

**CORRELACIÓN ENTRE LACTATO ARTERIAL Y VENOSO CENTRAL EN
NIÑOS CON SEPSIS EN ESTADO CRÍTICO**

Paula Andrea Araque Muñoz

María Lucía Yepes Ortiz

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario – Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá

9 de Agosto de 2012

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina

Correlación entre lactato arterial y venoso central en niños con sepsis en estado crítico

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Investigación para optar al título de Pediatra

Paula Andrea Araque Muñoz

María Lucía Yepes Ortiz

Tutor Temático

Dr. Jaime Fernández

Tutor Metodológico

Dr. Germán Briceño

Tutor Estadístico

Dr. Milciades Ibáñez

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Agradecemos al Dr. Jaime Fernández por su gran colaboración y apoyo durante la realización del presente trabajo, así como al Dr. Germán Briceño y al Dr. Milciades Ibáñez por su dedicación y por los conocimientos que nos brindaron para poder llevar a cabo esta investigación. Finalmente quisieramos dar las gracias a la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología ya que sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

Dedicamos este trabajo a nuestras familias, porque sin su apoyo y colaboración durante estos tres años nada de esto sería posible. También a nuestros queridos pacientes, que son nuestra fuente de inspiración y el motor de nuestra vida profesional

Tabla de Contenido

1	Introducción	12
2	Marco teórico	13
2.1	Marco conceptual	13
2.2	Estado del arte	20
3	Justificación	22
4	Planteamiento del problema	24
5	Objetivos	25
5.1	Objetivo general	25
5.2	Objetivos específicos	25
6	Propósito	26
7	Metodología	27
7.1	Tipo de estudio	27
7.2	Población de referencia y muestra	27
7.3	Variables	28
7.4	Hipótesis	30
7.5	Materiales y métodos	30
7.6	Plan de análisis	31
7.7	Aspectos éticos	32
7.8	Organigrama	32
7.9	Cronograma	33
7.10	Presupuesto	33
8	Resultados	34
8.1	Análisis descriptivo	34
8.2	Prueba de normalidad	34
8.3	Análisis bivariado	35
8.4	Regresión lineal	38

9	Discusión.....	39
10	Conclusiones	41
11	Referencias.....	42

Tablas

Tabla 1: Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis severa y choque séptico.....	13
Tabla 2: Definición de síndrome de disfunción orgánica múltiple.....	14
Tabla 3: Condiciones que favorecen la conversión de piruvato a lactato.....	16
Tabla 4: Correlación entre Lactato arterial y venoso central con el peso y la edad en pacientes con sepsis y choque séptico de la FCI.....	36
Tabla 5: Análisis bivariado lactatos y género.....	37
Tabla 6: Análisis bivariado lactatos y diagnóstico.....	37
Tabla 7: Análisis bivariado lactatos y vasoactivo.....	37
Tabla 8: Análisis bivariado lactatos y uso de fármacos.....	38
Tabla 9: Modelo de regresión no paramétrica.....	38

Figuras

Figura 1 Glicólisis.....	17
Figura 2 Distribución de la población.....	28
Figura 3: Diagrama de dispersión de la correlación del Lactato Arterial y Venoso Central en pacientes pediátricos con sepsis y choque séptico de la Fundación Cardioinfantil.	35
Figura 4: Diagrama de dispersión de la correlación entre lactato arterial y venoso central con la edad y el peso de los pacientes con sepsis y choque séptico de la FCI.....	36

Anexos

- 1. Anexo - CORRELACION ENTRE LACTATO ARTERIAL Y VENOSO CENTRAL EN NIÑOS CON SEPSIS Y/O CHOQUE SEPTICO 44**

Este estudio fue conducido para evaluar la correlación entre lactato arterial y venoso central en niños con sepsis y choque séptico de una unidad de cuidado intensivo pediátrico. Se incluyeron 42 pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 17 años 364 días con diagnóstico de sepsis y choque séptico que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo en un hospital universitario de referencia. Se registró el valor del lactato obtenido de una muestra de sangre arterial y de sangre venosa central tomadas simultáneamente y dentro de las primeras 24 horas del ingreso a la unidad. Por medio de la prueba de Rho de Spearman se encontró una correlación de 0,872 ($p < 0,001$) y se ajustó al uso de medicamentos, vasoactivos, edad y peso (modelo de regresión no paramétrico cuantílico), manteniéndose una correlación fuerte y significativa.

Palabras Clave: Lactato, sepsis, choque séptico, correlación, pediatría

This study was conducted to evaluate the correlation between arterial and central venous lactate in children with sepsis and septic shock in a pediatric intensive care unit. We included 42 patients aged 1 month to 17 years 364 days with the diagnosis of sepsis and septic shock admitted to the intensive care unit at a university hospital. Lactate value was obtained from an arterial blood and central venous blood samples, taken simultaneously and within the first 24 hours of admission to the unit. A correlation of 0,872 ($p < 0,001$) was found using the Spearman Rho test and was adjusted to the use of drugs, vasoactive, age and weight (quantilic non-parametric regression model), maintaining a strong and significant correlation.

Key words: Lactate, sepsis, septic shock, pediatric

1 Introducción

“La sepsis es una enfermedad caracterizada por hipercatabolismo con aumento en la demanda de oxígeno debido al consumo elevado en los tejidos. Cuando hay un desbalance entre el aporte y consumo de oxígeno, la hipoperfusión tisular y la hipoxia llevan un metabolismo anaerobio con la producción final de lactato” (1)

En condiciones críticas se produce una alteración en la homeostasis generando una lesión orgánica múltiple reversible o irreversible. La duración de la exposición al estímulo lesivo determina la reversibilidad de la disfunción orgánica. Por esto es importante reconocer tempranamente la sepsis y la disfunción orgánica en pacientes críticamente enfermos para instaurar medidas terapéuticas apropiadas.

Tradicionalmente el reconocimiento de la disfunción orgánica en pacientes se realizaba en base en los signos clínicos y los síntomas (oliguria, elevación de los niveles de creatinina), y en el reconocimiento de la falla circulatoria y la consecuente hipoperfusión tisular, por la presencia de hipotensión persistente y refractaria. Esta aproximación es complicada por la falta de sensibilidad de los síntomas y los signos clínicos para predecir la presencia o ausencia de lesión orgánica o de hipoperfusión tisular, especialmente en la población pediátrica.

“A pesar del cuestionamiento relacionado con los mecanismos de hiperlactatemia, se sabe que el lactato sérico tiene un rol como biomarcador para estimar la probabilidad y la extensión de la hipoperfusión tisular, así como para evaluar la respuesta terapéutica y el pronóstico” (2). Es un instrumento para el diagnóstico de hipoxia tisular oculta.

“En pacientes críticamente enfermos, el lactato es uno de los muchos marcadores pronósticos. Un valor > 4 mmol/L en sepsis severa, indica la necesidad de una resucitación agresiva, recomendado por la campaña de sepsis”. (3) La hiperlactatemia es un marcador de gravedad, que puede ser más específico que las mediciones hemodinámicas habituales; por lo mismo la importancia de su medición.

Es bien conocido que los niveles de lactato arterial son la muestra ideal para definir la hiperlactatemia; dada la dificultad en la toma de la muestra en los pacientes, especialmente en la edad pediátrica, se plantea la necesidad de emplear otro tipo de muestra para su medición, que sea más accesible para definir este estado patológico. En la literatura hay referencia de estudios realizados en adultos críticamente enfermos acerca de la correlación entre lactato arterial y lactato venoso periférico y central, en diferentes escenarios, sin embargo solo en algunos de ellos se ha encontrado correlación, por ello surge la necesidad de realizar estos estudios en la población pediátrica y ver su correlación en pacientes sépticos.

2 Marco teórico

2.1 Marco conceptual

La sepsis continúa siendo una importante causa de morbimortalidad en la población pediátrica. La mortalidad asociada a sepsis en niños ha disminuido de un 97% en 1966, a un 9% a principios de los 90s.⁴ A pesar de la mejoría en el desenlace, el impacto de la sepsis pediátrica y neonatal sigue aumentando a nivel mundial. Mas niños han muerto por sepsis que por cáncer, y el costo anual de los cuidados en salud se estima en 4 billones de dólares.⁵

Teniendo en cuenta lo anterior, surge la necesidad de tener un consenso que defina síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), infección, sepsis, sepsis severa, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple, con el fin de estandarizar los términos de los estudios y evaluación de las intervenciones terapéuticas. Ver tabla 1 y tabla 2.

Tabla 1: Definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis severa y choque séptico⁴

1. *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)* es la presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, siendo uno de ellos la temperatura o el recuento de leucocitos anormal:
 - Temperatura corporal mayor de 38.5 grados o menor de 36 grados centígrados
 - Taquicardia definido como frecuencia cardiaca por encima de 2 DS del valor normal para la edad en ausencia de estímulos externos, medicamentos o dolor, o elevación persistente no explicada por más de 30 min a 4 horas; o en niños menores de 1 año bradicardia definido como frecuencia cardiaca por debajo del percentil 10 para la edad en ausencia de estímulo vagal externo, beta bloqueadores, o cardiopatía congénita, o caída persistente de la frecuencia cardiaca por un periodo mayor a 30 minutos
 - Frecuencia respiratoria por encima de 2 DS del valor normal para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular de base o el uso de anestesia general.
 - Recuento de leucocitos elevado o disminuido según valor normal para la edad (no asociado a quimioterapia) o presencia de más de 10% de formas inmaduras.
2. *Sepsis* : presencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica y sospecha de infección o prueba de la misma
3. *Sepsis severa*: sepsis sumada a disfunción cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria agudo; o 2 o más disfunciones orgánicas.
4. *Choque séptico*: sepsis y disfunción cardiovascular.

Tabla 2: Definición de síndrome de disfunción orgánica múltiple⁴

1. *Cardiovascular:* cuando a pesar de la administración de bolos de líquidos isotónicos mínimo 40cc/kg en una hora , se presenta:
 - Hipotensión definida como tensión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad o 2 DS por debajo de lo normal para la edad
 - Necesidad de medicamentos vasoactivos para mantener una presión arterial en el rango normal.
 - 2 de los siguientes: acidosis metabólica inexplicable (déficit de base mayor a 5 meq/L); aumento de lactato arterial 2 veces el límite superior de lo normal; oliguria (gasto urinario menor a 0.5cc/kg/hra); tiempo de llenado capilar mayor a 5 segundos; diferencia de temperatura central a periférica mayor a 3 grados centígrados.

2. *Respiratorio:*
 - PaO₂/Fio₂ menor de 300 en ausencia de cardiopatía o enfermedad pulmonar preexistente.
 - PaCO₂ mayor de 65 torr o 20 mmHg por encima de la paCO₂ basal.
 - Requerimiento de una Fio₂ mayor del 50% para mantener saturación mayor o igual a 92%.
 - Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

3. *Neurológico:*
 - Glasgow menor o igual a 11 o cambio agudo en el estado mental con una disminución en la puntuación de Glasgow mayor o igual a 3 puntos de la línea de base.

4. *Hematológico:*
 - Recuento de plaquetas menor o igual a 80000/mm³, o disminución del 50% en el recuento de plaquetas más alto registrado en los últimos 3 días (para las patologías hematológicas crónicas o pacientes oncológicos)
 - INR mayor o igual a 2

5. *Renal:*
 - Creatinina sérica el doble del límite superior para la edad o elevación 2 veces de la basal

6. *Hepático:*
 - Bilirrubina total mayor o igual a 4mg/dl, o ALT 2 veces el límite superior de la normal para la edad.

La sepsis es una enfermedad caracterizada por hipercatabolismo con aumento en las demandas de oxígeno debido a un aumento en el consumo tisular del mismo. Cuando hay un desbalance entre la entrega y el consumo de oxígeno, la hipoperfusión tisular y la hipoxia llevan a que se active el metabolismo anaeróbico con producción final de lactato.¹ La hipoxia tisular global que acompaña a la sepsis severa y al choque séptico contribuye a la respuesta inflamatoria sistémica llevando a activación endotelial, vasodilatación, liberación de mediadores inflamatorios y modulación del sistema de coagulación; resultando en un síndrome de disfunción multiorgánico y muerte.

Como mecanismo compensatorio en la sepsis severa y choque séptico, las catecolaminas y la regulación neurogénica mantienen la presión arterial con disminución de la perfusión tisular.⁶

La detección temprana de este estado es crucial ya que es bien conocido que el inicio rápido de la optimización del volumen sanguíneo, de la concentración de hemoglobina, y el uso de agentes inotrópicos favorece el pronóstico del paciente.¹

El reconocimiento y la intervención temprana antes de la instauración de la disfunción orgánica múltiple, ha demostrado ser útil en la disminución de la morbimortalidad en pacientes críticamente enfermos. La “hora de oro” del cuidado en trauma ha sido un objetivo de los médicos en el servicio de urgencias, y más recientemente se ha convertido un eslabón clave en el manejo de todos los pacientes. La terapia dirigida por metas utilizada durante muchos años en la unidad de cuidado intensivo, ha mostrado una disminución de la mortalidad a un 16% cuando se aplica en las primeras 6 horas de ingreso al servicio de urgencias como se evidencia en el estudio de Rivers.⁷

Las primeras etapas de la sepsis son sutiles y pueden ser difíciles de detectar, representando un reto para el médico. Por lo anterior, es importante clasificar a los pacientes según sus riesgos.

Muchas pruebas de laboratorio se han usado para tratar de estratificar el riesgo de los pacientes con infección, sin embargo no hay una que por sí sola sea lo suficientemente confiable. El lactato sérico parece ser promisorio como una herramienta para la estratificación del riesgo en estos pacientes.⁸

La alteración en la oxigenación tisular es el punto central en el estado de choque, pero la presión arterial, frecuencia cardíaca y el gasto urinario son marcadores insensibles de esta alteración, por lo que muchos pacientes pueden tener un choque clínicamente inaparente. Sin embargo la hipoxia tisular lleva a que el metabolismo celular se torne anaerobio aumentando así la producción de lactato; al mismo tiempo la sepsis altera su depuración conduciendo a un aumento en sus niveles circulantes, aun cuando los signos vitales no se hayan comprometido. La determinación de los niveles de lactato sérico, además de ser sencillo desde el punto de vista técnico, está fácilmente disponible, y se usa frecuentemente.

El lactato ha sido estudiado como una herramienta pronóstica en pacientes críticamente enfermos incluyendo pacientes con choque séptico, quemaduras, trauma y cirugía reciente, y ha demostrado ser un predictor de mortalidad en estos pacientes.⁸

Es indispensable conocer los mecanismos de síntesis, metabolismo y depuración del lactato. La glicólisis es el primer paso en el metabolismo de la glucosa, y su producto final es el piruvato. Una vez

formado, el piruvato puede seguir varias vías metabólicas. Puede cruzar la membrana de la mitocondria y entrar en el ciclo del ácido tricarboxílico produciendo energía (38 moléculas de ATP). Puede ser convertido en lactato por acción de la enzima deshidrogenasa láctica; ser usado como un sustrato en la gluconeogénesis, o sufrir transaminación a alanina. La conversión de piruvato a lactato, se ve favorecida durante condiciones de hipoxia tisular y en otras condiciones clínicamente relevantes que cursen con exceso de piruvato.² Ver tabla 3.

Tabla 3: Condiciones que favorecen la conversión de piruvato a lactato²

<p>*Hipoperfusión sistémica que genera la necesidad de usar el metabolismo anaerobio</p> <p>*Hipoperfusión regional y disfunción microcirculatoria</p> <p>*Aumento de la glicolisis aerobia con producción de piruvato que supera la capacidad de la piruvato deshidrogenasa. Esta condición se puede dar en respuesta a liberación de citoquinas, aumento en los niveles circulantes de catecolaminas, o acumulación de leucocitos en el sitio de inflamación</p> <p>*Disfunción mitocondrial que desvía el piruvato del ciclo del ácido tricarboxílico, que puede ser visto en sepsis y en intoxicaciones</p> <p>*Alteración en la actividad de la piruvato deshidrogenasa que es esencial para la conversión de piruvato en Acetil coenzima A, un paso necesario en el metabolismo aerobio. Se evidencia esta condición en el uso excesivo de alcohol y deficiencia de cofactores</p>
--

El lactato no es más que un bioproducto final del metabolismo anaerobio de la glucosa. Se obtiene por reducción del ácido pirúvico en una reacción catalizada por la deshidrogenasa láctica donde interviene como coenzima la nicotinamida adenina dinucleotido que pasa de su forma reducida a su forma oxidada:

$$\text{PIRUVATO} + \text{NADH} = \text{LACTATO} + \text{NAD}^3$$

Esta reacción ocurre en el citosol como paso final de glicolisis. En este proceso se forman 2 ATP, por lo cual el lactato es fuente de energía celular durante el metabolismo anaerobio. Ver figura 1.

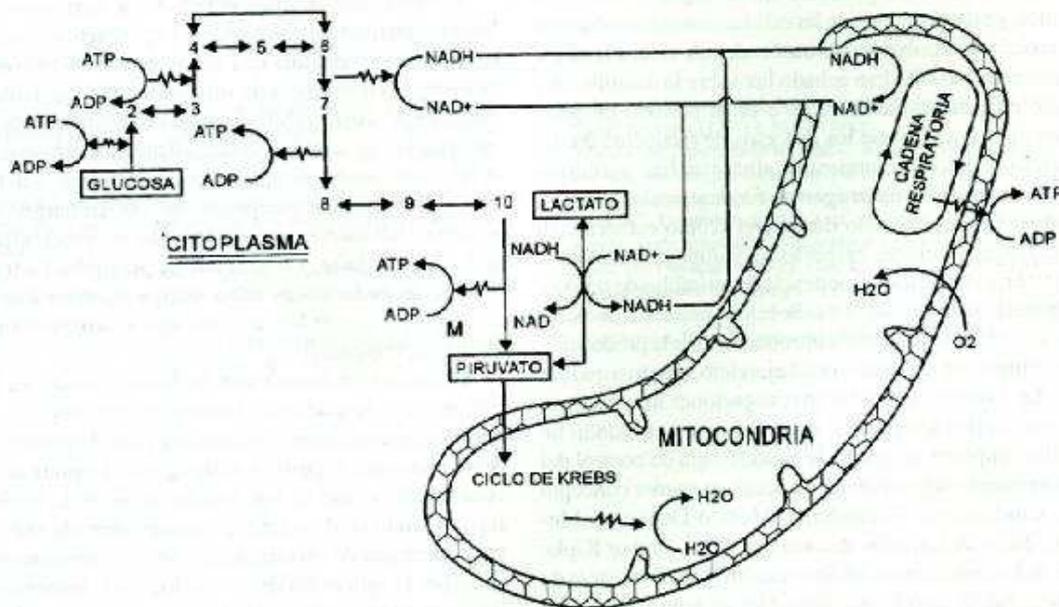


Figura 1 Glicólisis

En estado basal se forma lactato a partir de piruvato en un relación 10:1. La reducción del piruvato es la única vía conocida de producción de lactato. Normalmente los niveles son < 2mmol/l; se producen 1500 mmol diariamente, principalmente en el musculo esquelético (25%), cerebro (20%), piel (5%), intestino (10%) y glóbulos rojos (10%). En condiciones fisiológicas la producción de lactato a nivel pulmonar no es significativa llevando a que la diferencia arteriovenosa en los niveles de lactato sea cercano a 0 en esta región.^{2,3}

En condiciones patológicas el lactato es producido en sitios diferentes incluyendo pulmones, leucocitos y órganos espláncicos. El lactato es liberado en cantidades supra fisiológicas desde los sitios de infección e inflamación, y se cree que está relacionado con el aumento en la glicolisis a nivel de los leucocitos reclutados y activados en el sitio de infección. Los leucocitos tienen una capacidad limitada para la generación aeróbica de ATP. Cuando se activan, estas células se apoyan principalmente en un aumento de glicolisis anaeróbica para suplir sus requerimientos energéticos, y como consecuencia hay un aumento en la producción de lactato, no relacionada con la deprivación de oxígeno.²

La depuración del lactato ocurre principalmente en el hígado (60%) con importantes contribuciones del riñón (30%), una vez se excede el umbral renal 5 mmol/L; y en menor proporción por otros órganos como corazón y musculo esquelético.³

Los hepatocitos periportales usan directamente el lactato para producir glucosa y glucógeno a través del ciclo de Cori. En pacientes con enfermedad hepática crónica, la depuración de lactato puede estar disminuida llevando a elevación de sus niveles.

Levrant y cols retaron pacientes sépticos hemodinámicamente estables con una carga externa de lactato y encontraron que en pacientes con una depuración normal no había alteraciones en los niveles. En pacientes con compromiso severo de la función hepática, pero por lo demás sanos, los niveles de lactato se mantuvieron normales.²

La corteza renal también utiliza lactato para producir glucosa a través de la vía de la gluconeogénesis; esta es muy sensible a la reducción del flujo sanguíneo, por lo cual la depuración renal de lactato puede verse alterada en pacientes críticamente enfermos con compromiso de la perfusión renal, llevando a aumento en los niveles del mismo.^{2, 3} Por lo anterior, las alteraciones renales o hepáticas agudas pueden alterar la depuración de lactato

La acidosis láctica en el escenario de enfermedad severa tiene una larga historia que data desde 1800s, cuando Johann Scherer midió por primera vez los niveles de ácido láctico en sangre de mujeres postmortem que fallecían de fiebre puerperal. Posteriormente Fletcher describió cómo el ácido láctico era producido en el músculo esquelético bajo condiciones anaerobias. En 1950 Huckabee hizo varios experimentos fisiológicos, evidenciando la relación entre el lactato sanguíneo y los niveles de piruvato en diferentes estadios de deficiencia de oxígeno; incluyendo el ejercicio extremo, la respiración con baja tensión de oxígeno y compromiso del gasto cardíaco; demostró que había niveles elevados en pacientes con varios estados de choque. Posteriormente Woods y Cohen crearon un esquema de clasificación basado en el trabajo de Huckabee, lo clasificaron en acidosis tipo A, debido a disminución de la perfusión y/u oxigenación; tipo B, derivado de enfermedades, medicamentos, intoxicaciones o errores innatos del metabolismo.³

La acidosis láctica se presenta típicamente en estados de choque en donde la entrega de oxígeno es insuficiente para la demanda celular. En la acidosis tipo A, aumenta el flujo por la vía glucolítica, permitiendo la acumulación de piruvato. En estados de baja presión de oxígeno, el piruvato no entra a la mitocondria para la fosforilación oxidativa. Se sabe que la hipoxia inhibe la piruvato deshidrogenasa y también inhibe la piruvato carboxilasa, lo cual lleva a una rápida acumulación de piruvato y como consecuencia el metabolismo se orienta hacia la formación de lactato; por consiguiente hay un aumento en las concentraciones intracelulares con excreción del mismo hacia el torrente sanguíneo.³

El exceso en la producción de lactato, no es el único factor que contribuye a la hiperlactatemia en pacientes críticamente enfermos. Levrant y cols mostraron que en un grupo de pacientes sépticos hemodinámicamente estables los niveles elevados de lactato están relacionados más con una alteración en la eliminación que con sobreproducción. Cuando el lactato está aumentado en sangre, es un indicador de un estado de estrés y no necesariamente es la causa directa de la patogénesis.³

La acidosis láctica tipo B se clasifica en 3 subgrupos:³

B1: relacionada con trastornos sistémicos graves como: falla renal aguda, falla hepática, diabetes mellitus, cáncer, infección por VIH.

B2: relacionada con fármacos o toxinas que incluye acetaminofén, alcoholes, antirretrovirales, agonistas β -adrenérgicos, biguanidas, cocaína, metanfetaminas, linezolid, ácido nalidíxico, isoniazida, hierro, salicilatos, ácido valpróico, y deficiencias vitamínicas (biotina y tiamina).

B3: relacionada con errores innatos del metabolismo.

Una parte fundamental del manejo de los pacientes críticamente enfermos, y más específicamente de los pacientes en choque, es mejorar la oxigenación, ventilación, presión arterial media y el volumen intravascular; sin embargo a pesar de lograr estas metas aún puede persistir la hipoperfusión tisular y la entrega inadecuada de oxígeno. En los últimos años la literatura se ha centrado en evaluar la microcirculación a través de la medición de marcadores regionales y globales de hipoxia tisular. Los marcadores tisulares de hipoxia como el lactato sérico y la saturación venosa central de oxígeno, aportan información acerca del metabolismo anaerobio.⁹ Todo esto cobra vital importancia teniendo en cuenta que la evaluación clínica en pacientes críticamente enfermos está limitada por el hecho de que los hallazgos clínicos asociados con la hipoperfusión tisular no son evidentes en los estados tempranos (reversibles) del choque. Los niveles de lactato pueden estar elevados en pacientes hemodinámicamente estables ayudando a identificar aquellos con un choque oculto. Por lo anterior, los niveles elevados de esta sustancia sirven como una herramienta de tamizaje al identificar pacientes con hipoperfusión tisular antes de presentar el cuadro clínico característico. También puede ser usado para diferenciar los pacientes críticamente enfermos de aquellos que no lo son; de esta forma el lactato no solo sirve como un biomarcador de tamizaje sino también para estratificar el riesgo y establecer pronóstico en pacientes críticamente enfermos.²

Varios estudios han demostrado el valor pronóstico de los niveles de lactato. En el estudio de Trzeciak y cols analizaron los niveles de lactato sérico en más de 1100 pacientes en estado crítico, encontrando que un nivel >4 mmol/L es altamente específico (89-99%) para predecir mortalidad en la fase aguda.³ En otro estudio realizado por Shapiro se tomaron pacientes con sospecha de infección que llegaban al servicio de urgencias y plantearon la hipótesis que los niveles iniciales de lactato pudiesen predecir la mortalidad, y encontraron una tasa de mortalidad de 28.4% con valores >4 mmol/L en comparación con un 9% y 4% para lactatos entre 2.5 -4 mmol/L y < 2.5 mmol/L, respectivamente, con una especificidad del 92%.^{3, 8} Por otro lado, Mikkelsen y cols analizaron una cohorte de 830 pacientes con sepsis severa admitidos al servicio de urgencias; evaluaron pacientes con y sin choque, encontrando que un nivel de lactato inicial servía como predictor de mortalidad en los dos grupos, siendo de 46.9% en los pacientes con choque séptico y lactato >4 mmol/L, y de 31.8% en pacientes sin choque.³

Basados en estos y otros estudios es que la campaña de supervivencia en sepsis recomienda una resucitación agresiva en pacientes con lactato mayor o igual a 4 mmol/L.³

Tal vez más importante que valores únicos de lactato es el tiempo de normalización en los niveles del mismo, llamado “tiempo de depuración del lactato”.⁸ La depuración de lactato puede ser usada para estratificar el riesgo de los pacientes y determinar su respuesta al tratamiento. En el estudio de McNelis y cols se encontró que los pacientes que alcanzaban niveles de lactato < 2 mmol/L en las primeras 24 horas tenían una mortalidad de 3.9%, mientras que los pacientes que lograban normalizar el lactato después de 48 horas tenían una mortalidad de 42.5%.³

2.2 Estado del arte

A pesar de los cuestionamientos en cuanto a los mecanismos de hiperlactatemia, esta es bien reconocida como un instrumento para el diagnóstico de hipoperfusión e hipoxia tisular oculta, y también es usada como un índice pronóstico en los pacientes sépticos. Sin embargo, aunque la hiperlactatemia generalmente es medida en sangre arterial, el sitio ideal de recolección de la muestra no se ha establecido claramente.

Teniendo en cuenta los mecanismos de síntesis y eliminación del lactato, el sitio de recolección de la muestra en pacientes críticamente enfermos, teóricamente puede interferir con la interpretación de los resultados y llevar a un manejo inadecuado. El lactato medido en muestras de sangre arterial es el que mejor representa la perfusión global debido a que estas muestras contienen sangre proveniente de las venas pulmonares, la vena cava inferior y superior. El lactato medido en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha (lactato central) también es considerado un reflejo de la perfusión global, a pesar de que el drenaje venoso del área esplácnica, del seno coronario y de los pulmones no está representado en la sangre venosa central. Por otro lado, el lactato venoso periférico refleja principalmente la perfusión y el metabolismo del compartimento del cual fue extraída la muestra, siendo más un indicador de la perfusión local que global.¹

La razón por la que el lactato periférico no refleja la perfusión global como lo hace el lactato central está relacionada probablemente con la interferencia en la perfusión regional a nivel del miembro de donde se extrae la muestra. Esto se da por dos razones: primero por la necesidad de usar torniquete para la toma de la muestra, y segundo porque en un estado séptico la circulación se desvía hacia los órganos vitales llevando menor irrigación a las regiones periféricas. Además la vasoconstricción periférica debida al uso de vasopresores altera aun más la relación entre el lactato periférico y la perfusión global.¹ Debido lo anterior, se han realizado estudios buscando detectar diferencias entre los niveles de lactato de muestras tomadas de diferentes sitios.

En el estudio de Gallagher y cols se compararon los valores de lactato arterial y lactato venoso periférico de 74 pacientes mayores de 18 años con diferentes patologías, que se presentaron al servicio de urgencias de un hospital universitario. Se tomaron las muestras con una diferencia máxima de 5 minutos entre una y otra. Ellos encontraron que la diferencia promedio entre el lactato venoso y el arterial fue de 0.22 mmol/L, con una correlación alta ($r^2 = 0.89$) entre dichos valores; sin embargo

concluyen que no hay suficiente coincidencia para garantizar la sustitución del lactato arterial por el venoso periférico en todos los pacientes.¹⁰

En el estudio hecho por Lavery y cols se evaluaron 375 pacientes adultos admitidos al servicio de urgencias con diagnóstico de trauma. Se les tomaron muestras de sangre arterial a través de punción femoral o radial, y sangre venosa central o periférica. Estas muestras fueron tomadas en los primeros 10 minutos del ingreso del paciente, y con una diferencia de 2 minutos entre ellas. No se encontraron diferencias significativas entre las medidas de lactato arterial y venoso, pero si una alta correlación entre ellas (r de 0.94 con $p=0.0001$) sin importar el sitio del que fueron tomadas las muestras. Además se evidenció que los pacientes con un lactato venoso mayor o igual a 2 mmol/L tenían una mayor probabilidad de tener una puntuación más alta en las Escalas de Severidad de Lesiones (OR=1.3) y mayor riesgo de muerte (OR=1.2). Finalmente, se observó que el lactato venoso era mejor predictor de la severidad de las lesiones que las “Escalas estándar de triage”, y más específico que estas para establecer la necesidad de manejo en cuidado intensivo y duración de estancia hospitalaria.¹¹

Se han encontrado correlaciones fuertes entre el lactato arterial y el venoso central o venoso mixto. Weil y cols encontraron una correlación lineal entre los niveles de lactato arterial y venoso central, al igual que entre los de lactato arterial y venoso mixto.¹² Posteriormente, Middleton y cols también reportaron una buena coincidencia entre los valores de lactato arterial y lactato venoso central en pacientes críticamente enfermos.¹³

Más recientemente está el estudio de Nascente y cols cuyo objetivo fue evaluar la correlación entre los valores de lactato obtenidos de diferentes sitios, en una población de pacientes con sepsis severa o choque séptico, haciendo énfasis en el impacto sobre el manejo médico. Este estudio mostró que el lactato de sangre venosa central presenta una correlación fuerte y una coincidencia razonable con los niveles de lactato arterial ($r=0.84$ y $p < 0.00001$). Además hubo buena concordancia entre el manejo médico guiado por el resultado de la muestra arterial y la venosa central. Sin embargo, en cuanto al lactato periférico se encontró una correlación moderada ($r=0.79$ y $p < 0.00001$), con límites de coincidencia muy amplios y menor concordancia clínica con el manejo basado en el lactato arterial. Esta limitación del lactato periférico se confirma con el hecho de que hubo discordancia en el manejo médico guiado por el lactato arterial de aquel guiado por el lactato periférico, dado que los resultados del lactato periférico eran más altos, sobreestimando el lactato arterial, y llevando a que se realizaran intervenciones terapéuticas en pacientes que no las necesitaban. Estas intervenciones, incluyendo la expansión de volumen intravascular y el uso de vasopresores no están exentas de eventos adversos. Finalmente concluyen que en pacientes adultos sépticos, el lactato venoso central puede reemplazar la recolección del lactato arterial, con una fuerte correlación entre ellos, y especialmente, con una adecuada concordancia con respecto al manejo médico; no se puede decir lo mismo del lactato periférico ya que tiende a sobreestimar el lactato arterial llevando a intervenciones terapéuticas innecesarias.¹

3 Justificación

La hipoxia tisular global que acompaña a la sepsis severa y choque séptico contribuye a la respuesta inflamatoria sistémica llevando a activación endotelial, vasodilatación, liberación de mediadores inflamatorios y modulación del sistema de coagulación; resultando en un síndrome de disfunción multiorgánico y muerte.

Se ha encontrado que el aumento inicial de lactato, la medida persistentemente elevada de este y la relación lactato: piruvato son indicadores de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. En el estudio de Trzeciak y cols observaron los niveles de lactato sérico en más de 1100 pacientes en estado crítico, encontrando que un nivel $>4\text{mmol/L}$ es altamente específico (89-99%) para predecir mortalidad en la fase aguda. En otro estudio realizado por Shapiro se tomaron pacientes con sospecha de infección que llegaban al servicio de urgencias y plantearon la hipótesis que los niveles iniciales de lactato pudiesen predecir la mortalidad; encontraron un aumento en la probabilidad de muerte de 28.4% con valores $>4\text{ mmol/L}$ en comparación con un nueve por ciento y cuatro por ciento con valores entre 2.5 -4 mmol/L y $< 2.5\text{ mmol/L}$, respectivamente, con una especificidad del 92%. Por otro lado, Mikkelsen y cols. analizaron una cohorte de 830 pacientes con sepsis severa admitidos al servicio de urgencias; evaluaron pacientes con y sin choque, encontrando que el nivel de lactato inicial servía como predictor de mortalidad en los dos grupos, siendo de 46.9% en los pacientes con choque séptico y lactato $>4\text{mmol/L}$, y de 31.8% en pacientes sin choque.³

También se ha demostrado que el tiempo de normalización de los niveles de lactato predice la supervivencia, es así como en el estudio de McNelis y cols se encontró que los pacientes que alcanzaban niveles de lactato $< 2\text{mmol/L}$ en las primeras 24 hrs tenían una mortalidad de 3.9%, mientras que los pacientes que lograban normalizar el lactato después de 48 hrs tenían una mortalidad de 42.5%. Por lo anterior, el lactato seriado también es usado como marcador de pronóstico y resucitación en choque y trauma.³

Teniendo en cuenta los mecanismos de síntesis y eliminación del lactato, el sitio de recolección en pacientes críticos debería, teóricamente, interferir con la interpretación de los resultados y podría llevar a un manejo inadecuado. El lactato medido en muestras de sangre arterial representa la mejor forma de evaluar la perfusión global dado que esa muestra contiene sangre proveniente de las venas pulmonares, vena cava superior y vena cava inferior. El lactato periférico refleja preferiblemente la perfusión y el metabolismo celular del compartimento del cual la sangre proviene (perfusión local) pero no de la perfusión global.¹

Los niveles de lactato se pueden tomar de muestra arterial, venosa central y periférica. Los niveles venosos son fáciles de obtener y no son costosos; además se ha visto que la tasa de complicaciones de la colocación de un catéter venoso central es menor en comparación con la línea arterial, debido a que esta última se relaciona con mayor incidencia de lesiones mecánicas incluyendo vasoespasmo, formación de trombos y el consecuente daño tisular, entre otros.

No hay claridad con respecto a la correlación entre los niveles de lactato obtenidos por muestras de diferente localización que nos permitan definir si las mediciones arteriales pueden ser intercambiables por las muestras venosas centrales en pacientes críticamente enfermos. Lo anterior, nos plantea la necesidad de documentar si existe una correlación positiva entre los niveles de lactato arterial y venoso central en pacientes pediátricos con sepsis, que permita más adelante considerar la posibilidad de sustituir la muestra de lactato arterial por la venosa central para detectar hiperlactatemia, y de esta manera emplearla como una herramienta que facilite la valoración inicial, el seguimiento y manejo de dichos pacientes.

4 Planteamiento del problema

Se han realizado estudios buscando detectar diferencias entre los niveles de lactato en muestras tomadas de diferentes sitios anatómicos. En el estudio de Gallagher y cols realizado en 1995 se compararon los valores de lactato arterial y venoso periférico de 74 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias de un hospital universitario, encontrando una correlación alta ($r^2=0.89$) entre dichos valores.¹⁰ En el estudio publicado por Lavery y cols en el año 2000, en el cual se analizaron el lactato arterial, y el venoso central y periférico de 375 pacientes que ingresaron a un centro de trauma, también se evidenció una alto índice de correlación ($r= 0.94$) con $p=0.0001$.¹¹ Weil y cols encontraron una correlación lineal entre los niveles de lactato arterial y lactato venoso central, al igual que entre los de lactato arterial y venoso mixto.¹² Más recientemente, Middleton y cols también reportaron una fuerte correlación entre los valores de lactato arterial y lactato central en pacientes críticamente enfermos.¹³ En el estudio realizado por Nascente y Assuncao en Sao Paulo (Brasil), cuyo objetivo era evaluar la asociación entre los valores de lactato obtenidos de diferentes sitios de recolección en una población de pacientes con sepsis severa o choque séptico, encontraron una correlación lineal moderada entre los niveles de lactato arterial y lactato periférico, con un $r=0.79$ y $p < 0.00001$. Esta correlación fue más fuerte entre lactato arterial y lactato venoso central con un $r=0.84$ y $p < 0.00001$.¹

Sin embargo la mayoría de estos estudios son antiguos, tienen muestras pequeñas, y ninguno de ellos evaluó el impacto que tuvieron estas medidas en el manejo clínico ni se centraron específicamente en analizar pacientes sépticos y pediátricos.

El estudio pretende responder a la **pregunta**: ¿Cuál es el grado de correlación entre el lactato arterial y el venoso central en un grupo de pacientes sépticos de la unidad de cuidado intensivo pediátrico?

5 Objetivos

5.1 *Objetivo general*

Evaluar la correlación entre lactato arterial y venoso central en niños con sepsis y choque séptico de una unidad de cuidado intensivo pediátrico.

5.2 *Objetivos específicos*

- Establecer la correlación entre el lactato arterial y venoso central ajustados según la edad, el género y el peso.
- Determinar si hay diferencias entre los niveles de lactato arterial y venoso central con respecto al diagnóstico.
- Establecer si el uso de medicamentos que producen hiperlactatemia eleva los valores de lactato arterial y venoso central en pacientes con sepsis y choque séptico.

6 Propósito

Disminuir el número de punciones arteriales en los niños críticamente enfermos de una unidad de cuidado intensivo.

7 Metodología

7.1 Tipo de estudio

Estudio correlacional entre el valor del lactato obtenido por una muestra de sangre arterial y una muestra venosa central.

7.2 Población de referencia y muestra

Población: Pacientes con edad comprendida entre 1 mes y 17 años 364 días que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil a partir de Enero 1 de 2009 hasta Mayo 31 de 2012 que tuvieran diagnóstico de sepsis y/o choque séptico, y que cumplan con los criterios de inclusión

Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Pacientes de 1 mes a 17 años 364 días de edad que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de sepsis y choque séptico, que hubieran requerido ventilación mecánica y tuvieran un acceso venoso central

Criterios de exclusión:

a) Pacientes que en el momento de la toma de las muestras tengan:

- Cardiopatía congénita
- Cortocircuito intra o extra cardiaco
- Cetoacidosis diabética
- Uso de insulina en el momento de toma de las muestras o 24 horas antes
- Sospecha de error innato del metabolismo o con intoxicación
- Falla hepática aguda definida como:¹⁴
 - *Evidencia bioquímica de lesión hepática en ausencia de enfermedad hepática crónica
 - *Coagulopatía que no corrige con administración de vitamina K
 - *INR mayor a 1.5 si hay encefalopatía o mayor a 2 si no hay encefalopatía.
- Insuficiencia renal crónica con o sin terapia dialítica

b) Pacientes que no tengan los datos completos registrados en la historia clínica

Muestra: Teniendo en cuenta los resultados en el estudio de Lavery⁹, en donde se encontró un índice de correlación de 0.94 entre el lactato arterial y venoso central, utilizando la ecuación de coeficiente de

correlación, con una confiabilidad del 95% y un poder del 99%, el tamaño de muestra fue de 42 pacientes.

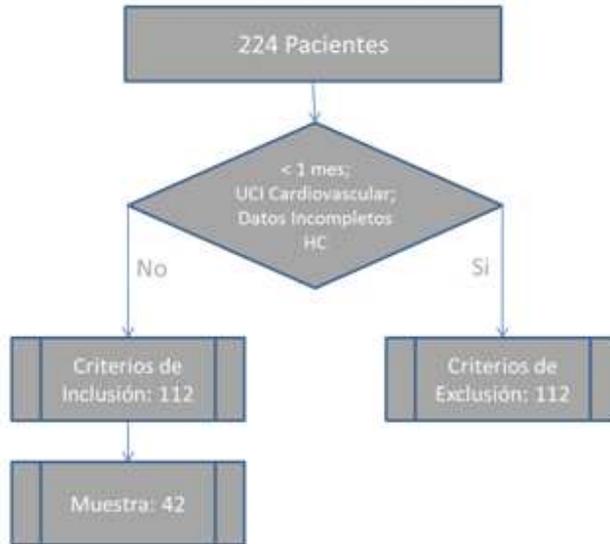


Figura 2 Distribución de la población

Control de sesgos y variables de confusión: Se controló el sesgo de selección a través de la aplicación de los criterios de exclusión, por medio de los cuales se eliminaron los pacientes que tuvieran factores generadores de hiperlactatemia. También se controló este sesgo realizando una revisión consecutiva de las historias clínicas. El sesgo de clasificación en la información se controló a través de la verificación de los datos obtenidos en la historia clínica con los registros de la base de datos del laboratorio. Otro sesgo de este tipo fue el de sistematización de la información que se verificó con distribuciones de frecuencias y cruces. Se controlaron las variables de confusión a través de la aplicación del análisis multivariado

7.3 Variables

Nombre	Definición	Clasificación	Indicador	Código
Edad	Tiempo en años que han transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa, continua	Años	

Nombre	Definición	Clasificación	Indicador	Código
Género	Sexo al que corresponde el individuo	Cualitativa, nominal	Femenino Masculino	1 Femenino 2 Masculino
Peso	Masa corporal en kilogramos	Cuantitativa, discreta	Kilogramos	
Valor de lactato arterial	Cifra que corresponde al nivel de lactato en muestra arterial tomada dentro de las primeras 24 horas de ingreso a la unidad de cuidado intensivo	Cuantitativa, continua	mmol/litro	
Valor de lactato venoso	Cifra que corresponde al nivel de lactato en muestra venosa central tomada dentro de las primeras 24 horas de ingreso a la unidad de cuidado intensivo	Cuantitativa, continua	mmol/litro	
Vasopresor	Uso de medicamentos catalogados como vasopresores (dopamina, adrenalina, noradrenalina)	Cualitativa, nominal	Presente Ausente	1 Si 2 No

Nombre	Definición	Clasificación	Indicador	Código
Diagnóstico	Clasificación del paciente en sepsis o choque séptico de acuerdo a los criterios del Consenso Internacional de Sepsis Pediátrica año 2005	Cualitativa, nominal	Sepsis o Choque séptico	1 Sepsis 2 Choque Séptico
Foco Infeccioso	Lugar de origen del proceso infeccioso	Cualitativa, nominal	Pulmonar, gastrointestinal, y otros	1 Pulmonar 2 Gastrointestinal 3 Otros
Medicamentos	Uso de medicamentos descritos como generadores de hipertlactatemia en el momento de la toma de la muestra	Cualitativa, nominal	Acetaminofen, adrenalina, terbutalina, ácido nalidíxico, ácido valpróico, linezolid, nutrición parenteral	1 Acetaminofen 2 Adrenalina 3 Terbutalina 4 Acido nalidíxico 5 Acido Valpróico 6 Linezolid 7 Nutrición parenteral 8 Ninguno

7.4 Hipótesis

La hipótesis de nuestro estudio es que existe una buena correlación (>0.8) entre el lactato arterial y el lactato venoso central en los niños con sepsis y choque séptico.

7.5 Materiales y métodos

1. Se realizó una búsqueda de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de sepsis y choque séptico en el periodo comprendido entre 1 de Enero de 2009 y 31 de Mayo de 2012. Se encontró un total de 224 pacientes, de los cuales 42 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

2. Se revisaron las historias clínicas y se registró la información requerida en un cuestionario elaborado para tal fin (Ver anexo 2). La muestra de gases arteriales y venosos centrales registrada correspondía a la primera muestra tomada simultáneamente en las primeras 24 horas desde el momento del ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.

3. Posteriormente se verificó la información registrada en las historias clínicas con la base de datos oficial del laboratorio clínico de la institución, y se corrigieron los datos erróneos.

4. Se revisó la técnica de la toma de las muestras con el grupo de enfermería de la unidad, quienes indicaron que a cada paciente se le extrajeron muestras de sangre arterial y venosa, con una diferencia de tiempo de 2 minutos máximo entre una y otra. La sangre arterial fue obtenida de una línea arterial radial o femoral, mientras que la sangre venosa fue extraída a través de un catéter venoso central ubicado en la vena subclavia, yugular interna o femoral. Todas las muestras fueron recolectadas en jeringas estándar heparinizadas sin dejar espacios ni burbujas dentro de estas. Para la toma de sangre arterial se extrajeron 5 cc de sangre a través de la línea arterial, y posteriormente se recolectó 1 cc en la jeringa heparinizada; después los 5 cc extraídos inicialmente se devolvieron a través de la línea arterial y de esta forma se evitó la anemización de los pacientes. En el caso de la muestra venosa, se extrajeron 10 cc de sangre a través del catéter venoso central, posteriormente se recolectó 1 cc en la jeringa heparinizada, y después se devolvieron los 10 cc iniciales de sangre al paciente. Inmediatamente se recolectaron las muestras de sangre, se marcaron las jeringas con los datos personales de cada paciente incluyendo nombre completo, edad, número de historia clínica, fecha y hora de la toma, temperatura del paciente, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y saturación de oxígeno por pulsoximetría. Se guardaron las jeringas en una nevera y se enviaron al laboratorio en un tiempo aproximado de 5 minutos desde el momento de la toma. Todas las muestras de sangre fueron analizadas en la máquina gases rapidlab 1265 serie 15630, la cual realizó un análisis de los gases arteriales y venosos centrales, reportando los niveles de lactato en cada tipo de muestra. El tiempo transcurrido entre la toma de las muestras de sangre y el procesamiento de las mismas en el laboratorio fue de máximo 15 minutos.

5. Se procedió a crear una base de datos con las variables de interés, y se realizó el análisis estadístico.

7.6 Plan de análisis

Manejo de datos:

Se diseñó una base para captura de los datos. Para el análisis de la información se utilizó el programa SPSS.

Análisis estadístico:

1-Se identificaron posibles variables donde se encontraron datos faltantes y posibles inconsistencias.

2-Se realizó un análisis descriptivo de las variables, utilizando medias, medianas y desviaciones estándar (DE) para variables continuas en caso de tener una distribución normal, y proporciones en caso de variables categóricas.

3-Se realizó una comparación de las medias, medianas y DE entre las muestras de lactato arterial y venoso central.

4- Se calculó el índice de correlación entre el lactato arterial y venoso central utilizando el coeficiente de correlación de Spearman

5- Se evaluó la normalidad del lactato arterial y venoso central con la prueba de Kolmogorov – Smirnov

6- Se obtuvo un diagrama de dispersión para determinar la naturaleza básica de la relación entre las dos variables (lactato arterial y venoso central), obteniendo los valores del intercepto(a) y la pendiente (b) para calcular los valores que toma Y dado un valor en X con la siguiente ecuación: $Y = a + bX$.

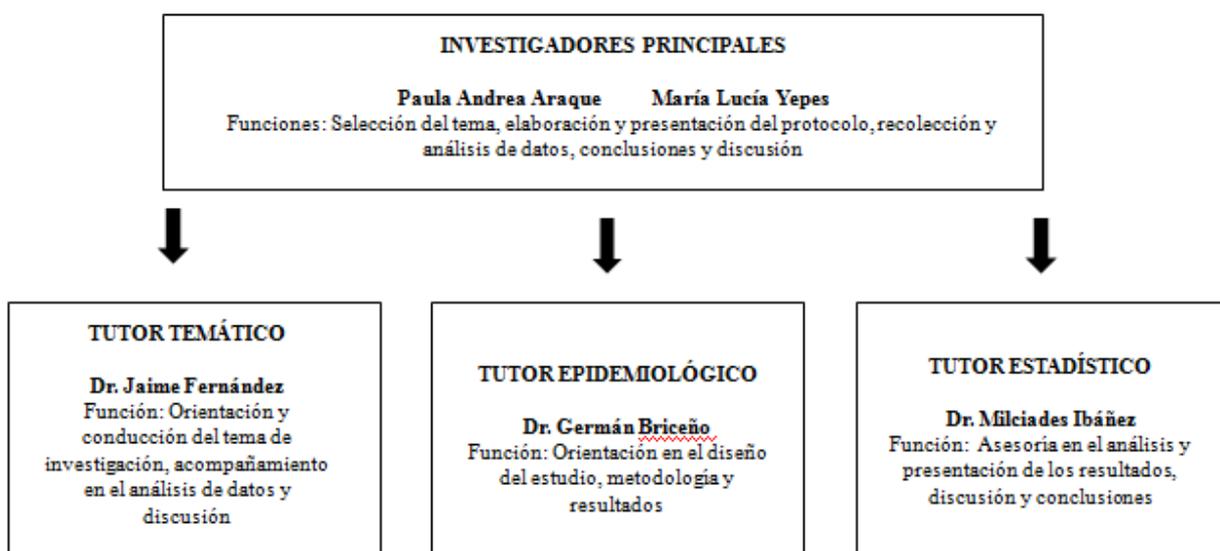
7- Se realizó un análisis de regresión lineal no paramétrico cuantílica con la mediana comparando los valores del lactato arterial y venoso central, debido a que los lactatos no cumplieron con el supuesto de distribución normal.

7.7 Aspectos éticos

Este proyecto de investigación se realizó siguiendo lo establecido en la Resolución 8430 de 1993, según la cual el estudio fue sometido a una evaluación por parte del comité de ética del centro de investigaciones de la Fundación Cardioinfantil. En todo momento se protegió la privacidad de los individuos objeto de estudio.

Según dicha resolución se considera que el presente estudio fue una *Investigación sin Riesgo* ya que se cumplen métodos de investigación documental, en los que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas o psicológicas de los individuos que participan en el estudio.

7.8 Organigrama



7.9 Cronograma

Actividad	ene-12	feb-12	mar-12	abr-12	may-12	jun-12	jul-12	ago-12
Elaboración protocolo	x	x						
Entrega de protocolo		x						
Correcciones protocolo			x					
Comité de ética				x	x			
Recolección de datos					x	x		
Análisis de resultados							x	
Presentación resultados								x

7.10 Presupuesto

Papelería	60.000 pesos
Fotocopias	40.000 pesos
Transporte del personal de investigación	60.000 pesos
Valor hora investigador:	75.0000 / hora
Total	16.360.000 Pesos

8 Resultados

8.1 *Análisis descriptivo*

Durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2009 a Mayo de 2012 se registraron 224 pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis y choque séptico en la Fundación Cardioinfantil, de los cuales fueron excluidos 112 pacientes por ser menores de 1 mes de edad, haber ingresado a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico Cardiovascular y por tener datos incompletos en la historia clínica. Posterior a la aplicación de criterios de selección se analizaron un total de 42 pacientes.

El promedio de edad encontrado fue de 4,5 años ($DS \pm 4,6$ años), con un mínimo de edad observada de 3 meses y un máximo de 15,4 años. Se encontraron 12 individuos del género femenino y 30 del masculino, de tal forma que la relación hombre mujer fue 2.5: 1.

En cuanto al peso se pudo observar un promedio para ambos sexos de 17,7Kg ($DS \pm 14,1$ Kg) con un mínimo de 4,3Kg y un máximo de 64 kg. Sin embargo al evaluarlos de manera individual se logro evidenciar como en el caso anterior, una distribución diferente por géneros, encontrando una mediana de 15 Kg en el caso de las mujeres y 12 Kg en el caso de los hombres. No obstante se decidió agruparlos en 4 categorías. Observando que el 50% de la población presento pesos entre 10 a 20 kg, seguido de los menores de 10 Kg, que representaron el 26,2% de la población.

Todos los pacientes presentaron diagnóstico de sepsis o choque séptico, sin embargo, el principal diagnóstico encontrado fue choque séptico en el 78% de los casos ($n= 33$); así como, el principal foco identificado fue de origen pulmonar con un 50% de los casos ($n= 21$), seguido del foco de origen gastrointestinal (26%).

En cuanto al uso de medicamento, se observó que 90% de los casos ($n= 38$) requirieron soporte vasopresor durante su estancia y al 52% ($n= 22$) les fue suministrado medicamentos que podrían alterar los valores de lactato incrementando el resultado.

Finalmente en cuanto a la medición del lactato, se observó un promedio de 1,4 mmol/L ($DE \pm 0,88$ mmol/L) para el lactato arterial, donde también se observo un mínimo de 0,3 y un máximo de 4,8 mmol/L. En el caso del lactato venoso central, el promedio encontrado fue de 1,6 mmol/L ($DE \pm 0,9$ mmol/L) observando un mínimo de 0,2 mmol/L y máximo de 4,7 mmol/L

8.2 *Prueba de normalidad*

La evaluación de la distribución del lactato arterial y lactato venoso central mostro una distribución no normal ($p < 0.05$, prueba de Kolmogorov – Smirnov).

8.3 Análisis bivariado

Se realizó el análisis bivariado a través del cálculo del coeficiente de correlación entre las diferentes variables numéricas mediante la utilización de la prueba estadística Rho de Spearman.

La correlación para el caso del lactato venoso central y arterial mostró ser estadísticamente significativa ($p < 0,001$), con un índice de Spearman de 0,897; indicando una correlación fuerte. (Ver figura 3)

Lactato Arterial (mmol/L)

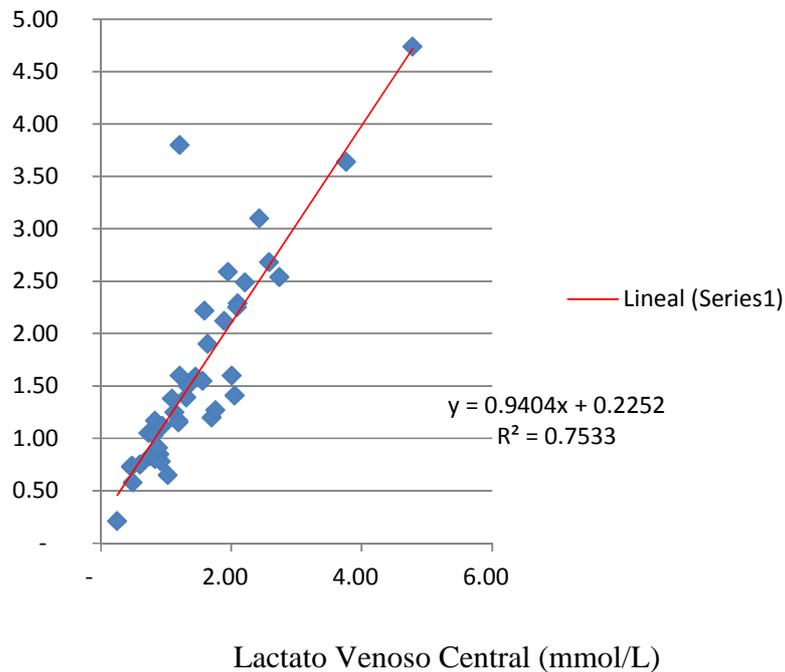


Figura 3: Diagrama de dispersión de la correlación del Lactato Arterial y Venoso Central en pacientes pediátricos con sepsis y choque séptico de la Fundación Cardioinfantil.

Se realizó una correlación entre los valores de lactato arterial y venoso central, con el peso y la edad, sin encontrarse correlación estadísticamente significativa ($p > 0,05$). (Ver tabla 4 y Figura 4)

Tabla 4: Correlación entre Lactato arterial y venoso central con el peso y la edad en pacientes con sepsis y choque séptico de la FCI

		peso	edad	lactato arterial (mmol/L)	lactato venoso (mmol/L)
peso	coeficiente de correlación	1	0,872	-0,046	-0,119
	significancia a 2 colas	.	0	0,773	0,451
edad	coeficiente de correlación	0,872	1	0,093	-0,014
	significancia a 2 colas	0	.	0,556	0,932

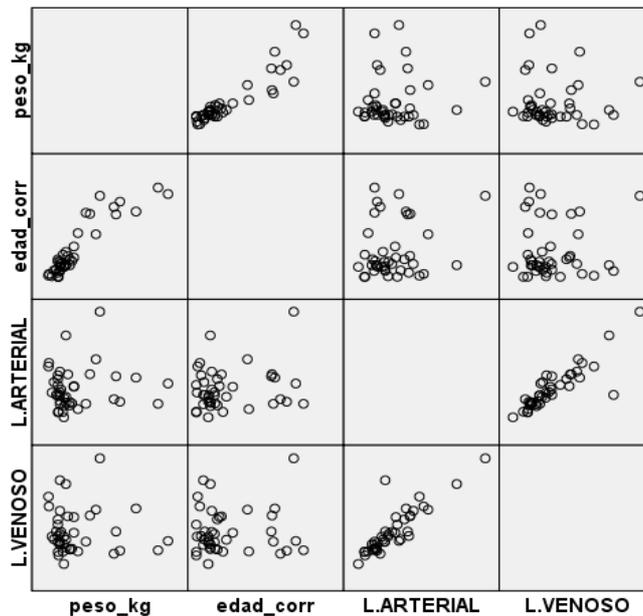


Figura 4: Diagrama de dispersión de la correlación entre lactato arterial y venoso central con la edad y el peso de los pacientes con sepsis y choque séptico de la FCI

Asimismo, se realizó el análisis bivariado entre las diferentes variables numéricas y las variables categóricas, a través de la comparación de medianas con la prueba U de Mann Whitney.

Se determinó el comportamiento del lactato arterial y venoso central de acuerdo al género. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medianas del lactato venoso central con respecto al género, pero si hay diferencias en el lactato arterial. (Ver tabla 5)

Tabla 5: Análisis bivariado lactatos y género

	GENERO	N	MEDIA (mmol/L)	MEDIANA (mmol/L)	DS	p
L.ARTERIAL	femenino	12	1,905	1,785	1,128	0,031
	masculino	30	1,295	1,14	0,7258	
L.VENOSO	femenino	12	2,188	1,945	1,2265	0,522
	masculino	30	1,374	1,17	0,7401	

Se procedió a realizar el mismo análisis pero para el caso de la variable diagnóstico, no observando diferencias estadísticamente significativas que permitieran hablar de una posible diferencia entre los diagnósticos y las variables a estudio. (Ver tabla 6)

Tabla 6: Análisis bivariado lactatos y diagnóstico

	Diagnóstico	N	MEDIA (mmol/L)	MEDIANA (mmol/L)	DE	p
L.ARTERIAL	sepsis	9	1,594	1,76	0,6673	0,624
	choque séptico	33	1,435	1,19	0,9474	
L.VENOSO	sepsis	9	1,59	1,41	0,7582	0,124
	choque séptico	33	1,612	1,2	1,0233	

Por otro lado, también se analizó la relación entre el uso de vasoactivo durante la hospitalización y las diferentes variables numéricas, no evidenciando ningún tipo de diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). (Ver tabla 7)

Tabla 7: Análisis bivariado lactatos y vasoactivo

	VASOACTIVO	N	MEDIA (mmol/L)	MEDIANA (mmol/L)	DE	p
L.ARTERIAL	SI	38	1,452	1,200	0,9124	0,915
	NO	4	1,63	1,8550	0,718	
L.VENOSO	SI	38	1,617	1,3250	0,9922	0,068
	NO	4	1,51	1,4000	0,7399	

Por último, se evaluó la relación entre el uso o no de medicamentos que potencialmente pudieran incrementar los valores de lactato, observando que, como en los casos anteriores no hubo diferencias estadísticamente significativas, entre los casos que recibieron algunos de estos fármacos y los valores de lactato encontrados ($p > 0,05$). (Ver tabla 8)

Tabla 8: Análisis bivariado lactatos y uso de fármacos

	FARMACOS	N	MEDIA (mmol/L)	MEDIANA (mmol/L)	DE	p
L.ARTERIAL	SI	22	1,545	1,9000	1,1291	0,762
	NO	20	1,386	1,3800	0,5344	
L.VENOSO	SI	22	1,707	1,2100	1,2117	0,641
	NO	20	1,497	1,3850	0,5989	

8.4 Regresión lineal

El análisis finalizó mediante la realización de un modelo de regresión no paramétrica cuántica con la mediana.

Al aplicar el modelo de regresión se encontró un nivel de Beta entre el lactato arterial y el venoso central de 0.917. Se evidenció que las variables de confusión no ejercieron influencia en los valores de Beta (0.92) (Ver tabla 9)

Tabla 9: Modelo de regresión no paramétrica

Lactato arterial	coeficiente	std.err	t	p	IC 95%	
Farmacos	-0,0803	0,1347	-0,6	0,555	-0,3541	0,1933
Peso	-0,0532	0,1638	-0,33	0,747	-0,3862	0,2797
Vasoactivo	0,1257	0,2013	0,62	0,537	-0,2835	0,535
Diagnóstico	-0,0439	0,1765	-0,25	0,805	-0,4027	0,3148
Género	0,1973	0,1673	1,18	0,246	-0,1427	0,5374
Edad	0,0529	0,0353	1,5	0,143	-0,0188	0,1246
Lactato Venoso	0,924	0,0748	12,35	0,000	0,7719	1,076
constante	-0,3501	0,5095	-0,69	0,497	-1,3856	0,6853

9 Discusión

Nuestro estudio encontró que existe una correlación estadísticamente significativa entre el lactato arterial y el venoso central en pacientes con sepsis y choque séptico en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (Índice de Spearman 0,897 y $p < 0,001$).

Cuando analizamos los resultados no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el lactato arterial y el venoso central con respecto a la edad, peso y diagnóstico, teniendo en cuenta que la severidad y etapas de la enfermedad pueden variar rápidamente.^{3,5} De la misma manera a pesar de que la superficie corporal cambia con la edad y el peso tampoco se encontró diferencias importantes, lo que hace al lactato un indicador fiable sin verse influenciado por estas variables. Sin embargo se evidenciaron diferencias en el lactato venoso central con respecto al género, lo cual no ha sido analizado en los estudios previos realizados en adultos.^{1,10,11}

Por otro lado, se observó que el uso de vasoactivos y medicamentos descritos en la literatura como productores de hiperlactatemia no alteraron en nuestra muestra los niveles de lactato venoso central con respecto al lactato arterial, lo cual es muy importante en pacientes críticos en quienes obtener un acceso arterial en oportunidades es difícil por su estado de choque ó por el contrario por el alto soporte vasopresor que dificulta el procedimiento, esto especialmente en lactantes en quienes técnicamente el procedimiento exige mayor experticia.

En la bibliografía revisada no se encontraron estudios en pediatría que permitan comparar los resultados del lactato venoso central y arterial en pacientes sépticos. Nuestra investigación sugiere conclusiones interesantes que han sido concordantes con hallazgos obtenidos en pacientes adultos, en quienes se han realizado pocas investigaciones del tema. Uno de los trabajos fue el de Gallagher y cols¹⁰ quienes compararon los valores de lactato arterial y lactato venoso periférico de pacientes mayores de 18 años con y sin sepsis que se presentaron al servicio de urgencias, encontrando una correlación alta de 0.89 entre dichos valores.

Más recientemente Nascente y cols¹, evaluaron la correlación entre los valores de lactato obtenidos de diferentes sitios anatómicos, en una población de pacientes adultos con sepsis severa o choque séptico. Este estudio mostró que el lactato en sangre venosa central presenta una fuerte correlación con los niveles de lactato arterial, con un índice de correlación de 0.84 y $p < 0.00001$.

Una de las limitantes de nuestro estudio consiste en que la información se recolectó a través de la revisión de historias clínicas, encontrando que no en todos los casos se realizó medición de lactato arterial y venoso central simultáneo, por lo que se perdieron pacientes.

Dentro de la bibliografía revisada, nuestro estudio es la primera investigación que compara el lactato arterial con el venoso central en niños en estado crítico con una patología potencialmente mortal como es la sepsis y el choque séptico. De la misma manera aunque el lactato es analizado en un momento en el tiempo, el poder contar con el lactato venoso central como una alternativa fiable al arterial, permite tener una herramienta de seguimiento y ante todo una meta terapéutica que de acuerdo al trabajo de Rivers y cols⁷ es lo que ha demostrado que cambia resultados en términos de mortalidad. Poder tener metas claras permite ayudar a más niños comprometidos y el lactato hoy en día es considerado un buen indicador de perfusión tisular y de pronóstico vital.

Son muy comunes las dificultades técnicas en obtener una línea arterial en pediatría, máxime si se considera que el paciente está en estado de choque. Es por esto que el poder contar con que el lactato obtenido en una vena central sea igualmente confiable al arterial, nos permite tener alternativas en el momento de establecer metas terapéuticas y pronóstico al ingreso de nuestros pacientes.

Se recomienda realizar estudios prospectivos que permitan evaluar el comportamiento del lactato en el tiempo, su depuración y su relación con la evolución clínica del paciente.

10 Conclusiones

De acuerdo a nuestros hallazgos existe una correlación estadísticamente significativa entre el lactato arterial y venoso central en niños con sepsis y choque séptico con y sin ajuste por el uso de soporte vasoactivo, medicamentos y otras variables demográficas (peso, edad y diagnóstico), sirviendo como buen indicador de perfusión tisular en niños críticamente enfermos.

11 Referencias

1. Nascente AP, Assuncao M, Guedes C, Rezende F, Mazza B, Jackiu M. Comparison of lactate values obtained from different sites and their clinical significance in patients with severe sepsis. Sao Paulo Med J. 2011 Enero; 129: 11-16
2. Okorie O; Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. Crit Care Clin 2011 Abril; 27: 299-326.
3. Vernon C; LeTourneau J. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. Crit Care Clin 2010 Abril; 26: 255-283
4. Society of Critical Care Medicine and The World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005 Enero; 6: 2-8
5. Carcillo J. Pediatric septic shock and multiple organ failure. Crit Care Clin 2003 Julio; 19: 413-440
6. Nguyen H, Rivers E, Knoblich B, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler J, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004 Agosto; 32: 1637-1642
7. Strehlow M. Early identification of shock in critically ill patients. Emerg Med Clin N Am 2010 Febrero; 28: 57-66.
8. Shapiro N, Howell M, Talmor D, Nathanson L, Lisbon A, Wolfe R, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. Ann Emerg Med 2005 Mayo; 45: 524-528
9. Winters M, McCurdy M, Zilberstein J. Monitoring the Critically ill Emergency Department Patient. Emerg Med Clin N Am 2008 Junio; 26: 741-757
10. Gallagher E, Rodriguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. Ann Emerg Med 1997 Abril; 29: 479-483
11. Lavery R, Livingston D, Tortella B, Sambol J, Slomovitz B, Siegel J. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. J Am Coll Surg 2000 Junio; 190: 656-664

12. Weil M, Michaels S, Rackow E. Comparison of blood lactate concentrations in central venous, pulmonary artery, and arterial blood. *Crit Care Med* 1987; 15: 489-490
13. Middleton P, Kelly A, Brown J, Robertson M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emerg Med J* 2006; 23: 622-624
14. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires R. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006 Octobre; 10: 149-168

1 Anexo

CORRELACION ENTRE LACTATO ARTERIAL Y VENOSO CENTRAL EN NIÑOS CON SEPSIS Y/O CHOQUE SEPTICO

NOMBRE:

HISTORIA CLINICA:

FECHA DE NACIMIENTO:

EDAD:

GENERO: F ___ M ___

PESO:

FECHA INGRESO A UCIP-FCI:

FOCO INFECCIOSO: _____

DIAGNOSTICO: _____

VASOACTIVO- INOTROPICO
SI
NO

ASPECTO	GASES ARTERIALES	GASES VENOSOS
FECHA Y HORA		
LACTATO		

Medicamentos que recibe:

MEDICAMENTO		MEDICAMENTO	
ACETAMINOFEN		ISONIACIDA	
ANTIRETROVIAL		SALICILATO	
METFORMINA		ACD NALIDIXICO	
ADRENALINA		ACD VALPROICO	
TERBUTALINA		LINEZOLID	
HIERRO		NTP	

<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Evaluar la correlación entre lactato arterial y venoso central en niños con sepsis y choque séptico de una unidad de cuidado intensivo pediátrico</p>
<p>ESPECIFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar si hay diferencias entre los valores de lactato arterial y venoso central en niños con sepsis y choque séptico. • Evaluar si a mayor edad y peso hay mayores valores de lactato arterial • Describir si hay diferencias entre los niveles de lactato arterial y venoso central con respecto al género • Establecer si el uso de medicamentos que producen hiperlactatemia eleva los valores de lactato arterial y venoso central en pacientes con sepsis y choque séptico
<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</p> <p>Pacientes de 1 mes a 17 años 364 días de edad que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de sepsis y choque séptico, y que hubieran requerido ventilación mecánica</p>
<p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes quienes en el momento de la toma de las muestras tengan: <ul style="list-style-type: none"> -Cardiopatía congénita -Cortocircuito intra o extra cardiaco -Cetoacidosis diabética -Uso de insulina en el momento de toma de las muestras o 24 horas antes -Sospecha de error innato del metabolismo o con intoxicación -Falla hepática aguda definida como: <ul style="list-style-type: none"> *Evidencia bioquímica de lesión hepática en ausencia de enfermedad hepática crónica *Coagulopatía que no corrige con administración de vitamina K *INR mayor a 1.5 si hay encefalopatía o mayor a 2 si no hay encefalopatía. -Insuficiencia renal crónica en terapia dialítica
<p>CRITERIOS DE DISFUNCION DE ORGANOS₄</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Cardiovascular:</i> cuando a pesar de la administración de bolos de líquidos isotónicos mínimo 40cc/kg en una hora , se presenta: <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión definida como tensión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad o 2 DS por debajo de lo normal para la edad - Necesidad de medicamentos vasoactivos para mantener una presión arterial en el rango normal. - 2 de los siguientes: acidosis metabólica inexplicable (déficit de base mayor a 5 meq/L); aumento de lactato arterial 2 veces el límite superior de lo normal; oliguria (gasto urinario menor a 0.5cc/kg/hra); tiempo de llenado capilar mayor a 5 segundos; diferencia de temperatura central a periférica mayor a 3 grados centígrados. 2. <i>Respiratorio:</i> <ul style="list-style-type: none"> - PaO₂/Fio₂ menor de 300 en ausencia de cardiopatía o enfermedad pulmonar preexistente. - PaCO₂ mayor de 65 torr o 20 mmHg por encima de la paCO₂ basal. - Requerimiento de una Fio₂ mayor del 50% para mantener saturación mayor o igual a 92%. - Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. 3. <i>Neurológico:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Glasgow menor o igual a 11 o cambio agudo en el estado mental con una disminución en la puntuación de Glasgow mayor o igual a 3 puntos de la línea de base. 4. <i>Hematológico:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Recuento de plaquetas menor o igual a 80000/mm³, o disminución del 50% en el recuento de plaquetas más alto registrado en los últimos 3 días (para las patologías hematológicas crónicas o pacientes oncológicos) - INR mayor o igual a 2 5. <i>Renal:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Creatinina sérica el doble del límite superior para la edad o elevación 2 veces de la basal 6. <i>Hepático:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Bilirrubina total mayor o igual a 4mg/dl, o ALT 2 veces el límite superior de la normal para la edad.

Elaborado por Paula Araque y María Lucia Yepes