medidas más concretas como ser la medición de lactato, tratamiento antibiótico y fluidoterapia. Una puntuación baja no elimina la posibilidad de sepsis, por lo que se recomienda seguir evaluando al paciente, si sigue siendo sospechoso [4].

Luego tenemos la MODS, creada en 1995 por John Marshall en base a la necesidad de establecer un criterio eficaz de uso intrahospitalario que ayude a cuantificar la disfunción o fallo orgánico. En perspectiva es una escala de gran similitud con la SOFA, pero de menor uso debido a la necesidad de método computacional para el cálculo de la medida de evaluación cardiovascular [17] (**Ver Figura 2**).

La escala APACHE II es utilizada para evaluar la severidad de los pacientes y funciona como factor pronóstico de la mortalidad. Su utilidad discurre dentro de la unidad de cuidados intensivos. Su advenimiento ha permitido entre otras cosas la rigurosa evaluación de nuevas formas de terapia, y la utilidad como recurso comparativo de la efectividad del cuidado intensivo entre hospitales [18].

Esta escala se basa en la evaluación de 12 mediciones, sumada a la edad y la presencia de patología crónica junto con el manejo requerido (**Ver Figura 3**).

Tratamiento

El tratamiento de una patología tan amplia como compleja como lo es la sepsis, involucra por tales motivos, diversas conductas que surgen de la situación específica del paciente, pero a modo general es posible establecer una serie de conductas básicas dirigidas por objetivos.

En primer lugar, una de las problemáticas más frecuentes es la hipoperfusión generada por las alteraciones de la respuesta inflamatoria, esto exige una acción terapéutica temprana. La restauración de la perfusión se realiza mediante la implementación de líquidos por vía intravenosa como ser cristaloides o coloides, y en ciertas circunstancias de no lograr revertir la hipotensión se

puede recurrir a vasopresores como la noradrenalina [19].

Siguiendo con las conductas precoces se encuentra la administración de oxígeno, ya sea con ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

Otra terapéutica imprescindible es la antibioticoterapia empírica teniendo en cuenta tanto el cuadro clínico como la etiología más probable [20].

Luego de estas medidas iniciales, resulta indispensable el control de la fuente de infección, por ejemplo mediante el abordaje de conductas de drenaje de abscesos o resección de tejido necrótico, entre otras [21].

Complicaciones y pronóstico

Dentro de las complicaciones, la más prevalente es su evolución a shock séptico, definido recientemente como un subconjunto de la sepsis con la característica asociación de una profunda anormalidad circulatoria, celular o metabólica, por ende con mayor riesgo de muerte (40%). El mismo se presenta clínicamente por el requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) igual o mayor a 65 mmHg y/o un lactato sérico mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia [22].

Con relación al pronóstico de sepsis, en las últimas décadas se ha apreciado un descenso de la tasa de mortalidad, como se puede evidenciar en EEUU entre 1991-2009, con una disminución de un 46,9 % a un 29 % [23], en Francia con un drástico descenso de 56 % a 35 % entre 1993-2001 [24] o en España que en 2008 presentaba una tasa del 23,7 % y en 2012 esta se encontraba en un 19,7 % [25]. Sin embargo, esto no refleja la realidad de países en vías de desarrollo, los cuales mantienen al día de hoy unas tasas de mortalidad todavía elevadas [26]. Este es el caso de Uruguay que según un estudio prospectivo multicéntrico 2016 realizado por Bertullo, M et al. donde se ha visto que presenta tasas de mortalidad en UCI de un 49,7 % , con el detalle de ser un estudio que involucra pacientes únicamente con diagnóstico, bajo criterios ya en desuso de sepsis severa y shock séptico.[27]

Lactato

Reseña histórica

Hacia finales del siglo XVIII, un químico sueco llamado Carl Wilhelm Scheele describe un ácido desconocido en muestras de leche agria. En un principio, se pensó que se trataba de ácido acético debido a las impurezas de la muestra; poco después se vio que se trataba de ácido 2-hidroxipropanoico al cual se le denominó láctico por su aislamiento en la leche [28]. Con el advenimiento del siguiente siglo, múltiples investigadores describieron la presencia de ácido láctico en una gran variedad de tejidos animales. El químico japonés Trasaburo Araki realizó las primeras aproximaciones a la relación del lactato con la condición de hipoxia tisular que luego iban a ser demostradas empíricamente por Hermann Zillessen [6].

Fue recién a finales del siglo XIX que se describe la presencia de lactato elevado en pacientes

críticos [6].

Bioquímica

En la naturaleza, la obtención de energía para abastecer los procesos orgánicos se da por una secuencia regulada de reacciones de óxido-reducción (RedOx). Esto implica la transferencia de electrones entre especies químicas, siempre existe una que cede un electrón, la cual será oxidada y una que acepta este electrón cedido, la cual será reducida. Para que ocurra esto, siempre debe haber una molécula que sirva como base para someterse a esta secuencia de eventos. En el ser humano, una de las principales moléculas que cumplen este rol es la glucosa. La glucosa en el organismo puede seguir 4 vías principales: ser utilizada para la síntesis de polisacáridos complejos, almacenada, oxidada a piruvato por vía glucolítica para obtener energía o puede ser oxidada en la ruta de las pentosas fosfato [29].

En este caso vamos a centrarnos en la glucólisis. Es un proceso por el cual se oxida una molécula de glucosa para producir 2 moléculas de un compuesto de 3 carbonos llamado piruvato. La principal función de este proceso será la de producir energía que va a conservarse en forma de ATP y NADH; la fórmula de este proceso se puede resumir de la siguiente manera:

$$\text{Glucosa} + 2\ NAD^+ + 4\ ADP + 2\ ATP + 2\ Pi \rightarrow 2\ \text{piruvato} + 2\ ADP + 2\ NADH + 2H^+ + 4\ ATP + 2\ H_2O.$$

En presencia de oxígeno, el piruvato se va a oxidar para ser utilizado en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos en el cual se va a transformar en CO_2 y H_2O, mientras que el NADH se reoxida nuevamente NAD^+ mediante el proceso de fosforilación oxidativa [29]. El problema aparece cuando cesa el abastecimiento de oxígeno a los distintos tejidos ya que el NADH no tiene forma de reoxidarse y por lo tanto las reservas tisulares de NAD^+ disminuyen. Como mencionamos anteriormente para que exista una reacción RedOx debe haber una molécula aceptora de electrones y por lo tanto si la misma disminuye dejará la célula con una incapacidad para seguir produciendo energía vía glucólisis.

Para sortear esta dificultad, la célula desarrolló un mecanismo evolutivo capaz de restablecer las reservas de NAD^+, mediante la reducción del piruvato a lactato catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa [29], la fórmula de este proceso puede ser escrita como:

$$\text{Piruvato} + NADH \rightarrow H^+ + \text{Lactato} + NAD^+$$

Las condiciones que favorecen la conversión de piruvato a lactato son las siguientes:

-Hipoperfusión sistémica, regional y disfunción microcirculatoria.

-Aumento de la glucólisis aeróbica, con una producción de piruvato que excede la capacidad de la enzima piruvato deshidrogenasa.

-La disfunción mitocondrial.

-Deterioro de la actividad de la Piruvato deshidrogenasa, que es esencial para la conversión de piruvato en Acetil coenzima A, un paso necesario en el metabolismo aeróbico.

Lactato como biomarcador en sepsis

Desde hace ya varios años, el lactato sérico se utiliza como biomarcador capaz de identificar alteraciones en la perfusión tisular. Normalmente, el organismo es capaz de generar hasta 1.500 mmol de lactato al día entre los distintos tejidos. La concentración de lactato en sangre es normalmente menor a 1,5 mEq/L, donde incrementos leves se asocian a un aumento exponencial de la mortalidad.

Si nos enfocamos específicamente en la sepsis, el mecanismo fisiopatológico por el cual se produce hiperlactatemia es discutido, según un estudio realizado en 2016 [30]. Las alteraciones metabólicas son las principales contribuyentes a los niveles aumentados de lactato sérico, incluyendo glucólisis incrementada, estimulación del transportador de catecolaminas de tipo Na+ - K+, alteraciones en la actividad de la enzima Piruvato deshidrogenasa y una reducción del depuramiento de lactato producto de la hipoperfusión hepática.

De la información aportada anteriormente se desprende la necesidad de utilizar el lactato como un método predictor de mortalidad. Según un estudio realizado en 2009, el lactato sérico puede ser utilizado como indicador de severidad independiente de las escalas de disfunción orgánica, esto aporta una alternativa objetiva y de fácil medición para valorar el estado de pacientes sépticos [31].

Por otro lado, es interesante considerar que durante la sepsis ocurre una acumulación de hidrogeniones, esto genera un desequilibrio metabólico e hidroelectrolítico importante, que puede resultar en una acidosis láctica [32].

La acidosis láctica es un trastorno del metabolismo intermediario, con alta tasa de mortalidad. Puede presentarse frente a una isquemia tisular extensa, fallo hemodinámico, shock séptico, o desencadenarse por tóxicos y fármacos.

Si bien en algunos estudios el nivel de acidemia fue un mejor predictor de disfunción celular y de resultados clínicos comparando con la hiperlactatemia, no se debe ignorar el hecho de que la acidemia puede estar ausente como resultado de trastornos coexistentes ácido-base, por lo que la hiperlactatemia no siempre es acompañada de acidosis láctica, por esta razón es conveniente utilizar el nivel de lactato sérico como predictor de mortalidad en lugar del nivel de acidosis [33].

Esta situación debe ser sospechada en todo paciente con acidosis metabólica que no sea bien explicada y con una brecha aniónica elevada, aún en presencia de insuficiencia renal, en ausencia de cetoacidosis o de ingestión de un tóxico [34].

Por tales motivos, el lactato es utilizado como biomarcador en sepsis, con el objetivo de plantear un diagnóstico con su respectivo tratamiento y monitorización, identificar y estratificar a los pacientes de mayor riesgo, permitiendo intervenciones terapéuticas tempranas.

Ventilación mecánica

La ventilación mecánica es un tipo de tecnología terapéutica de soporte vital, con el objetivo de

brindarle asistencia a la función respiratoria, teniendo como objetivos disminuir el trabajo respiratorio, mejorar el intercambio gaseoso y evitar la injuria pulmonar [35].

Los ventiladores a utilizar pueden ser a presión negativa (actualmente en desuso), o a presión positiva que a su vez podrán ser invasivos o no, según requiera la creación de una vía aérea artificial [36].

El uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) tiene como objetivos evitar el colapso alveolar en las enfermedades que presentan ocupación alveolar, con la consiguiente mejora del intercambio gaseoso, y a su vez prevenir el reclutamiento alveolar cíclico que, de presentarse, determinaría lesión pulmonar inducida por la ventilación. En las enfermedades que cursan con limitación del flujo aéreo el uso de PEEP disminuye la sobrecarga de los músculos respiratorios y facilita los esfuerzos inspiratorios espontáneos.

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) se refiere a la utilización de una máscara nasal o facial, la cual puede ser ciclada por presión, que genera un nivel de presión constante durante la inspiración, y es recomendada en el ámbito hospitalario en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (IRA).

Para la ventilación domiciliaria en pacientes con enfermedades pulmonares restrictivas se opta por la ventilación ciclada por volumen, que mantiene una frecuencia respiratoria mínima.

Otra opción es con presión continua positiva en la vía aérea (CPAP), siendo no considerado estrictamente una forma de VMNI ya que la respiración es espontánea.

La VMNI está contraindicada en situaciones que requieran intubación traqueal inmediata, fracaso orgánico no respiratorio grave, inestabilidad hemodinámica, entre otras. También se desaconseja su uso en pacientes con IRA que presentan acidosis metabólica, shock u otras disfunciones orgánicas sin ser la respiratoria, razón por la cual en el tratamiento de la sepsis se utiliza la Ventilación Mecánica Invasiva (VMI). Esta es una técnica que tiene por objetivo mejorar la oxigenación con el reemplazo total o parcial de la ventilación espontánea.

Según Rozman et al. [37] algunas de las indicaciones de la VMI son situaciones de riesgo vital inmediato como paro respiratorio o cardiaco, aspiración masiva, imposibilidad de eliminar secreciones respiratorias, bradicardia extrema con pérdida del estado de alerta, e inestabilidad hemodinámica sin respuesta al tratamiento médico, entre otras que no serán mencionadas. Cuando se utiliza la VMI es necesaria una vía aérea artificial, esta puede ser creada a través de una traqueostomía o de un tubo orotraqueal (IOT).

La VMI consta de dos modalidades, por un lado está el modo de sustitución ventilatoria total, puede ser por ventilación con volumen controlado, donde la inspiración con presión positiva se realiza en intervalos fijos automatizados, o por ventilación por presión controlada, donde se fija la presión inspiratoria junto con la frecuencia respiratoria.

Por otra parte, se encuentra el modo de sustitución ventilatoria parcial, en el mismo los pacientes inician los ciclos ventilatorios de forma espontánea, y el ventilador es el encargado de brindar un soporte parcial. Este modo a su vez se subdivide en ventilación controlada asistida, que es una

ventilación con volumen controlado cuando el paciente genera esfuerzos inspiratorios, lo que podrá aumentar la frecuencia respiratoria establecida previamente, y ventilación con presión de soporte, en este caso el paciente es el encargado de dar inicio al ciclo respiratorio, y el ventilador suministrará el nivel de presión faltante.

Se puede retirar la VMI al cumplir los siguientes criterios:

"a) resolución o control adecuado de la enfermedad aguda que llevó a la necesidad de realizar VMI, nivel de conciencia normal tras eliminar sedantes y opiáceos, ausencia de fiebre o sepsis, estabilidad hemodinámica, y ausencia de trastornos electrolíticos y metabólicos graves, y b) corrección de la hipoxemia arterial: PaO2 igual o superior a 60 mm Hg, con FiO2 igual o menor de 0,40 y PEEP igual o inferior a 5 cm H2O".

Posteriormente se realiza una prueba de respiración espontánea a través del tubo endotraqueal [37].

En los primeros 3 días siguientes a la extubación planeada, un 10-15% de los pacientes pueden presentar insuficiencia respiratoria secundaria a la IOT y requerir reintubación orotraqueal. Se evidencia que una VMI mayor a 24 horas prolonga el destete del ventilador, lo que afecta a un 10-20% de los pacientes en el departamento de emergencia (DE) [38].

Se puede realizar un retiro gradual del soporte hasta lograr una ventilación minuto espontánea, o realizar un destete alterno con tubo en "T", que consiste en una alternancia con y sin ventilador hasta lograr una ventilación autónoma por el paciente [36].

Se estima que entre el 10-15% de los pacientes ventilados van a necesitar una traqueotomía para facilitar el destete de la VMI.

Cabe mencionar las complicaciones asociadas a la VMI, entre las cuales encontramos la neumonía adquirida, barotrauma y volutrauma, que pueden provocar neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo, encontrándose también pacientes que presenten debilidad muscular y cuadros de delirio.

La campaña *"Five Million Lives"* ha recomendado un protocolo de atención clínica para reducir o eliminar las secuelas dañinas de la ventilación. Este consenso recomienda la elevación de la cabecera de la cama de 30° a 45°, el descanso diario de la sedación, evaluar la disposición para extubar, y realizar profilaxis de la enfermedad de úlcera péptica y de trombosis venosa profunda. Con el objetivo de lograr una reducción del 45% en la incidencia de neumonía asociada al ventilador en pacientes de UCI [35].

En el DE el apropiado uso de la ventilación mecánica (VM) es crucial para la supervivencia del paciente, por lo que se adoptan dos estrategias para su manejo en las primeras horas de atención: la ventilación protectora y la ventilación dirigida a pacientes con enfermedades obstructivas.

El uso de dichas estrategias es recomendado porque las lesiones pulmonares agudas se presentan en un 8,8% de los pacientes que recibieron dicho soporte.

La ventilación protectora tiene el objetivo de evitar lesiones como barotrauma y volutrauma, esto es posible manteniendo una ventilación con bajo volumen corriente y alta presión de meseta. Esto

se logra al establecer un volumen corriente inicial de 6 a 8 ml/kg de peso predicho o ideal (basado en la altura), aunque es posible que se necesite su reducción en la evolución, y una presión meseta por debajo de 30 cmH2O [39].

En cuanto a la estrategia de ventilación en pacientes con enfermedades respiratorias obstructivas, se utilizará el mismo volumen corriente (8 ml/kg de peso corporal ideal), junto a un flujo de 60-80 L/minuto y FiO2 del 40%, lo que permitirá mantener una Saturación de O2 superior al 88%. En estos pacientes la presión máxima podrá ser alta, pero la presión de meseta deberá encontrarse muy por debajo de los 30 cm de H2O siempre que se le permita exhalar al paciente por el tiempo necesario [40].

La Neumonía adquirida es una causa principal de sepsis, que junto con otras patologías de diversa índole generan hipoxemia, llevando al requerimiento de la VM, que propicia de predictor pronóstico de las escalas de qSOFA, SOFA y lactato de admisión, en pacientes sépticos con neumonía adquirida comunitaria en urgencias [41].

Como se mencionó anteriormente en la mayoría de los pacientes, la VMNI está contraindicada por la presencia de disfunción orgánica, razón por la cual en sepsis se utiliza la VMI.

Se ha demostrado que la sepsis produce hipoxia celular, generando un ambiente propicio para la producción de lactato, por esta razón se utiliza como un biomarcador frente al diagnóstico de sepsis, que además cuenta con la ventaja de ser una herramienta clínicamente disponible y de fácil acceso, dado que se solicita en conjunto a la gasometría arterial [42].

A su vez la hiperlactatemia perpetúa una progresión a IRA, con la consiguiente necesidad de VM individualizada según las necesidades del paciente. Por lo que tendremos pacientes asistidos con VMI determinando un marcador independiente de peor pronóstico y mayor mortalidad.

Existen estudios que mencionan la relación significativa entre el aumento de lactato sérico por el uso de VM en pacientes con IRA, acentuando la hiperlactatemia, aunque son pocos los estudios que expliquen su causa [43].

Además, se ha reconocido que el aumento de dicho metabolito, en el contexto de shock séptico puede darse además en condiciones aeróbicas, tales como: por ser producto del hipermetabolismo, por hiperestimulación adrenérgica, o secundario al metabolismo anaerobio de leucocitos [43].

Sumado a esto, en la sepsis predomina un estado proinflamatorio, lo que promueve un metabolismo acelerado y la consecuente producción excesiva de lactato, por esta otra razón más se justifica su uso como biomarcador.

Luego de una exhaustiva búsqueda bibliográfica no se han encontrado investigaciones científicas que interrelacionan las tres variables principales consideradas. Si se puede inferir que existe correspondencia entre el uso de VMI y el aumento de lactato. Por tal motivo, el equipo de investigación considera enriquecedor estudiar su relación, mediante la incorporación al estudio de dichas variables en poblaciones de pacientes sépticos, por las características específicas que las condicionan [44].

OBJETIVOS

GENERALES

- Comprobar la existencia de influencia entre lactatemia y exposición a ventilación mecánica invasiva en pacientes sépticos.

ESPECÍFICOS

- Determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la lactatemia de los grupos de pacientes sépticos sometidos o no a Ventilación Mecánica Invasiva.
- Evidenciar la influencia de las siguientes variables: sexo, edad, estadía en emergencia, ventilación y escala APACHE II sobre niveles de lactatemia arterial.

HIPÓTESIS

La lactatemia arterial será diferente en los pacientes sometidos a ventilación mecánica con respecto a los pacientes que no la recibieron.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, de tipo registros médicos, de carácter transversal, y retrospectivo. Fueron incluidos todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis que fueron registrados y asistidos en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas en el periodo comprendido entre 2017-2020. El estudio no cuenta con criterios de exclusión.

Se analizaron las características epidemiológicas (edad, sexo), estadía hospitalaria, puntuación del predictor de gravedad APACHE II, valor de lactato sérico, y requerimiento de uso de ventilación mecánica invasiva.

PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

El equipo de investigación cuenta con una base de datos obtenida por personal del DE del Hospital de Clínicas que releva las siguientes variables de los pacientes: edad, sexo, período de estadía en la emergencia, escala APACHE II y lactato sérico arterial al ingreso.

No se cuenta con el método, técnica, ni instrumentos de recolección de los datos, ya que el equipo de investigación trabajará con un registro particular dentro de una base de datos que fue avalada por el Comité de Ética de Investigación (CEI) en un estudio previo realizado por el mismo DE que inició en 2017, que está en periodo de revisión.

PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS

Con el objetivo de cumplir lo dispuesto por el Decreto N° 158/019 se realiza la siguiente declaración:

En la presente investigación se aseguró el cumplimento de las pautas establecidas por la normativa vigente.

Con respecto a la base de datos que utilizaremos, la misma fue aportada por el DE del Hospital de Clínicas; su contenido fue registrado por el personal de salud en su práctica clínica diaria, por lo que no se cuenta con un consentimiento retrospectivo de los pacientes.

En el siguiente estudio se excluirán datos personales identificativos de los pacientes, como son:

nombre, cédula de identidad (C.I) y procedencia, tomándose un registro particular dentro de una base de datos mayor. Asegurándose de esta forma el derecho de confidencialidad de datos personales, expresados por la Ley de Protección de Datos Personales, Ley N° 18.331.

Cabe mencionar que la exclusión de los mismos no afecta el resultado del estudio y no tiene relevancia a la hora de cumplir con los objetivos establecidos. (**Ver Figura 4**)

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- Nombre: Edad
  Definición conceptual: Número de años transcurridos entre el nacimiento y el momento del estudio.
  Operacionalización: Se realiza el cálculo a partir de la fecha de nacimiento que consta en la cédula.
  Conjunto de valores: de 18 años en adelante
  Tipo y escala: Cuantitativa discreta, escala de razón

- Nombre: Sexo
  Definición conceptual: Diferencia biológica que define a los seres vivos sexuados.
  Operacionalización: Sexo femenino / Sexo masculino.
  Conjunto de valores: Sexo femenino=1 / Sexo masculino=0
  Tipo y escala: Cualitativa nominal, dicotómica.

- Nombre: APACHE II.
  Definición conceptual: Sistema de clasificación de severidad de enfermedades
  Operacionalización: Valores calculados a partir de la escala
  Conjunto de valores: Todos los números enteros entre 0 y 67.
  Tipo y escala: Cuantitativa discreta, escala de razón.

- Nombre: Lactato
  Definición conceptual: Cifra de lactato medida en sangre.
  Operacionalización: Se realiza el cálculo a partir de la cifra medida en emergencias.
  Conjunto de valores: Lactato $\geq$ 2 mmol/L = 1 / Lactato < 2 mmol/L = 0.
  Tipo y escala: Cualitativa nominal, dicotómica.

- Nombre: Ventilación Mecánica Invasiva

  Definición conceptual: Tecnología terapéutica de soporte vital, con el objetivo de brindarle asistencia a la función respiratoria

  Operacionalización: Se valorará en función de su exposición o no a la ventilación.
  Conjunto de valores: Expuesto a ventilación mecánica = 1 / no expuesto = 0.
  Tipo y escala: Cualitativa nominal, dicotómica

- Nombre: Estadía en Emergencia

  Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde la internación hospitalaria hasta el alta, fallecimiento, derivación a otro centro hospitalario, u a otro sector.

  Operacionalización: Se realiza a partir de la fecha de ingreso

  Conjunto de valores: Todos los números reales positivos

  Tipo y escala: Cuantitativa continua, escala de razón.

RECURSOS NECESARIOS

Para la elaboración del presupuesto de la investigación se deberán tener en cuenta varios aspectos como son recursos materiales y humanos. En cuanto a los recursos humanos los investigadores principales serán los estudiantes Anzalone Juan Manuel, Barrios Joaquín, Borges Mateo, Cossaro Sofía, Dalmás Paula y de los Santos Stephanie y junto a ellos cierran el equipo investigador el Dr. José Gorrasi.

Respecto a los recursos materiales, al ser un estudio descriptivo sobre una base de datos no serán necesarios materiales de índole experimental. Los respectivos análisis serán realizados en computadoras brindadas por los investigadores.

Al ser un estudio realizado por estudiantes los únicos recursos necesarios son el tiempo de los participantes así como los gastos informáticos que esto supone.

CRONOGRAMA

			SEMANA																												
ENCUENTRO	INICIO	FINAL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Presentación, establecer las d del equipo, definición de objetivos	22/04/2020	4/05/2020																																
Corrección del plan de trabajo	05/05/2020	26/05/2020																																
Protocolo para CEI	27/05/2020	09/06/2020																																
Realización de protocolo de investigación	10/06/2020	16/06/2020																																
Corrección del protocolo de investigación	17/06/2020	30/06/2020																																
Preparación de los programas de computación y codificación de base de datos.	01/07/2020	07/07/2020																																
Análisis de los datos, revisión de historias clínicas	08/07/2020	14/07/2020																																
Corrección de la base de datos y detección de incoherencias internas.	15/07/2020	21/07/2020																																
Análisis de los datos	22/07/2020	04/08/2020																																
Preparación del informe	05/08/2020	11/08/2020																																
Evacuación de dudas generales	12/08/2020	18/08/2020																																
Corrección del informe	19/08/2020	01/09/2020																																
Finalización del informe	02/09/2020	01/11/2020																																
Realización del póster	02/11/2020	24/11/2020																																
Corrección final del póster	25/11/2020																																	

RESULTADOS:

La base de datos aportada por el Dpto. de Emergencias del Hospital de Clínicas, consta de una cohorte de 151 pacientes con diagnóstico de sepsis, en cumplimiento con los restantes criterios de inclusión, no se tomaron en cuenta 29 pacientes por tener datos inconclusos en sus registros.

Test de normalidad

Se usó el test de Shapiro-Francia para comprobar si existe una distribución normal de los niveles de lactato en las poblaciones de pacientes sometidos a VMI (n=72),

obteniendo un W´= 0.905; Z=3.659; valor-p= 0.000, y los pacientes que no necesitaron VMI (n=51), W´=0.812; Z=4.344; valor-p=0.000 (**Tabla 1**). Se procede a realizar los gráficos qq que se anexan a continuación(**Ver Figuras 5 y 6**).

VMI	***n***	***W'***	***Estadístico Z***	***Valor p***
	72	0,905	3,659	0
No VMI	***n***	***W'***	***Estadístico Z***	***Valor p***
	51	0,812	4,344	0

Tabla 1*. Resultados del Test de Normalidad Shaphiro – Francia.*

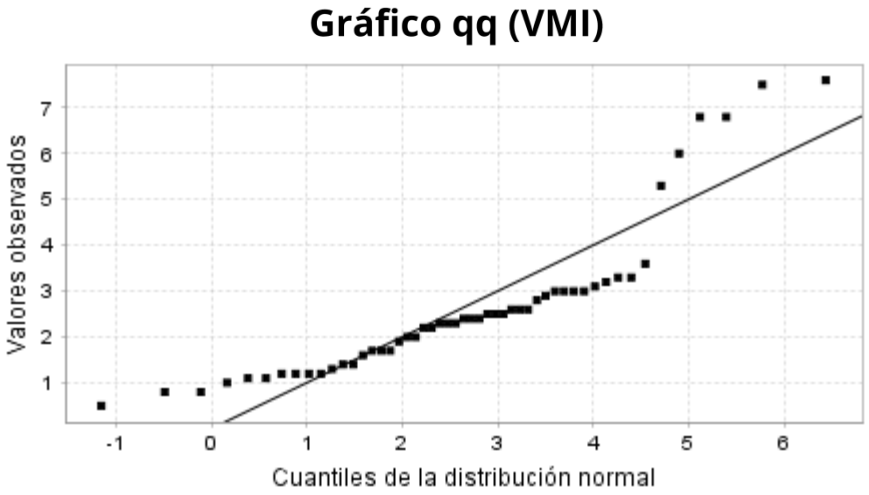

Figura 5*. Resultados del grafico qq del nivel de lactato arterial en pacientes con VMI.*

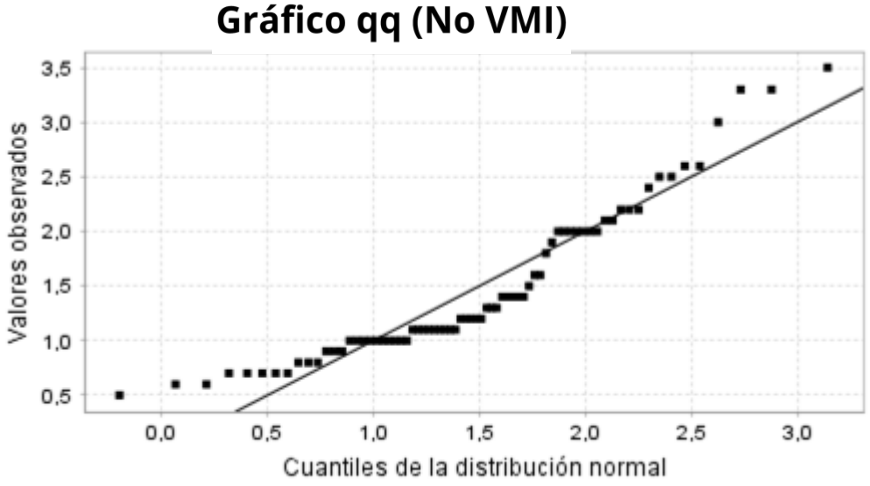

Figura 6*. Resultados del grafico qq del nivel de lactato arterial en pacientes sin VMI.*

Contraste de medianas

Dado que la población estudiada no cumple una distribución normal se realiza el test de suma de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney), del mismo se obtiene un valor Estadístico Wilcoxon=3.49; U de Mann-Whitney=836; Z=-5.002; valor-p=0.000. (**Ver Tablas 2 y 3**)

Grupo	***Observaciones***	***Suma de rangos***	***Suma esperada***
VMI	72	3.491,000	4.464,000
No-VMI	51	4.135,000	3.162,000
Total	123	7.626,000	7.626,000

Tabla 2. *Suma de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney).*

Estadístico Wilcoxon	***U de Mann-Whitney***	***Estadístico Z***	***Valor p***
3.491,000	863,000	-5,002	0,000

Tabla 3. *Resultados del Test de Wilcoxon (Mann-Whitney).*

Regresión logística

Se planteó un modelo de regresión logística múltiple, se analizaron las variables por medio del programa estadístico Epidat versión 4.2 de acceso libre y gratuito.

Para el análisis estadístico se codificaron las variables en estudio, los

Del total de la población resultaron 68 pacientes (p=0.56) con un lactato mayor o igual a 2 mmol/L y los 54 pacientes restantes (p=0.44) con un valor de lactato menor de este punto de corte. (**Ver Tabla 4**)

Variables cuantitativas	*Media*	*Desvío Estándar (DE)*
Edad	57,4	19,63
Estadía en emergencia	2,5	2,5
APACHE II	15,75	8,81
Variables cualitativas	*Frecuencia absoluta*	*Frecuencia relativa (%)*
VMI 1	50	41
Sexo 1	52	43

Tabla 4. *Categorización de las variables.*
Cuantitativas expresadas en media ±DE.
Cualitativas expresadas en frecuencia absoluta y frecuencia relativa porcentual.

La población presenta una media de edad de 57.40 años (DE ± 19.63 años), un promedio de estadía en emergencia de 2.5 días (DE ± 2.5 días) y un promedio de puntuación en la escala APACHE II de 15.75 (DE ± 8.81 puntos). Del total de pacientes 52 corresponden al sexo femenino (p=0.43), y 70 al sexo masculino (p=0.57), a su vez 50 pacientes requirieron uso de VMI (p=0.41), y el restante 72 no la necesitaron (p=0.59).

Se obtienen los siguientes resultados: "Edad" OR 1.011 (IC 95% 0.987 a 10.35), valor p= 0.377 (EE± 0.012); "APACHE II" OR 1.092 (IC 95% 1.026 a 1.162), valor p= 0.006 (EE ±0.032); "Estadía en emergencia" OR 0.851 (IC 95% 0.716 a 1.012), valor p= 0.067; EE ± 0.088); "Sexo" OR 0.642 (IC 95% 0.275 a 1.499), valor p= 0.306 (EE ± 0.432); "VMI1" OR 2.998 (IC 95% 1.183 a 7.592), valor p= 0.021 (EE± 0.474). (**VerTabla 5**).

Variable	*Coeficiente*	*Valor p*	*EE*	*OR*	*IC 95%*
Constante	-2.090	0.004	0.730		
APACHE II	0.088	0.006	0.032	1.092	1.026-1.162
SEXO	-0.443	0.306	0.432	0.642	0.275- 1.499
Estadía en emergencia	-0.161	0.067	0.088	0.851	0.716- 1.012
Edad	0.011	0.377	0.012	1.011	0.987 - 10.35
VMI 1	1.098	0.021	0.474	2.998	1.183- 7.592

Tabla 5. *Primer Regresión Logística con las variables APACHE II, Sexo, Estadía en emergencia, Edad y VMI 1.*

Del análisis multivariado surge que las variables "Edad", "Estadía en emergencia" y "Sexo" no son significativas (considerando un valor p > 0.05 para un IC 95%) por lo que se excluyen y se procede a realizar una segunda regresiónlogística con las variables significativas ("APACHE

II" y "VMI 1"). Esto traduce que su exclusión permite reafirmar la existencia de relación con la variable dependiente, aportando los siguientes resultados "APACHE II" OR 1.087 (IC 95% 1.029 a 1.149), valor p= 0.003 (EE± 0.028), "VMI 1" OR 2.394 (IC 95% 1.005 a 5.706), valor p= 0.049 (EE± 0.443), de esto se reafirma la significancia estadística de los valores obtenidos. (**Ver Tabla 6 y Figura 7**)

Variable	*Coeficiente*	*Valor p*	*EE*	*OR*	*IC 95%*
Constante	-1.950	0.000	0.458		
APACHE II	0.084	0.003	0.028	1.087	1.029-1.149
VMI 1	0.873	0.049	0.443	2.394	1.005-5.706

Tabla 6. *Segunda Regresión Logística con las variables APACHE II y VMI 1.*

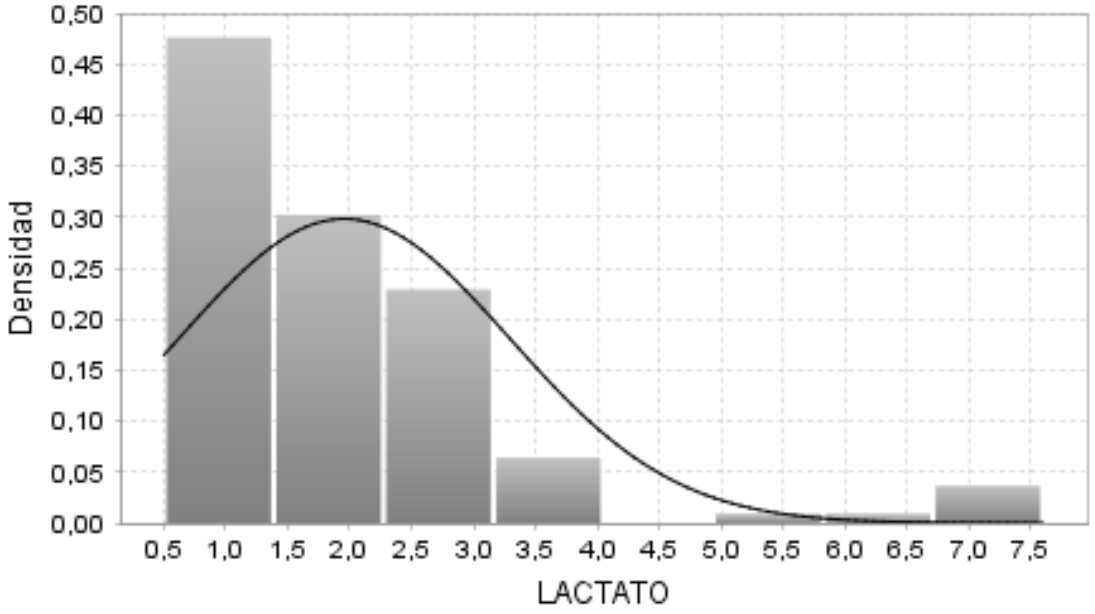

Figura 7.*Histograma de frecuencias de lactato arterial.*

DISCUSIÓN:

El resultado obtenido del test Shapiro-Francia fue significativo para el valor W, concluyendo así que la distribución de las poblaciones en relación a los niveles de lactato en sangre arterial no cumplen una distribución normal.
Se optó entonces por utilizar métodos no paramétricos para comprobar las diferencias significativas entre los niveles de lactato de las poblaciones de pacientes sometidos a VMI y los pacientes que no la requirieron. Para esto se utilizó el test de Mann-Whitney, el cual valora la diferencia significativa de las medianas de ambos grupos estudiados.
El resultado concluyó que existe una diferencia significativa entre las medianas de las poblaciones, con una mediana mayor de los niveles de lactatemia en el grupo de los pacientes con VMI, por lo tanto se podría asegurar que las dos muestras no pertenecen a la misma población esto permite inferir que las medias entre la población con VMI y sin VMI difieren.

Con el fin de establecer las variables influyentes se realiza un análisis multivariado, para determinar el valor pronóstico de la lactatemia, tomando un valor umbral de lactato mayor o igual a 2 mmol/L, coincidiendo con el reporte bibliográfico en pacientes sépticos sometidos a ventilación mecánica invasiva.

En base a los resultados de la primer Regresión Logística se decidió excluir aquellas variables que no mostraban una influencia significativa sobre los niveles de lactato en los pacientes, siendo que el valor p de las variables “Edad”, “Sexo” y “Estadía en emergencia” era mayor al valor alfa utilizado. Esto traduce que el aumento de lactato no se ve influenciado por el sexo, la estadía hospitalaria ni la edad del paciente.

Aunque la variable edad por sí sola no tiene un nivel de significancia relevante, cobra significancia en la escala APACHE II. (18)

Con el fin de eliminar variables confusoras, se decidió realizar una segunda regresión logística con las variables “VMI 1” y “APACHE II”, obteniéndose que ambas variables son estadísticamente significativas como predictores del nivel de lactato sérico, reafirmando la hipótesis planteada.

Si bien la variable de interés en el estudio VMI mostró disminución en su contribución a explicar el modelo, sigue siendo significativa como factor determinante de los niveles de lactato en pacientes con diagnóstico de sepsis.

Los resultados reafirman la bibliografía consultada, al establecer un aumento de lactato en los pacientes más graves y con mayores disfunciones orgánicas.

LIMITACIONES:

-Estudio retrospectivo.
-No se cuenta con el método, técnica, ni instrumentos de recolección de los datos.
-Se desconoce la estadía hospitalaria completa de los pacientes y el destino final dentro del centro hospitalario.
-Se desconoce el tiempo ni características de la VMI empleada.
-Se cuenta con un único registro de lactatemia arterial.
-Registro de pacientes con diagnóstico de sepsis que debieron ser despreciados por no tener dosificación de lactato arterial.
-No hay conflicto de intereses.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS:

En cuanto a la hipótesis planteada se comprueba que el nivel de lactato arterial en pacientes ventilados es diferente en comparación con los pacientes que no recibieron VMI.
En base a los resultados obtenidos se indica que existe un aumento de 8,7% de probabilidad de que el paciente presente valores de lactatemia $\geq$ 2 mmol/L por cada punto que sume la escala APACHE II (valores de 0 a 67) y se vio que el requerimiento de VMI implica un aumento del 139,4 % de probabilidad de tener un lactato mayor a 2 mmol/L con respecto a quienes no requirieron de este soporte vital.

AGRADECIMIENTOS:

Dpto. de Metodología científica II.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 2003 The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1546–1554. (doi:10.1056/NEJMoa022139)

2. Liang SY. 2016 Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **34**, 501–522. (doi:10.1016/j.emc.2016.04.005)

3. Perkins J, Winters ME. 2017 Severe sepsis care in the emergency department. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **35**, i. (doi:10.1016/s0733-8627(16)30099-2)

4. Singer M *et al.* 2016 The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama* **315**, 801–810. (doi:10.1001/jama.2016.0287.The)

5. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. 2016 Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest* **150**, 1109–1117. (doi:10.1016/j.chest.2016.07.019)

6. Okorie ON, Dellinger P. 2011 Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Crit. Care Clin.* **27**, 299–326. (doi:10.1016/j.ccc.2010.12.013)

7. Geroulanos S, Douka ET. 2006 Historical perspective of the word 'sepsis' [1]. *Intensive Care Med.* **32**, 2077. (doi:10.1007/s00134-006-0392-2)

8. Verdonk F, Blet A, Mebazaa A. 2017 The new sepsis definition: Limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **30**, 200–204. (doi:10.1097/ACO.0000000000000446)

9. Hayden WR. 1993 Sepsis and Organ Failure Definitions and Guidelines.

10. Levy MM *et al.* 2003 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* **31**, 1250–1256. (doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B)

11. Dellinger RP *et al.* 2008 *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. (doi:10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41)

12. Dellinger RP *et al.* 2013 Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* **41**, 580–637. (doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af)

13. Engel C *et al.* 2007 Epidemiology of sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* **33**, 606–618. (doi:10.1007/s00134-006-0517-7)

14. SepNet Critical Care Trials Group. 2016 Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* **42**, 1980–1989. (doi:10.1007/s00134-016-4504-3)

15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996 The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* **22**, 707–10.

16. Arenal S. 2012 Síndrome De Disfunción Multiorgánica: Análisis De Morbilidad O Mortalidad: Evaluación Funcional a Largo Plazo.

17. Bota DP, Melot C, Ferreira FL, Ba VN, Vincent JL. 2002 The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med.* **28**, 1619–1624. (doi:10.1007/s00134-002-1491-3)

18. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985 Apache II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **13**, 818–829. (doi:10.1097/00003465-198603000- 00013)

19. Jain S. 2018 Sepsis: An Update on Current Practices in Diagnosis and Management. *Am. J.Med. Sci.* **356**, 277–286. (doi:10.1016/j.amjms.2018.06.012)

20. Julián-Jiménez A *et al.* 2019 Puntos clave y controversias sobre la sepsis en

los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. *Emergencias* **31**, 17–18.

21. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. 2017 Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **10**, 204–212. (doi:10.1016/j.jgar.2017.06.013)

22. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. 2017 Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg. Clin. North Am.* **97**, 1339–1379. (doi:10.1016/j.suc.2017.07.003)

23. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. 2014 Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: A comparative meta-Analysis. *Crit. Care Med.* **42**, 625–631. (doi:10.1097/CCM.0000000000000026)

24. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. 2004 EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* **30**, 580–588. (doi:10.1007/s00134-003-2121-4)

25. Yébenes JC *et al.* 2017 Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann. Intensive Care* **7**, 1–10. (doi:10.1186/s13613-017- 0241-1)

26. Schultz MJ *et al.* 2017 Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource- poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med.* **43**, 612–624. (doi:10.1007/s00134-017-4750-z)

27. Bertullo M *et al.* 2016 Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. *Rev. Médica del Uruguay* **32**, 178–189.

28. Ribas J. 2010 Lactato : De Indeseable a Valioso Metabolito Lactate : From Undesirable To Valuable Metabolite. *Arvhivos Med. del Deport.* **27**, 211–230.

29. Lehninger AL. In press. Chapter 13: Principles of Bioenergetics; Chapter 14: Glycolysis, Gluconeogenesis and the Pentose Phosphate Pathway. In

Lehninger Principles of Biochemistry (eds DL Nelson, MM Cox), W.H. Freeman.

30. Vincent JL, e Silva AQ, Couto L, Taccone FS. 2016 The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Crit. Care* **20**, 1–14. (doi:10.1186/S13054-016- 1403-5)

31. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah C V., Bellamy SL, Christie JD. 2009 Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit. Care Med.* **37**, 1670–1677. (doi:10.1097/CCM.0b013e31819fcf68)

32. Suetrong B, Walley KR. 2016 Lactic acidosis in sepsis: It's Not All anaerobic: Implications for diagnosis and management. *Chest* **149**, 252–261. (doi:10.1378/chest.15-1703)

33. Huckabee WE. 1961 Clinical Studies: Abnormal Resting Blood Lactate.

34. Soler Morejón C. 2000 Acidosis láctica. *Rev. Cubana Med.* **39**, 115–119.

35. Miller AG, MacIntyre NR. 2017 Initial Ventilator Settings in the Emergency Department. *Ann. Emerg. Med.* **69**, 266–267. (doi:10.1016/j.annemergmed.2016.09.043)

36. Gutiérrez F. 2011 Artículo de revisión Ventilación mecánica Mechanical Ventilation. *Acta Med Per* **28**, 2011. (doi:10.17843/rpmesp.2016.332.2169)

37. Rodriguez-Roisin R, Torres Martí A, Ferrer Monreal M. In press. Capitulo 73: Enfermo Respiratorio Crítico. In *Farreras-Rozman*, Elsevier Inc.Chung TN, Yoon I, You JS, Lee JY, Park I, Chung SP, Kim SH. 2012 Mechanical ventilationin the emergency department for 24 hours or longer is associated with delayed weaning. *J. Crit. Care* **27**, 740.e9-740.e15. (doi:10.1016/j.jcrc.2012.02.001)

38. Weingart SD. 2016 Managing Initial Mechanical Ventilation in the Emergency Department.*Ann. Emerg. Med.* **68**, 614–617. (doi:10.1016/j.annemergmed.2016.04.059)

39. Fuller BM, Mohr NM, Dettmer M, Kennedy S, Cullison K, Bavolek R, Rathert N, McCammonC. 2013 Mechanical ventilation and acute lung injury in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: An observational study. *Acad. Emerg. Med.* **20**, 659–669. (doi:10.1111/acem.12167)

40. Zhou H, Lan T, Guo S. 2020 Prognostic Prediction Value of qSOFA, SOFA, and Admission Lactate in Septic Patients with Community-Acquired Pneumonia in Emergency Department. *Emerg. Med. Int.* **2020**, 1–11. (doi:10.1155/2020/7979353)

41. Mikkelsen ME *et al.* 2013 The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock* **40**, 375–381. (doi:10.1097/SHK.0b013e3182a64682)

42. Alejandro BC, Ronald PM, Glenn HP. 2011 Manejo del paciente en shock séptico. *Rev. Médica Clínica Las Condes* **22**, 293–301. (doi:10.1016/s0716-8640(11)70429-1)

43. Ibañez R. 2015 Relación entre niveles aumentados de lactato sérico y progresión de insuficiencia respiratoria a ventilación mecánica en adultos. , 23–30.

ANEXO

Figura 1. Escala SOFA.

Escala SOFA	***1***	***2***	***3***	***4***
Respiratorio				
PaO2/ FiO2 mmHg	<400	<300	<200	<100
Coagulación				
Plaquetas x 103/mm3	< 150	<100	<50	<20
Hepático				
Bilirrubina, mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
(µmol/l)	20-32			
Cardiovascular				
Hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina ug.kg.min (cualquier dosis)	Dopamina > 5 o epinefrina ≤0.1 o norepinefrina ≤ 0.1 ug.kg.min	Dopamina >15 o epinefrina >0.1 o norepinefrina > 0.1 ug.kg.min
Sistema nervioso central				
Escala de coma Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Renal				
Creatinina, ,mg/dL	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	mayor 5.0
(µmol/l) o producción de orina	110-170	171-299	300-440 o < 500ml/dia	mayor 400 o < 200 ml/dia

Figura 2. Escala MODS.

Sistema de órganos	***0***	***1***	***2***	***3***	***4***
Respiratorio: PO2/FIO2 (mmHg)	> 300	226-300	151-225	76-150	≤75
Renal: creatinina sérica (mg/dL)	≤ 1.1	1.2-2.2	2.3-3.9	4-5.6	≤ 5.7
Hepático: bilirrubina sérica (mg/dL)	≤1.2	1.3-3.5	3.6-7	7-14	> 14
Cardiovascular: PAR	≤10	10.1-15	15.1-20	20.1-30	> 30
Hematológico: recuento plaquetario (x 10/mm3)	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
Neurológico: Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

Figura 3. Escala APACHE II.

Puntuación APACHE II

APS	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Tº rectal (ºC)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	**36-38,4**	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		**70-109**		50-69		< 50
Frec. cardiaca	> 179	140-179	110-129		**70-109**		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	**12-24**	10-11	6-9		< 6
Oxigenación *Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)*	> 499	350-499	200-349		**< 200**				
Si FiO2 ≤ 0.5 (PaO2)					**> 70**	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	**7,33-7,49**		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	**130-149**		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6-6,9		5,5-5,9	**3,5-5,4**	3.3,4	2,5-2,9		< 2,5
*Creatinina * (mg (dl)*	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		**0,6-1,4**		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	**30-45,9**		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	**3-14,9**		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									

Total APS	
15 - GCS	

EDAD	*Puntuación*
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

ENFERMEDAD CRÓNICA	
Postoperatorio programado	2
Postoperatorio urgente o médico	5

Puntos APS (A)	**Puntos GCS (B)**	**Puntos Edad (C)**	**Puntos enfermedad previa (D)**

Total Puntos APACHE II (A + B + C + D)	

Enfermedad crónica:

Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático

Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)

Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar

Renal: diálisis crónica

Inmunocomprometido: Tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos

Figura 4. Carta de autorización del Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 24 de Junio de 2020

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 24 de Junio de 2020

En relación al proyecto presentado por el Departamento de Emergencia

"Efecto de la ventilación mecánica invasiva sobre lactatemia en pacientes con sepsis que consultaron en el Depto de Emergencia del Hospital de Clínicas en el período 2017-2020"

Investigadores Responsables: Dr. José Gorrassi; Bres. Juan Manuel Anzalone, Joaquín Barrio, Mateo Borges, Sofía Cassaro, Paula Dalmás, Stephanie de los Santos

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 24 de Junio de 2020 hasta la fecha de finalización del mismo.

P/A

Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

Integrantes del Comité de Ética del Hospital de Clínicas

Prof. Dr. Raúl Ruggia	Coordinador – Ex Director de Neuropediatría
Dra. Gabriela Ballerio	Abogada- Asistente Académica de Dirección
Prof. Adj. Dra. Aurana Erman	Ex- Profesora Adjunta de Neurocirugía Especialista en Medicina Legal
Prof. Agda. Lic. Enf. Inés Umpiérrez	Integrante Licenciada en Enfermería
Prof. Adj. Dra. Leticia Cuñetti	Ex- Profesora Adjunta de Farmacología y Terapéutica Especialista en Nefrología y Farmacología
Lic. Psic. Sandra Torres	Secretaria Administrativa
Lic. C. P Nadia Almeida	Secretaría Administrativa