



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***“ACLARAMIENTO DE LACTATO COMO FACTOR PREDICTOR DE MORBIMORTALIDAD
EN PACIENTES DE CIRUGÍA CARDÍACA”***

TRABAJO DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA CONSIDERACIÓN DE LA COMISIÓN DEL
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ANESTESIOLOGÍA Y RECUPERACIÓN,
PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y
RECUPERACIÓN.

DR. CARLOS FONSECA GAMBOA

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA

2015

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

Dedico este trabajo final de graduación primero a Dios y segundo a mi familia fuente infinita de apoyo y motivación.

Deseo dejar expreso mi agradecimiento a los profesores del posgrado por todas las enseñanzas en esta etapa tan intensa de aprendizaje, así como al tutor y las lectoras de esta tesis por sus horas de trabajo y aportes significativos.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anestesiología y Recuperación de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Profesional en Anestesiología y Recuperación.”



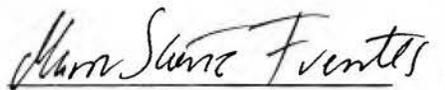
Dra. Adriana Gamboa Bastos

Representante del Programa de Posgrado en Anestesiología y Recuperación



Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra

Tutor



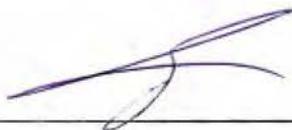
Dra. María José Sáenz Fuentes

Lectora



Dra. Daniela Marín Villalobos

Representante del Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Carlos Fonseca Gamboa

Sustentante

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	5
OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN.....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	9
Definición del Problema de Investigación.....	10
Hipótesis de la Investigación.....	10
MARCO TEORICO.....	11
Historia.....	12
Fisiología.....	13
Fisiopatología.....	16
Laboratorio.....	20
Procedimientos en cirugía cardiaca.....	24
ABORDAJE DE METODOLOGÍA.....	28
Población meta.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSION Y LIMITACIONES.....	52
CONCLUSIONES.....	59
RECOMENDACIONES.....	63
ANEXOS.....	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

Indice de Cuadros

Comportamiento de Lactato S-UCI.....	31
Comportamiento de Lactato UCI-24.....	32
Comportamiento de Lactato S-24.....	32
Días de estancia en UCI.....	33
Incidencia de procesos infecciosos.....	34
Necesidad de Soporte Vasopresor.....	35
Necesidad de Re-intervencion.....	36
Correlación Lactato-Estancia en UCI periodo S-UCI.....	37
Correlación Lactato-Estancia en UCI periodo UCI-24.....	38
Correlación Lactato-Estancia en UCI periodo S-24.....	39
Correlación Lactato-Sepsis en UCI periodo S-UCI.....	40
Correlación Lactato-Sepsis en UCI periodo UCI-24.....	41
Correlación Lactato-Sepsis en UCI periodo S-24.....	42
Correlación entre Lactato y Necesidad de Re-intervención periodo S-UCI.....	43
Correlación entre Lactato y Necesidad de Re-intervención periodo UCI-24.....	44
Correlación entre Lactato y Necesidad de Re-intervención periodo S-24.....	45
Correlación entre Lactato y Uso de Vasopresores u Inotrópicos periodo S-UCI.....	46
Correlación entre Lactato y Uso de Vasopresores u Inotrópicos periodo UCI-24.....	47
Correlación entre Lactato y Uso de Vasopresores u Inotrópicos periodo S-24.....	48
Tiempos de Bomba y Circulación Extracorpórea.....	49
Tiempos de Clamp.....	50

RESUMEN

El uso de lactato como factor predictor de la evolución post operatoria de los pacientes de cirugía cardíaca ha sido un tema de investigación reciente en la medicina moderna, encontrándose que el valor inicial de ingreso podría correlacionarse con diversas variables relevantes a la práctica clínica cotidiana. En esta investigación observacional, descriptiva y de corte transversal se planteo la pregunta en relación a la validez del aclaramiento de lactato durante ciertos intervalos de las primeras 24 horas del post operatorio como factor predictor de morbimortalidad.

El desarrollo de este trabajo y sus alcances epistemológicos, dieron como resultado que en los pacientes en los que los niveles de lactato aumentaron más de un 10% en las primeras horas del post operatorio, tuvieron una clara tendencia a una necesidad mayor de re-intervención así como una predisposición a un mayor número de días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. El aclaramiento de lactato no resultó ser tan vinculante como el aumento y en sí no correlacionó de forma estadísticamente significativa con las variables estudiadas, esto posiblemente debido a la complejidad de procesos fisiológicos involucrados en el aclaramiento de lactato, sumado a una población altamente heterogénea.

ABSTRACT

The use of lactate as a predictor for the post-operative evolution in patients undergoing cardiac surgery has been subject of recent studies, these research papers have found that the initial lactate value could correlate with several end points relevant to daily clinical practice. In this study we wanted to find out whether the amount of lactate clearance during the first 24 post-operative hours could correlate with the days of intensive care unit stay, the need for vasopressor use and the number of patients which required a re-intervention surgery amongst other things. As a result, we found that in those patients whose lactate levels increased more than 10% in the first post-operative hours, there was a clear tendency to longer stays in the intensive care unit and the need for a surgical re intervention, however we did not find that the lactate clearance correlated as well as its increase for any of the variables studied, this possibly due to the amount of factors involved in lactate clearance and a highly heterogenic study sample.

INTRODUCCIÓN

El entendimiento de las causas de la enfermedad cardíaca ha sido motivo de investigación a lo largo de muchos años y su tratamiento oportuno, así como estrategias adecuadas de prevención, han tenido un impacto importante en la expectativa de vida en muchos países alrededor del mundo (1).

Históricamente es difícil precisar el momento en que se dieron las primeras investigaciones en relación a la enfermedad arterial coronaria o la enfermedad valvular cardíaca, no obstante se sabe de la existencia de dibujos por parte de Leonardo Da Vinci que datan del año 1455, este ilustre personaje realiza descripciones bastante exactas de la circulación coronaria, incluso haciendo campo en sus ilustraciones para lo que parece ser placas ateroscleróticas (2). De igual manera, el Dr. William Harvey médico personal del rey Carlos I de Inglaterra hace una serie de anotaciones sobre la fisiología del movimiento de la sangre a través de las cámaras cardíacas y las posibles alteraciones debido a afecciones valvulares.

Lo cierto es que la enfermedad cardíaca ha acompañado al ser humano a través de toda su historia, esto lo podemos comprobar al estudiar las momias egipcias en las cuales se han hecho descripciones claras de tanto enfermedad arterial coronaria,

vavulopatías de diversos tipos así como enfermedades cardíacas congénitas de diversa complejidad (3).

En razón de lo expresado, el manejo de esta enfermedad ha sido de gran importancia a través de gran parte de la historia de la medicina y más aún, en las últimas décadas en las cuales debido al avance etario de la población sus manifestaciones se hacen cada vez más notorias.

La historia de la cirugía cardíaca por otro lado es mucho más reciente, si consideramos que casi en su totalidad se ha desarrollado en los últimos 100 años. Muchos consideran el inicio de la cirugía cardíaca en 1896, cuando Ludwig Rehn exitosamente realizó una rafia en el ventrículo de un paciente después de sufrir una herida por arma blanca; realizando el procedimiento a pesar de que en años anteriores Theodor Billroth un cirujano famoso de la época había condenado a cualquier colega cirujano que intentara realizar un procedimiento de cirugía cardíaca, a perder todo su prestigio a raíz de esto (4).

El reporte de la rafia exitosa del miocardio llevó a otros cirujanos a intentar procedimientos similares, aumentando la confianza en la posibilidad de realizar procedimientos quirúrgicos sobre el corazón. Estos esfuerzos en investigación llevaron

a un aumento en la discusión sobre el tema, hasta que entre los años 1923 a 1925 se realizaron varios procedimientos de reparación valvular mitral con diversos niveles de éxito. Posterior a esto, inició la era de cirugía cardíaca cerrada, que se dio durante alrededor de 15 años entre 1935 y 1950 realizando procedimientos que no requerían apertura de las cavidades cardíacas tal y como la reparación de ductus arteriosos permeables.

Sin lugar a dudas, el mayor cambio en la cirugía cardíaca se dio al inicio de los años cincuenta momento en que el Dr. John Heysham Gibbon junto con la compañía IBM® utilizaron por primera vez la máquina de circulación extracorpórea que el Dr. Gibbon había concebido desde los años 30 del siglo XX, todo esto, sumado a la invención de la válvula protésica a finales de los años 60 y del uso de la anticoagulación, ha llevado esta disciplina a la gran complejidad que caracteriza la cirugía cardíaca de hoy en día (4).

El estudio del lactato, compuesto clave que es objeto de examen en este trabajo, se ha venido desarrollando con mayor énfasis en las últimas décadas, teniendo como base fundamental el rol que tiene este compuesto en procesos fisiológicos. A partir de esto se ha descubierto el comportamiento de este compuesto en una gran cantidad de procesos patológicos y las diferentes variaciones que este compuesto puede tener y su correlación con la evolución del paciente (5).

Los estudios sobre el lactato se han enfocado principalmente a explorar el valor definitivo de este compuesto en un momento dado y cómo correlaciona este con el estado actual del paciente, no obstante, investigaciones recientes con mediciones seriadas del lactato han dado a conocer la importancia del comportamiento a través del tiempo en relación a su aumento o disminución y como esto puede llevar a predecir eventos futuros de la evolución del paciente (6).

En el caso de Costa Rica existe poca investigación sobre el lactato, compuesto que la literatura considera esencial y que según estudios puede contribuir a predecir la morbilidad en pacientes con cirugía del corazón. Esta relativa ausencia de estudios sobre el lactato se extiende a poblaciones latinoamericanas, donde no se cuentan con suficientes estudios para validar los resultados obtenidos con poblaciones de otras latitudes.

Dada esta situación presente sobre la relativa inexistencia de esfuerzos de investigación en esta materia, en este trabajo se busca evaluar el uso del aclaramiento de lactato como factor predictor de morbimortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardiaca.

JUSTIFICACIÓN

El progreso en la investigación, el desarrollo de la medicina y las medidas generalizadas de salud pública enfocadas en políticas preventivas, se han desarrollado al punto en que cada vez se observa una mayor cantidad de personas que llegan a edades avanzadas extremas (7), en donde las patologías como la enfermedad cardiovascular y las neoplasias se han convertido en los causales de muerte más frecuentes (8), como lo evidencian informes oficiales.

En este grupo de pacientes, los que desarrollan patología cardíaca frecuentemente van a requerir algún tipo de intervención quirúrgica ya sea por medio de un reemplazo valvular o bypass coronario, como opciones de tratamiento definitivo de la lesión causal de su patología. Esto en parte debido a que se ha demostrado mediante ensayos clínicos aleatorizados, que las intervenciones quirúrgicas tempranas asocian una mejoría en la mortalidad a los 10 años, comparando un tratamiento médico inicial con tratamiento quirúrgico tardío (9).

La evolución postoperatoria inmediata y tardía de estos pacientes va a depender de dos variables claramente establecidas, la primera se relaciona de forma directa al éxito que se tenga durante el procedimiento quirúrgico y del manejo anestésico y la segunda

está íntimamente ligada a las co-morbilidades y la reserva funcional pre quirúrgica del paciente (10).

Debido a que los factores propios del paciente tienden a tener una gran variabilidad y además de esto, el comportamiento postoperatorio de los mismos dentro de la complejidad de los diferentes escenarios clínicos es poco predecible, se ha tratado de establecer marcadores bioquímicos y factores de riesgo como herramientas para prever la aparición de complicaciones en este grupo de pacientes.

Estos factores predictores han tenido un rol de mucha importancia, al prevenir directamente que el paciente entre en un círculo vicioso de deterioro, al lograr identificar tempranamente a los pacientes en riesgo de una mala evolución y aplicar de forma oportuna terapias para revertir este proceso que en otras circunstancias llevaría a la muerte del paciente (11).

Así mismo, estos factores predictores ostentan un puesto de importancia en la salud pública debido a la función que cumplen, al reducir complicaciones y morbilidades a las que pueden llegar los pacientes y por ende teniendo un impacto directo en los costos de los sistemas de salud, tema de vital importancia hoy en día (12).

En Costa Rica la cirugía cardíaca se ha convertido en una práctica frecuente en nuestros hospitales nacionales (13), ya que existe una alta prevalencia tanto de patología cardíaca coronaria, como de enfermedad valvular. La evolución post quirúrgica de estos pacientes, por lo general tiene lugar en unidades de cuidados intensivos donde la medición diaria de los niveles séricos de lactato para evaluar el progreso de dichos pacientes es una constante.

Como se expresó anteriormente, existen al día de hoy varios estudios publicados sobre el uso del aclaramiento de lactato, que se utilizan a modo de guía para predicción de morbimortalidad y como base para establecer una terapéutica adecuada en los pacientes de cirugía cardíaca (14), sin embargo, aún no existe en nuestra población validación de ese tipo de estudios con las condiciones locales.

El uso de lactato como marcador de morbimortalidad no es un hallazgo reciente. Existen investigaciones científicas desde el año 1964 (14) que estudiaron este compuesto como factor predictor de morbimortalidad. A través de los años la cantidad de evidencia científica creció de forma importante, hasta llegar a tener en la actualidad revisiones sistemáticas con meta-análisis, que han evaluado la utilidad de esta molécula como marcador bioquímico. Los resultados de estos meta análisis han encontrado una relación entre los niveles de lactato y la morbimortalidad a 30 días en pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos (16).

En el escenario específico de pacientes de cirugía cardíaca, existe evidencia (15) de que mediciones individuales de lactato tienen utilidad como marcador bioquímico y se pueden utilizar de forma concreta para predecir la evolución de los pacientes críticos en términos de complicaciones y posibilidad de muerte intrahospitalaria. Con base en estas evidencias encontradas en investigaciones, se ha incluido los niveles de lactato como parte de los protocolos para la toma de decisiones sobre estos casos, en ciertas regiones del mundo (16).

El estudio del aclaramiento de lactato por otro lado es relativamente reciente, debido a que mediciones seriadas eran consideradas imprácticas y en su tiempo costosas. El avance en técnicas de laboratorio más eficientes y eficaces así como una evolución importante en el conocimiento, en relación a la fisiología que regula el aclaramiento del lactato, ha llevado a un mayor interés en este tema, surgiendo en los últimos años, varios estudios (17) que han logrado determinar la importancia tanto de la disminución progresiva de los niveles de lactato medido de forma seriada, como la importancia del porcentaje en que disminuyen esos niveles de lactato de manera consecutiva (18).

Basándose en estos aportes a la investigación y debido a la poca información que existe sobre este tema en poblaciones latinoamericanas, es importante la realización

de este estudio para evaluar la importancia del aclaramiento de lactato como predictor de morbimortalidad, en pacientes de cirugía cardíaca del Hospital Calderón Guardia.

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Objetivo general

- Evaluar el uso del aclaramiento de lactato como factor predictor de morbimortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Objetivos específicos

- Examinar la relación entre el aclaramiento de lactato y la necesidad de re-intervención quirúrgica.
- Evaluar la relación entre el aclaramiento de lactato, la necesidad de tratamiento vasopresor e inotrópico así como el número de días de estancia en la UCI.

- Evaluar la relación entre el aclaramiento de lactato y la aparición de procesos infecciosos en el post-operatorio.

Definición del Problema de Investigación

El lactato como compuesto orgánico con potencial empleo clínico de predicción en etapas postoperatorias, induce a plantearse la interrogante: ¿Podemos utilizar el aclaramiento de lactato como factor predictor de morbimortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca?

Hipótesis de la Investigación

Siendo que los valores individuales de lactato se pueden correlacionar con la morbimortalidad en pacientes de cirugía cardíaca, se postula la posibilidad de que el comportamiento seriado de lactato podría también ser de utilidad para intervenir de forma temprana a aquellos pacientes en que se prediga, pueda tener una mala evolución.

MARCO TEORICO

En el presente apartado se expone una visión comprensiva de algunos avances en la investigación teórico-empírico sobre el lactato, lo cual como se expresó, demuestra que el lactato es un compuesto orgánico que el cuerpo produce de forma fisiológica, como resultado de ciertas reacciones químicas mediadas o no de forma enzimática. Las concentraciones séricas normales de lactato rondan entre 0.3-1.3 mmol/L con pequeñas variaciones dependientes del laboratorio (19). Este lactato proviene principalmente de las dos reacciones productoras de energía de nuestro cuerpo a través del consumo de glucosa, ya sea de forma aerobia o anaerobia (20).

La utilidad del lactato como una molécula predictora de mortalidad y morbilidad en pacientes quirúrgicos y críticamente enfermos, le ha dado un gran énfasis a esta molécula, la cual ha sido enfoque de múltiples grandes estudios clínicos en los últimos años (17). La predicción de complicaciones y el tratamiento anticipado de las mismas, influye de forma importante en el éxito de las diferentes intervenciones y a su vez en la disminución de costos de los sistemas de salud.

Historia

El descubrimiento del lactato como compuesto orgánico se dio en el año 1780, en este año un científico llamado Karl Scheele encontró un compuesto que no había aislado previamente en una muestra de leche agria. Debido a que lo encontró en una muestra de impurezas inicialmente pensó que este era ácido acético puro mezclado con leche, no obstante a través de la investigación de esta molécula se dio cuenta que era ácido 2-hidroxipropanoico pero como lo había aislado en la leche siguió llamándole ácido láctico (21).

Pasaron 70 años posterior a este primer evento para que el químico Joseph Scherer volviera a describir una vez más la presencia de lactato, esta vez en la sangre de una mujer que había fallecido dando a luz y posteriormente en el año 1858 el biólogo Carl Forwanczy describe una vez más el compuesto en una muestra de sangre de una persona viva (21).

La fórmula química del compuesto se describe por primera vez en el año 1869 con el aislamiento de muestras puras. En este momento también se describe la existencia de dos isómeros ópticos dextrógiro y levógiro (D y L respectivamente), de los cuales el isómero L es el que posee mayor actividad biológica.

Este proceso de aislamiento químico fue largo, tortuoso y requirió de una gran cantidad de esfuerzo debido a la facilidad con la cual el lactato se cristaliza formando ésteres de polilactato o ácido lactoláctico. Sin embargo soluciones de más de 10.000mM de ácido láctico puro no se cristalizan, y fue hasta 1960 cuando se lograron tener concentraciones suficientemente grandes para tener un aislamiento completamente puro (5).

Fisiología

El lactato es un compuesto metabólico que se produce como parte de la vía metabólica de producción de energía. Las concentraciones séricas normales de lactato rondan entre 0.3 a 1.3mmol/litro. El lactato encontrado a nivel sérico corresponde a la isoforma levorrotatoria del compuesto y es el resultado de un balance estrecho entre la producción y el metabolismo de este compuesto (22).

El ácido láctico, o su forma ionizada el lactato, también conocido por su nomenclatura oficial ácido 2-hidroxi-propanoico o ácido α -hidroxi-propanoico, es un compuesto

químico que desempeña importantes roles en varios procesos bioquímicos, como la fermentación láctica (23).

La fuente primaria del lactato es derivada del metabolismo del glucógeno. El glucógeno se descompone y se convierte en una sustancia llamada piruvato y durante este proceso produce energía de forma aeróbica. Este piruvato se descompone aún más y produce más energía. Si el piruvato no se descompone, generalmente se convierte en lactato (5).

Cuando se produce el piruvato, la célula muscular tratará de utilizarlo para energía aeróbica. Sin embargo, si la célula no tiene la capacidad para utilizar todo el piruvato producido, químicamente se convertirá en lactato. Algunas células tienen gran capacidad para utilizar el piruvato para energía aeróbica mientras otras tienen poca capacidad. Con el entrenamiento, muchas células pueden adaptarse para utilizar más piruvato y por lo tanto, producen menos lactato (24).

El lactato está presente en nuestro sistema mientras descansamos y mientras nos ocupamos con nuestras actividades cotidianas, aunque solo a niveles muy bajos. Sin embargo, cuando incrementamos la intensidad de nuestro ejercicio o nuestras actividades de trabajo, se producen grandes cantidades de piruvato rápidamente.

Debido a que el piruvato puede ser rápidamente producido, no todo es utilizado para energía aeróbica. El exceso del piruvato se convierte en lactato (5).

Resumiendo, entonces, el proceso de producción del lactato involucra la cadena de la glicólisis que forma como metabolito intermediario el piruvato. En condiciones aerobias este piruvato es convertido a Acetil CoA e ingresa al ciclo de Krebs. Si el ambiente en el momento de la reacción es anaerobio, este piruvato se convierte por medio de la enzima lactato deshidrogenasa a Ácido Láctico. Este ácido láctico en soluciones acuosas se disocia a lactato y un H^+ , debido a esto los términos lactato y ácido láctico se usan como sinónimos (5).

Con base en esto podemos deducir que estados de anaerobiosis incrementan la cantidad de lactato sérico. Otra consideración importante que lleva al aumento del lactato son aquellas condiciones que producen estrés a nivel fisiológico y aumenta los requerimientos metabólicos a nivel celular. En estas circunstancias la tasa de glicólisis se incrementa de forma importante produciendo grandes cantidades de piruvato, no obstante, la reacción limitante en este caso consiste en el paso de piruvato a Acetil CoA para ser utilizado en el ciclo de Krebs, pues no puede mantener la misma velocidad del paso de glucosa a piruvato, lo cual lleva al acúmulo de piruvato que va a ser convertido consecuentemente a lactato (24).

Es importante recordar que el lactato sérico es metabolizado en más de un 70% a nivel hepático. Este lactato es captado en el hígado por el transportador de monocarboxilasa o por un proceso de difusión pasiva el cual es mucho más ineficiente pero que aumenta su importancia a concentraciones superiores a 2mmol/L.

Una vez dentro del hepatocito, el metabolismo se da por parte del proceso de gluconeogénesis y en menor grado oxidación a dióxido de carbono y agua. Tejidos en los que abundan las mitocondrias como el músculo esquelético, cardíaco y células tubulares tienen la capacidad de eliminar parte del lactato a través de la conversión de este compuesto a piruvato (25).

Fisiopatología

La elevación de los niveles séricos de lactato en el paciente críticamente enfermo tiene varias explicaciones desde el punto de vista de la fisiopatología del trastorno causal, pero en general se pueden explicar por un aumento en la producción, disminución de su metabolismo o una combinación de estos procesos (6).

Según descrito previamente, la disoxia tisular favorece la acumulación de piruvato y posterior generación de lactato como consecuencia de una disfunción en la capacidad

oxidativa mitocondrial. Un aumento de la producción de lactato también se puede dar secundario a un incremento de mediadores inflamatorios, catecolaminas y otros factores que estimulan la actividad de la Na/K adenosín trifosfato. Asimismo, el aumento de lactato también se puede dar en patologías que causan alteraciones en la microcirculación, que afecten la utilización y transporte de oxígeno a nivel tisular (24).

En pacientes durante el postoperatorio de cirugía cardíaca e incluso en el transoperatorio, varios de estos factores coexisten para agravar la anaerobiosis tisular tales como condiciones de bajo gasto cardíaco por la patología preexistente, alteraciones en la función pulmonar que se asocian a las diferentes cardiopatías y el aumento del metabolismo sistémico como resultado del proceso inflamatorio que desencadena una intervención quirúrgica. Adicionalmente es importante recordar también los procesos que pueden complicar la evolución postoperatoria de estos pacientes, tales como alteraciones ventilatorias y cuadros infecciosos que pueden predisponer elevaciones adicionales de los niveles de lactato (26).

En caso de procesos de sepsis, el proceso inflamatorio que se tiene de base demanda una gran cantidad de sustrato energético para el mantenimiento de funciones esenciales como el gradiente iónico y la síntesis de proteínas para la defensa, entre otros procesos altamente dependientes de ATP (27).

Adicionalmente en la sepsis hay cambios micro vasculares y hemodinámicos que afectan la adecuada perfusión y por ende la oxigenación tisular. El descenso del oxígeno intracelular por una deficiencia progresiva de los sustratos provenientes de la glucólisis aeróbica y el consumo progresivo del ATP causan cambios adaptativos metabólicos hacia sustratos anaeróbicos, menos eficientes en la formación de ATP no dependientes de la oxigenación tisular. La insuficiencia progresiva de sustratos energéticos contribuye a alterar la función de los órganos y esto puede llevar finalmente al síndrome de falla orgánica múltiple, el cual tiene una tasa de morbimortalidad bastante elevada. Bajo estas condiciones, el lactato nos sirve como el elemento medible más usado para intentar cuantificar la magnitud del proceso "disóxico" que ocurre en el organismo (28).

Basados en estos procesos antes descritos, en estados de hipoperfusión y sobre todo en situaciones de bajo gasto cardíaco, se entiende que la mayor fuente de lactato es el metabolismo anaeróbico. Pero se deben considerar otros procesos fisiopatológicos que ocurren en la sepsis y que pueden causar hiperlactatemia sin que exista evidencia clínica de hipotensión o hipoperfusión. Se debe destacar la importancia de esta nueva visión de las fuentes alternas de lactato en la sepsis, se demuestra con las observaciones de que la mejoría en la presión de oxígeno tisular no se relaciona con la reducción de los niveles de lactato como reflejo de la restauración de la actividad metabólica o que el intento de optimizar la perfusión tisular basado en variables hemodinámicas, no se relaciona necesariamente con una depuración adecuada de

lactato. La importancia de distinguir en el estado de choque séptico y en la sepsis en general si la producción de lactato es de fuente hipóxica o no, radica en una mejor comprensión de la respuesta celular al daño, en una adecuada interpretación del lactato durante la reanimación y finalmente, en estrategias óptimas para intentar aumentar la disponibilidad tisular de oxígeno (29).

Los niveles de corte para predicción de morbimortalidad, se ha postulado que son diferentes dependiendo del tipo de paciente y la condición patológica de fondo que esté causando esta elevación. En pacientes de sepsis y pacientes politraumatizados, se cree que valores de 2mmol/litro no son alarmantes, por otro lado, en pacientes quirúrgicos en general durante el transoperatorio se considera aceptable niveles de hasta 4mmol/litro. En contraste a esto, estudios recientes han demostrado que niveles tan bajos como de 0.75mmol/litro lo cual se considera como una hiperlactatemia relativa se han asociado a aumento de la morbimortalidad y niveles mayores a 2mmol/litro mostraban una gran asociación y poder predictivo positivo para mortalidad en el postoperatorio tanto en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos como en aquellos pacientes médicos críticamente enfermos a los que se les medía los niveles de lactato al ingreso.²⁸

Laboratorio

En la práctica de laboratorio, para realizar la medida de la concentración de lactato en sangre, se utilizan diversos métodos que difieren según su costo, precisión y su facilidad de manipulación (19).

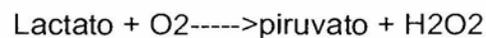
Por muchos años estas medidas se realizaron utilizando el análisis enzimático basado en lactato deshidrogenasa por espectrofotómetro. Sin embargo, por la necesidad de un reporte más rápido y para llevar a cabo una mejor investigación de campo, se dio el desarrollo de analizadores automáticos diseñados para aumentar la velocidad de dichos análisis a un costo operativo menor. Más recientemente, se han desarrollado unidades portátiles, para estudios de campo en atletas de alto rendimiento, aunque por cuestiones de costos en las tiras reactivas de estos dispositivos, los análisis espectrofotométricos al ser más económicos, son aún muy utilizados (30).

Para que alguna metodología en particular sea aceptada para su uso en el laboratorio, se requiere que la técnica sea confiable y válida. Para esto las nuevas técnicas son comparadas con las técnicas experimentales ya aceptadas y se someten a distintos análisis como la correlación producto-momento de Pearson y error estándar, como medidas de confiabilidad y pruebas t de Student, así como pruebas de regresión para su validez (31).

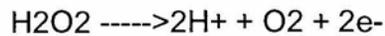
La extracción de muestras y análisis en el laboratorio para cuantificar lactato sérico se puede hacer de varias formas. Inicialmente a la hora de tomar y procesar la muestra se deben tomar en cuenta que esto se debe hacer rápidamente para evitar la estasis venosa y producción adicional de lactato por parte de los glóbulos rojos.

Los métodos Amperométricos se basan en un electrodo sensible al lactato con un cátodo de plata y un ánodo de platino. El electrodo está protegido por una funda con una solución electrolítica y tiene una membrana de capa múltiple en su extremo. La membrana se compone de tres capas: capa exterior (permeable al lactato), capa media (enzimática) y capa interior (permeable al peróxido de hidrógeno). Las moléculas de lactato atraviesan la capa exterior de la membrana (31).

La enzima lactato oxidasa (LO), inmovilizada entre las capas interna y externa de la membrana cataliza la siguiente reacción:



El peróxido de hidrógeno producido por la reacción enzimática atraviesa la capa interior de la membrana y llega al ánodo de platino.

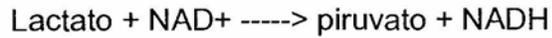


Cuando se aplica un potencial al electrodo, se produce una intensidad de corriente eléctrica directamente proporcional a la concentración de lactato. Estos métodos permiten la medida de lactato en sangre y suelen estar incorporados a gasómetros que miden de forma simultánea el pH y los gases sanguíneos. Así la concentración de lactato puede evaluar el equilibrio ácido-base y el estado de oxigenación del paciente.

También se puede utilizar esta metodología para medir el lactato en otras muestras biológicas como plasma, líquido cefalorraquídeo y otros líquidos biológicos. Otra ventaja de estos dispositivos es la rapidez con la que es posible obtener resultados (32).

En los métodos espectrofotométricos la enzima lactato deshidrogenasa (LD) cataliza la oxidación del lactato a piruvato con la reducción simultánea del NAD⁺ a NADH. Un mol de NAD⁺ se transforma en un mol de NADH, por cada mol de lactato presente en la

muestra. La absorbancia del NADH es directamente proporcional a la concentración de lactato.



Estos métodos se utilizan principalmente para la medida de la concentración de lactato en plasma y en líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, las muestras de plasma hemolizadas pueden no ser adecuadas por presentar interferencias, por lo que algunos métodos espectrofotométricos, utilizan la enzima lactato oxidasa que no presentan interferencias significativas por la hemólisis.

Finalmente, los métodos de oxidación química utilizan permanganato o dióxido de manganeso para degradar el lactato a acetaldehído, monóxido o dióxido de carbono.

El acetaldehído puede medirse espectrofotométricamente o por cromatografía de gases.

Estos métodos son laboriosos y lentos y además es necesario controlar cuidadosamente las condiciones de reacción para evitar inexactitudes. Por estos motivos, son poco utilizados actualmente en el laboratorio clínico (31).

Procedimientos en cirugía cardíaca

Los procedimientos de cirugía cardíaca se realizan con relativa frecuencia en hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social, dado el envejecimiento de la población, sumado a la frecuencia de la patología coronaria y valvular cardíaca, que requiere de intervenciones quirúrgicas para su corrección parcial o definitiva.

Los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria han evolucionado desde algunas altamente inefectivos tales como la simpatectomía torácica, abrasión epicárdica y el ligado de la arteria mamaria interna (33), hasta la cirugía de bypass coronario con uso de injertos de la vena safena o la arteria mamaria, siendo este último el procedimiento de elección hoy en día para la mayoría de los casos (34).

La cirugía de bypass coronario es el tipo de cirugía cardíaca que se realiza con mayor frecuencia a nivel mundial. En términos sencillos la técnica logra que se dé una circulación adecuada en un vaso previamente ocluido, excluyendo la parte con estrechez aterosclerótica y llevando flujo sanguíneo normal a la parte distal de ese mismo vaso.

El corazón es expuesto a través de una esternotomía media y el paciente es puesto en circulación extracorpórea en la mayoría de los casos, aunque existen técnicas y dependiendo de los vasos a tratar, es posible realizar el procedimiento sin necesidad de circulación extracorpórea (35).

En la técnica con circulación extracorpórea, el corazón se lleva a asistolia a través de solución cardiopléjica e hipotermia e inician a la vez estrategias de protección por medio de reperfusión retrograda, anterógrada y nuevamente hipotermia. Una vez la aorta con el clamp aórtico, el paciente en asistolia y en circulación extracorpórea, se procede a realizar los diferentes puentes vasculares según los requerimientos del paciente. Posteriormente se remueve el clamp aórtico y se permite que el corazón continúe latiendo; existe una variación a esta técnica en la cual se realizan las anastomosis proximales con un clamp parcial de la aorta, para reducir los tiempos de clamp. Después de un período de resucitación adecuado el paciente es sacado de circulación extracorpórea, se decanula con reversión de la heparina y se procede al cierre de la esternotomía.

Estudios han reportado que la cirugía de bypass coronario logra una disminución completa o parcial de los síntomas anginosos de alrededor de un 60% a 90% en los

meses y años posterior a la cirugía por lo cual este se ha convertido en el procedimiento de elección en varios estadios de la enfermedad arterial coronaria (34).

La introducción de la cirugía de reemplazo valvular cardiaca en los años 60s ha mejorado dramáticamente la sobrevivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad valvular. Se estima que alrededor del mundo se realizan alrededor de 280000 reemplazos valvulares al año de los cuales la mitad corresponden a válvulas mecánicas y la otra mitad a válvulas biológicas o bioprotésicas.

Las enfermedades valvulares se pueden presentar como estenosis, insuficiencia o trastornos mixtos de las diferentes válvulas. La cirugía se realiza con circulación extracorpórea a través de una esternotomía media. Después de la canulación, la cual se da posterior a anticoagulación plena, se inicia el proceso de arresto cardiaco a través de las soluciones cardiopléjicas y la colocación directa de soluciones frías sobre el miocardio. Una vez en asistolia se procede a la disección, para lograr exponer la válvula que va a ser reemplazada. Frecuentemente la válvula y el anillo valvular se encuentran altamente calcificados por lo que se requiere una disección cuidadosa.

Posterior a la escisión de las hojas de la válvula y debridación del anillo, este último es medido para buscar una válvula del tamaño adecuado para el paciente que se está

interviniendo. Se coloca la válvula nueva a través de suturas interrumpidas que se insertan en el anillo en toda su circunferencia y luego son pasadas a través del anillo de suturas de la prótesis. Una vez completado este proceso, la prótesis es insertada en el anillo y atada en su lugar firmemente. Un tamaño y posicionamiento adecuado son esenciales para prevenir las fugas. El recalentamiento sistémico se inicia durante las últimas etapas de implantación de la válvula y se reinicia el proceso de cierre del área quirúrgica. Luego de un tiempo prudencial de recuperación se inicia la salida de circulación extracorpórea y se reinstaura una vez más la función cardiaca con posterior cierre de la esternotomía (36).

A pesar de la mejoría marcada en los diseños de las válvulas protésicas y la técnica quirúrgica del procedimiento, el reemplazo valvular no provee una cura definitiva al paciente ya que la enfermedad de la válvula nativa es frecuentemente reemplazado por enfermedad de la válvula protésica y la evolución del paciente es frecuentemente relacionada con las alteraciones hemodinámicas causadas por la válvula protésica, su durabilidad y trombogenicidad (37).

No obstante la mayoría de estas complicaciones pueden ser evitadas a través de un manejo médico óptimo, su seguimiento y la selección adecuada de la válvula a colocar (38).

ABORDAJE DE METODOLOGÍA

El proceso metodológico empleado en esta investigación observacional retrospectiva consiste en el análisis de casos de pacientes con enfermedades cardíacas, abordándose un trabajo que tiene como universo de investigación y objeto de estudio, los pacientes del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. El estudio se centra en pacientes sometidos a cirugía cardíaca entre los meses de enero a diciembre del año 2014. Con base en los diagnósticos que se querían buscar se procedió a la sección de Estadística, los cuales brindaron una lista de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente para revascularización coronaria o reemplazo valvular cardíaco; con esta lista, se solicitó en la Sección de Archivo los expedientes de los pacientes. Una vez con los expedientes, se realizó una búsqueda exhaustiva de los mismos para determinar el tipo de intervención al que fue sometido y la evolución que tuvo en el postoperatorio. Así mismo se realizó una búsqueda de los niveles de lactato tomados en el transoperatorio y la relación de éste con el primer nivel de lactato tomado tanto en el transoperatorio, como el lactato inicial de ingreso de la Unidad de Cuidados Intensivos, con el fin de calcular el aclaramiento de lactato, para evaluar su relación con las complicaciones y morbilidad en este grupo de pacientes. Esta información se procesará por parte de una estadista para evaluar las relaciones de causalidades que se puedan inferir entre el comportamiento del lactato y las diferentes variables evaluadas en el estudio. El análisis estadístico realizado se dio con base en el análisis

univariado utilizando el test de suma de Wilcoxon rank para evaluar la asociación de las variables en estudio al aclaramiento de lactato y el porcentaje de aclaramiento.

Población meta

La población meta del estudio para inclusión fueron todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el año 2014 en el Hospital Calderón Guardia a procedimientos de revascularización coronaria y reemplazo valvular aórtico o mitral sin límite de edad, se excluyeron del estudio a los pacientes que no tenían registro en el expediente de datos vitales para el estudio, así como aquellos que se les realizó el reemplazo valvular por vía endovascular. Para la selección del tamaño muestral se utilizó una aplicación provista por la Universidad de Iowa en línea (39) en la cual se calcula el tamaño de muestra necesaria para tener suficiente poder estadístico, para demostrar una correlación entre las variables estudiadas y el aclaramiento de lactato. Con base en esta aplicación se calculó un requerimiento de muestra de 82 pacientes, por lo que una población total de 106 cirugías realizadas durante el 2014 proveyó una muestra suficientemente adecuada para demostrar una correlación estadísticamente significativa entre las variables con un valor de p de 0.05.

RESULTADOS

De la totalidad de 106 pacientes operados en el 2014, el departamento de archivo tuvo acceso únicamente a 64 expedientes, los expedientes restantes no se encontraron en almacenamiento. Debido a que los expedientes fueron entregados para revisión en grupos de 10 expedientes a la vez, fue imposible prever la cantidad de expedientes extraviados hasta el final de los meses de investigación. De los 64 expedientes revisados, 12 correspondían a procedimientos de recambio valvular o revascularización realizados en sala de hemodinamia y 10 eran pacientes a quienes se les había realizado el procedimiento, pero en un momento diferente al establecido en los criterios de inclusión, dejando un total de 42 pacientes que conformaron la muestra del estudio.

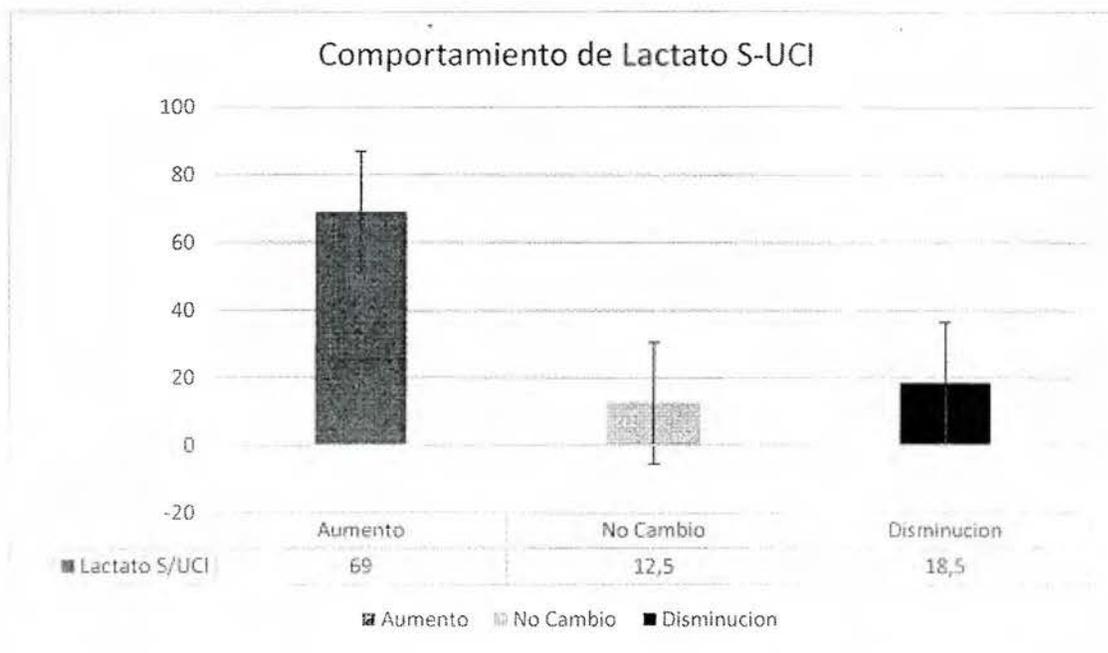
De esta forma se concluye que de los 42 pacientes que tenían información completa y cumplieron todos los criterios de inclusión, 16 correspondían a pacientes de revascularización coronaria, de los cuales, 3 fueron de vaso único, 5 de dos vasos y 8 de tres vasos sanguíneos; 24 pacientes fueron de reemplazo valvular, de los cuales, 19 fueron de reemplazo valvular aórtico y 5 de reemplazo de válvula mitral. Finalmente hubo 4 pacientes que fueron sometidos a ambos tipos de intervenciones en un solo procedimiento quirúrgico, reemplazo valvular y revascularización coronaria.

Los datos obtenidos de los expedientes se agruparon según el interés de identificar relaciones de causalidad en diferentes intervalos de tiempo para el aclaramiento de lactato, en este sentido se midió el aclaramiento que se daba en tres periodos de tiempo, el primero fue el aclaramiento que se dio del lactato medido en el trans-operatorio a la primera medición de lactato en la Unidad de Cuidados Intensivos (S-UCI), el segundo fue el aclaramiento que se dio entre la medición de lactato en el trans-operatorio al lactato de control 24 horas post operatorio (S-24) y finalmente el aclaramiento que se dio entre el primer lactato tomado en la Unidad de Cuidados Intensivos y el tomado de control a las 24 horas post operatorio (UCI-24).

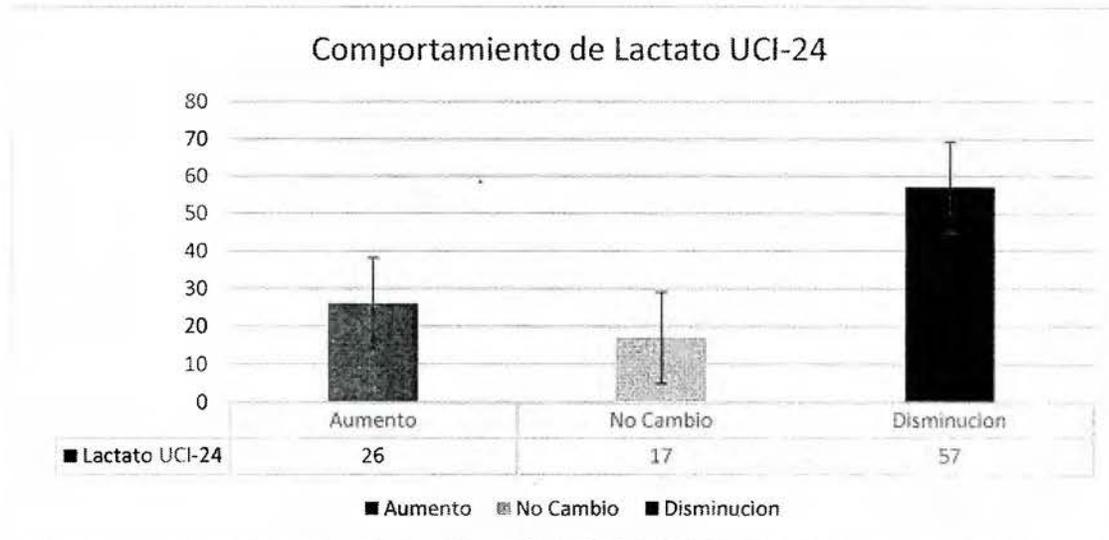
En cuanto a la tasa de aclaramiento de lactato se marco como punto de corte como se ha hecho en estudios previos en este tema un aclaramiento de al menos un diez por ciento como un probable predictor de una mejor evolución en el post-operatorio y de esta manera se agruparon los pacientes en tres grupos, aquellos cuyo aclaramiento fue mayor a un 10%, aquellos cuyo aclaramiento fue inferior a un 10% pero con un aumento menor al 10% (a este grupo se denominó como sin cambio significativo) y por lo contrario aquellos que tuvieron un aumento en los niveles de lactato mayor a un 10%.

Con base en lo previo tuvimos como resultado que durante el periodo S-UCI un 69% de los pacientes presentaron un aumento mayor al 10% de los niveles de lactato, sólo un

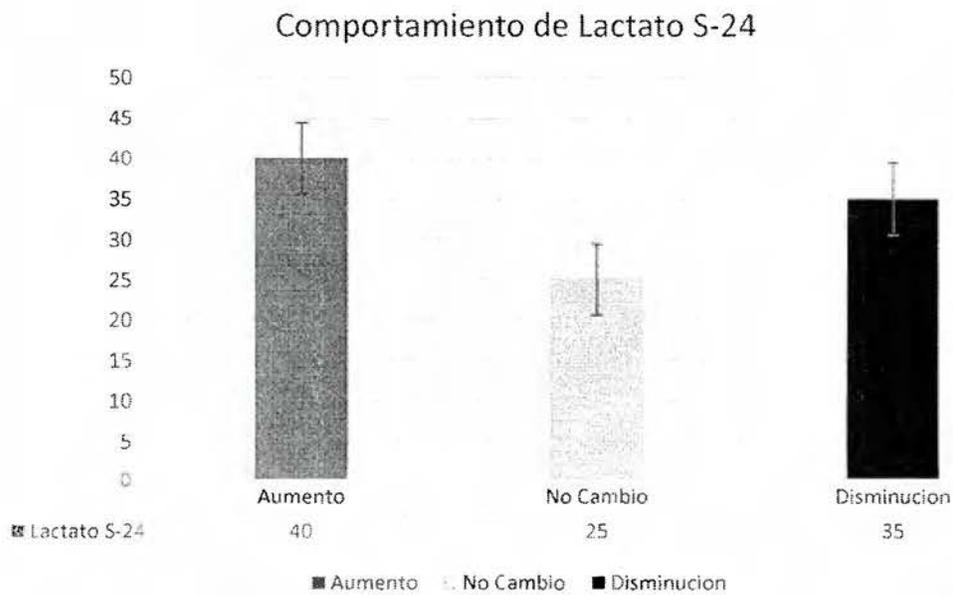
18.5% presentó un aclaramiento mayor al 10% y un 12.5% no presentó un cambio significativo.



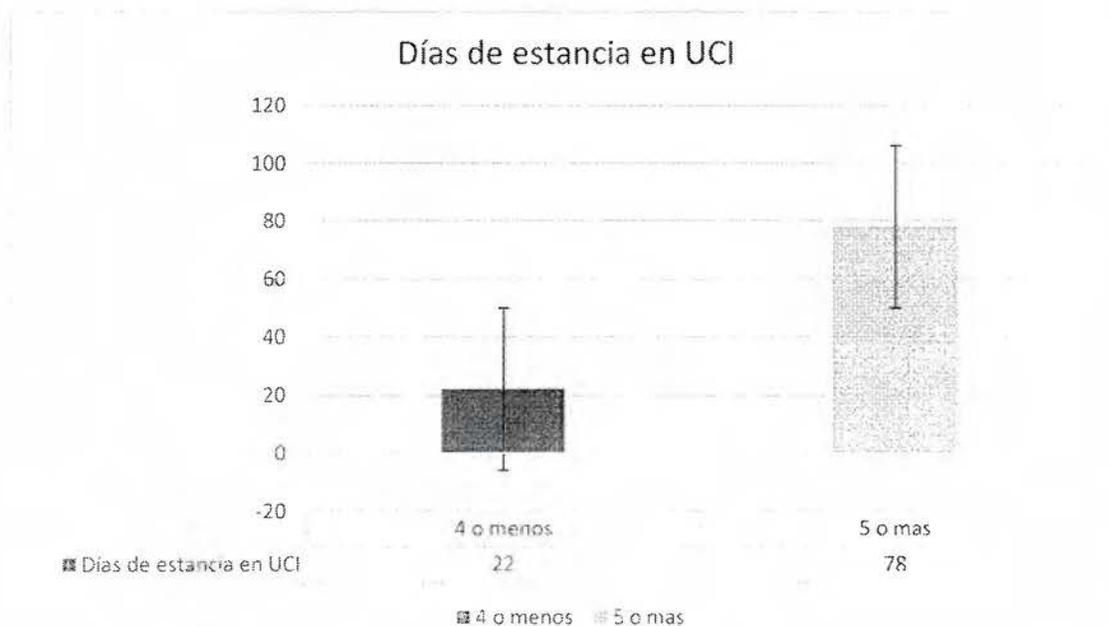
Durante el periodo UCI-24 el porcentaje de pacientes que tuvieron una disminución mayor al 10% aumento a 57% mientras que en 26% de los pacientes el lactato continuó un ascenso progresivo y 17% no presentó cambios importantes en los niveles de lactato.



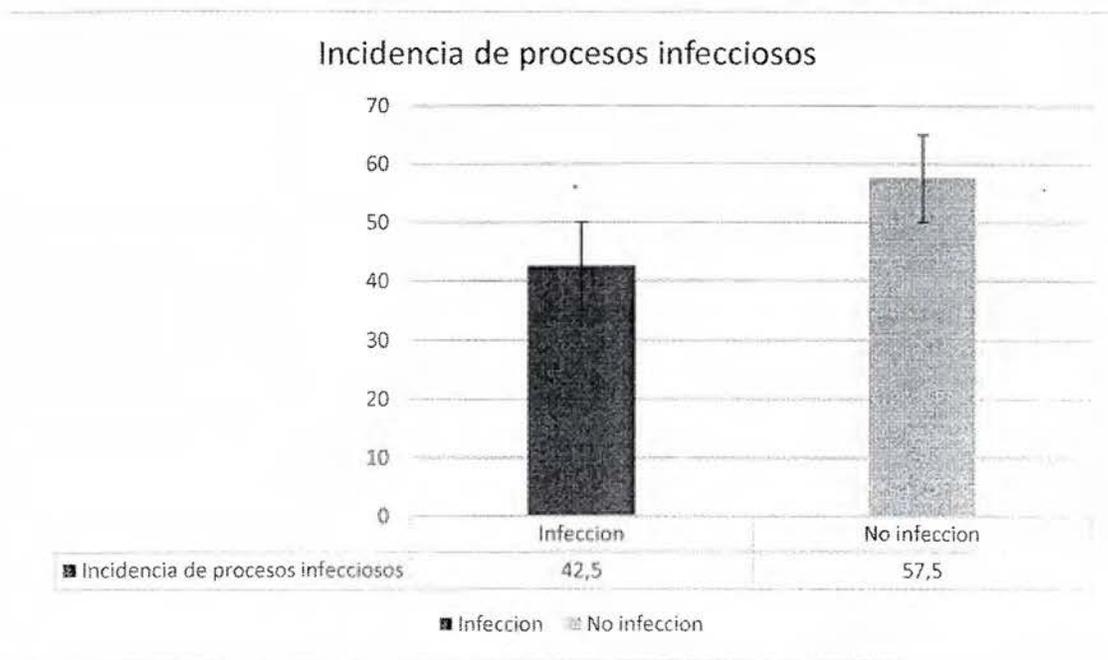
Finalmente, durante el periodo S-24 hubo un aumento en el 40% de los pacientes, una disminución en un 35% de los pacientes y no presentó un cambio importante en un 25%.



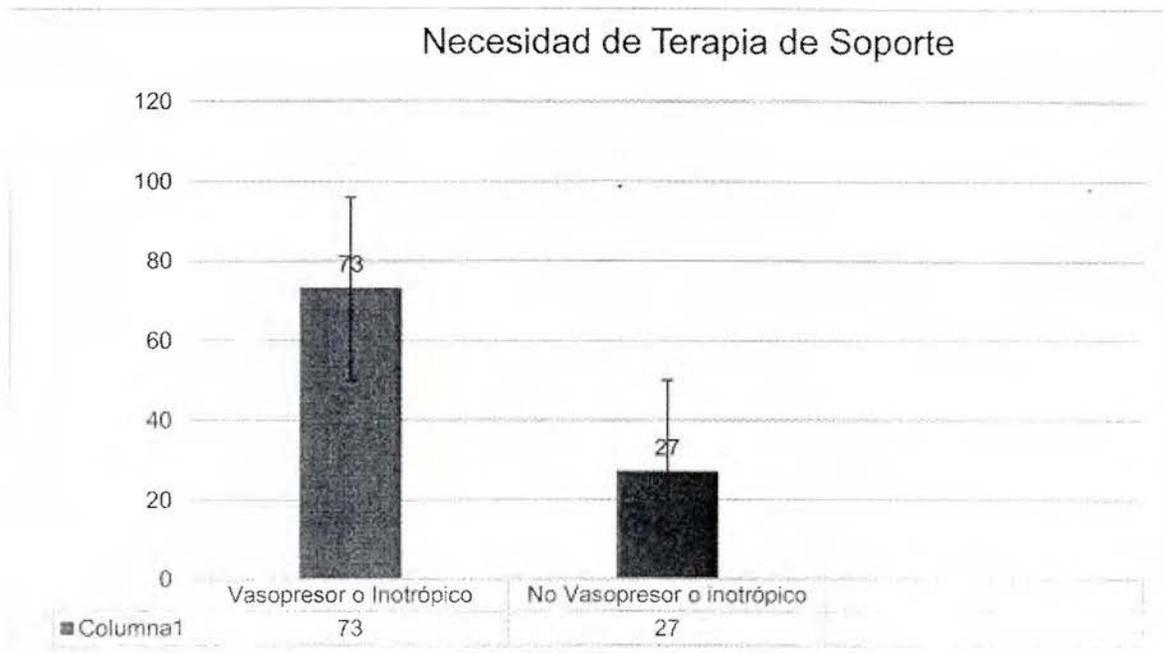
En relación a los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, un 78% de los pacientes estudiados tuvieron una duración de internamiento en esta unidad de 5 o más días, mientras que un 22% tuvieron un internamiento de 4 o menos días. La mediana de tiempo de circulación extracorpórea fue de 92 minutos y de 80 minutos para tiempo de clamp, utilizando estos datos de referencia para medir el impacto del aclaramiento de lactato.



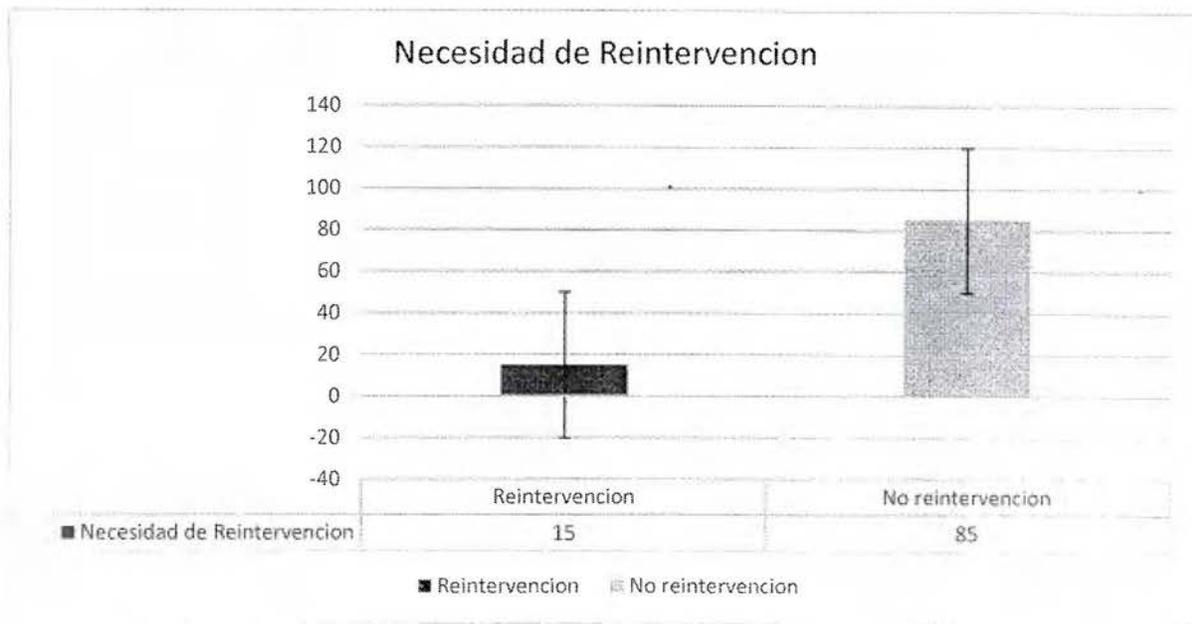
Por otro lado, se observa que el 42.5% de los pacientes que se incluyeron en el estudio, tuvo algún episodio de sepsis de los cuales el foco más frecuente fue el bronco-neumónico, mientras que 57.5% de los pacientes no presentaron ningún cuadro de sepsis en el post operatorio.



En cuanto a la necesidad de uso de vasopresores e inotrópicos, el 73% de los pacientes requirió el uso de algún tipo de terapia de soporte, siendo la más frecuentemente utilizada la Norepinefrina, mientras que solo el 27% de los pacientes no requirió terapia de soporte con vasopresores o inotrópicos, a pesar de la diferencia porcentual los datos no tuvieron significancia estadística.



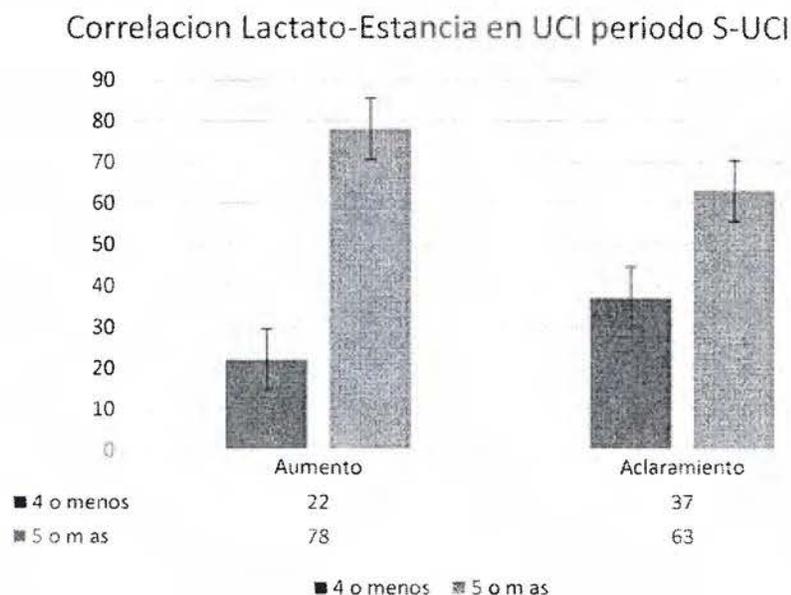
En relación a la necesidad de re intervención, únicamente un 15% de los pacientes requirió ser llevados nuevamente a sala de operaciones. En estos la causa más frecuente fue re-sangrando mientras que la mayoría, un 85% no necesitó de ningún tipo de re-intervención quirúrgica.



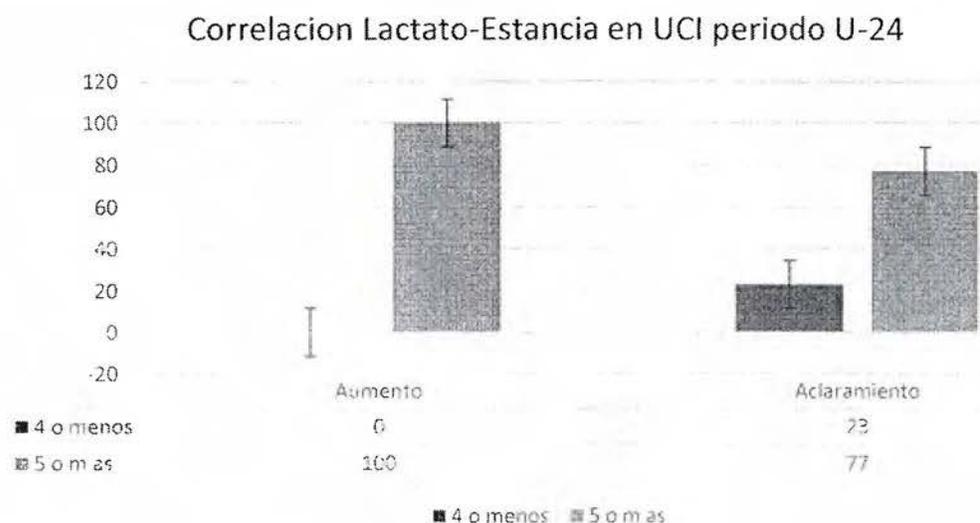
Con la intención de agrupar las variables a estudiar se calcularon las medianas de tiempos de circulación extracorpórea, tiempos de clamp y días de estancia en UCI y se agruparon cada una en mayor o menor a 92, mayor o menor a 80 minutos y más o menos de 4 días respectivamente, a partir de estas agrupaciones y tomando también las otras variables no numéricas las cuales fueron presencia de sepsis, requerimiento de uso de vasopresores u inotrópicos y necesidad de re intervención, se cruzaron con los porcentajes de aclaramiento para evaluar una posible relación entre estas variables.

Específicamente sobre la variable de días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, cuando tomamos en cuenta el periodo S-UCI vemos que en los pacientes que presentaron un aclaramiento significativo de lactato, 37% tuvo una estancia igual o

menor a 4 días y 63% tuvo una estancia igual o mayor a 5 días dándonos que no existe una correlación estadísticamente significativa entre un aclaramiento de lactato con una estadía menor en la unidad de cuidados intensivos. En el 80% de los pacientes el lactato tuvo una tendencia inversa más bien a un aumento significativo con relación al valor del trans-operatorio y en este grupo sí existió una tendencia a un mayor tiempo de internamiento teniendo que el 78% de los pacientes en este grupo tuvieron un internamiento igual o mayor a 5 días, mientras que sólo un 22% tuvieron un internamiento igual o menor a 4 días.

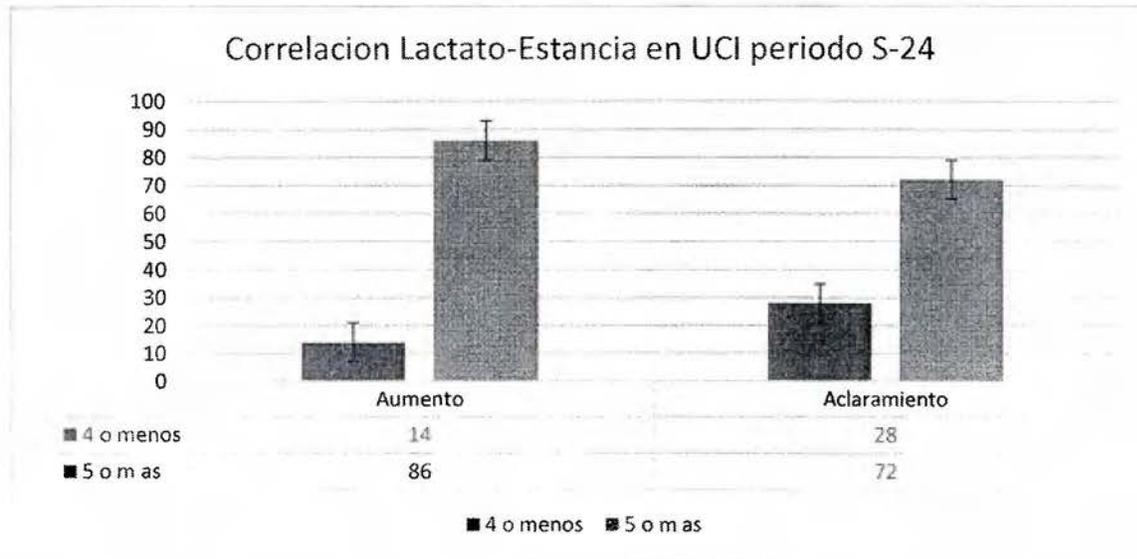


Al evaluar esta misma variable en el periodo UCI-24 vemos que en el grupo que presentó una disminución significativa, sólo un 23% tuvo una estadía en la unidad de cuidados intensivos de 4 días o menos, mientras que un 77% tuvo una estancia de 5 días o mayor. En el grupo que hubo más bien un aumento en las cifras de lactato, el 100% de los pacientes tuvo una estancia mayor o igual a 5 días lo cual nos habla nuevamente sobre la correlación entre un aumento de los niveles de lactato, con una estancia mayor en la unidad de cuidados intensivos, no obstante, esta correlación no es estadísticamente significativa.

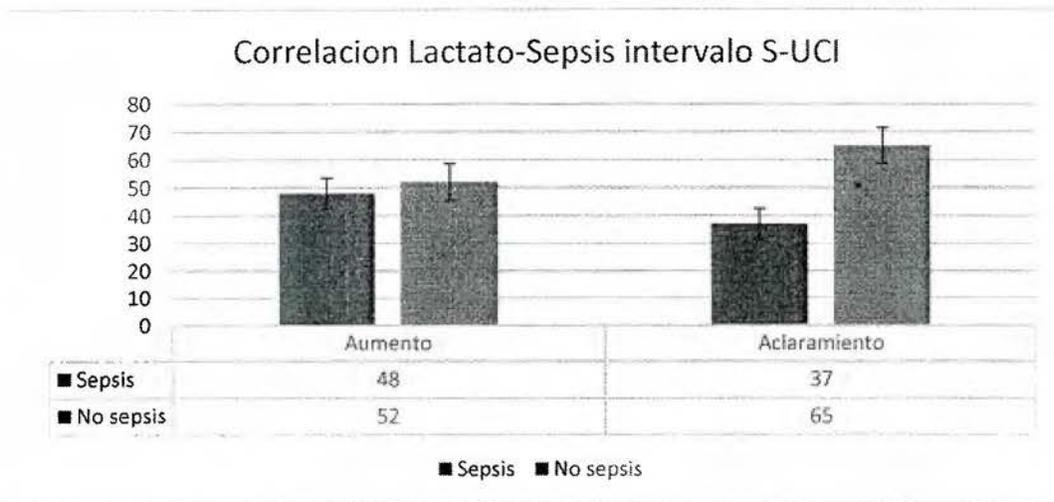


Analizando esta misma variable, pero en el periodo S-24 vemos que de los pacientes que mostraron una disminución un 28% tuvo un tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos de 4 o menos días, mientras que un 72% tuvo una estancia de 5 o más días. Los que demostraron un aumento en los niveles de lactato un 86%,

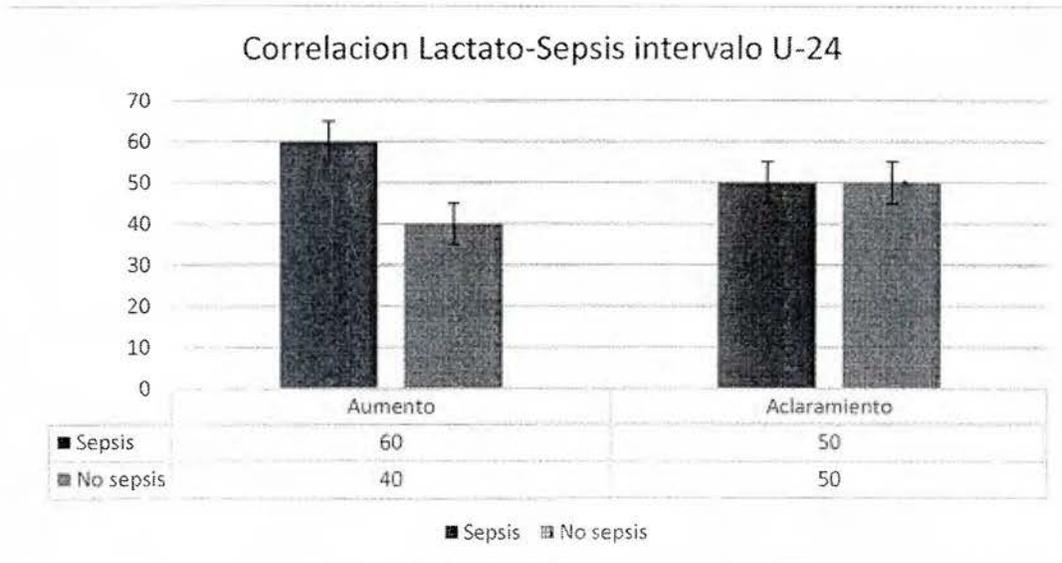
exhibieron una estancia igual o mayor a 5 días mientras que sólo un 14% tuvo una estancia igual o menor a cuatro días.



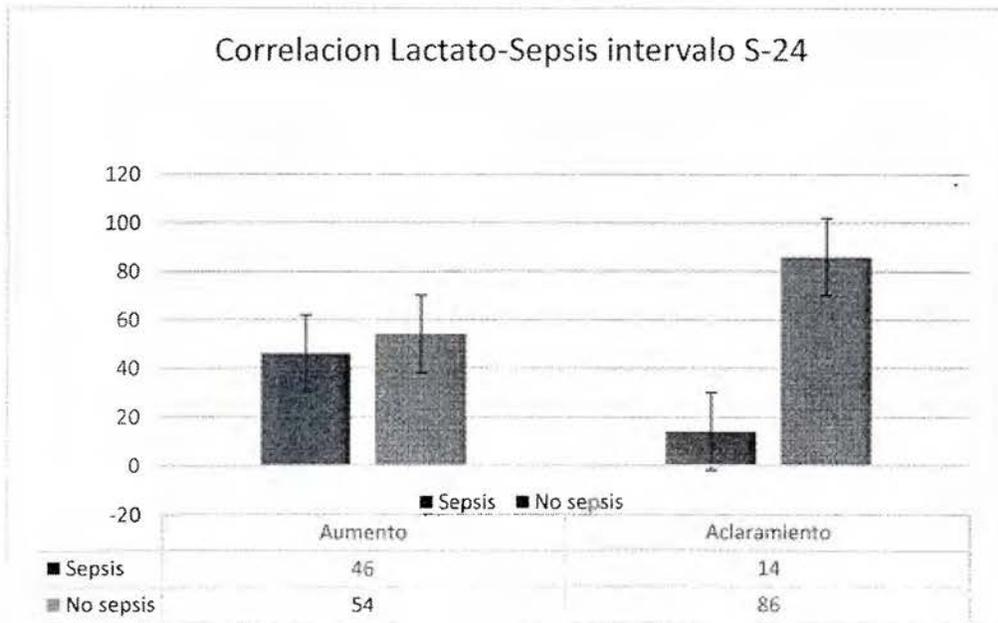
Sobre la variable de sepsis iniciando en el periodo S-UCI, tenemos que del 20% que tuvo un aclaramiento de lactato mayor al 10%, 37% mostraron algún episodio de sepsis durante su internamiento mientras que 63% no presentaron episodios de sepsis. Cuando lo que se dio fue un aumento en los niveles de lactato, 48% exhibieron algún episodio de infección versus un 52% que no lo presentaron; valores una vez más sin significancia estadística.



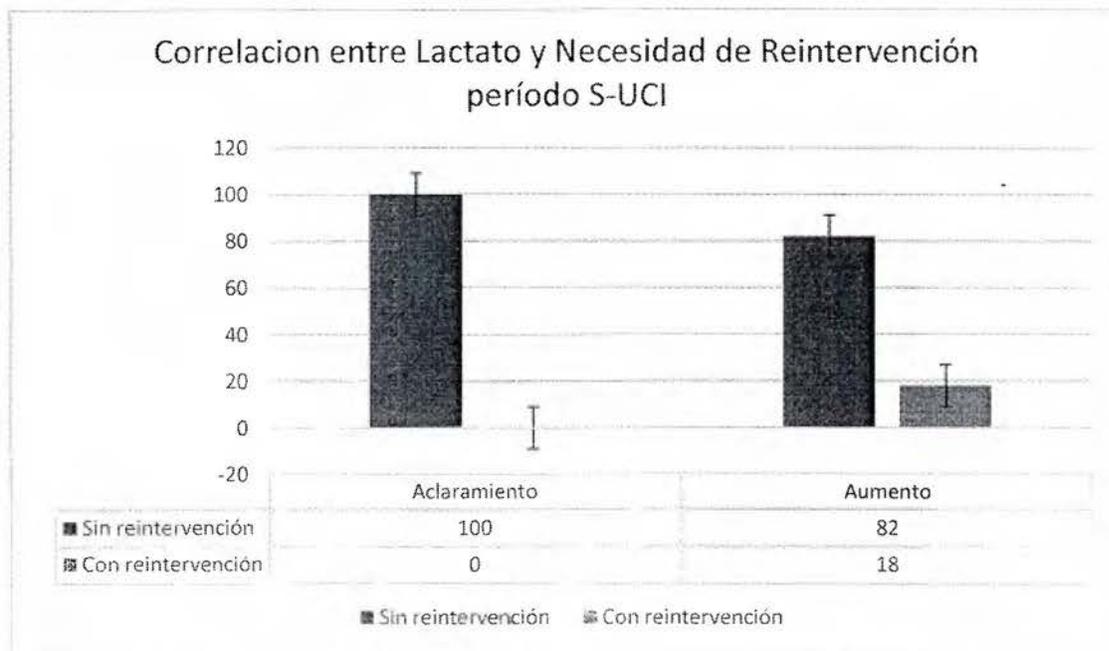
Durante el periodo U-24, de los pacientes que presentaron una disminución en los niveles de lactato, la mitad presentó algún episodio de sepsis mientras que el otro 50% no lo tuvo, cuando nos referimos a los pacientes en los cuales los niveles de lactato aumentaron, de estos, el 60% mostraron algún episodio de sepsis y 40% no lo hicieron.



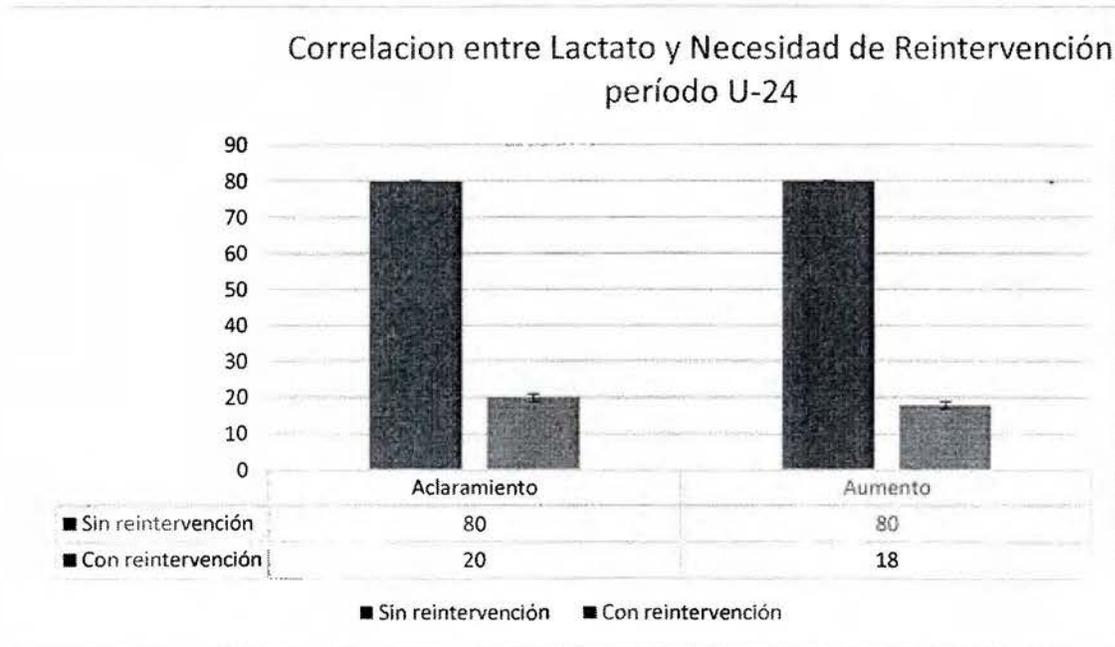
Finalmente, para esta variable, en el periodo S-24 de la población en que hubo un aclaramiento de lactato mayor al 10%, solo el 14% presentó algún cuadro infeccioso mientras que 86% no tuvo ningún episodio infeccioso lo cual nos da una correlación fuerte no estadísticamente significativa para esta variable en esta temporalidad, no así para los pacientes en los cuales tuvimos un aumento en los niveles de lactato en los que 46% presentaron alguna infección versus el 54% que no lo hicieron.



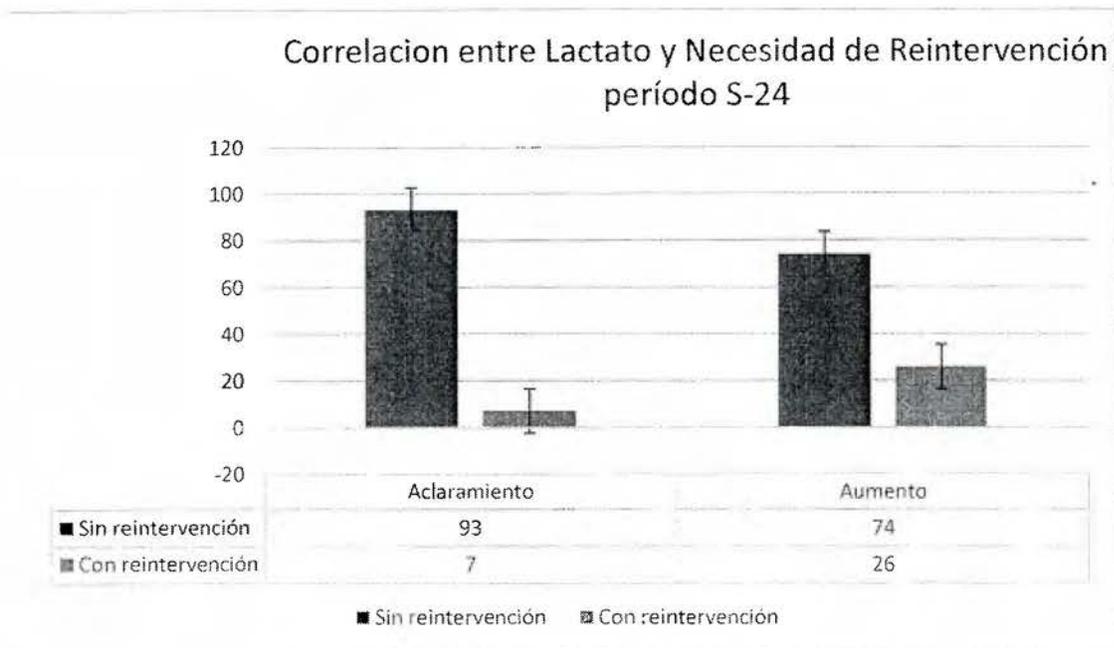
Refiriéndonos ahora a la necesidad de re intervención en el periodo S-UCI tenemos que del grupo en el cual el nivel de lactato presentó un aclaramiento mayor a un 10% ninguno tuvo necesidad de re intervención mientras que en los pacientes que hubo aumento de los niveles de lactato, 18% tuvo que ser llevado a sala de operaciones nuevamente mientras que 82% no tuvo re-intervención.



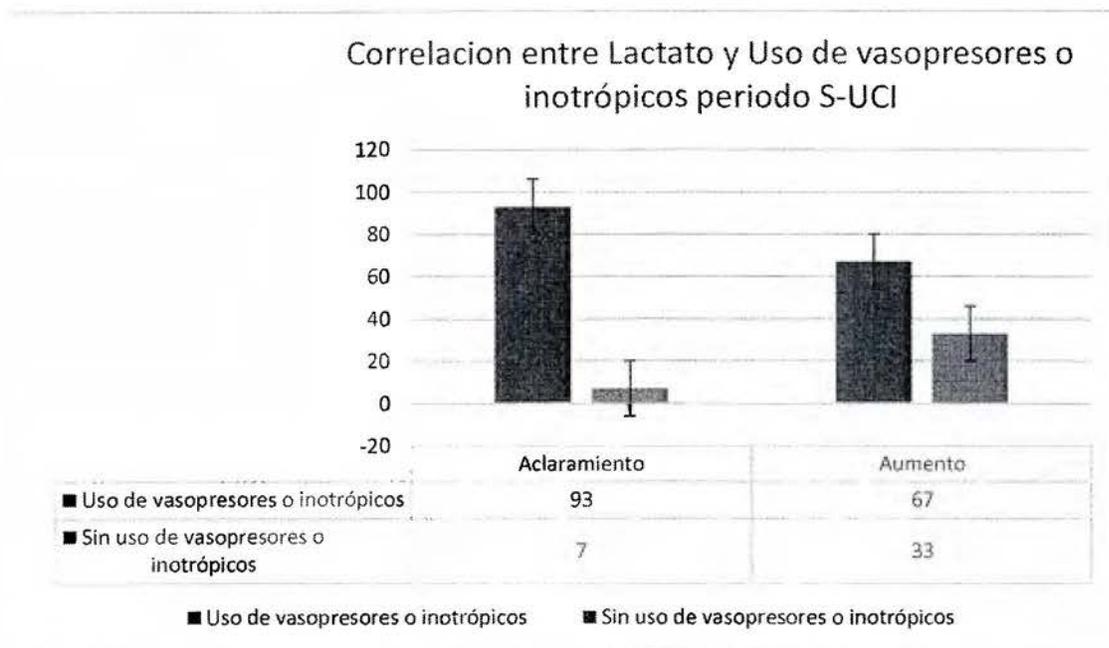
En el periodo U-24, un 20% de los pacientes que presentaron un aclaramiento significativo de sus niveles de lactato fueron re intervenidos, mientras que el 80% no lo fueron. De los pacientes que por el otro lado presentaron un aumento de los niveles de lactato, igualmente 20% fueron re intervenidos mientras que el 80% no lo fueron.



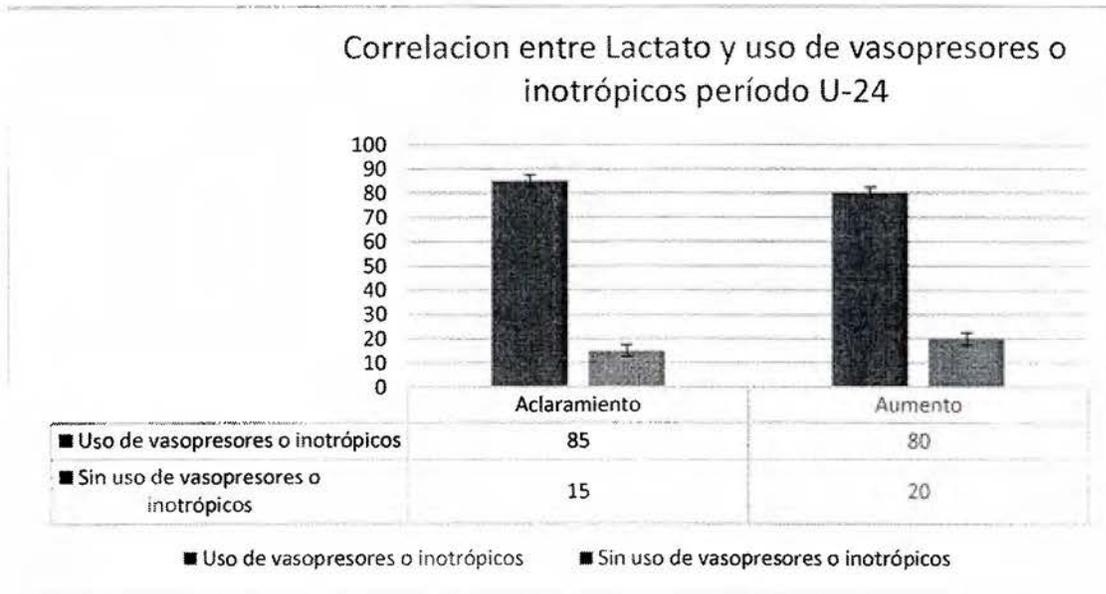
Para concluir con esta variable durante el periodo S-24, los pacientes que presentaron un aclaramiento significativo de lactato, un 7% fueron re intervenidos mientras que 93% no lo fueron, de los que tuvieron un aumento de los niveles de lactato, 26% fueron re intervenidos mientras que 74% no lo fueron.



Al referirnos a la necesidad de vasopresores o inotrópicos tenemos que en el periodo S-UCI, para la población que presentó un aclaramiento de lactato mayor a un 10%, 93% requirió tratamiento con vasopresores o inotrópicos mientras que solo un 7% no lo hizo, de los pacientes en los que se presentó un aumento en los niveles de lactato 67% requirió tratamiento con algún vasopresor mientras que 33 % no lo hicieron.



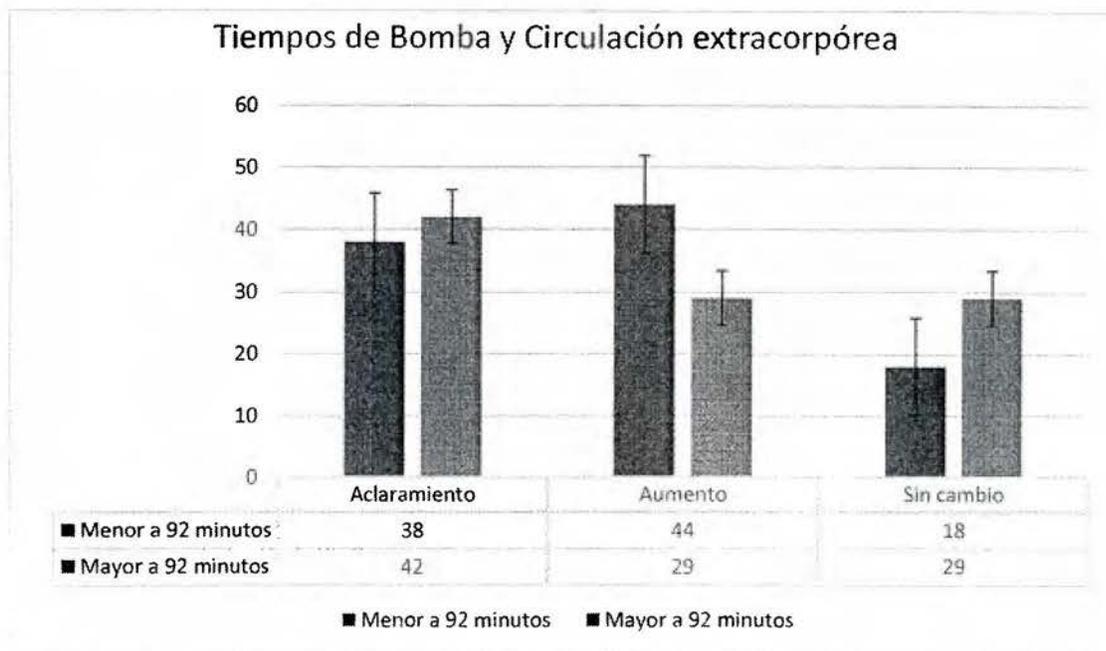
Continuando con esta misma variable, pero ahora viendo el periodo UCI-24, tenemos que del grupo de pacientes que presentó una disminución mayor al 10% en el aclaramiento de lactato, un 85 % tuvo algún requerimiento de vasopresores o inotrópicos mientras que solo un 15% no requirió de este tipo de terapia. Mientras que de los pacientes que tuvo un aumento significativo de los niveles de lactato, 80% necesitaron tratamiento versus un 20% que no lo hicieron.



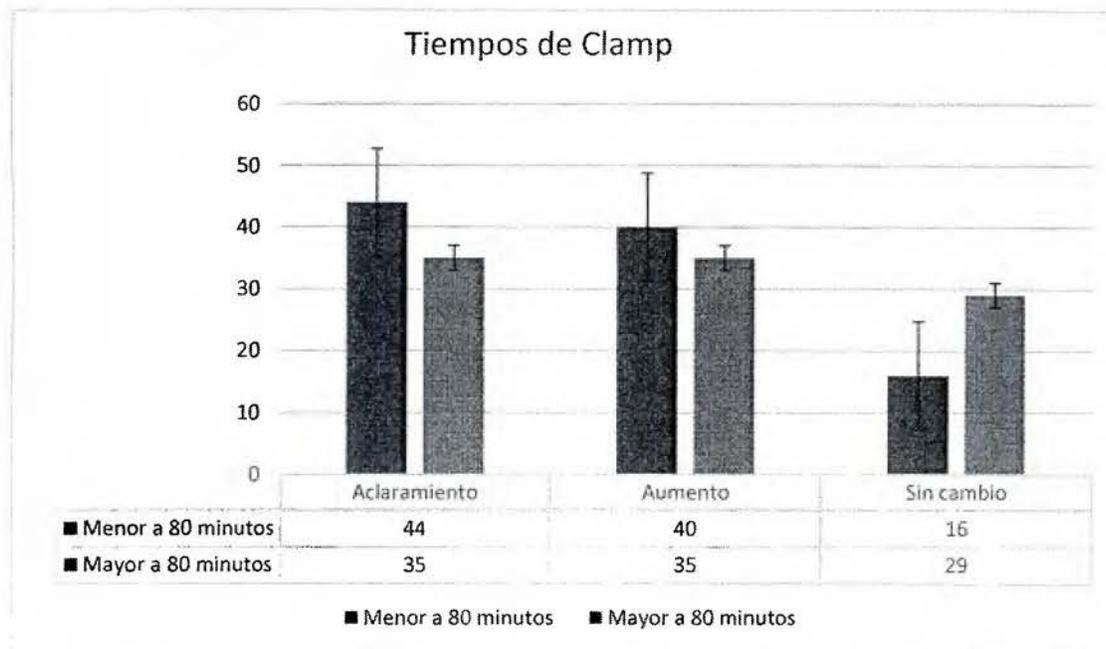
Para concluir con esta variable, ahora en el periodo S-24, el grupo de pacientes que presentó una disminución en los niveles de lactato, un 85% tuvo necesidad de terapia vasopresora o inotrópica mientras que un 15% no requirió de este tipo de medicamentos, por el otro lado de los pacientes en que hubo un aumento de los niveles de lactato, 80% requirió tratamiento vasopresor mientras que 20% no lo hizo.



Al tratar de correlacionar el comportamiento del lactato con eventos trans-operatorios, específicamente los tiempos de bomba y circulación extracorpórea, tenemos que de los pacientes que tuvieron un tiempo de circulación extracorpórea menor a 92 minutos el 38% presentó una disminución de los niveles de lactato en las primeras 24 horas mientras que en el 44% se vio un aumento progresivo y un 18% no tuvo un cambio significativo post operatorio, mientras que los que tuvieron un tiempo de circulación extracorpórea mayor a 92 minutos, 42% tuvo un aclaramiento de lactato mayor al 10% en las primeras 24 horas, mientras que el 29% presentó un aumento progresivo y otro 29% no tuvo cambios significativos.



Al hablar sobre tiempos de clamp tenemos que, de los pacientes que tuvieron tiempos de clamp menores a 80 minutos, el 44% tuvo una disminución progresiva de los niveles de lactato, el 16% no presentó cambios significativos en los niveles de lactato, mientras que el 40% tuvo más bien un aumento mayor al 10% en los niveles de este marcador. Por el otro lado, de los pacientes que tuvieron un tiempo de clamp mayor a 80 minutos, 35% presentó un aclaramiento de lactato mayor al 10% en las primeras 24 horas, 30% no tuvo un cambio significativo en los niveles de lactato y otro 35% mostró un aumento mayor a los niveles de lactato en ese periodo de 24 horas.



Otras correlaciones que podemos realizar a raíz de este estudio son las que se dan entre tiempos de circulación extracorpórea, clamp y la presencia de cambios en las variables estudiadas de necesidad de re intervención, uso de vasopresores y presencia de sepsis en el post operatorio.

En este sentido, no se logró ver una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que presentaron tiempos de circulación extracorpórea mayor o menor a 92 minutos y los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, presencia de sepsis, re-intervención o necesidad de tratamiento inotrópico o vasopresor. Igualmente, al analizar el comportamiento del lactato en relación al tiempo de clamp, tampoco se logró dilucidar una relación de causalidad entre este tiempo y ninguna de las variables analizadas.

DISCUSION Y LIMITACIONES

Conforme a la evidencia y resultados presentados en el apartado anterior, los cuales se derivan de este estudio, es importante inicialmente tratar las limitaciones encontradas para conseguir una muestra adecuada dentro de los límites pre-establecidos de la población.

Para iniciar, se realizó el cálculo tentativo de una población total de 106 pacientes, para una revisión de 82 expedientes, para que se cumplieran los requisitos de inclusión y así lograr una significancia estadística en las variables estudiadas. No obstante, de la totalidad de expedientes que se plantearon revisar, sólo 64 se lograron asegurar y revisar completamente debido a que a pesar de varios intentos a través de diferentes vías y búsqueda en numerosos departamentos del Hospital Calderón Guardia una gran cantidad de expedientes se encontraban extraviados o en algún proceso de la tramitología del Servicio de Archivo por lo que no se pudieron obtener. Debido a esto y tomando en cuenta que de los 64 expedientes que se revisaron, sólo 42 cumplieron con todos los criterios de inclusión, es que para la mayoría de variables no se logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa, aunque si es interesante ver los resultados desde el punto de vista de tendencias en el comportamiento del lactato, los cuales nos dejan varias correlaciones interesantes que vamos a comentar a continuación y las que plantean líneas interesantes para futuras investigaciones.

Inicialmente vamos a referirnos sobre el comportamiento que tuvo el lactato en los diferentes intervalos, de esto podemos ver que el periodo de tiempo en donde se observa un mayor aclaramiento fue entre el lactato de llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos al lactato a las 24 horas, esto se debe a que como se puede observar en los resultados, el pico de lactato se da frecuentemente no durante el transoperatorio, pero en las primeras horas de la Unidad de Cuidados Intensivos, periodo en el cual tenemos un estado francamente alterado de los procesos fisiológicos, debido a las repercusiones orgánicas que se dan posterior a una cirugía mayor y aún más, al considerar los requerimientos de clamp y circulación extracorpórea que por lo general llevan a alteraciones de la perfusión tisular y alteraciones en la microcirculación. Posterior a esto y con el inicio de un proceso de adecuación por parte del organismo y a su vez la reinstauración de procesos enzimáticos fisiológicos a nivel hepático, así como el reinicio de una oxigenación sistémica adecuada, se da la disminución progresiva de los niveles de lactato, lo cual es el comportamiento más frecuente que vamos a tener hasta en un 69% de los pacientes, lo cual expresa que un porcentaje significativo, tiene una recuperación adecuada de las variables fisiológicas y a su vez se da un control importante de las complicaciones inmediatas que pueden asociar un aumento del lactato ya demostrado previamente, como el shock cardiogénico, estados de desoxigenación tisular, ya sea por anemia o por hipoxemia de alguna otra etiología.

Al considerar los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, vemos que un 79% de pacientes tuvo una estancia mayor a los 5 días en esta unidad, lo cual difiere

de lo encontrado en la literatura internacional que define una estancia promedio posterior a pacientes de cirugía cardíaca de alrededor de 1 a 3 días (40), no obstante a pesar de modelos matemáticos que toman en cuenta diversas variables, no ha sido posible predecir días de estancia en la UCI para un paciente determinado y como lo demuestran los resultados del estudio, el lactato tampoco ha logrado dar con una predicción confiable en cuanto a esta variable.

Los tiempos medios de clamp y circulación extracorpórea encontrados fueron de 80 minutos y 92 minutos respectivamente lo cual correlaciona con los tiempos reportados en la literatura para estas etapas de la cirugía, sin embargo, también esto es una variable difícil de predecir antes de la cirugía y va a depender de la dificultad técnica del caso y de la experiencia que tenga el cirujano realizando ese tipo específico de cirugía.

Al correlacionar las diferentes variables, tenemos que cuando cruzamos los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos con los diferentes periodos de aclaramiento de lactato, encontramos que no se logra una correlación lineal entre el aclaramiento de lactato y los días de estancia en UCI, no obstante, encontramos una correlación más fuerte al asociar los pacientes en los que tenemos un aumento en los niveles de lactato con una estancia superior en la Unidad de Cuidados Intensivos, esto es una observación que ya se había hecho en estudios previos en este tema que valoraron los niveles altos de lactato, como valor único al ingreso con estancias

mayores en la Unidad de Cuidados Intensivos (15) y se basa posiblemente en el hecho de que los pacientes con niveles mayores de lactato al ingreso tuvieron mayores tiempos de hipoperfusión tisular, cirugías más prolongadas y técnicamente más complicadas.

Refiriéndonos ahora al cruce de variables entre el comportamiento de lactato y la aparición de cuadros sépticos, encontramos que sólo topamos con correlación para aquellos pacientes en los que tuvieron un aclaramiento significativo de lactato en el periodo S-24 grupo en el que hubo una tendencia a una mayoría de pacientes que no presentaron cuadros infecciosos versus los que sí lo hicieron, el hecho de que esta diferencia aparezca en esta temporalidad posiblemente se relacione con la captación de episodios infecciosos tempranos de aparición en las primeras 24 horas, con un intervalo mayor en comparación a los otros grupos, no obstante esto sigue siendo una tendencia la cual no es estadísticamente significativa, en este tema la literatura existente ha comprobado que aclaramientos de lactato mayores al 10% se han asociado a una mejor sobrevida, pero esto es específicamente en pacientes con sepsis severa o shock séptico los cual rara vez refleja la condición de un paciente en el post operatorio inmediato de este tipo de cirugía, pero estos valores ya sean como medición única o seriada no ha sido utilizado como un predictor de sepsis y esto correlaciona con lo encontrado en nuestro estudio (41)

Sobre la necesidad de re-intervención vemos que existe una tendencia a una mayor necesidad de re-intervención en los grupos que presentaron aumento en los niveles de lactato. Esto es un dato interesante y aunque como mencionado previamente no es una diferencia estadísticamente significativa si es una tendencia interesante que posiblemente se debe a que los pacientes que tuvieron un ascenso en los niveles de lactato fueron de cirugías técnicamente más difíciles y requirieron tiempos mayores de bomba y circulación extracorpórea que se asocia frecuentemente a alteraciones en la hemostasia primaria y secundaria ya que la causa más frecuente de re intervención en el grupo de pacientes estudiados fue el sangrado post operatorio.

Sobre la necesidad de uso de vasopresores o inotrópicos no se demostró una diferencia entre los grupos que tuvieron disminución o aumento de los niveles de lactato con el requerimiento de este tipo de terapia y de manera global una gran cantidad de los pacientes estudiados requirieron de este tipo de tratamiento, independientemente del comportamiento de lactato. La vasoplejía y la depresión de la función contráctil que se observa en las primeras horas posterior a la cirugía cardiaca es la responsable de la gran necesidad de estos medicamentos en las primeras horas del post operatorio y es por esto que se plantea la necesidad de haber evaluado el momento en que se requirió el uso de este medicamento, al evaluar la correlación con los niveles de lactato como una forma más precisa de encontrar una relación entre los niveles de lactato y esta variable.

Finalmente al hablar sobre la correlación existente entre los tiempos de clamp y circulación extracorpórea, tenemos que no existe una relación directa entre los tiempos de ambas y el comportamiento del lactato en el post operatorio, esto posiblemente se debe a que existen muchos otros factores en el post operatorio que pueden causar elevaciones o disminuciones en los niveles de lactato independientemente de los tiempos de bomba y circulación extracorpórea.

La falta de correlación entre el aclaramiento de lactato y la mayoría de variables estudiadas y a la vez de un resultado de investigación diferente al que nos planteamos al iniciar esta investigación, es un hallazgo de interés para nosotros por lo que a continuación trataremos de dilucidar esta situación.

La primera causa de esta falta de correlación entre las variables y el aclaramiento de lactato la podemos atribuir como previamente mencionado, a un problema en la obtención de una muestra de tamaño adecuado para tener el poder de demostrar diferencias importantes entre las variables estudiadas.

En este tema destacan las dificultades encontradas para asegurar un número adecuado de expedientes por parte de la Sección de Archivo del Hospital Calderón

Guardia, en el tiempo en que se realizó el estudio, así como a la falta de información completa en los datos extraídos de los expedientes, lo cual causó que una gran cantidad de pacientes que fueron inicialmente tributarios a ser incluidos en el estudio, tuvieron que ser eliminados, haciendo que cada vez la muestra incluida en el estudio se fuera reduciendo.

El segundo factor que pudo haber influido los resultados obtenidos fue el hecho de la gran variabilidad en los pacientes elegidos para el estudio, en esto cabe recalcar que la población global incluía a pacientes con todo tipo de antecedentes, sin discriminar la clasificación funcional de los pacientes elegidos y con diversos EUROSCORE (10) por lo que al existir tantas variables en una persona que pueden alterar la velocidad de aclaramiento de lactato y el comportamiento no solo del aclaramiento sino también del ascenso, esto hace más difícil encontrar correlaciones en poblaciones tan diversas.

Así mismo, la evolución en las primeras 24 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos no siempre va a correlacionar con el comportamiento en el trans-operatorio, con la dificultad técnica o con la duración de la cirugía teniendo que es frecuente que pacientes con cirugías relativamente exitosas, tengan una evolución tórpida ya sea por problemas en el manejo de la coagulopatía, por procesos infecciosos tempranos, la intensidad del síndrome post bomba de circulación extracorpórea, el manejo de la transfusión de hemoderivados y hemocomponentes, la aparición de problemas

ventilatorios y las características basales del paciente que pueden causar alteraciones importantes en los niveles de lactato, los cuales en ocasiones tienden a no presentar un comportamiento regular sino más bien suben y bajan dependiendo de las intervenciones que se le realizan al paciente, basados en el monitoreo hemodinámico invasivo, este punto es específicamente importante cuando se hacen mediciones seriadas de lactato y se trata a través de ellas tratar de descifrar el comportamiento que este compuesto va a tener en medio de varias intervenciones terapéuticas concomitantes.

Conforme a los resultados obtenidos y que fueron expuestos en este trabajo, seguidamente se presentan algunas conclusiones derivadas de este estudio.

CONCLUSIONES

La búsqueda de marcadores bioquímicos que predigan el comportamiento de las patologías es una parte importante de la evolución de la medicina y ha tenido un auge importante en las últimas décadas. A través de esta investigación se ha logrado objetivar que el comportamiento del lactato ya sea a través de su aumento o disminución puede servir como guía para predecir el posible comportamiento de ciertas variables, específicamente el aumento del lactato entre los valores medidos en sala de

operaciones y las mediciones en las primeras 24 horas de la unidad de cuidados intensivos, podría predecir un aumento en los días de estancia, este mismo comportamiento fue visto en la necesidad de re intervención en la que se ve una clara tendencia a una cantidad mayor de re intervenciones en los pacientes en los que se elevó los niveles de lactato más de un 10% del basal. Estos hallazgos no se encontraron en las otras variables en las que no se logró establecer una relación de predicción, no obstante hay que tomar en cuenta otros posibles factores que hayan contribuido a este resultado.

Es también interesante el comportamiento de las variables en relación a los tiempos de circulación extracorpórea y de clamp aórtico, al tomar en cuenta estas mediciones encontramos que la relación es aún más laxa para nuestra población de estudio y creemos que esto se puede explicar debido a que aunque los tiempos prolongados pueden afectar procesos fisiológicos normales; la complejidad de la patología cardiovascular es tal que existen muchas otras variables que pueden afectar directamente las variables en estudio más allá de los tiempos de bomba y clamp aórtico.

Un aporte que provee la investigación es la importancia que tiene el aumento de los niveles de lactato en las primeras 24 horas del post operatorio, siendo esta una relación vinculante de mayor fuerza que el aclaramiento de lactato, este hallazgo permite

correlacionar un aumento en los niveles de lactato con procesos fisiológicos clínicamente medibles con monitoreo invasivo como la caída en el gasto cardiaco, disminución en la saturación venosa de oxígeno, depresión en la contractilidad, vasoplejía de difícil manejo y procesos infecciosos tempranos los cuales no son infrecuentes en el post operatorio, pero que cuando se asocian aumentos importantes en lactato ahora podríamos asociarlo a las variables estudiadas y predecir mayores estancias en la Unidad de Cuidados Intensivos y mayor necesidad de re intervención.

En relación a las limitaciones que se encontraron en el estudio se deduce que es importante mencionarlas en este apartado debido al impacto directo que tuvieron sobre la posibilidad de asegurar un tamaño de muestra adecuada, lo cual fue en detrimento directo del poder que se tiene para alcanzar una significancia estadística adecuada en las variables estudiadas, adicionalmente en los expedientes que se logró conseguir existían grandes cantidades de información extraviada en ocasiones encontrándose expedientes en los que existía registro de la intervención quirúrgica, pero sin hojas de sala de operaciones o sin hojas de seguimiento de la Unidad de Cuidados Intensivos lo cual habla de problemas a la hora de archivar estos documentos de vital importancia y a la vez dificulta la obtención de datos de investigación, hecho que habla a favor de la necesidad de tener documentos y bases de datos digitales lo cual facilitaría enormemente la investigación y los auto controles institucionales.

Finalmente este es un campo muy interesante de estudio en el cual aún queda mucha investigación por realizarse, específicamente es de interés el comportamiento del lactato en subgrupos específicos y cómo estos resultados se podrían comportar en pacientes con características más homogéneas y sub grupos más específicos en los que creemos podríamos tener resultados más claros a favor del uso de este compuesto como predictor bioquímico.

Seguidamente, se pre algunas de las recomendaciones elaboradas con el propósito de contribuir al mejoramiento en el manejo hospitalario de este grupo de pacientes.

RECOMENDACIONES

Con base en esta investigación, nos permitimos hacer las siguientes recomendaciones puntuales que han sido el resultado del análisis de la experiencia en la realización de este trabajo.

Es importante la profundización de la investigación sobre marcadores predictores de morbimortalidad, así como específicamente sobre el lactato. Estos temas los consideramos de vital importancia, ya que pueden aportar nuevo conocimiento sobre la evolución y manejo en los pacientes, no sólo en el campo de cirugía cardíaca sino también en otros escenarios de la práctica clínica diaria.

En el campo de la investigación bibliográfica atinente a esta disciplina, es trascendental continuar con las revisiones bibliográficas constantes, sobre el lactato y otros marcadores para mantener actualizada la producción bibliográfica sobre este tópico.

Se deduce como una recomendación importante a las autoridades médicas, la creación de guías de práctica clínica para el manejo de pacientes en condiciones específicas

relacionadas a los marcadores predictores. Igualmente proponemos que se valore la posibilidad de crear algoritmos de conducta terapéutica a seguir, basados en la evolución de los marcadores predictores de morbimortalidad.

Análogamente, es importante hacer un llamado a las autoridades de la Caja Costarricense de Seguro Social, a que se cree una forma de registro más adecuado de los datos clínicos y de evolución de los pacientes atendidos y la importancia que tiene esto en la capacidad de auto evaluación que tiene una entidad tan grande como la Caja Costarricense del Seguro Social.

Como una recomendación final, proponemos a las autoridades de salud del país, formular dentro de la política en este sector, una estrategia que examine comprensivamente la problemática que atraviesa la población costarricense afectada por enfermedades cardiovasculares, para mejorar su manejo hospitalario y de esta forma contribuir a disminuir la morbimortalidad causada por estas patologías.

ANEXOS

Señores

Sistema de Estudios de Posgrado

Especialidad en Anestesiología y Recuperación

Facultad de Medicina

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

He revisado y corregido los aspectos referentes a la estructura gramatical, ortografía, acentuación, puntuación, redacción y vicios de lenguaje del Trabajo Final de Graduación para optar por el Título de Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación, denominada "Aclaramiento de lactato como factor predictor de morbimortalidad en pacientes de cirugía cardiaca", elaborado por el Doctor Carlos Alberto Fonseca Gamboa, carné B38158, por lo tanto considero que está escrito correctamente, según las normas de nuestra lengua materna.

Además, respeté a lo largo del trabajo el estilo del autor.

Atentamente

Yoney Gamboa Largaespada

Filóloga

Cedula 1-0451-0729

San José, 03 de octubre de 2015

Dr. Carlos Fonseca Gamboa
Residente del Posgrado de Anestesiología y Recuperación
Universidad de Costa Rica
Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia

Estimado doctor:

Me complace informarle que el trabajo con el título: "Aclaramiento de Lactato como factor predictor de la morbimortalidad en pacientes de cirugía cardíaca", se conforma con las exigencias de un Trabajo Final de Graduación, por lo que apruebo el manuscrito para su presentación al Comité de Trabajos Finales de Graduación de la Especialidad de Anestesiología y Recuperación, y le deseo toda clase de éxitos en la realización de la defensa pública de la misma.

Atentamente,

Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra
Tutor del Trabajo Final de Graduación

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Center for Disease Control.** Leading Causes of Death. [En línea] 14 de Setiembre de 2015. http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lead1900_98.pdf.
2. **Mohammadali M. Shojaa, Paul S. Agutterd, Marios Loukase, Brion Benningerf, Ghaffar Shokouhig, Husain Namdara.** *heart., Leonardo da Vinci's studies of the.* Issue 4, s.l. : Elsevier, 2013, International Journal of Cardiology, Vols. Volume 167, Issue 4, págs. 1126-33.
3. **Lincoff, Nina.** Healthline. [En línea] 30 de Junio de 2014. <http://www.healthline.com/health-news/ancient-mummies-reveal-heart-disease-clues-073014>.
4. **Hessel, Eugene A.** Hhistory of Cardiac Surgery and Anesthesia. [aut. libro] Barash Fawzy G. *Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice.* Philadelphia : LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2001, págs. 20-64.
5. *Lactate Physiology in Health and Disease.* **Barrie Phypers, Tom Pyerce.** 2006, Continuing Education in Anesthesia, Critical Care and Pain, págs. 128-132.
6. *Lactate and lactate clearance in acute cardiac care patients.* **Paola Attaná, Chiara Lazzeri, Claudio Picariello.** 2012, Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, págs. 115-121.
7. *Increasing Longevity and the New Demography of Death.* **Leeson, George W.** 2014, International Journal of Population Research, págs. 45-62.
8. **Instituto Nacional de Censo y Estadística.** Instituto Nacional de Censo y Estadística. [En línea] 26 de Abril de 2015. <http://www.inec.go.cr/Web/Home/GeneradorPagina.aspx>.
9. *Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration.* **Yussuf.** 1994, The Lancet, págs. 563 - 570.
10. *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patient.* **F. Roques, S.A.M. Nashef, P. Michel, E. Gauducheau, C. de Vincentiis, E. Baudet.** 1999, Eur J Cardiothorac Surg, págs. 816-823.
11. *Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes.* **Björn Zethelius, M.D., Ph.D., Lars Berglund, M.Sc., Johan Sundström, M.D., Ph.D., Erik Ingelsson, M.D., Ph.D., Samar Basu, M.Sc.** 2008, N Engl J Med, págs. 2107-2116.
12. *Cardiac biomarkers: a contemporary status report.* **Alan S Maisel, Vikas Bhalla & Eugene Braunwald.** 2006, Nature Reviews Cardiology, págs. 24-34.
13. *Apuntes sobre la historia de la cirugía cardiaca en Costa Rica.* **Gutiérrez-Aguilar, Dr. Rodrigo.** 2014, Acta méd costarric , págs. 56-68.

14. *Diagnostic use of fractioned lactic deshydrogenase activity in myocardial infarction.* **Moller Ce, Raabo E.** 1964, Acta Med Scand, págs. 31-42.
15. *High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery.* . **Hajjar LA1, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, Galas FR.** 2013, J Thorac Cardiovasc Surgery, págs. 455-60.
16. *Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial.* **Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al.** 2010, Am J Respir Crit Care Med, págs. 753-61.
17. *Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients.* **Donnino M.W., Miller J., Goyal N. et al.** 2007, Resuscitation, págs. 229-34.
18. *Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock.* **Nguyen H.B., Rivers E.P., Bernhard P. et al.** 2004, Crit Care Med, págs. 1637-42.
19. **Gilberto Ángel Mejía, Mauricio Ángel Ramelli.** *Interpretacion clinica del laboratorio.* Buenos Aires : Editorial Médico Panamericana, 2006.
20. *Lactic Acid: Property and Chemistry of Lactic Acid and Derivates.* **Holten CH, Muller A, Rehbinder D.** 1971, Verlag Chemie, págs. 345-67.
21. *LACTATO: DE INDESEABLE A VALIOSO METABOLITO.* **Ribas Serna.** 2010, Archivos de la medicina del deporte, , págs. 211-230.
22. *Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis.* **Maycos Leandro Zapata Muñoz, Fabián Jaimes Barragán.** 2010, Rev. Universidad de Antioquia Iatreia, págs. 278-285.
23. *Lactate metabolism: a new paradigm.* **Gladden, L.B.** 2004, J Physiol , págs. 5-30.
24. **Michael R. Pinsky, Laurent Brochard, Jordi Mancebo, Göran Hedenstierna.** *Applied Physiology in Intensive Care Medicine.* Londres : Springer, 2009.
25. **Feher, Joseph J.** *Quantitative Human Physiology.* Londres : Elsevier Academic, 2012.
26. *Lactate clearance time and concentration linked to morbidity and death in cardiac surgical patients.* **Lindsay AJ, Xu M, Sessler DI, Blackstone EH, Bashour CA.** 2013, Ann Thorac Surg, págs. 486-92.
27. *Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock.* . **Jakker J, Gris P, Coffernils P, et al.** 1996, Am J Surgery, págs. 221-6.
28. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis, septic shock.* **Rivers E, Nguyen B, Havstad et al.** 2001, N Engl J Ned, págs. 1368-77.

29. *On the origins of lactate during sepsis.* **Gibot, Sébastien.** 2012, *Critical Care*, pág. 151.
30. **Crawford, Stephen Owen.** *Lactate a Novel Marker of Disordered Energy Homeostasis.* Chicgao : UMI, 2008.
31. **Nenad Blau, Marinus Duran, K. Michael Gibson.** *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics.* Philadelphia : Springer, 2008.
32. *Comparison of lactate values between point of care and central laboratory .* **Karon BS, Scott R, Burritt MF, Santrach PJ.** 2007, *Am J Clin Pathol*, págs. 168-71.
33. **Shumacker, Harris B.** *The Evolution of Cardiac Surgery.* Chicago : University Presses, 1992.
34. **D.A. Cooley, Guo-Wei.** *Arterial Grafting for Coronary Artery Bypass Surgery.* . Londres : Springer, 2008.
35. *Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonarybypass.* **Buffolo, E., de Andrade, C.S., Branco, J.N., Teles, C.A., Anular, L.F., Gomes, W.J.** 1996, *Annals of Thoracic Surgery* , págs. 63-6.
36. **Franco, Verrier.** *Advanced Therapy in Cardiac Surgery, Volume 1.* Vancouver : BC, 2003. pág. 1.
37. **Richard A. Jaffe, Clifford A. Schmiesing, M.D., Brenda Golianu, M.D.** *Anesthesiologist's Manual of Surgical Procedures Fifth Edition.* San Francisco : Walkers Knluwer Health, 2014.
38. **Otto, Catherine M.** *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease Third Edition.* Atlanta : Saunders Elsevier, 2009.
39. **University of Iowa.** Iowa State. *Statistical Calculations.* [En línea] [Citado el: 14 de Diciembre de 2014.]
<http://homepage.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/http://homepage.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/>.
40. **Hensely, Frederick.** *A practical aproach to cardiac anesthesia.* Philadelphia : Lippcott Williams, 2003.
41. *Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic chock.* **Nguyen, HB.** s.l. : Crit Care Med, 2004, Vols. 1637-42.
42. *Lactate clearance time and concentration linked to morbidity and death in cardiac surgical patients.* **Lindsay AJ1, Xu M, Sessler DI, Blackstone EH, Bashour CA.** 2013, *Ann Thorac Surg*, págs. 486-92.
43. *Lactate clearance as a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review study protocol.* **Zhang Z, Xu X, Chen K.** 2014, *BMJ Oper*, págs. 47-52.