



**LACTATO POSTOPERATORIO COMO PREDICTOR DE DESENLACES
CLÍNICOS EN EL PACIENTE CON RESECCIÓN DE TUMORES CEREBRALES**

Autor:

Jeimy Lorena Moreno Araque

Edgar Andrés Ordóñez Bastidas

Trabajo presentado como requisito para optar por el
Título de Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Bogotá - Colombia

2021

**LACTATO POSTOPERATORIO COMO PREDICTOR DE DESENLACES
CLÍNICOS EN**

EL PACIENTE CON RESECCIÓN DE TUMORES CEREBRALES

Autor

Jeimy Lorena Moreno Araque

Edgar Andrés Ordóñez Bastidas

Tutores

Guillermo Adolfo Madrid Díaz

Gerardo Ardila

Escuela de Postgrados Médico-Quirúrgicos

Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución Académica: Fundación Hospital Universitario Santa Fe de Bogotá.

Dependencia: Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

Título de la Investigación: Lactato Postoperatorio como Predictor de Desenlaces Clínicos en el Paciente con Resección de Tumores Cerebrales.

Tipo de investigación: Estudio Observacional de Cohorte Clínica PROSPECTIVO.

Investigador principal:

Dr. GUILLERMO MADRID DÍAZ. Anestesiólogo Intensivista – Miembro del Departamento de Anestesia, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Investigadores asociados:

Dra. CLAUDIA NIÑO DE MEJÍA. Neuroanestesiología- Grupo de Neuroanestesia, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Dr. DARWIN COHEN Neuroanestesiólogo- Grupo de Neuroanestesia, Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá.

Dra. JEIMY LORENA MORENO Residente Medicina Crítica y Cuidado Intensivo – Universidad del Rosario, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Dr. ANDRES ORDOÑEZ Residente Medicina Crítica y Cuidado Intensivo – Universidad del Rosario, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

DR JOSE DARIO MERCADO Anestesiólogo, Fellow de Neuroanestesia, hospital Universitario Fundación Santafé.

Dra. MARIA CONCHITA Anestesiólogo, Hospital Universitario Fundación Santafé.

Asesor Clínico o Temático: Guillermo Adolfo Madrid Díaz

Asesor Metodológico: Gerardo Ardila

1Tabla de Contenido

1. Introducción.....	9
1.1 Planteamiento del problema	9
1.2 Justificación	12
2. Marco Teórico	14
3. Pregunta de investigación.....	19
4. Objetivos	20
4.1 Objetivo general.....	20
4.2 Objetivos específicos.....	20
5. Formulación de hipótesis.....	21
6. Metodología	21
6.1 Tipo y diseño de estudio.....	21
6.2 Población y muestra.....	21
6.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	22
6.3.1 Criterios de inclusión:.....	22
6.3.2 Criterios de exclusión.....	22
6.4 Tamaño de muestra.....	23
6.5 Muestreo.....	24
6.6 Definición y operacionalización de variables.....	25
6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos....	28
6.8 Plan análisis de datos	29
6.9 Alcances y límites de la investigación.....	29
7. Resultados.....	12
8. Discusión.....	13
9. Aspectos éticos.....	
10. Administración	del
.....	proyecto
.....	425

8.1 Presupuesto.....	
.....	426
8.2 Cronograma.....	
.....	436
9. Referencias.....	
.....	457
10. Anexos	
.....	
..488 Anexo 1. Formato de recolección de datos.....	48

Resumen

Objetivo: Identificar el lactato como predictor de desenlaces clínicos en el cuidado post operatorio de pacientes con resección de tumores cerebrales

Diseño. Estudio observacional de cohorte clínica prospectivo. Se incluyeron 224 pacientes en postoperatorio de resección de tumores cerebrales ingresados en la UCI. La tasa global de mortalidad intrahospitalaria a 28 días fue del 1,3%. Los niveles de lactato en el grupo de pacientes que fallecieron fueron mayores 3,70 (IQR 3,75) vs 1,60 (IQR 1,30), la totalidad de pacientes que murieron a los 28 días, presentaron hiperlactatemia ($p = 0,044$). De la totalidad de pacientes el 35,7% tenían un nivel de lactato elevado, mientras que el 64,3% tenían un lactato sérico bajo o normal. Los pacientes con tumores de alto grado, y volúmenes tumorales altos, presentaron mayores niveles de lactato. No se encontraron diferencias entre el tiempo de estancia hospitalaria, ni en la estancia en la unidad de cuidados intensivos entre los pacientes con hiperlactatemia y lactato bajo o normal, así como tampoco hubo diferencias entre estos dos grupos relacionadas con la readmisión a UCI, la re-intubación y la re intervención.

Conclusión: Los pacientes que ingresan a la UCI en postoperatorio de resección de tumores cerebrales tienen baja mortalidad a 28 días, sin embargo el 100% de los pacientes fallecidos tenían hiperlactatemia. Los desenlaces clínicos evaluados en UCI no se correlacionan con la hiperlactatemia, a excepción del re sangrado. Consideramos que la medición temprana de lactato postoperatoria podría relacionarse con malos desenlaces, sin embargo se requiere de una muestra mayor.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

Los tumores cerebrales son una de las patologías más frecuentes del sistema nervioso central (SNC), con una incidencia mundial de 3,4 casos por 100.000 habitantes y una mortalidad de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes (1). Se caracterizan además por ser el tercer tipo de cáncer más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes en EEUU; de los cuales, un tercio aproximadamente son malignos (2, 3).

En Colombia, la incidencia de tumores del SNC es de 1273 casos por 100.000 habitantes/año (4), con picos en tres grupos etarios: 0-4 años, 15-24 años y 65-79 años (5). El tratamiento de estos tumores usualmente va acompañado

de procedimientos quirúrgicos; los cuales tendrán complicaciones un 3,4% de los pacientes con una morbilidad de hasta 9-14% dependiendo del tumor (6,7). Gran parte de las complicaciones que pueden ocurrir en estos pacientes suceden en el posoperatorio donde el paciente es atendido en la unidad de cuidados intensivos para su monitoreo. Uno de los marcadores a corto y largo plazo que existen para ver la estabilidad del paciente es el lactato, que es el producto final del metabolismo anaerobio y puede utilizarse en el contexto clínico como indicador de mala perfusión tisular e hipoxia (8, 13, 15, 16). La hiperlactatemia, definida como lactato sérico mayor o igual 2 mmol/L, ha demostrado ser un predictor de mortalidad independiente cuando esta es secundaria a condiciones que llevan a hipoperfusión y acidosis metabólica, como la anemia, la falla cardíaca, y la sepsis (Tipo A)(8, 12, 14). Sin embargo, se ha identificado otro tipo de hiperlactatemia (Tipo B) (17), que no necesariamente es secundaria a hipoperfusión tisular y no se asocia a aumento de morbilidad; por el contrario, es secundaria a procesos que aumentan su producción o alteran su metabolismo y eliminación, como lo son la enfermedad hepática, la enfermedad renal, errores congénitos del metabolismo, medicamentos, toxinas (14, 8, 18) o incluso cáncer (9).

En el caso del cáncer, la hiperlactatemia se da como resultado de mutaciones en diferentes oncogenes, responsables de la malignidad en varios tipos de neoplasias (19). Se genera una glicólisis aeróbica aumentada; la cual participa en la progresión tumoral, angiogénesis, invasión, supresión de la vigilancia inmunitaria y metástasis (9, 10, 20-23, 28). A este proceso se le conoce como fenómeno Warburg. Este fenómeno ha sido confirmado en diferentes estudios que demuestran un aumento del lactato sérico basal en pacientes con tumores de alto grado y riesgo de diseminación metastásica, pudiendo ser considerado como un biomarcador no invasivo para predecir la malignidad en tumores de cabeza y cuello que por supuesto también tienen peores desenlaces (8, 24, 25, 33).

Por otro lado, también se ha evaluado el rol de la lactatemia con la sobrevida en pacientes con tumores intracraneales tras ser sometidos a craneotomías. La evidencia reciente ha demostrado que la hiperlactatemia no es un buen predictor de mortalidad en estos pacientes, pero si se ha visto asociada a estancias hospitalarias más largas (26, 27, 32).

Pese a una consistencia en la literatura frente al aumento de lactato sérico en pacientes con tumores intracraneales, es importante tener en cuenta el comportamiento fisiológico del lactato, y entender que este puede ser producido por el cerebro tras su manipulación (11) y estados hipovolémicos e hipoxémicos que requieran soporte durante una cirugía o después de esta (14,

29-31), por lo que una vigilancia estricta y adecuado control del lactato en el posoperatorio, puede prender alarmas sobre complicaciones en la evolución médica de los pacientes.

El objetivo de este estudio fue evaluar e identificar si el lactato sérico permite anticiparse a desenlaces clínicos de pacientes sometidos a craneotomías de resección tumorales.

1.2 Justificación

El desarrollo de este trabajo permitirá identificar las alteraciones del lactato en el postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a neurocirugía de resección tumoral y determinar si existe correlación entre sus alteraciones y desenlaces clínicos como tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos, reingresos, tiempo de requerimientos de ventilación mecánica, y el tiempo de hospitalización, teniendo en cuenta su comportamiento en la fisiología del cuerpo humano y su comportamiento en algunas patologías. Lo que podría beneficiar la toma de decisiones pertinentes sobre manejo y las metas en el tratamiento oportuno, así, como ya es evidente en otras como en el caso del shock séptico.

La investigación en el equipo de anestesia en esta institución ha tenido un gran auge e importancia para el desarrollo de conocimiento en las diversas líneas de investigación, con el fin de ofrecer las mejores estrategias en la atención y cuidado de estos pacientes, teniendo en cuenta que actualmente no hay literatura que le de validez, ni evidencia científica a este tipo de estudio en el contexto del paciente en postoperatorio de resección tumoral y puede en gran medida mejorar la atención y la oportuna toma de decisiones en estos pacientes. El grupo de investigadores está conformado por todos los anestesiólogos institucionales del HUFSFB, residentes de la Universidad del Bosque y estudiantes de la Universidad de los Andes. Cuenta con el aval de Colciencias (Categoría A), el HUFSFB, la Universidad de Los Andes, la Universidad del Bosque y la Universidad del Rosario.

2. Marco Teórico

El lactato sérico ha sido descrito como indicador de mala perfusión tisular, (13) y ha tenido validez como medida de gravedad e incluso como factor pronóstico en múltiples enfermedades (14)(15). En entornos de cuidados críticos, la hiperlactatemia (lactato sérico > 2 mmol / l) y la acidosis metabólica, secundaria a hipoperfusión tisular (tipo A) como en el caso de la hipovolemia, la anemia, y otras enfermedades como la falla cardíaca, y la sepsis, han demostrado ser un predictor de mortalidad independiente (13)(8). Sin embargo, La glucólisis aeróbica y la hipoxia tisular no son mutuamente excluyentes; en ciertas circunstancias, ambos pueden contribuir a la hiperlactatemia (16) (Tipo B), que puede ocurrir sin hipoxia tisular o hipoperfusión, como ocurre en enfermedades que afectan el metabolismo y la eliminación de ácido láctico (enfermedad hepática, enfermedad renal, o errores congénitos del metabolismo), debido a los efectos de drogas (como el propofol o la metformina), toxinas (metanol, etilenglicol), (13)(8) (17) y en el cáncer (efecto Warburg) (9) como resultado de la mutación de diferentes oncogenes que son quienes finalmente determinan la malignidad tumoral en varios tipos de neoplasias. (18)

El efecto Warburg se basa en el aumento de la absorción de glucosa para dar lugar a un mayor rendimiento de metabolitos intermediarios glucolíticos y al producto final: piruvato.(19) Esta glucólisis está desacoplada del ciclo del ácido tricarboxílico mitocondrial (TCA) y la fosforilación oxidativa (OXPHOS) en las células cancerosas, y como consecuencia, la mayoría del piruvato se desvía a la fermentación de lactato en el citoplasma (incluso en presencia de suficiente oxígeno para apoyar la respiración mitocondrial), por acción de la lactato deshidrogenasa (LDH) y se mantiene alejado del metabolismo oxidativo mitocondrial, por lo que finalmente se secreta. (10).

En las células normales, al activarse el mecanismo de glucólisis, se convierte en piruvato, este último pasa al metabolismo oxidativo mitocondrial para la generación de ATP, que produce una retroalimentación negativa que inhibe este proceso y regula la síntesis de energía. Sin embargo, las células cancerosas de algunos tumores presentan el efecto Warburg que va a aumentar la absorción de glucosa, que durante su síntesis aporta carbono de glucosa desviándose a las vías biosintéticas para promover la proliferación celular. Otra parte de la síntesis de glucosa se sintetiza en piruvato que a su vez se deriva preferencialmente al lactato, lo que resulta en una mayor producción del mismo incluso en la normoxia. (9)

Cada vez hay más pruebas de que los cánceres pueden escapar de la destrucción suprimiendo la respuesta inmune contra el cáncer a través de mantener un pH relativamente bajo en su microambiente extracelular gracias a la producción de lactato y a su vez promueven la invasión de células tumorales, ya que suprime la vigilancia inmunitaria, lo que mejora la supervivencia celular, la resistencia a la apoptosis, favoreciendo la metástasis (10) (20), hipótesis que ha sido confirmada por varios autores, como Walenta S, et.al, que demostró que los niveles elevados de lactato en los tumores primarios de cabeza y cuello pueden estar asociados con un alto riesgo de diseminación metastásica. (21) Más adelante Suparna B, et al, en el 2015 publicó un estudio observacional prospectivo de 121 pacientes, también comprobó que los pacientes con tumores cerebrales metastásicos tenían niveles séricos de lactato basalmente más elevados en comparación con otra clase de tumores cerebrales no metastásicos, ya que las células tumorales de crecimiento rápido suelen tener velocidades glucolíticas hasta 200 veces más altas que las de sus tejidos de origen normales.(22) Este mismo año Mariappan et.al. describió en un estudio observacional retrospectivo, que existe una diferencia significativa entre el comportamiento del lactato sérico basal en tumores de alto grado en comparación con los de bajo grado; los primeros mostraron concentraciones mayores lactato sérico tanto basal, como durante el procedimiento quirúrgico de resección tumoral, concluyendo que se puede utilizar como un biomarcador no invasivo ya que se correlaciona la elevación del lactato con el grado del tumor cerebral y de malignidad, sin embargo, en este estudio no hubo una relación con el tamaño tumoral. (8)

Más adelante en el 2017 el estudio retrospectivo de Cata JP et, al. Que analizó el comportamiento tumoral de 275 pacientes, demostró que el volumen tumoral es un fuerte predictor de supervivencia general y supervivencia libre de progresión a pesar de que hay una correlación débil entre el volumen del tumor (calculado por Resonancia Magnética en T1) y los niveles de lactato, que explican, por el rápido metabolismo del lactato en la circulación sistémica, en pacientes con función hepática normal y homeostasis circulatoria. Otra conclusión relevante de este estudio es que las concentraciones séricas de lactato intraoperatorio no fueron un predictor independiente de supervivencia en pacientes con tumores de alto grado como los glioblastoma GB que fueron sometidos a resección quirúrgica. (23) Smalen et al, en un estudio reciente retrospectivo en el que analizaron el comportamiento del lactato 496 pacientes con lesiones tumorales que fueron llevado a craneotomía de resección o realización de biopsia, encontraron que en más del 50% cursan con hiperlactatemia, entendiendo ésta como valores mayores a 2.0 mmol/L, siendo más frecuente la hiperlactatemia tipo B, donde aún no es muy claro la causa, sin embargo se acogen a las hipótesis de otros autores en la que se plantean qué puede estar desencadenada por estados de hipoperfusión de

algunas zonas de la lesión y que a su vez factores como la edad, la administración de corticoides, la presencia de disglucemias, el tiempo quirúrgico podrían estar asociados a unos valores incrementados del lactato, sin embargo en su estudio dentro de sus resultados primarios determinan la no asociación de la hiperlactatemia con un impacto negativo en la sobrevida a los seis meses; y esto puede estar explicado en que la hiperlactatemia tipo B tiene un efecto menos deletéreo sobre el estado clínico de los pacientes. Otro hallazgo que merece relevancia es la presencia de menor desarrollo de hiperlactatemia en aquellos pacientes que recibieron anestesia total endovenosa frente aquellos que recibieron anestesia balanceada.(24)

Análisis genéticos han identificado que el gen FKHRL1, también llamado FOXO3a, era un factor anticancerígeno que inhibe el efecto Warburg en glioblastoma, y su presencia se correlaciona positivamente con el pronóstico de los pacientes con glioblastoma.(25)

Las publicaciones sobre este tema, han tenido varios sesgos, o información relevante que no fue descrita dentro de los mismos, y que son el motivo de nuestro estudio. Por ejemplo, tendremos en cuenta la administración de líquidos endovenosos y el uso de soporte hemodinámico, ya que la reanimación hídrica en grandes cantidades y el uso de inotrópicos/vasopresores durante el procedimiento quirúrgico, se puede deber a un estado de hipovolemia, que finalmente producirá una elevación significativa del Lactato. (13) Sin embargo estos niveles pueden incluso volver a la normalidad rápidamente en el postoperatorio, tras la corrección del desencadenante (que es lo sucede en nuestra experiencia), ya que en la fase aguda la producción de lactato puede exceder su metabolismo local, que será absorbido por los vasos sanguíneos, superando la tasa de eliminación, y se verá reflejado como un aumento en la concentración sérica, pero posteriormente llegará a un punto de equilibrio y finalmente descenderá, (26)por lo que el control del lactato en el postoperatorio (a la llegada a la unidad de cuidados intensivos) podrá detectar esta situación y la describiremos con mejor precisión.

El estado de hipovolemia también se puede deber al sangrado intraoperatorio, que además de un estado de bajo volumen, también ocasiona hipoxemia, por un estado anémico y con ello, un aumento del lactato (13)(27) Aunque no es un evento común en estos procedimientos quirúrgicos en nuestra institución, puede ser un sesgo de confusión, por lo que evaluaremos, la necesidad intraoperatoria de transfusiones de glóbulos rojos y pérdidas sanguíneas.

Con base en estos hallazgos, queremos llevar a cabo un estudio retrospectivo para evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de lactato intraoperatorio y en el postoperatorio, con respeto a diferentes desenlaces clínicos en pacientes con resección de tumores intracraneales malignos y benignos.

Considerando que el manejo de los tumores cerebrales en adultos se puede beneficiar de biomarcadores no invasivos que sean factibles y eficientes, que sirvan como seguimiento y manejo.

3.Pregunta de investigación

¿Es el lactato posoperatorio un predictor de desenlaces clínicos en los pacientes adultos sometidos a craniectomía por resección de tumores cerebrales?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Identificar el lactato como predictor desenlaces clínicos en pacientes con resección de tumores cerebrales en el hospital fundación santa fe de Bogotá durante los años 2015 -2018

4.2 Objetivos específicos

- 1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes sometidos a neurocirugía de resección tumoral en el hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, entre los años 2015 al 2017.*
- 2. Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes sometidos a neurocirugía de resección tumoral en el hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, entre los años 2016 al 2017.*
- 3. Establecer si existe asociado entre los desenlaces clínicos no deseables (estancia hospitalaria prolongada en UCI, necesidad de re intubación, reingreso a UCI, estancia prolongada en hospitalización) sometidos a neurocirugía de resección tumoral de acuerdo a los niveles de lactato.*
- 4. Identificar la diferencia entre los niveles de lactato en el posoperatorio inmediato de resección de tumores entre malignos y benignos*

5. Formulación de hipótesis

El lactato sérico medido en el posoperatorio sirve como predictor de desenlaces clínicos en los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos luego de la resección de tumor cerebral en la fundación santafé de bogotá.

6. Metodología

La investigación actual se ha llevado a cabo gracias a los registros disponibles para establecer exposición y resultado dados por el lactato basal con respecto al lactato posoperatorio de neurocirugías de resección tumoral al ingreso de la unidad de cuidados y en el control de 24 horas posteriores, en tumores malignos y benignos, así como también la mortalidad a 28 días que son nuestros parámetros en consideración.

Se ha empleado un estudio observacional tipo cohorte en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá con la recolección de la información mediante una base de datos disponible desde el 2015 hasta la actualidad, donde se registran los datos extraídos directamente de las historias clínicas de los pacientes.

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional, de tipo cohorte prospectivo

Cohorte expuesta:

Lactato > 2 mmol/dl medida cuándo en qué momento Ingresó a UCI en tumores malignos y benignos

Cohorte no expuesta:

Lactato Inferior a 2 mmol/dl en tumores malignos y benignos

6.2 Población y muestra

Población universo: Pacientes llevados a neurocirugía de resección de tumor cerebral en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe Bogotá.

Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años llevados a neurocirugía de resección de tumor cerebral en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe Bogotá, que cumplan los criterios de inclusión.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

Todos los pacientes mayores a 18 años, llevados a neurocirugía de resección tumoral cerebral.

6.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades respiratorias y metabólicas crónicas
- Pacientes con infección activa
- Pacientes con falla cardíaca congestiva, renal o hepática.
- Pacientes quienes requirieron dosis de vasopresores a altas dosis para mantener la presión arterial.
- Pacientes sin datos de recolección completos

6.4 Tamaño de muestra

Dado que nuestro estudio es observacional, de tipo cohortes, y nuestro malignos y benignos, realizamos el cálculo por OpenEpi, por el método de exposición, donde estimamos un nivel de confianza ($1 - \alpha$) de 95%, y de potencia ($1 - \beta$) 80%, con razón de no expuestos a expuestos de 59/41: 1,1, un Odds ratio de 2.2, con una razón de riesgo/ prevalencia de 1.5 y una diferencia de riesgo prevalencia de 19.0. Teniendo en cuenta un porcentaje de no expuestos positivos de 40% (es decir los pacientes que fueron intervenidos a resección de tumores cerebrales de alto grado que no presentaron elevación de lactato, y un 59% de expuestos positivos (Pacientes con cirugía de resección de tumor cerebral, con elevación de lactato que tuvieron un tumor de alto grado). Asumimos estos valores en base al estudio de Mariappan et al. (8), que revisó un total de 50 de pacientes. Diecisiete pacientes de cada 50 (34%) tenían lactato basal elevado (≥ 2.0 mmol / L) y 19 pacientes (38%) tuvieron un aumento intraoperatorio de lactato sérico (≥ 3 mmol / L). De un total de 50 pacientes, 27 tenían tumores cerebrales de alto grado y 23 tumores cerebrales de bajo grado. Dieciséis pacientes (16/27, 59%) en el grupo tumoral de alto grado tenían lactato basal elevado (> 2 mmol / L) en comparación con uno (1/23) en el grupo de tumor de bajo grado. Ya que es uno de los únicos

estudios que comparan nuestro grupo de expuestos/ no expuestos que fueron positivos.

Teniendo en cuenta lo anterior el resultado del cálculo de la muestra, es decir de los pacientes que debemos recolectar fue de 218, y con corrección 260, como se puede ver en la grafica

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1.1
Porcentaje de No Expuestos positivos			40
Porcentaje de Expuestos positivos			59
Odds Ratio:			2.2
Razón de riesgo/prevalencia			1.5
Diferencia riesgo/prevalencia			19
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	104	103	113
Tamaño de la muestra- No expuestos	114	113	124
Tamaño total de la muestra	218	216	237
Referencias			
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			
CC= corrección de continuidad			

6.5 Muestreo

Se incluirán consecutivamente pacientes que han sido llevados a neurocirugía de resección tumoral cerebral, que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. El reclutamiento de la muestra se hará a través de los miembros que integran el estudio de investigación, quienes se encargarán de recolectar los datos de laboratorio aportados por los pacientes en el tiempo establecido.

Se describirá detalladamente la dinámica de los niveles del lactato en el periodo postoperatorio inmediato en unidad de cuidado intensivo. Además se analizarán variables como estancia hospitalaria, estancia en unidad de cuidados intensivos, reingreso a unidad de cuidados intensivos, y tiempo de ventilación mecánica. Estos datos serán registrados en un formato de recolección adjunto.

6.6 Definición y Operacionalización de Variables

Durante la ejecución de este estudio se pueden presentar 3 tipos de sesgos: de selección, medición y de información. Se describen a continuación con sus respectivas estrategias para minimizarlos.

- Sesgo de selección: debido a la casuística de la neurocirugía de resección tumoral en nuestra institución, recolectaremos la muestra por conveniencia de todos los pacientes sometidos al procedimiento quirúrgico, se hará estricto cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión establecidos.
- Sesgo de medición e información: de la historia clínica se tomarán los datos reportados por el laboratorio. Datos reportados por el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, en el cual se procesan todas las muestras mediante un procedimiento estandarizado. Un asistente de investigación se entrenará en el proceso de recoger la información y consignar los datos en los formatos que serán aprobados por el comité de ética.

Se disminuyeron los sesgos en la evaluación del lactato sérico de los pacientes incluidos en el estudio cumpliendo estrictamente con los criterios de Inclusión y Exclusión. El valor del Lactato Sérico fue tomado del reporte de Gasometría Arterial el cuál fue tomado de manera preoperatoria y postoperatorio. El punto de corte para determinar el estado de Hiperlactatemia se definió todo valor mayor a 2.0 mmol/L, según los estudios mencionados.

6.6.1 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre	Definición	Definición	Escala de Medición
--------	------------	------------	--------------------

	conceptual	operacional		
Edad	Tiempo en años vividos	Números enteros	Cuantitativa	Razón
Sexo	Identidad sexual de los seres vivos.	Masculino = 1, Femenino = 0	Cualitativa	Dicotómica nominal
Origen del tumor	El origen tumoral puede ser primario como originado intracerebral o secundario, dado por metástasis de otros órganos	Primarios= 1 Metastasis =2	Cualitativa	Dicotómica nominal
Derivación del tumor	Intra axial si es derivado del parénquima cerebral (de las células gliales o de las neuronas), y los extra axiales son las que no son derivadas del parénquima cerebral.	Intra axial =1 Extra axial =2	Cualitativa	Dicotómica nominal
Tamaño del tumor	Tamaño estimado de tumor en imágenes de resonancia magnética, previas a cirugía	Milímetros cúbicos	Cuantitativa	Dicotómica nominal
Localización tumoral	Si están ubicados por encima del tentorio o en niveles inferiores.	Supratentorial=1 Infratentorial=2	Cualitativa	Dicotómica nominal
Patología	Según reporte histológico, o apariencia imagenológica	Benignos=1 Malignos=2	Cualitativa	Dicotómica nominal

Grado tumoral	Clasificación según OMS de grado tumoral	Alto grado (3 en OMS)=1 Bajo grado (1, y 2 en OMS)= 2	Cualitativa	Dicotómica nominal
Desviación de la línea media	Milímetros de desviación de línea media	< de 5 mm =1 >de 5 mm:2	Cualitativa	Dicotómica
Tiempo quirúrgico	Horas de estancia cirugía	Números decimales	Cuantitativa	Razón
Temperatura	Temperatura al finalizar el procedimiento	Numero en grados centígrados	cuantitativa	Razón

Medición de lactato intraoperatorio	Nivel de lactato en gases arteriales al ingreso del procedimiento quirúrgico	Números decimales	Cuantitativa	Razón
Sangrado intraoperatorio	Sangrado que se presentó durante el procedimiento quirúrgico	Volumen en centímetros cúbicos	Cuantitativa	Dicotómica
Total de hemocomponentes	Requerimiento de transfusión glóbulos rojos en el intraoperatorio	0=Menor a 4 ugr 1=Mayor a 4 ugr 2= No se transfundió	Cualitativa	Dicotómica
Tiempo quirúrgico	Tiempo durante el procedimiento quirúrgico	Numero entero en horas	Cuantitativa	Razón

Líquidos administrados	Tipo de líquidos administrados en el intraoperatorio	Manitol =0 Albumina =1 Solución salina=2 Lactato =3 Plasma like=4 Dextrosa= 5 Lactato y ssn=6 SSN y Dextrosa=7	Cualitativa	Nominal
Tipo de anestesia	Tipo de anestesia usado	TIVA=1 Balanceada=2	Cualitativa	Nominal
Coloides	Se utilizó coloides	Se usó =1 No se usó =2	cualitativa	Nominal
Medición de lactato en UCI	Nivel de lactato en gases arteriales en las 24 horas del periodo postoperatorio	Números decimales	Cuantitativa	Razón
Medición de pH al ingreso a UCI	Medición de pH reportado en gases arteriales	Números decimales	Cuantitativa	Razón
Medición de pCO2 en gases arteriales al ingreso al UCI	Medición de PCO2 reportado en gases arteriales	Números decimales	Cuantitativa	Razón
Hipotensión al ingreso a UCI	Presento hipotensión al ingreso a UCI	No=0 Si=1	cualitativa	Nominal
Uso de VMI al ingreso a UCI	Se uso ventilación mecánica al ingreso a uci	No se uso=0 Si se uso=1	Cualitativa	Nominal
Tiempo de estancia en UCI	Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos	Numero entero en días	Cuantitativa	Razón

Tiempo en días de hospitalización	días de estancia hospitalaria	Numero entero en días	Cuantitativa	Razón
Reingreso a UCI	Requerimiento del paciente de reingresar a la unidad de cuidados intensivos	0=Si 1=No	Cualitativa	Dicotómica
Necesidad de re intubación	Requerimiento del paciente de ser re intubado después de que ya se haya retirado la ventilación mecánica	0=Si 1=No	Cualitativa	Dicotómica
Mortalidad	Muerte del paciente en posoperatorio después de 28 días de la intervención	0= Si 1= No	Cualitativa	Dicotómica

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Los datos de cada paciente proveniente de la historia clínica serán consignados en un formato físico de recolección (Anexo 1), los cuales nos servirán para implementar la base de datos electrónica en archivo Excel en la que se irá almacenando la información de este estudio. Esta base de datos será analizada mediante el programa STATA 14 a nuestra disposición en la institución.

Mediante estadística descriptiva se analizarán las variables cualitativas y cuantitativas sujetas a estudio. Para las variables cualitativas se obtendrán tablas de frecuencias que se presentarán como frecuencias absolutas, relativas y los porcentajes. Debido al tamaño de nuestra muestra, se contrastará la normalidad en los datos con la prueba de Shapiro-Wilk y dependiendo de la variabilidad encontrada, se analizará el comportamiento de las variables estudiadas mediante medidas de tendencia central y de dispersión según la presencia de normalidad de las variables.

6.8 Plan análisis de datos

Se presentan las estadísticas descriptivas a través de media (DE), mediana (IQR) o N (%), según corresponda. Las comparaciones del diagnósticos de ingreso y otras comorbilidades previas a cirugía, así como las variables intraoperatorias y los eventos postoperatorios (mortalidad, resangrado, hiperglicemia en UCI, Ventilación Mecánica al ingreso a UCI, readmisión a UCI, re intubación, re intervención, shock séptico postoperatorio, isquemia miocárdica, tiempo de estancia en UCI y tiempo de estancia hospitalaria) por nivel de lactato (grupo de lactato bajo o normal (<2 mmol / L) frente al grupo de lactato alto (> 2 mmol / L) se realizaron utilizando pruebas de chi-cuadrado, exacta de Fisher y suma de rangos de Wilcoxon donde fue apropiado. Se realizó un análisis bivariado (coeficiente de correlación de Spearman) para determinar la correlación entre el nivel de lactato de ingreso a UCI y el volumen tumoral. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

6.9 Alcances y límites de la investigación

Tabla 6.9.1 Generación de nuevo conocimiento

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Determinar la relación entre los niveles de lactato en tumores malignos y benignos con desenlaces postoperatorios de neurocirugía de resección tumoral cerebral dado por mortalidad, estancia hospitalaria, estancia en UCI, reingreso a UCI, y necesidad de reintubación.	Mejorar la calidad de atención y la toma de decisiones con respecto al manejo postoperatorio de los pacientes llevados a neurocirugía de resección tumoral cerebral	Hospital tratante. Sistema de Salud Nacional. Pacientes.
Publicación del artículo	Revista Indexada	Comunidad científica. Gremios de Anestesia, cuidados intensivos y neurocirugía tanto institucionales como internacionales.

Tabla 6.9.2 Fortalecimiento de la comunidad científica

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Trabajo para involucrar estudiantes de postgrado de medicina y especialistas en cuidado critico	Número de personal científico involucrado.	Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.
Desarrollo y fortalecimiento de investigación del departamento de cuidados intensivos de la Fundación Santa Fe	Número de publicaciones relacionadas sobre neurocirugía en resecciones tumorales	Departamento de Cuidados intensivos institucional
	Numero de estudios realizados por el departamento de cuidados intensivos	Autores del proyecto
	Numero de citaciones en artículos de revistas indexadas.	Neurocirujanos, neuroanestesiólogos e intensivistas

Tabla 6.9.3 Apropiación social del conocimiento

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Publicación artículo en revista indexada a nivel internacional	Artículo indexado en ISI Web of Science	Comunidad médico-quirúrgica Departamento de Cuidados intensivos del Hospital Universitario Fundación Santa Fe.
Trasferencia del conocimiento	Numero de citaciones en artículos de referencia al tema en revistas indexadas	Grupo investigador Paciente

Tabla 6.9.4 Impactos esperados

Impacto esperado	Plazo (Días) después de finalizado el proyecto: corto (1-10), mediano (11-30), largo (31 o más)	Indicador verificable	Supuestos*
Mejorar el manejo postoperatorio de los pacientes llevados a neurocirugía de resección tumoral cerebral	Corto plazo y mediano plazo	No. Casos con hiperlactatemia / No. Total de casos	A partir de los hallazgos encontrados, elaborar recomendaciones para el cuidado posoperatorio de los pacientes con neurocirugía de resección tumoral cerebral y así mejorar pronóstico en los resultados obtenidos

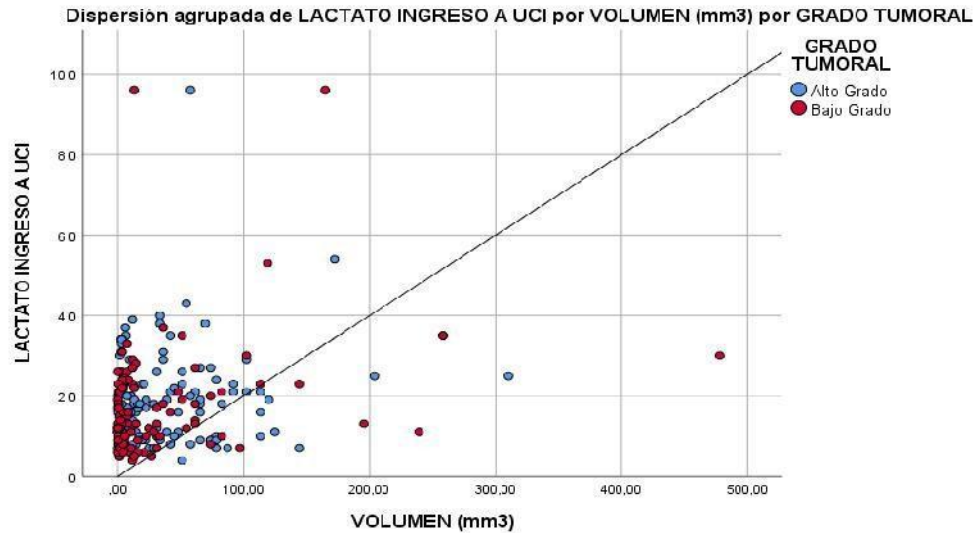
7. Resultados

Se revisaron retrospectivamente un total de 224 pacientes con y sin lactato elevado al ingreso a UCI. La edad media fue de $54,5 \pm 15,1$ años, 45,1% fueron hombres y el índice de masa corporal (IMC) medio fue de $25,58 \pm 4,06$ (Tabla 1). La tasa global de mortalidad intrahospitalaria a 28 días entre los sujetos del estudio fue del 1,3% (3 de 224 pacientes). El nivel medio (Q1-Q3) de lactato sérico al ingreso a UCI fue de 1,60 (IQR 1,30) y los pacientes fueron divididos en un grupo de lactato bajo o normal (<2 mmol/L) 1,10 (IQR 0,80) vs. un grupo de lactato alto (> 2 mmol/L) 2,60 (IQR 1,20) $p < 0,001$. Ochenta pacientes de 224 (35,7%) tenían un nivel de lactato elevado ($>P$ 2.0 mmol / L) y 144 pacientes (64,3%) tenían un lactato sérico bajo o normal ($<P$ 2 mmol / L)

Variable	Total n=224	Lactato bajo o normal <2 mmol / L (n= 144)	Lactato alto > 2 mmol / L (n = 80)	P
Edad	54,5 (15,1)	55,3 (14,2)	53,2 (16,5)	0,318
Género				0,271
Hombre	101 (45,1%)	61 (27,23%)	40 (17,87%)	
Mujer	123 (54,9%)	83 (37,05%)	40 (12,86%)	
Peso (kg)	71,84 (14,28)	71,02 (14,3)	73,3 (14,22)	0,248
Talla (m)	1,67 (0,09)	1,67 (0,09)	1,68 (0,09)	0,683
IMC	25,58 (4,06)	25,32 (3,87)	26,05 (4,36)	0,198
Diagnósticos de ingreso y otras comorbilidades previas a cirugía				
ASA				0,547
1	3 (1,34%)	2 (1,4%)	1 (1,3%)	
2	29 (12,95%)	22 (15,3%)	7 (8,8%)	
3	185 (82,59%)	115 (79,9%)	70 (87,5%)	
4	7 (3,12%)	5 (3,5%)	2 (2,5%)	
Origen del tumor				0,694
Primario	205 (91,5%)	131 (91,0%)	74 (92,5%)	
Metástasis	19 (8,5%)	13 (9,0%)	6 (7,5%)	
Derivación del tumor				0,091
Intraxial	145 (64,7%)	99 (68,8%)	46 (57,5%)	
Extraxial	79 (35,3%)	45 (31,3%)	34 (42,5%)	
Volumen (mm3)	14,13 (IQR 47,37)	12,77 (IQR 32,33)	25,81 (IQR 68,23)	0,005
Localización tumoral				0,956
1: supratentorial	190 (84,8%)	122 (84,7%)	68 (85,0%)	
2: infratentorial	34 (15,2%)	22 (15,3%)	12 (15,0%)	
Glicemia preqx (n = 211)				0,019
Menor o igual de 127	152 (72%)	106 (77,4%)	46 (62,2%)	
Mayor de 127	59 (28%)	31 (22,6%)	28 (37,8%)	
Desviación de la línea media				0,083
Menos de 5 mm	169 (75,4%)	114 (79,2%)	55 (68,8%)	
Más de 5 mm	55 (24,6%)	30 (20,8%)	25 (31,3%)	
HIC previa	15 (6,70%)	9 (6,3%)	6 (7,5%)	0,720
Edema cerebral previo	48 (21,4%)	30 (20,8%)	18 (22,5%)	0,771
Epoc previo	9 (4,0%)	5 (3,5%)	4 (5,0%)	0,577
HTA previa	67 (29,9%)	40 (27,8%)	27 (33,8%)	0,350
Coronario previo	3 (1,3%)	1 (0,7%)	2 (2,5%)	0,291
Falla cardíaca previa	2 (0,9%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)	0,539
Diabetes previa	25 (11,2%)	15 (10,4%)	10 (12,5%)	0,635
Insuficiencia hepática /cirrosis	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1,000
Insuficiencia renal /nefropatía	10 (4,5%)	7 (4,9%)	3 (3,8%)	1,000
Déficit cognitivo previo	39 (17,4%)	24 (16,7%)	15 (18,8%)	0,694
Variables relacionadas con el intraoperatorio				
Sangrado (cc)	300 (IQR 300)	350 (IQR 400)	300 (IQR 300)	0,308
Tipo de anestesia				0,596
TIVA	186 (83%)	121 (84%)	65 (81,3%)	
Balanceada	38 (17%)	23 (16%)	15 (18,8%)	
Tiempo intraoperatorio (H)	5 (IQR 2)	5 (IQR 2)	5 (IQR 2)	0,428
HIC	8 (3,6%)	5 (3,5%)	3 (3,8%)	1,000
Edema cerebral	36 (16,1%)	23 (16%)	13 (16,3%)	0,957

Tabla 1. Características demográficas en función de niveles de lactato.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin lactato elevado de ingreso a UCI con respecto a la edad, el género, el IMC, ASA, el origen del tumor y la derivación del tumor (Tabla 1). Los pacientes con tumores de alto grado, presentaron mayores niveles de lactato 1,750 (IQR 1,325) en comparación con los pacientes con tumores de bajo grado 1,300 (IQR 1,325) $p = 0,044$ (Tabla 2, grafico 1).



Igualmente, la mediana (IQR) del tamaño tumoral fue mayor para los pacientes con hiperlactatemia 25,81 (IQR 68,23) en comparación con los pacientes con nivel de lactato bajo o normal 12,77 (IQR 32,33) $p = 0,005$. Se observó una correlación significativa entre el volumen tumoral 14,13 (IQR 47,37) y los niveles de lactato de ingreso a UCI 1,60 (IQR 1,30) $rs = 0,2$ $p = 0,003$ $N=224$.

Cuarenta y seis pacientes (62,2%) del grupo de hiperlactatemia presentaron glicemia prequirúrgica menor o igual a 127 vs 28 pacientes (37,8%) que tuvieron niveles de glicemia mayores a 127 $p=0,019$. Respecto a las comorbilidades previas a la cirugía, el tipo de anestesia, el sangrado intraoperatorio, el tiempo quirúrgico total, la presencia de edema cerebral o la hipertensión endocraneal, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con hiperlactatemia y lactato bajo o normal (Tabla 1).

En relación con las variables postoperatorias, los pacientes con hiperlactatemia presentaron una mediana (IQR) de temperatura de ingreso a UCI 36,2 (IQR 0,6) similar a los pacientes con lactato bajo o normal ($p = 0,655$). Así mismo, 4 (1,8%) pacientes del total de 224 que incluyen a 2 (2,5%) pacientes con hiperlactatemia ingresaron a UCI con ventilación mecánica ($p = 0,618$). La mayoría de los pacientes del estudio (79,5%) permanecieron dos o menos días en UCI, 18 (22,5%) pacientes con hiperlactatemia vs 28 (19,44%) pacientes con lactato bajo o normal, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,588$). No se encontraron diferencias entre el tiempo de estancia hospitalaria entre los pacientes con hiperlactatemia y lactato bajo o normal, 26 pacientes (32,5%) con

hiperlactatemia y 48 pacientes (33,3%) con lactato normal, permanecieron siete o más días hospitalizados ($p = 0,899$) (Tabla 2).

VARIABLES POSOPERATORIAS	Total n=224	Lactato bajo o normal <2 mmol / L (n= 144)	Lactato alto > 2 mmol / L (n = 80)	P
Temperatura ingreso a uci	39,6 (34,2 - 36,0)	36,2 (36,0 - 36,6)	36,2 (36,0 - 36,6)	0,655
Ventilación mecánica al ingreso a uci	4 (1,8%)	2 (1,4%)	2 (2,5%)	0,618
Tiempo estancia en uci (días)				0,588
< o igual a 2	178 (79,5%)	116(80,56%)	62 (77,5%)	
> o igual a 3	46 (20,5%)	28 (19,44%)	18 (22,5%)	
Estancia hospitalaria (días)				0,899
Menos de 7 días	150 (67%)	96 (66,7%)	54 (67,5%)	
7 días o más	74 (33%)	48 (33,3%)	26 (32,5%)	
Readmisión a uci	8 (3,6%)	5 (3,5%)	3 (3,8%)	1,000
Reintubación	4 (1,8%)	3 (2,1%)	1 (1,3%)	1,000
Reintervención	13 (5,8%)	6 (4,2%)	7 (8,8%)	0,160
Resangrado	4 (1,8%)	0 (0,0%)	4 (5,0%)	0,015
Shock séptico pop	4 (1,8%)	1 (0,7%)	3 (3,8%)	0,131
Isquemia miocárdica	2 (0,9%)	1 (0,7%)	1 (1,3%)	1,000
Mortalidad a 28 días	3 (1,3%)	0 (0,0%)	3 (3,8%)	0,044

Tabla 2. Eventos postoperatorios en pacientes con y sin lactato elevado al ingreso a UCI.

No se observaron diferencias significativas entre el grupo de hiperlactatemia y lactato normal o bajo, relacionadas con la readmisión a UCI, la re-intubación y la reintervención. La totalidad de los pacientes (100%) que presentaron resangrado, corresponden al grupo con hiperlactatemia ($p = 0,015$). La mediana (IQR) de nivel de lactato de los pacientes con y sin resangrado fue de 6,250 (IQR 7,075) vs 1,600 (IQR 1,275) $p = 0,004$.

Solamente 3 (3,8%) pacientes con lactato elevado presentaron shock séptico y un (1,3%) paciente con hiperlactatemia presentó isquemia miocárdica, sin diferencias significativas con el grupo de lactato bajo o normal. Se encontraron niveles de lactato mayores en los pacientes que presentaron hiperglicemia en UCI 1,90 (IQR 1,30), en comparación con quienes no 1,60 (IQR 1,40) $p = 0,040$. Los niveles de lactato en el grupo de pacientes que fallecieron fueron mayores 3,70 (IQR 3,75) vs 1,60 (IQR 1,30), dado que la totalidad de pacientes que murieron a los 28 días, correspondieron al grupo con hiperlactatemia ($p = 0,044$) (Tabla 3).

Variable	Total (n=224)	Nivel de lactato en gases arteriales en las 24 horas del periodo postoperatorio	p
Grado tumoral			0,044
Alto Grado	114 (50,89%)	1,750 (1,325)	
Bajo Grado	110 (49,11%)	1,300 (1,325)	
Resangrado			0,004
Si	4 (1,8%)	6,250 (7,075)	
No	220 (98,2%)	1,600 (1,275)	
Hiperglicemia en UCI			0,040
Si	31 (13,8%)	1,90 (1,30)	
No	193 (86,2%)	1,60 (1,40)	
Mortalidad			0,022
Si	3 (1,3%)	3,70 (3,75)	
No	221 (98,7%)	1,60 (1,30)	

Tabla 3. Lactatemia postoperatoria y eventos postoperatorios con correlación positiva.

8. Discusión

La hiperlactatemia postoperatoria fue común en nuestro estudio (más de un tercio de los pacientes), tal como ha sido reportado en artículos previos (26, 27, 34). Varios factores preoperatorios e intraoperatorios se mostraron correlacionados en forma estadísticamente significativa con el desarrollo de hiperlactatemia o una mediana de lactato sérico postoperatoria más alta; un mayor tamaño tumoral, la presencia de patología maligna y la existencia de hiperglicemia preoperatoria y/o postoperatoria. Estos factores han sido reportados consistentemente en estudios previos (27, 26, 33, 34).

La hiperlactatemia postoperatoria también se correlacionó con mortalidad postoperatoria y la presencia de resangrado postquirúrgico, lo que es el principal hallazgo de nuestro estudio, máximo cuando la tasa de mortalidad observada fue del 1.3%, una tasa baja comparable a la reportada en países del primer mundo (40, 41, 42). Si bien, varios estudios han evaluado a la hiperlactatemia como predictor de resultados en pacientes con tumores cerebrales llevados a resección quirúrgica (26, 27, 32, 34), dichos estudios no encontraron correlación entre la medición de lactato intra o postoperatorio y la mortalidad a 1 o más meses de seguimiento (26, 27, 32). Solo un estudio observó una correlación positiva entre mortalidad postoperatoria e hiperlactatemia, pero solo si la hiperlactatemia era previa a cualquier intervención médica (34).

Nuestro estudio no solo observó una correlación entre mortalidad e hiperlactatemia postoperatoria, sino que todos los pacientes que fallecieron tuvieron hiperlactatemia postoperatoria temprana, lo que resalta una posible correlación entre ambos hallazgos clínicos. Tanto un tamaño tumoral mayor, como una patología maligna pueden ser predictores de una producción aumentada de lactato por las células tumorales (efecto Warburg con hiperlactatemia tipo B, frecuentemente observada en este tipo de pacientes) (32), lo que por sí mismo no debería asociarse a malos resultados postoperatorios (26, 32); pero también se puede interpretar en que estos dos factores pueden asociarse a la necesidad de una cirugía de mayor tamaño y por ello de mayor complejidad (29).

No existe duda que una intervención mas compleja conlleva a una mayor manipulación quirúrgica y mayor riesgo de eventos intra y postoperatorios con mas necesidad de intervenciones terapéuticas como transfusiones y soporte

circulatorio (29, 30), favoreciendo la posible presencia de hiperlactatemia postoperatoria tipo A.

Aunque no pudimos hallar una correlación entre hiperlactatemia postoperatoria y el desarrollo de complicaciones postoperatorias como mayor estancia hospitalaria o en UCI, shock séptico, eventos coronarios agudos, reintubación, reintervención o mayor necesidad de ventilación mecánica, si observamos puntualmente que hubo una correlación con el desarrollo de resangrado postoperatorio.

La presencia de resangrado en el postoperatorio de cirugías de resección de tumores cerebrales puede conllevar a la necesidad de reintervención, inestabilidad hemodinámica y transfusiones postoperatorias (43, 44, 45) y en todo caso, empeorar claramente el pronóstico. Múltiples estudios confirman consistentemente que el resangrado postoperatorio en estas cirugías se asocia frecuentemente a mal resultado clínico, incluyendo una mortalidad de hasta el 30% en quienes lo padecen (44, 45).

Por último, si bien la hiperglicemia intra y postoperatoria pueden ser marcadoras del antecedente de diabetes (37), también se ha descrito que por si mismas se asocian al desarrollo de hiperlactatemia perioperatoria en resecciones de tumores cerebrales (27) y al uso de esteroides perioperatorios como dexametasona (35) (frecuentemente utilizada para el manejo de tumores cerebrales)(27, 36). En todo caso, la presencia de hiperglicemia puede favorecer la aparición de resultados perioperatorios adversos en pacientes con neoplasias neurológicas malignas y benignas (37, 38), como también en pacientes generales críticamente enfermos (39).

Aunque no podemos demostrarlo con nuestro estudio, es posible que pacientes que desarrollen hiperlactatemia postoperatoria tipo A (no así los de tipo B), tengan un riesgo elevado de complicaciones postoperatorias (27); por tanto aunque nuestro estudio no permite trazar una relación categórica entre la hiperlactatemia y la mortalidad postoperatoria (hasta contar con estudios con mayor poder estadístico), puede ser la base para abogar por un cambio en el abordaje inicial del tratamiento en cuidado intensivo de este grupo de pacientes. Basados en la correlación observada entre hiperlactatemia y mortalidad y en que todos los pacientes de nuestro estudio que fallecieron tuvieron hiperlactatemia postoperatoria, consideramos apropiado la utilización temprana de la medición del lactato sérico en el postoperatorio inmediato como una medida inicial clave, que ayude a identificar posibles pacientes en riesgo.

En nuestra opinión, una hiperlactatemia POP de ingreso a UCI debe encender una alarma para diferenciar si el paciente tiene una hiperlactatemia tipo A o tipo B. Un juicio clínico apropiado y el descarte de complicaciones intra o postoperatorias tempranas indicará mas probablemente la presencia de una hiperlactatemia tipo B; en tal caso, como ha sido descrito previamente (26, 27), la hiperlactatemia no debería generar mayores riesgos para el paciente y por tanto se debe evitar tratarla como una hiperlactatemia tipo A, evitando intervenciones como el uso de cargas de líquidos endovenosos (tal como recomienda el Survival Sepsis Campaign guidelines, por ejemplo)(46), pues sería innecesaria (48) y aumentarían el riesgo de complicaciones por sobrecarga de volumen (27, 47). Estos pacientes con hiperlactatemia tipo B, no se benefician de una intervención específica y deberían seguir el manejo clínico habitual para craneotomías no complicadas.

Por el contrario, cualquier descompensación intraoperatoria (sangrado abundante, alta necesidad de transfusión sanguínea) o cualquier signo postoperatorio de deterioro neurológico o hemodinámico temprano asociado a hiperlactatemia postoperatoria, harán pensar en una probable hiperlactatemia tipo A lo que debe llevar al clínico a descartar activamente eventos postoperatorios críticos (por ejemplo con estudios paraclínicos o de imagen en busca de una causa orgánica como resangrado o extenso edema cerebral) y así plantear una posible intervención dirigida a la causa específica.

En otras palabras, la identificación temprana de hiperlactatemia seguida de la diferenciación entre hiperlactatemia tipo A e hiperlactatemia tipo b, puede ayudar a identificar pacientes en riesgo verdadero de complicaciones postoperatorias.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones iniciando por su carácter retrospectivo, el no contar con la medición preoperatoria de lactato sérico que podría ayudar a distinguir entre una hiperlactatemia tipo A de una tipo B, además de una muestra relativamente pequeña de pacientes para respaldar categóricamente relaciones de causalidad entre la hiperlactatemia, mortalidad y resangrado.

9. Conclusiones

Los pacientes que ingresan a la UCI en posoperatorio de resección de tumores cerebrales tienen baja mortalidad a 28 días, sin embargo el 100% de los pacientes fallecidos tuvieron hiperlactatemia. Los resultados de reintubación, reingreso a UCI, días de estancia hospitalaria y en UCI no se correlacionan con la hiperlactatemia, sin embargo si se correlacionaron con resangrado.

Consideramos que la medición temprana de lactatemia postoperatoria y su estratificación de riesgo puede ayudar a distinguir entre pacientes en riesgo de mayores complicaciones postoperatorias (hiperlactatemia tipo A), de aquellos con bajo riesgo (hiperlactatemia tipo B).

10. Aspectos Éticos

El presente proyecto se acoge y sigue las “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud” establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, de acuerdo con los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y lo clasificado en el artículo 11, ésta investigación se considera sin riesgo dado que no hay contacto con el paciente, se hará revisión de historias clínicas de manera retrospectiva. La conducción del estudio no afectará la normal prestación del servicio en salud. El proyecto será enviado a consideración y aprobación por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá, previo a su ejecución. Al terminar el estudio nos comprometemos a presentar un informe final al comité, con un resumen de los resultados y las conclusiones de la investigación, adicional a la publicación y difusión de los mismos según los principios éticos descritos en la declaración de Helsinki para las investigaciones médicas en seres humanos.

11. Administración del proyecto

11.1 Presupuesto

Materiales *	Justificación	
Papelería	Fotocopias, elaboración de informes, etc.	\$ 55.000
Lápices, esferos, resaltadores, etc.	Escritura	\$ 25.000
Medios magnéticos	Recuperación de información	\$ 50.000
Cartucho de impresora	Impresión de informes	\$ 56.000

Empastados y tipografía	Presentación de informes	\$ 164.000
Publicaciones y Patentes	Publicación de resultados	\$ 2.500.000
	TOTAL	\$ 2.850.000

Participantes	Formación Académica	Función dentro del Proyecto	Dedicación	Honorarios
Dr. Guillermo Madrid	Especialista	Construcción de protocolo/ Recolección de Datos	20 horas	\$2.500.000
Departamento de neuroanestesia	Especialista	Construcción de protocolo/ Recolección de Datos	20 horas	\$2.500.000
Dra Jeimy Lorena Moreno	Residente Institucional	Construcción de protocolo/ Recolección de Datos/ Análisis de	50 horas	\$3.000.000
		datos e interpretación		
Epidemiólogo	Médico con Maestría	Análisis de datos e interpretación	10 horas	\$1.000.000

TOTAL \$ 12.000.000

RUBROS	
PERSONAL	\$ 12.000.000
MATERIALES	\$ 350.000
PUBLICACIONES Y PATENTES	\$ 2.500.000
MUESTRAS LABORATORIO - GASES ARTERIALES	\$ 3.050.000
TOTAL	\$ 17.900.000

11.2 Cronograma

Actividades/Responsables	1º me s	2º me s	3º me s	4º me s	5º me s	6º me s	7º me s	8º me s
Elaboración de protocolo/Investigador principal y coinvestigadores	X							
Aprobación de protocolo/Comité ética FSFB e Investigación U. Rosario		X	X					
Recolección de la muestra/Coinvestigadores y asistente de investigación				X	X			
Análisis de resultados/Investigador principal y coinvestigadores					X	X		
Elaboración informe final/Investigador principal y coinvestigadores							X	

Publicación en revista indexada/Investigador principal, coinvestigadores								X
--	--	--	--	--	--	--	--	---

12. Referencias

1. Estadísticas del tumor cerebral | Asociación Estadounidense del Tumor Cerebral [Internet]. [cited 2018 Feb 24]. Available from: <http://www.abta.org/about-us/news/brain-tumor-statistics/>
2. ABTA. Brain Tumor Statistics [Internet]. Brain Tumor Statistics. Available from: <http://www.abta.org/about-us/news/brain-tumor-statistics/>
3. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017;19(suppl_5):v1–88. Available from: http://academic.oup.com/neuro-oncology/article/19/suppl_5/v1/4596648
4. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011 [Internet]. Vol. 1, Instituto Nacional De Cancerologia. 2015. 148 p. Available from: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
5. DIEA. Anuario estadístico. 2016;198. Available from: www.mgap.gub.uy
6. De La Garza-Ramos R, Kerezoudis P, Tamargo RJ, Brem H, Huang J, Bydon M. Surgical complications following malignant brain tumor surgery: An analysis of 2002-2011 data. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2016;140:6–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.11.005>
7. Helal AE, Abouzahra H, Fayed AA, Rayan T, Abbassy M. Socioeconomic restraints and brain tumor surgery in low-income countries. *Neurosurg Focus*. 2018;45(4):1–5.
8. Mariappan R, Venkatraghavan L, Vertanian A, Agnihotri S, Cynthia S, Reyhani S, et al. Serum lactate as a potential biomarker of malignancy in primary adult brain tumours. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2015;22(1):144–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2014.06.005>
9. Jianrong Lua, Ming Tanb and QC. The Warburg effect in tumor progression: Mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. 2016;356(2):156–64.
10. Choi SYC, Collins CC, Gout PW, Wang Y. Cancer-generated lactic acid: A

regulatory, immunosuppressive metabolite? J Pathol. 2013;230(4):350–5.

11. Barros LF, Deitmer JW. Glucose and lactate supply to the synapse. Brain Res Rev [Internet]. 2010;63(1–2):149–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.10.002>
12. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: A retrospective outcome evaluation of critically ill patients. Crit Care. 2006;10(1):1–9.
13. Lee Y, Kim W, Yoo J, Jung H, Min T. Correlation between regional tissue perfusion saturation and lactate level during cardiopulmonary bypass. Korean Journal of Anesthesiology. 2018;71(5):361–367.
14. Kraut JA, Madias NE. Lactic Acidosis. N Engl J Med [Internet]. 2014;371(24):2309–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1309483>
15. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objetivos de la reanimación hemodinámica. Med Intensiva. 2011;35(8):499–508.
16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, Critical Care Medicine. 2017. 486–552 p.
17. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through $\beta 2$ stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. Shock. 2008;30(4):417–21.
18. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. Crit Care Clin. 2011;27(2):299–326.
19. Bertram JS. The molecular biology of cancer. Mol Aspects Med. 2000;21:167–223.
20. Poff A, Koutnik AP, Egan KM, Sahebjam S, D’Agostino D, Kumar NB. Targeting the Warburg effect for cancer treatment: Ketogenic diets for management of glioma. Semin Cancer Biol [Internet]. 2019;56:135–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.011>
21. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. Science. 2009;324:1029–33

22. Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *International Journal of Radiation Biology*. 2019;95(7):912-919.
23. Colen CB, Shen Y, Ghoddoussi F, Yu P, Francis TB, Koch BJ, et al. Metabolic Targeting of Lactate Efflux by Malignant Glioma Inhibits Invasiveness and Induces Necrosis: An In Vivo Study. *Neoplasia* [Internet]. 2011;13(7):620–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1476558611800266>
24. Walenta S, Salameh a, Lyng H, Evensen JF, Mitze M, Rofstad EK, et al. Correlation of high lactate levels in head and neck tumors with incidence of metastasis. *Am J Pathol*. 1997;150(2):409–15.
25. Bharadwaj S, Venkatraghavan L, Mariappan R, Ebinu J, Meng Y, Khan O, et al. Serum lactate as a potential biomarker of non-glial brain tumors. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2015;22(10):1625–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.009>
26. Cata JP, Bhavsar S, Hagan KB, Arunkumar R, Grasu R, Dang A, et al. Intraoperative serum lactate is not a predictor of survival after glioblastoma surgery. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2017;43(2017):224–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.004>
27. de Smalen PP, van Ark TJ, Stolker RJ, Vincent AJPE, Klimek M. Hyperlactatemia After Intracranial Tumor Surgery Does Not Affect 6-Month Survival. *J Neurosurg Anesthesiol* [Internet]. 2019;00(00):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30913172> <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00008506-9000000000-99164>
28. Dong Z, Zhong X, Lei Q, Chen F, Cui H. Transcriptional activation of SIRT6 via FKHL1/FOXO3a inhibits the Warburg effect in glioblastoma cells. *Cell Signal* [Internet]. 2019;60(2):100–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.04.009>
29. Kohli-Seth R, Mukkera SR, Leibowitz AB, Nemani N, Oropello JM, Manasia A, et al. Frequency and Outcomes of Hyperlactatemia After Neurosurgery: A Retrospective Analysis. *ICU Dir*. 2011;2(6):211–4.
30. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin* 2011;27:299-326.

31. Phypers B, Pierce JMT. Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain* [Internet]. 2006;6(3):128–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkl018>

32. Romano D, Deiner S, Cherukuri A, Boateng B, Shrivastava R, Mocco J, et al. Clinical impact of intraoperative hyperlactatemia during craniotomy. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(10):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224016>

33. Ioannoni E, Grande G, Olivi A, Antonelli M, Caricato A, Montano N. Factors affecting serum lactate in patients with intracranial tumors-A report of our series and review of the literature. *Surg Neurol Int* • [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 5];11(39):1–5. Available from: www.surgicalneurologyint.com

34. Shih CC, Lee TS, Tsuang FY, Lin PL, Cheng YJ, Cheng HL, Wu CY. Pretreatment serum lactate level as a prognostic biomarker in patients undergoing supratentorial primary brain tumor resection. *Oncotarget*. 2017 Jun 29;8(38):63715-63723. doi: 10.18632/oncotarget.18891. PMID: 28969023; PMCID: PMC5609955.

35. Ottens TH, Nijsten MW, Hofland J, et al. Effect of high-dose dexamethasone on perioperative lactate levels and glucose control: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015;19:41.

36. Li J, Yao M, Wang L, Mei M, Guan X, Ouyang B. [Elevated artery lactate after brain tumor craniotomy is associated with surgery duration and exogenous administration of corticosteroids]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019 Oct;31(10):1247-1251. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.013. PMID: 31771723.

37. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello F, Than K, Jimenez Ruiz A, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery*. 2008 Aug;63(2):286-91; discussion 291. doi: 10.1227/01.NEU.0000315282.61035.48. PMID: 18797358.

38. Chaichana KL, McGirt MJ, Woodworth GF, Datto G, Tamargo RJ, Weingart J, Olivi A,

Brem H, Quinones-Hinojosa A. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with survival, recurrence and malignant degeneration following surgery for hemispheric low grade gliomas. *Neurol Res.* 2010 May;32(4):442-8. doi: 10.1179/174313209X431101. Epub 2009 Jul 8. PMID: 19589201.

39. Pittas AG, Siegel RD, Lau J: Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 164:2005–2011, 2004
40. Reponen E, Korja M, Niemi T, Silvasti-Lundell M, Hernesniemi J, Tuominen H. Preoperative identification of neurosurgery patients with a high risk of in-hospital complications: a prospective cohort of 418 consecutive elective craniotomy patients. *J Neurosurg.* 2015;123(3):594-604. doi:10.3171/2014.11.JNS141970
41. Goel NJ, Mallela N, Agarwal P, et al. Complications Predicting Perioperative Mortality in Patients Undergoing Elective Craniotomy: A Population-Based Study. *World Neurosurg.* 2018;118:e195-e205. doi:10.1016/j.wneu.2018.06.153
42. Ramesh VJ, Rao GS, Guha A, Thennarasu K. Evaluation of POSSUM and P-POSSUM scoring systems for predicting the mortality in elective neurosurgical patients. *Br J Neurosurg.* 2008;22(2):275-278. doi:10.1080/02688690701784905
43. Goh KY, Tsoi W, Feng C, Wickham N, Poon WS. Haemostatic changes during surgery for primary brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(3):334–8.
44. Wang C, Niu X, Ren Y, Lan Z, Zhang Y. Risk Factors for Postoperative Intracranial Hemorrhage After Resection of Intracranial Tumor in 2259 Consecutive Patients. *World Neurosurg* [Internet]. 2019;129:e663–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.239>
45. Kageji T, Nagahiro S, Mizobuchi Y, Nakajima K. Postoperative Hematoma Requiring Recraniotomy in 1149 Consecutive Patients With Intracranial Tumors. *Oper Neurosurg.* 2017;13(3):392–7.
46. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international

guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–377.

47. Ogbu OC, Murphy DJ, Martin GS. How to avoid fluid overload. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:315–321.
48. Brallier JW, Dalal PJ, McCormick PJ, et al. Elevated intraoperative serum lactate during craniotomy is associated with new neurological deficit and longer length of stay. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29: 388–392.