

Valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las primeras 6 h de evolución en medicina intensiva

PABLO ALEJANDRO CARDINAL FERNÁNDEZ^a, ESTELA OLANO^a, CLOTILDE ACOSTA^a, HUGO BERTULLO^a, HENRY ALBORNOZ^b Y HOMERO BAGNULO^b

^aCentro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay. Montevideo. Uruguay.

^bHospital Maciel. Montevideo. Uruguay.

Objetivo. Analizar la utilidad del aclaramiento de lactato a la sexta hora (CL6) del ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Lugar. UCI quirúrgica. Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay.

Diseño. Prospectivo, observacional, analítico. Pacientes mayores de 18 años ingresados entre el 1 de diciembre de 2004 y el 31 de marzo de 2006, cuya lactacidemia arterial inicial fue mayor de 2 mEq/l. Se calculó el CL6 como el cociente de la diferencia entre la lactacidemia inicial (L0) menos la lactacidemia a la sexta hora (L6) dividida por la lactacidemia inicial. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para diferentes valores de CL6. Se consideró el CL6 óptimo el que sumó mayores sensibilidad y especificidad.

Resultados. Se incluyó a 108 pacientes, de los que fallecieron 64 en la unidad (mortalidad en UCI del 59,3%). Las variables relacionadas con la mortalidad en la UCI fueron el valor del CL6 (hazard ratio [HR] = 0,458; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,239-0,876), el valor de L0 (HR = 1,16; IC del 95%, 1,033-1,303) y el valor del SAPSII (HR = 1,019; IC del 95%, 1,006-1,034). El CL6 óptimo fue $\leq 0,4$, con un valor predictivo positivo del 74% y un valor predictivo negativo del 61% para la mortalidad en la UCI; también se relacionó con una menor supervivencia en la UCI ajustada por el valor de SAPSII y de L0.

Conclusiones. En pacientes críticos quirúrgicos el CL6 puede ser una ayuda para discernir el pronóstico en la UCI.

PALABRAS CLAVE: Aclaramiento de lactato. SAPSII. Biomarcador. Pronóstico. UCI.

PROGNOSTIC VALUE OF LACTATE CLEARANCE IN THE FIRST 6 HOURS OF INTENSIVE MEDICINE COURSE

Objective. Analyze the clinical usefulness of lactate clearance (CL6) immediately after admission to the intensive care unit (ICU) in the first 6 hours.

Setting. Surgical-ICU. Centro de Asistencia del Sindicato Médico of Uruguay.

Design. Prospective, analytic and observational study performed between December 1, 2004 and March 31, 2006 in patients over 18 years whose arterial lactate level is higher than 2 mEq/l on admission to the ICU. Lactate clearance (CL6) was defined as the quotient between admissions (L0) minus the six hour lactate level (L6) divided by the admission lactate level. Sensitivity, specificity, positive and negative prognostic value for different CL6 cutoff were analyzed. The optimal CL6 was considered as the cutoff with the highest sum of sensitivity plus specificity.

Results. One hundred and eight patients were included; 64 patients died (mortality intra-ICU 59.3%). ICU mortality related variables, identified by Cox regression analysis, were CL6 (HR = 0.458; CI 95%, 0.239-0.876), L0 (HR = 1.16; CI 95%, 1.033-1.303) and SAPSII (HR = 1.019; CI 95%, 1.006-1.034). A CL6 equal to or lower than 0.4 was considered as optimal cutoff with a positive prognostic value of 74% and negative prog-

Correspondencia: Dr. P.A. Cardinal Fernández.
18 de Julio 1866, apto. 901. Montevideo CP 11200. Uruguay.
Correo electrónico: pablocardinal@hotmail.com

Manuscrito aceptado el 14-11-2008..

nostic value of 61%. It was also associated with lower survival adjusted by the SAPSII value and LO.

Conclusions. In critically ill surgical patients, whose CL6 on admission was over 2 mEq/l, lactate clearance in the first six hours could be useful to predict the ICU outcome.

KEY WORDS: Lactate clearance. SAPSII. Biomarker. Outcome. ICU.

INTRODUCCIÓN

El ácido láctico fue descubierto en la leche putrefacta por el químico suizo Karl Wilhelm Scheele en 1780¹. Su utilización como biomarcador ha cautivado a científicos y clínicos de las más diversas especialidades. La lactacidemia arterial normal en individuos no estresados es $1 \pm 0,5$ mEq/l, en pacientes críticos se eleva a $2 \pm 0,5$ mEq/l². Habitualmente se denomina hiperlactacidemia cuando los valores son 2-5 mEq/l y acidosis láctica, con valores mayores³.

Los índices internacionales SAPS o APACHE son considerados la mejor aproximación actualmente disponible para objetivar el pronóstico del paciente^{4,5}. Es sabido que su cálculo requiere que hayan transcurrido las primeras 24 h. Sería deseable disponer de algún marcador de gravedad que sea capaz de orientar precozmente sobre el pronóstico del paciente.

El lactato se ha empleado en el paciente inestable desde 1964⁶. Peretz et al⁷ reconocieron que la mortalidad del shock se incrementó del 18 al 73% cuando el lactato arterial superó el valor de 4 mEq/l. Vincent et al⁸ introdujeron el concepto de evolución temporal de la concentración de lactato denominado aclaramiento de lactato y postularon que debe considerarse un cambio en el tratamiento instituido si no se logra reducir la lactacidemia arterial al menos un 10% a la hora de haberse comenzado el tratamiento.

Nguyen et al⁹ demostraron la correlación entre el aclaramiento de lactato a la sexta hora (CL6) desde el ingreso a urgencias y el pronóstico del paciente que cursa un shock séptico. La utilidad, el significado y el valor «óptimo» del CL6 en el paciente que ingresa a terapia intensiva se desconoce y puede diferir respecto al de urgencias.

El objetivo del presente estudio fue analizar la utilidad del CL6 en la evaluación del pronóstico de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la UCI quirúrgica del Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay, dicha unidad tiene 9 camas de cuidados críticos y 4 de cuidados intermedios. Se realizó un estudio prospectivo, observacional, analítico que incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron entre el 1 de diciembre de 2004 y el 31 de marzo de

2006 con valores de lactacidemia inicial > 2 mEq/l. Se excluyó a los pacientes que requirieron de cirugía en las primeras 6 h, los que tenían una expectativa de vida menor de 6 meses y los pacientes a quienes en la evolución se limitó el esfuerzo terapéutico.

Las muestras se obtuvieron mediante punción arterial; su procesamiento fue efectuado con el equipo Radiometer Copenhagen serie ABL 700 disponible en la unidad y su procesamiento se realizó dentro de los 2 min desde su extracción. Los otros análisis se realizaron en el laboratorio de la institución mediante técnicas habituales validadas.

Los datos fueron recogidos en formularios predefinidos. Al ingreso y a la sexta hora de evolución en la UCI se registraron variables macrohemodinámicas, lactacidemia inicial (L0), lactacidemia a la sexta hora (L6) y soporte de medidas hemodinámicas (aporte de volumen y vasopresores). Se calculó el valor del índice SAPSII de las primeras 24 h de permanencia en la unidad.

Las situaciones clínicas que determinaron el ingreso se clasificaron en: traumatismo, sepsis severa/shock séptico, postoperatorio, neurocrítico y otros. La sepsis severa o el shock séptico fueron definidos según la Conferencia de Consenso del ACCP/SCCM¹⁰. Se consideró shock cuando persistió la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg a pesar de la administración de 20 ml/kg de fluidos y se acompañó de alteraciones de la perfusión periférica y/o se necesitó de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial sistólica por encima del valor mencionado.

Neurocríticos: pacientes que sufrieron procesos neurológicos no traumáticos que requirieron asistencia de funciones vitales.

Postoperatorios: se consideró a los pacientes procedentes del quirófano que no presentaron sepsis severa o shock séptico ni traumatismo inmediatamente antes de la intervención quirúrgica.

Se consideró que el paciente necesitó asistencia respiratoria mecánica (ARM) si permaneció al menos 24 h consecutivas en esa situación.

Los días de estancia en UCI y ARM se contabilizaron desde la hora 8.00 del día del ingreso hasta las 7.59 del último día. Si se debió reinstalar la ARM en menos de 24 h desde su suspensión, se consideró parte del mismo tratamiento inicial, y se continuó la contabilización de los días ignorando el período intermedio de suspensión. Se consideró la mortalidad en la UCI.

Aclaramiento de lactato a la sexta hora: se calculó como el cociente de la diferencia entre lactacidemia inicial (L0) menos la lactacidemia a la sexta hora (L6) y la lactacidemia inicial $[(L0 - L6) / L0]$. Valores positivos implican un descenso en la lactacidemia respecto al registro inicial y valores negativos significan un aumento.

Ética: dado que la lactacidemia es un factor pronóstico demostrado en el paciente gravemente enfermo y su dosificación forma parte de la asistencia estándar del paciente crítico, no se solicitó consentimiento informado.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como número de casos y porcentaje, las continuas, como mediana y percentil 25-75. Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher, y las continuas, mediante pruebas no paramétricas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. El análisis multivariable se realizó mediante regresión de Cox.

Todos los valores de p fueron de dos colas y se consideró significativo $p \leq 0,05$.

Para el evento muerte en UCI se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para los valores de CL6 $\leq 0, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5$ y $0,6$. El CL6 óptimo fue el que sumó mayores sensibilidad y especificidad.

El CL6 óptimo se comparó mediante curvas ROC con el índice SAPSII utilizado en la unidad.

RESULTADOS

Durante los 15 meses del estudio ingresaron 420 pacientes, de ellos, 143 presentaron lactacidemia arterial inicial > 2 mEq/l. Se excluyó a 35 pacientes (15 con limitación del esfuerzo terapéutico, 6 con intervenciones quirúrgicas dentro de las 6 h del ingreso y 14 con expectativa de vida menor de 6 meses). Se analizó a 108 pacientes de los que fallecieron 64 (mortalidad en la UCI del 59,3%).

Las situaciones clínicas que determinaron el ingreso fueron: sepsis severa/shock séptico, 32 (29,6%); postoperatorio, 30 (28,7%); neurocrítico, 20 (18,52%); traumatismo, 11 (10,19%), y otros, 15 (13,89%); 51 (47,2%) pacientes presentaron shock al ingreso, de ellos fallecieron 43 (84,3%). La mayoría de los pacientes procedían del quirófano (40,7%).

En la tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes al ingresar a la UCI; 95 (88%) pacientes requirieron ARM con una duración de 5 (3-7) días.

EL análisis univariable de los factores independientes en relación con la mortalidad se muestra en la tabla 2. Las variables que resultaron significativas con un valor alfa $< 0,1$ fueron analizadas mediante un análisis de regresión de Cox para el tiempo al evento muerte en la UCI. Las variables retenidas en el modelo fueron el valor del CL6 (*hazard ratio* [HR] = 0,458; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,239-0,876), el valor del L0 (HR = 1,16; IC del 95%, 1,033-1,303) y el valor del SAPSII (HR = 1,019; IC del 95%, 1,006-1,034) (tabla 3).

El análisis de distintos valores del CL6 mostró que un valor $\geq 0,4$ tuvo una sensibilidad del 72%, una especificidad del 64%, un valor predictivo positivo del 74% y un valor predictivo negativo del 61% para la mortalidad en la UCI (tabla 4).

En la figura 1 se aprecia que la supervivencia en la UCI en el grupo con CL6 $\leq 0,4$ fue significativamente mayor que la del grupo con CL6 $> 0,4$, consideran-

TABLA 1. Características generales de la población al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI)

Pacientes	108
Edad	66 [50-76]
Varones/mujeres	(60,2)/(39,8)
Días en CTI	4 [2-10]
Mortalidad al egreso de la UCI	(59,3)
SAPSII	47,5 [37-60,5]
Shock	51 (47,2)
ARM	95 (88)
Valores basales	
Lactato inicial (mEq/l)	4,1 [3,2-5,4]
Lactato 6 h (mEq/l)	2,6 [1,83-4,05]
Aclaramiento de lactato 6 h	0,34 [0,06-0,56]
PAFI	287 [140-407]
Bicarbonato (mEq/l)	19 [16,1-21]
Hemoglobina (mg/dl)	11,4 [9,8-13,1]
Leucocitosis (cel/ μ l)	12.300 [7.900-19.000]
Plaquetas (cel/ μ l)	190.000 [140.000-255.500]
Azoemia (mg/dl)	0,52 [0,33-0,79]
Protrombina (%)	63 [50-76]
PAS (mmHg)	115 [84-137]
PVC (cmH ₂ O)	11 [6-7]
Frecuencia cardíaca (lat/min)	106 [89-120]
Procedencia	
Sala de internación convencional	32 (29,6)
Urgencias	32 (29,6)
Quirófano	44 (40,7)

ARM: asistencia respiratoria mecánica; PAFI: relación PaO_2/FiO_2 ; PAS: presión arterial sistólica; PVC: presión venosa central; SAPSII: Simplified Acute Physiology Score II. Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

do en el análisis el ajuste por el L0 y el valor SAPSII.

En la comparación de CL6 y SAPS II, el área bajo la curva ROC para el SAPSII en las primeras 24 h fue 0,727 (IC del 95%, 0,631-0,824) y para el CL6 fue 0,706 (IC del 95%, 0,606-0,806).

DISCUSIÓN

El principal aporte del presente estudio es mostrar que el CL6 es capaz de contribuir en la discriminación del pronóstico del paciente que ingresa a la UCI con lactacidemia > 2 mEq/l. Este biomarcador se destaca por su bajo coste, amplia disponibilidad y fácil dosificación.

Nguyen et al, en una población de pacientes sépticos admitidos en urgencias, hallaron que el CL6 óptimo es 0,1, con una sensibilidad del 44,4%, una especificidad del 84,7% y un valor predictivo positivo para mortalidad intrahospitalaria del 67,6%.⁷ Nuestro estudio objetivó un CL6 óptimo de 0,4. Las principales causas de la diferencia en el CL6 podrían ser que nuestra población fue heterogénea, no constituida exclusivamente por pacientes sépticos y llevaban mayor tiempo de evolución entre el inicio de la enfermedad y el valor de L0.

El SAPSII es un índice de utilización internacional y ampliamente validado para el paciente crítico, si bien su realización es sencilla, requiere contar con múltiples datos, y habitualmente se utilizan los «peores» valores de las primeras 24 h⁴. El CL6 presentó una capacidad discriminativa aceptable y algo infe-

TABLA 2. Comparación univariable entre pacientes vivos y fallecidos

	Vivos (n = 54)	Fallecidos (n = 64)	p
Edad (años)	58 [43-70]	74 [60-77]	< 0,001
SAPSII	41 [28-53]	59 [45-70]	< 0,001
Shock	8 (7,4)	43 (39,8)	< 0,001
Días en CTI	5 [3-12]	4 [2-8]	< 0,001
Días en ARM	2 [1-6]	4 [1-7]	0,91
Valores de laboratorio			
Lactato inicial (mEq/l)	3,8 [3,1-6,4]	4,2 [3,1-6,4]	0,06
Lactato a las 6 h (mEq/l)	2,1 [1,8-2,6]	3,2 [2-6]	< 0,001
Aclaramiento de lactato a las 6 h	0,48 [0,24-0,56]	-0,29 [-0,23 a -0,48]	< 0,001
Bicarbonato al ingreso (mEq/l)	19,5 [17-22]	19 (16,2-21,7)	0,14
Bicarbonato a las 6 h	21 [17-24]	18,4 [15-20,2]	< 0,001
Hemoglobina (mg/dl)	12,1 [10,2-13,4]	11 [9,5-12]	0,04
Leucocitosis (cel/μl)	11.200 [8.700-24.000]	12.000 [7.700-21.900]	0,7
Plaquetas (cel/μl)	181.000 [12.900-207.000]	204.000 [120.000-302.000]	0,04
Azoemia (mg/dl)	207.000	0,63 [0,45-1]	< 0,001
Tasa de protrombina (%)	0,36 [0,27-0,57]	61 [50-73]	0,05
Variables clínicas			
PAFI ingreso	67 [52-75]	154 [115-289]	< 0,001
PAFI 6 h	324 [190-417]	208 [136-403]	< 0,001
PAS ingreso (mmHg)	297 [262-428]	100 [80-120]	< 0,001
PAS 6 h (mmHg)	120 [115-160]	107 [88-127]	< 0,001
PVC al ingreso (cmH ₂ O)	120 [106-140]	14 [8-21]	0,01
PVC 6 h	10 [6-14]	15 [11-19]	< 0,001
Frecuencia cardíaca al ingreso (lat/min)	8,5 [7-14]	109 [100-125]	0,05
Frecuencia cardíaca a las 6 h (lat/min)	106 [82-115]	110 [98-130]	0,01

ARM: asistencia respiratoria mecánica; CTI: centro de terapia intensiva (UCI); PAFI: relación PaO₂/FiO₂; AS: presión arterial sistólica; PVC: presión venosa central; SAPSII: Simplified Acute Physiology Score II. Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

TABLA 3. Factores relacionados con la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Regresión de Cox

Variable	HR	IC del 95%	p
SAPSII	1,019	1,006-1,034	0,006
L0	1,16	1,033-1,303	0,012
CL6	0,458	0,239-0,876	0,018

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 4. Valores para la mortalidad al egreso de la unidad de cuidados intensivos en función del aclaramiento del lactato a las 6 h (CL6)

CL6	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
≤ 0,01	0,3	0,93	0,86	0,48
≤ 0,1	0,36	0,84	0,77	0,47
≤ 0,2	0,42	0,84	0,79	0,5
≤ 0,3	0,55	0,71	0,73	0,52
≤ 0,4	0,72	0,64	0,74	0,61
≤ 0,5	0,78	0,52	0,7	0,62
≤ 0,6	0,91	0,32	0,66	0,7

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

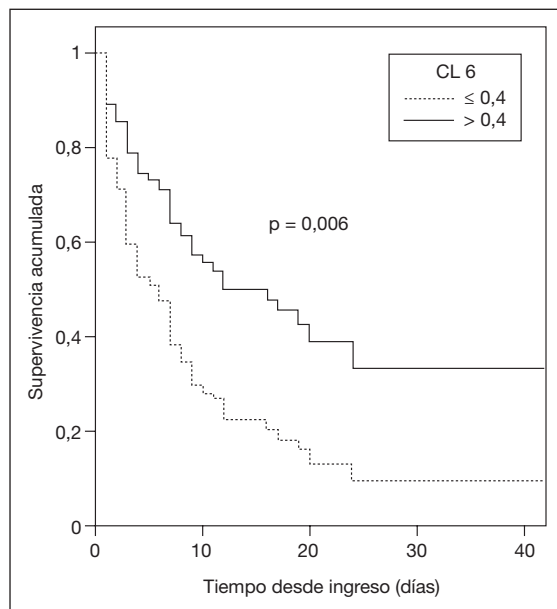


Figura 1. Supervivencia en unidad de cuidados intensivos según el valor del aclaramiento del lactato a las 6 h (CL6). Estimación mediante modelo de regresión de Cox, ajustado por el valor del SAPSII y la lactacidemia inicial.

rrior a la del SAPSII, pero es más fácilmente calculable y requiere la dosificación de un solo parámetro.

La sensibilidad y la especificidad del CL6 en nuestra muestra fueron moderadas; sin embargo, se objetivó un valor predictivo positivo para muerte en la UCI del 74%. Esta última característica fue la principal fortaleza de la utilidad clínica del CL6, dado que

permitió identificar a 7 de cada 10 pacientes que fallecieron en la UCI en un plazo de tan sólo 6 h.

El presente trabajo presenta varias limitaciones. El tamaño muestral fue pequeño, lo cual dificulta la extracción de conclusiones definitivas. El estudio se reali-

zó en una sola unidad, que asiste a pacientes quirúrgicos. No se registró el tiempo de evolución y el tratamiento realizado desde el inicio de la enfermedad hasta el ingreso en la UCI ni las comorbilidades previas al ingreso, alguna de las cuales podría influir en la interpretación de los resultados. Se consideró exclusivamente la mortalidad en la UCI, y los resultados pueden no corresponderse con la mortalidad intrahospitalaria.

Como conclusión, en pacientes quirúrgicos críticos con lactacidemia inicial > 2 mEq/l, el aclaramiento del lactato en las primeras 6 h de tratamiento podría ser una ayuda para discernir el pronóstico en la UCI. El CL6 es un biomarcador de bajo coste y amplia disponibilidad en los centros de terapia intensiva; valores $\leq 0,4$ luego de una reanimación inicial podrían justificar un cambio en el tratamiento instaurado.

Agradecimiento

La medicina moderna es la interacción de múltiples personas, por lo cual los autores desean reconocer y agradecer a todos los licenciados, técnicos, auxiliares, etc., que colaboran día a día en la asistencia de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kompanje E, Jansen T, Van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med.* 2007;33:1967-71.
2. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 1992;20:80-93.
3. Mizock BA. Lactic acidosis. *Dis Mon.* 1989;35:233-300.
4. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-63.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
6. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science.* 1964;143:1457-9.
7. Peretz D, Scott H, Duff J, et al. The significance of lactic acidemia in the shock syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1965; 119:1133.
8. Vincent JL, Dufaye, P Berre J, et al. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983;11:449-51.
9. Nguyen B, Rivers E, Knoblich B, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637-42.
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest.* 1992;101:1644-55.