



Original

## Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión

Jessica Londoño<sup>a</sup>, Alba Luz León<sup>a</sup>, Ferney Rodríguez<sup>a</sup>, Lena Barrera<sup>b</sup>, Gisela de la Rosa<sup>c</sup>, Rodolfo Dennis<sup>d</sup>, Carmelo Dueñas<sup>e,f</sup>, Marcela Granados<sup>g</sup>, Dario Londoño<sup>h</sup>, Francisco Molina<sup>i</sup>, Guillermo Ortiz<sup>j</sup> y Fabián Jaimes<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>c</sup>Departamento de Cuidado Intensivo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>d</sup>Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia

<sup>e</sup>Hospital Bocagrande, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

<sup>f</sup>Unidad de Cuidado Intensivo, Clínica Madre Bernarda, Cartagena, Colombia

<sup>g</sup>Departamento de Cuidado Crítico, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

<sup>h</sup>Departamento de Medicina Interna y Unidad de Cuidado Intensivo, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>i</sup>Departamento de Medicina Interna y Unidad de Cuidado Intensivo, Facultad de Medicina, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

<sup>j</sup>Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de febrero de 2012

Aceptado el 17 de mayo de 2012

On-line el 30 de julio de 2012

#### Palabras clave:

Sepsis  
Ácido láctico  
Pronóstico  
Urgencias  
Mortalidad

#### Keywords:

Sepsis  
Lactic acid  
Prognostic

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** La relación del lactato y la mortalidad en sepsis no ha sido explorada adecuadamente en el paciente normotenso. Nuestro objetivo fue determinar la utilidad del lactato como factor pronóstico de mortalidad a los 28 días en pacientes admitidos en el Servicio de Urgencias con diagnóstico clínico de sepsis y sin shock séptico.

**Pacientes y método:** Análisis secundario del estudio *La epidemiología de la sepsis en Colombia*, una cohorte prospectiva de pacientes en 10 hospitales generales de 4 ciudades de Colombia. Se incluyeron en este análisis los pacientes sin hipotensión, con disponibilidad de lactato y admitidos con infecciones adquiridas en la comunidad confirmadas con los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention*. Se realizó una regresión logística controlando para la edad, el sexo, las comorbilidades y la puntuación de gravedad.

**Resultados:** Se incluyeron 961 pacientes, con edad media (DE) de 57,2 (21,0) años, el 54,2% eran mujeres, la puntuación SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) promedio fue de 3,0 (2,3) y el APACHE (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) de 11,1 (6,4). Se observó un buen ajuste al modelo lineal entre el lactato y el riesgo de muerte, y al ajustar por los factores de confusión el lactato se asoció de manera significativa con la mortalidad (*odds ratio* 1,16, intervalo de confianza del 95% 1,02-1,33).

**Conclusión:** El valor de lactato se asocia de forma independiente y significativa con la mortalidad a los 28 días entre los pacientes con infección que se presentan en el Departamento de Urgencias sin hipotensión. Además, la mortalidad se incrementa de manera lineal con los valores de lactato sérico a partir de cualquier valor detectable.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Serum lactate in the emergency department as a prognostic factor in patients with sepsis without hypotension

#### ABSTRACT

**Background and objective:** The relationship between lactate and mortality in patients without hypotension has not been appropriately explored. Our aim was to determine the usefulness of serum lactate as a prognostic factor of 28-day mortality in patients admitted to the Emergency Department with clinical diagnosis of sepsis without septic shock.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fjaimesb@jhsph.edu](mailto:fjaimesb@jhsph.edu) (F. Jaimes).

**Patients and methods:** We performed a secondary analysis of the study *The epidemiology of sepsis in Colombia*, a prospective cohort of patients from 10 general hospitals in 4 Colombian cities. We analyzed patients without hypotension with serum lactate available and admitted with community-acquired infections, which were confirmed according to the *Centers for Disease Control and Prevention* CDC criteria. A logistical regression was performed adjusting for age, sex, comorbidities and severity scores.

**Results:** We included 961 patients aged  $57.2 \pm 21.0$  years, 54.2% were females, mean SOFA score was  $3.0 \pm 2.3$  and APACHE score was  $11.1 \pm 6.4$ . We observed a linear relationship between serum lactate and the odds of death, and after adjustment there was a significant and independent association between lactate and mortality (odds ratio 1,16, 95% confidence interval 1.02-1.33).

**Conclusion:** Serum lactate is independently and significantly associated with 28-day mortality among patients with infection who present to the Emergency Department without hypotension. Besides, mortality increases in a linear way with serum lactate from any detectable value.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Entre los biomarcadores que más interés han despertado en los pacientes con sepsis, el lactato ha sido considerado uno de los más importantes. Muchos estudios han demostrado que su producción es reflejo de procesos celulares y que su aumento es una consecuencia, entre otras causas, de la hipoperfusión de los tejidos<sup>1</sup>. Así, se espera que los pacientes que tengan hipotensión y/o disfunción cardíaca se presenten, además, con hiperlactatemia.

Sin embargo, en la sepsis hay otros mecanismos que se han implicado en la elevación de los valores séricos de lactato, como la disminución de su depuración o utilización, la estimulación de su producción por mediadores inflamatorios y el aumento de la glucólisis<sup>2,3</sup>. Sin importar cuál de estos mecanismos prima dentro de la elevación de sus valores, se ha observado en diversos estudios que el lactato sérico aumentado al ingreso de los pacientes por Urgencias se asocia con peor pronóstico. Trzeciak et al.<sup>4</sup> encontraron una relación directa entre los valores de lactato y la mortalidad temprana e intrahospitalaria en una población heterogénea de pacientes con sospecha de infección. Se han descrito resultados similares en pacientes con diversos tipos de infección atendidos en Urgencias<sup>5</sup>. Igualmente, un valor de lactato por encima de 2 mmol/l parece ser un factor pronóstico para mortalidad independiente del fracaso orgánico y la hipotensión en pacientes con sepsis grave<sup>6</sup>.

Más recientemente, la investigación se ha enfocado en la depuración del lactato como un marcador pronóstico e incluso como una meta en la reanimación del paciente con sepsis. Se ha demostrado menor mortalidad entre los pacientes que disminuyen los valores de lactato en las primeras horas de ingreso en el hospital<sup>7,8</sup>.

En su mayoría, los estudios que se han realizado con el lactato incluyen a todos los pacientes sépticos o con sospecha de infección que entran por Urgencias, y dichos estudios se han centrado en reproducir la elevación del lactato y su relación con la mortalidad sin diferenciar entre los pacientes con o sin *shock*. Existe, sin embargo, una subpoblación de pacientes sépticos en quienes no hay signos clínicos evidentes de *shock* o hipotensión sostenida, y en dicha población sería de mucha mayor utilidad la valoración de este biomarcador como factor pronóstico. Este tipo de pacientes han sido pobremente explorados en los estudios previos y no existe, además, una investigación de esta clase específicamente en población latinoamericana, en donde hemos encontrado algunas diferencias con respecto a otras latitudes<sup>9-11</sup>.

El objetivo del presente estudio es determinar la utilidad del lactato como factor pronóstico de mortalidad a los 28 días en pacientes admitidos en el Servicio de Urgencias con diagnóstico clínico de sepsis y sin criterios hemodinámicos de *shock* séptico.

## Pacientes y método

Se realizó un análisis secundario de los datos obtenidos del estudio *La epidemiología de la sepsis en Colombia*<sup>10,12</sup>, una cohorte

prospectiva de pacientes admitidos a Urgencias u hospitalizados, con diagnóstico de sepsis, entre septiembre de 2007 y febrero de 2008 en 10 hospitales generales y universitarios de 4 ciudades de Colombia, todos de tercer y cuarto nivel de atención (alta complejidad).

## Pacientes

Enfermeras entrenadas en la investigación (ver más adelante) se hicieron cargo de la búsqueda activa de participantes. Se incluyeron pacientes de Urgencias, Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y salas de hospitalización, abarcando tanto las infecciones adquiridas en la comunidad como las nosocomiales, pero para el presente análisis solo se consideraron las primeras. Las infecciones nosocomiales se definieron como aquellas que no estaban presentes en el momento de la admisión en el hospital y que se desarrollaban después de 48 h del ingreso.

Los pacientes elegibles para el estudio principal fueron mayores de 18 años con sospecha o confirmación de infección según la historia clínica, con cambios en la temperatura ( $\geq 38^\circ\text{C}$  o  $\leq 36^\circ\text{C}$ ) o con hipotensión sin causa clara (presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg o disminución  $> 40$  mmHg de los valores previos, aunque para el presente análisis solo se tuvieron en cuenta los pacientes normotensos). Además, como criterio de inclusión definitivo los pacientes debían tener una infección que cumpliera con los criterios estandarizados de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>13</sup>.

Los criterios de exclusión fueron: negativa del paciente a participar, tamización luego de 24 h de la sospecha de infección, hospitalización previa en otra institución durante más de 48 h inmediatamente antes de la hospitalización actual, falta de disponibilidad para el seguimiento a los 28 días, alta hospitalaria en las primeras 24 h del ingreso, cambio de diagnóstico a uno no infeccioso durante la hospitalización y participación previa en la misma investigación. Los Comités de Ética institucionales aprobaron el estudio de manera independiente en cada centro.

## Recolección de datos, evaluación y control de calidad

Según el número de camas de cada hospital se asignaban una o 2 enfermeras entrenadas en el estudio para cada institución. El entrenamiento de las enfermeras se hizo por medio de 2 talleres de 2 días cada uno, realizados dentro de los 3 meses de la prueba piloto y antes de iniciar el reclutamiento formal. En cada hospital había también un coinvestigador clínico a cargo de revisar el diagnóstico del paciente, la exactitud de los datos y su consistencia. Además, los formularios de recolección de datos fueron revisados semanalmente en el Centro Coordinador de Datos del estudio (Universidad de Antioquia). Cualquier inconsistencia, inexactitud o ausencia de datos implicaba retornar el formulario al coinvestigador correspondiente para la corrección del mismo en un plazo de una semana. La gravedad de la enfermedad se valoró usando la

puntuación APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II*)<sup>14</sup> y la frecuencia y magnitud de la disfunción de órganos se midió con la puntuación SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)<sup>15</sup>; ambas puntuaciones se determinaron durante las primeras 24 h de inclusión del paciente. Se registraron las características demográficas, el diagnóstico de admisión y las comorbilidades, el estado clínico de sepsis, sepsis grave o *shock* séptico, los informes microbiológicos de los primeros 7 días de la inclusión en el estudio, la admisión en la UCI y el estado vital. Para los pacientes dados de alta antes del día 28, el estado vital fue confirmado por medio de llamada telefónica o controles por consulta externa.

### Desenlace

En el estudio original, los desenlaces fueron la mortalidad a los 28 días, la estancia hospitalaria, la admisión en UCI, la frecuencia de sepsis y el desarrollo de sepsis grave y *shock* séptico. En el presente análisis el único desenlace es mortalidad a los 28 días en pacientes sin *shock* séptico. El desenlace fue evaluado en todos los pacientes del estudio de la misma forma, independientemente del valor de lactato obtenido, de acuerdo con los registros de la historia clínica durante la hospitalización y, en caso de haber sido dado de alta, con llamada telefónica a su vivienda. El *shock* séptico se definió como hipotensión (definida previamente) que es persistente a pesar de una adecuada reposición de volumen, o la necesidad de un medicamento vasoactivo en infusión continua por más de 6 h, independiente de los valores encontrados en la medición inicial de la presión arterial.

### Lactato sérico

Este paraclínico fue solicitado por los médicos tratantes a cargo de los pacientes, quienes eran independientes del grupo de investigación. Se tomaron para el análisis los resultados del lactato en el primer día de admisión en el estudio, una vez el paciente cumplía los criterios de inclusión. Los análisis se realizaron en muestras de plasma obtenidas de sangre arterial o venosa y procesada inmediatamente después de su obtención. La prueba utilizada fue Lactic Acid assay ARCHITECT cSystems® and AEROSET System® (Reference 9D89-20, Abbott Laboratories, Illinois, EE.UU.). El límite de detección de la misma es de 0,05 mg/dly su imprecisión es  $\leq 6,3\%$  del coeficiente de variación. Los resultados fueron convertidos de mg/dl a mmol/l siguiendo la siguiente ecuación, de acuerdo con las instrucciones del fabricante:

$$\text{mmol/l} = \text{mg/dl} \times k (\text{donde } k = 0,111)$$

### Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas se presentan como medianas e intervalos intercuartílicos, medias y desviaciones estándar o proporciones, de acuerdo con el tipo de variable y su distribución. Las comparaciones entre grupos se realizaron por medio de la prueba *t* de Student y *j* al cuadrado, según el caso. Los valores del lactato obtenidos de los pacientes se analizaron tanto como variable continua como dicotómica, clasificando los datos según diversos puntos de corte de acuerdo con la literatura médica ( $< 0 \geq 2$  mmol/l;  $< 0 \geq 3$  mmol/l, y  $< 0 \geq 4$  mmol/l)<sup>4,16,17</sup>. La relación lineal entre el lactato y la mortalidad se exploró por medio de un modelo no paramétrico de regresión local ponderada<sup>18</sup>.

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple para determinar si existía asociación entre los valores de lactato iniciales y la mortalidad a los 28 días, controlando por variables como edad,

sexo, valor total del SOFA y del APACHE, y comorbilidades, las cuales fueron analizadas en 2 grupos: Comorbilidades I, que afectan de alguna forma el sistema inmunológico (infección por el VIH/sida, drogadicción, cirrosis, cáncer, uso de esteroides o trasplante) y Comorbilidades II, con compromiso general del estado de salud (trauma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, diabetes). Se descartó la multicolinealidad por medio del factor de inflación de la variancia  $< 10$  para todas las variables<sup>19</sup>, y la modificación del efecto entre lactato y los potenciales confusores por medio de pruebas de razón de verosimilitud  $< 0,1$  en todos los casos<sup>20</sup>. La exactitud del modelo logístico completo se evaluó en términos de su discriminación por medio del área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC) y en términos de su calibración por medio de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Como análisis de sensibilidad, además de las diferentes escalas de medición empleadas para el lactato, también se verificaron y corroboraron los resultados finales empleando otras definiciones de *shock* (presión arterial media menor de 65 mmHg o componente cardiovascular del SOFA  $\geq 1$  o  $\geq 2$ ) y realizando imputación múltiple para los valores ausentes de lactato en el total de pacientes admitidos por Urgencias. Todas las pruebas se realizaron con el *software* estadístico Stata® SE (versión 11, College Station, Texas, EE.UU.).

### Resultados

De 2.681 pacientes de la cohorte estudiada, 1.846 (68,8%) tenían infecciones adquiridas en la comunidad, de los cuales 1.662 (90%) fueron admitidos sin evidencia clínica de *shock* séptico. De estos últimos, 961 pacientes (58%) tenían además una medición inicial de lactato en Urgencias y representan la población de estudio de la presente investigación (fig. 1). La edad media (DE) de esta población fue de 57,2 (21,0) años, el 54,2% de los pacientes eran de sexo femenino, el puntaje SOFA promedio fue de 3,0<sup>2,3</sup> y el de APACHE de 11,1<sup>4,6</sup>. Los principales diagnósticos de ingreso fueron: infección de las vías urinarias (28%), neumonía (23%), infección de tejidos blandos (22%), infección intraabdominal (9%), otras infecciones (8%), sepsis clínica (7%) y bacteriemia (3%).

En la tabla 1 se observan algunas diferencias entre los grupos de pacientes con y sin orden de lactato en el Servicio de Urgencias, aunque la proporción de mortalidad a los 28 días es menor en aquellos con valores de lactato disponibles (12 frente a 16%,  $p = 0,023$ ). Los valores de lactato fueron significativamente diferentes entre el grupo de sobrevivientes comparados con los no sobrevivientes (1,76 mmol/l, con un intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,68-1,84 frente a 2,66 mmol/l, con un IC 95% 2,24-3,07,  $p = 0,0001$ ). La asociación entre los valores de lactato y el logaritmo del riesgo de muerte a los 28 días, explorada por medio de una gráfica de regresión local ponderada (fig. 2), mostró linealidad entre estas 2 variables. En el análisis univariado tanto el lactato como variable continua (*odds ratio* [OR] 1,39, IC 95% 1,23-1,56) como con todos los puntos de corte mostró una asociación significativa con mayor riesgo de muerte (OR 4,08, IC 95% 2,35-7,08; OR 2,55, IC 95% 1,64-3,96, y OR 2,3, IC 95% 1,55-3,42, para los valores  $\geq 4$  mmol/l,  $\geq 3$  mmol/l y  $\geq 2$  mmol/l, respectivamente). Al ajustar los resultados por los factores de confusión mencionados previamente, se confirmó que el lactato como variable continua incrementó el riesgo de muerte en un 16% por cada aumento de 1 mmol/l en sus valores iniciales (OR ajustada de 1,16, IC 95% 1,02-1,33) (tabla 2). El área bajo la curva ROC del modelo logístico completo fue de 0,811 con sensibilidad de 14,7% y especificidad de 98,3%; y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow con 947 grados de libertad tuvo un resultado de 905,88 ( $p = 0,827$ ). Estos resultados se mantuvieron con mínimas variaciones en todos los análisis de sensibilidad realizados.

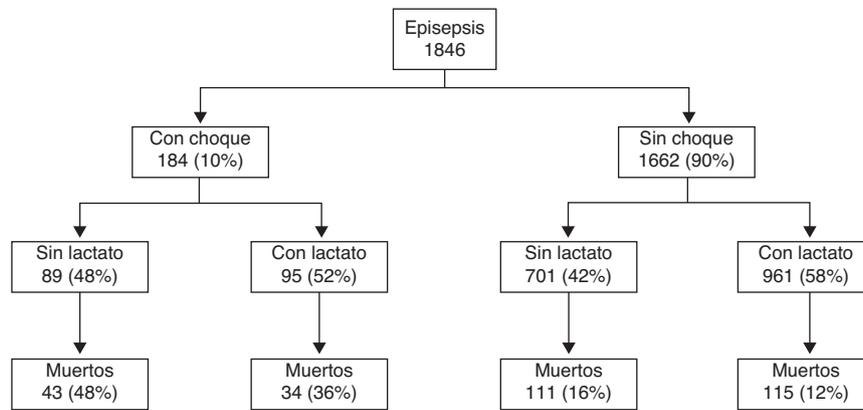


Figura 1. Clasificación de los pacientes con infecciones de la comunidad según la presencia de shock y la disponibilidad del lactato.

**Discusión**

Los datos del presente estudio indican que en los pacientes que ingresan por Urgencias con infección y sin hipotensión, el valor de lactato se asocia de forma independiente y significativa con la mortalidad a los 28 días. Además, existe una relación lineal entre los valores de este biomarcador y la mortalidad, lo cual sugiere que incluso valores que han sido considerados como «normales» pueden relacionarse desfavorablemente con el desenlace.

La hipoperfusión tisular en la sepsis es un proceso complejo y dependiente de múltiples variables, no solo de la presión arterial, y que contribuye en gran parte a la disfunción de órganos<sup>21</sup>. Detectar este proceso fisiopatológico de forma temprana en aquellos pacientes que están normotensos tiene una validez clínica extremadamente importante, puesto que permitiría un tratamiento intensivo y temprano que debería mejorar significativamente el pronóstico en dicha población. Recientemente se ha descrito que los pacientes con hiperlactatemia y sin hipotensión (shock «críptico») tienen iguales desenlaces que los pacientes con shock, incluso igual mortalidad, aun bajo estrategias similares de reanimación dirigida hacia metas en sepsis grave<sup>22</sup>. Los resultados

del presente estudio confirman que aun en ausencia de hipotensión y sin criterios selectivos que definan sepsis grave, existe una asociación importante entre el lactato y el riesgo de muerte en los pacientes con sospecha de sepsis en Urgencias, con un incremento del 16% en dicho riesgo por cada mmol/l de lactato detectado en sangre.

Se han hecho múltiples esfuerzos por identificar tempranamente a los pacientes con sepsis u otras condiciones relacionadas como la bacteremia, puesto que se reconoce que la identificación temprana mejora el pronóstico de los pacientes<sup>23,24</sup>. Los estudios previos acerca de la utilidad de los valores de lactato se han enfocado principalmente en pacientes críticos, con diagnóstico de sepsis grave o shock y/o admitidos en UCI<sup>6,25-28</sup>. Recientemente, Howell et al.<sup>29</sup> realizaron una investigación en pacientes con sospecha de infección y disponibilidad del lactato. Encontraron asociación entre el lactato y la mortalidad, aun al estratificar el análisis por los valores de presión arterial, con mayor mortalidad en el grupo de hiperlactatemia sin hipotensión que en el grupo sin ninguna de las 2 variables. Sin embargo, hubo pocos desenlaces fatales en la cohorte (73 muertes entre 1.387 pacientes), por lo que no se incluyeron en el análisis multivariado todas las potenciales variables de confusión como las puntuaciones de gravedad, disfunción de órganos u otras comorbilidades diferentes del cáncer. Además, en este estudio se les brindaba a los pacientes un tratamiento protocolizado en la institución, lo cual limita la aplicabilidad de sus resultados. En nuestro estudio, los pacientes no recibieron ningún tratamiento predeterminado, por lo cual se pueden extrapolar sus resultados más fácilmente. Hasta la fecha, de acuerdo con nuestra revisión, en la población latinoamericana

**Tabla 1**

Datos clínicos de los pacientes de la cohorte de EPISEPSIS con infecciones adquiridas en la comunidad, clasificados según la disponibilidad de la prueba del lactato sérico

Variables	Pacientes sin shock (n = 1.662)	
	Con lactato (n = 961)	Sin lactato (n = 701)
Edad, años	57,2 ± 21,1	53,6 ± 20,1
Sexo femenino	521 (54,2)	357 (50,9)
Puntuación APACHE	11,1 ± 6,5	10,6 ± 6,7
Puntuación SOFA	3,1 ± 2,4	3,0 ± 2,6
VIH/sida	14 (1,5)	49 (7,0)
Drogadicción/alcoholismo	20 (2,1)	28 (4,0)
Trauma o cirugía en los últimos 30 días	108 (11,2)	158 (22,5)
EPOC	109 (11,3)	52 (7,4)
Insuficiencia cardíaca congestiva	55 (5,7)	71 (10,1)
Insuficiencia renal	96 (9,9)	70 (9,9)
Trasplante	24 (2,5)	9 (1,3)
Diabetes	183 (19,0)	86 (12,3)
Cirrosis	19 (2,0)	4 (0,6)
Cáncer	98 (10,2)	51 (7,3)
Esteroides	92 (9,6)	26 (3,7)
Ingreso en UCI, %	85 (8,9)	30 (4,3)
Estancia hospitalaria (días)	8 (4-14)	7 (4-12)

Los datos se presentan como media ± desviación estándar y número absoluto (porcentaje) de acuerdo con el tipo de variable, excepto para la estancia hospitalaria, que se presenta como mediana (intervalo intercuartílico).

APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: Unidad de Cuidados intensivos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

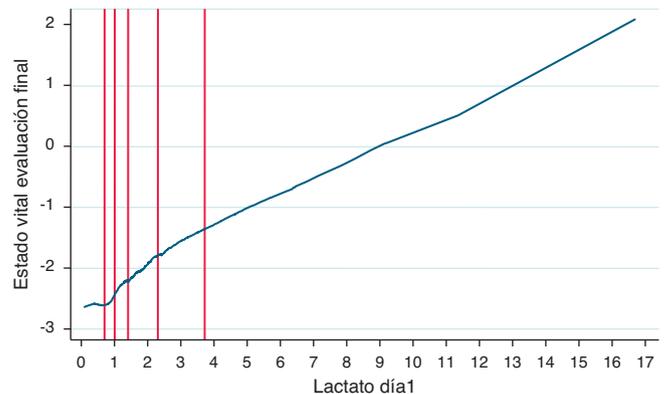


Figura 2. Relación entre los valores de lactato y el riesgo de muerte representado como el logaritmo de la odds de mortalidad. Las líneas rojas verticales aparecen, respectivamente, sobre los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90 de los valores de lactato en mmol/l.

**Tabla 2**

Análisis univariado y análisis multivariado del lactato como factor de riesgo independiente para mortalidad a los 28 días

Variable	Análisis univariado, OR (IC 95%)	Análisis multivariado, OR (IC 95%)
Sexo femenino	1,19 (0,80-1,76)	1,10 (0,71-1,72)
Edad (por cada año)	1,03 (1,02-1,04)	1,02 (1,001-1,03)
Comorbilidad I	1,55 (0,98-2,44)	1,31 (0,77-2,24)
Comorbilidad II	1,13 (0,76-1,67)	0,77 (0,49-1,22)
APACHE II (por cada punto)	1,16 (1,12-1,21)	1,06 (1,02-1,11)
SOFA (por cada punto)	1,44 (1,33-1,55)	1,32 (1,18-1,48)
Lactato (mmol/l)	1,39 (1,23-1,56)	1,16 (1,02-1,33)

Comorbilidad I: VIH/sida, drogadicción, cirrosis, cáncer, esteroides o trasplante. Comorbilidad II: trauma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, diabetes.

APACHE: *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

se han realizado pocos estudios en pacientes sépticos que exploren la relación entre el lactato y el pronóstico de muerte. Esto tiene importancia porque se ha sugerido que la epidemiología, el curso clínico y el pronóstico de la sepsis en nuestros países difieren en algunos aspectos de los conocidos para otras latitudes<sup>9,10,12</sup>. Un estudio de Uruguay con 108 pacientes y una mortalidad del 59% demostró que la depuración del lactato a las 6 h del ingreso en UCI se asocia con mejor pronóstico<sup>30</sup>. Recientemente, Hernandez et al.<sup>31</sup> compararon los resultados de los pacientes con hipotensión e hiperlactatemia frente a hipotensión sin hiperlactatemia, encontrando diferencias significativas entre ambos grupos, con menor gravedad y mortalidad en los pacientes hipotensos pero con lactato normal.

Se ha visto que la disminución del lactato en el tiempo se asocia con buen pronóstico y que su depuración se puede, incluso, incluir como una meta terapéutica en el tratamiento de estos pacientes<sup>7,8</sup>. Son necesarios estudios que demuestren la utilidad de esta medición específicamente en los pacientes normotensos, ya que estos estudios han sido realizados en poblaciones de pacientes críticamente enfermos en UCI o admitidos por Urgencias con sepsis grave y/o shock.

Al observar en nuestra población las características clínicas de los pacientes a quienes se había solicitado la prueba del lactato en comparación con los que no contaban con ella, no se encuentran diferencias importantes entre los criterios de gravedad o en otras comorbilidades. Más aún, la mortalidad fue menor en los pacientes con lactato disponible, lo que sugiere que la solicitud del mismo aparentemente no estuvo influenciada por la percepción del médico acerca de la gravedad del paciente. Lo anterior indica que un sesgo en la selección de la población es una explicación poco probable para los resultados, y aunque no se pueda descartar totalmente dicho sesgo, los resultados fueron corroborados en todos los análisis de sensibilidad que realizamos.

Entre las fortalezas de este estudio están el diseño prospectivo y la exactitud del diagnóstico de infección y sepsis, dado por el personal entrenado y los expertos locales que revisaban la pertinencia de cada uno de los casos incluidos en el análisis según el cumplimiento de los criterios de los CDC. Entre las limitaciones se encuentra el riesgo de clasificación inapropiada de los pacientes de acuerdo con sus valores de lactato, debido a potenciales diferencias técnicas y/o metodológicas en la realización de la prueba entre diferentes hospitales y aun en los mismos hospitales, a través del tiempo. Sin embargo, en caso de existir esta clasificación inapropiada, la misma es de tipo no diferencial, ya que la prueba utilizada para el análisis no está relacionada o asociada con el resultado final de cada paciente. Es decir, que la asociación del lactato con la mortalidad podría ser incluso de mayor magnitud que la evidenciada en este estudio.

Se puede concluir que el valor de lactato se asocia de forma independiente y significativa con la mortalidad a los 28 días entre los pacientes con infección que se presentan en el Departamento de Urgencias sin hipotensión. Además, la mortalidad se incrementa de manera casi lineal con los valores de lactato sérico, lo cual sugiere que incluso valores dentro del intervalo normal se pueden asociar con desenlaces adversos. Es necesario realizar un ensayo clínico con asignación al azar de la medición del lactato para evaluar el impacto de esta medida rutinaria sobre los desenlaces, específicamente en la población con infección y sin hipotensión admitida por Urgencias.

## Financiación

Este trabajo ha sido apoyado y financiado por el Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología (COLCIENCIAS), aprobación N.º1115-3431-9154, y por la Universidad de Antioquia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A los asistentes de investigación: Andrea Galindo, Claudia Prieto, Marcela Patiño, Paula Gaviria, Johana Peña, Luz Rodríguez, Marlyn Lemus, Libia Arévalo, Nubia Salazar, Marly Molina y Noralba Toro; y a las enfermeras, los residentes, los médicos y todo el equipo de los centros participantes.

## Bibliografía

- Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2235–40.
- Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:315–21.
- Zapata M, Jaimes F. Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis. *Iatreia*. 2010;23:278–85.
- Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*. 2007;33:970–7.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45:524–8.
- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37:1670–7.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1637–42.
- Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li CH, et al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care*. 2011;15:R229.
- Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;18:163–71.
- Molina FJ, Díaz CA, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. [Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPI-SEPSIS Colombia)]. *Med Intensiva*. 2011;35:75–83.
- Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis*. 2004;38:357–62.
- Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*. 2011;39:1675–82.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128–40.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. 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*. 1996;22:707–10.

16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
17. Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, Miller J, Kerzner R, Bhatiani A, et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA*. 1994;272:1678–85.
18. Loader C. *Local regression and likelihood*. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 1999.
19. Menard S. *Applied logistic regression analysis*. 2nd ed. Thousand Oaks: Sage Publications, Inc.; 2002.
20. Hamilton LC. *Statistics with Stata (Updated for Version 7)*. 1st ed. Belmont, CA: Duxbury Press; 2001.
21. Carre JE, Singer M. Cellular energetic metabolism in sepsis: the need for a systems approach. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1777:763–71.
22. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Kline JA, Jones AE. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation*. 2011;82:1289–93.
23. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. [Importance of clinical suspicion and confirmation of bacteremia in emergency units]. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:426–7.
24. Tudela P, Lacomá A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. [Prediction of bacteremia in patients with suspicion of infection in emergency room]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685–90.
25. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg*. 2003;185:485–91.
26. Bakker J, Gris 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;171:221–6.
27. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991;99:956–62.
28. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14:R25.
29. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2007;33:1892–9.
30. Cardinal Fernández PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H. [Prognostic value of lactate clearance in the first 6 hours of intensive medicine course]. *Med Intensiva*. 2009;33:166–70.
31. Hernandez G, Castro R, Romero C, de la Hoz C, Angulo D, Aranguiz I, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: is it really septic shock? *J Crit Care*. 2011;26:435–514.