

Asociación de variables clínicas de hipoperfusión con el lactato y la mortalidad*

Association of clinical variables of hypoperfusion with lactate and mortality

JESSICA MARÍA LONDOÑO, CÉSAR DANIEL NIÑO, JAMES DÍAZ, CARLOS MORALES, JIMMY P. LEÓN, ELISA BERNAL, LEONARDO MEJÍA, CÉSAR CARABALLO, DANIELA GARCÉS, CAROLINA HINCAPIÉ, JOHANA ASCUNTAR, ALBA L. LEÓN, FABÍAN A. JAIMES
• MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: entre los pacientes con infección la hiperlactatemia identifica una población de mayor gravedad. Este estudio pretende determinar en pacientes de urgencias la correlación y asociación entre los parámetros clínicos de perfusión y los valores de lactato en el momento de admisión; así como el cambio en los parámetros clínicos con la depuración del lactato. Además, determinar la asociación entre estas variables y la mortalidad intrahospitalaria.

Métodos: cohorte prospectiva de pacientes que ingresaron con sospecha de infección a un hospital de tercer nivel. Se midió el lactato en la admisión a las 6 y 24 horas, concomitantemente con las variables llenado capilar, índice de choque y presión de pulso, entre otras. Se realizó correlación de Spearman entre las variables clínicas, los niveles de lactato y su depuración; así como curvas ROC para determinar la capacidad discriminativa de las variables clínicas para detectar hiperlactatemia. Se realizó un modelo de regresión logística multivariable para mortalidad.

Resultados: se evaluaron 2257 pacientes, 651 correspondían a infección confirmada. No se encontró ninguna correlación de utilidad entre las variables clínicas y el lactato ($r < 0.25$); y tampoco se detectó adecuada capacidad discriminativa para la detección de hiperlactatemia con ninguna variable clínica ($AUC < 0.61$). En el modelo de regresión logística multivariada el valor del lactato al ingreso fue la única variable que se asoció de manera independiente con mortalidad ($OR = 1.4$, $IC_{95\%} = 1.3-1.6$).

Conclusiones: entre los pacientes que ingresan a urgencias con infección no se encontró correlación entre las variables clínicas y el lactato; sin embargo, el lactato al ingreso es un marcador pronóstico independiente de mortalidad. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 97-105).

Palabras clave: *lactato, hipoperfusión, choque, sepsis, infección, detección temprana*

Abstract

Introduction: among patients with infection, hyperlactatemia identifies a population of greater severity. This study aims to determine the correlation and association between clinical perfusion parameters and lactate values in emergency patients at the time of admission, as well as the change in clinical parameters with lactate clearance. In addition, to determine the association between these variables and in-hospital mortality.

Methods: Prospective cohort of patients admitted with suspected infection to a third level hospital. Lactate was measured at admission, at 6 and 24 hours, concomitantly with the variables capillary filling, shock index and pulse pressure, among others. Among the clinical variables, Spearman correlation, lactate levels and their clearance, as well as ROC curves to determine the discriminative ability of clinical variables to detect hyperlactatemia were performed. A multivariate logistic regression model for mortality was carried out.

Results: 2257 patients were evaluated. 651 were confirmed with infections. No utility correlation was found between clinical variables and lactate ($r < 0.25$), and no discriminative capacity

*Trabajo ganador del Premio "Mejor Trabajo de Residentes" otorgado por el XXIV Congreso Colombiano de Medicina Interna, Barranquilla, 13-16 de octubre de 2016.

Dra. Jessica María Londoño Agudelo: Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia. Internista Hospital Pablo Tobón Uribe; Dres. César Daniel Niño y James Díaz Betancur: Especialistas en Medicina Interna Universidad de Antioquia; Dres. Carlos H. Morales y Jimmy P. León: Especialistas en Cirugía General. Profesores Departamento de Cirugía General Universidad de Antioquia. Médicos Hospital Universitario San Vicente Fundación; Dra. Elisa Bernal: Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia. Internista Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Leonardo Mejía: Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia. Internista Hospital Universitario San Vicente Fundación; Dres. César Caraballo, Daniela Garcés, Carolina Hincapié: Médicos y Cirujanos Universidad de Antioquia. Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC); Johana Ascuntar y Alba L. León: Gerentes de Sistemas de Información en Salud Universidad de Antioquia. Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC) Universidad de Antioquia; Dr. Fabián A. Barragán: Especialista en Medicina Interna. Profesor Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia). Correspondencia: Dr. Fabián Jaimes. Medellín (Colombia).

E-mail: fabian.jaimes@udea.edu.co;
Recibido: 13/II/2017 Aceptado: 27/IV/2017

was detected for the detection of hyperlactatemia with any clinical variable (AUC <0.61). In the multivariate logistic regression model the lactate value at admission was the only variable that was independently associated with mortality (OR = 1.4, 95% CI = 1.3-1.6).

Conclusions: no correlation was found between clinical variables and lactate among patients admitted to the emergency department with infection; however lactate at admission is an independent prognostic marker of mortality. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 97-105).

Keywords: *lactate, hypoperfusion, shock, sepsis, infection, early detection.*

Introducción

El choque se define como un estado de hipoxia tisular y celular debido a un desequilibrio entre la entrega y el consumo de oxígeno o a una utilización inadecuada del mismo (1). Generalmente se asocia con disfunción multiorgánica (2), altas tasas de mortalidad (3) y ocasiona un millón de visitas a urgencias al año en los Estados Unidos (4). El choque séptico está entre las causas más frecuentes de esta patología (3), y su detección temprana contribuye a la supervivencia del paciente.

Generalmente se define el choque de acuerdo con la presión arterial (media < 65 mmHg, sistólica < 90 mmHg o disminución de > 40 mmHg en una sistólica previa)(1, 3); pero también se han utilizado parámetros clínicos para la identificación rápida y temprana de este tipo de pacientes en el servicio de urgencias, como el tiempo de llenado capilar, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardiaca y la temperatura distal, entre otros (5-9).

Así mismo, se ha demostrado que el aumento del lactato, como resultado del metabolismo anaerobio (10), se asocia con peores desenlaces clínicos y mortalidad (11-14). Recientemente se han caracterizado mejor algunos pacientes con infecciones graves sin hipotensión pero con hipoperfusión sistémica y tasas de mortalidad incluso similares a las del choque clásico (15-17). Los niveles de lactato en sangre por encima de 2 mmol/L se proponen como un marcador temprano y confiable de la hipoperfusión tisular y por lo tanto, su medición sería útil en el paciente crítico en riesgo de desarrollar choque de cualquier etiología (18-20). También se ha postulado que la depuración de los niveles de lactato durante la reanimación es un marcador pronóstico que indica la respuesta del paciente al tratamiento (21-24). Dicha depuración se ha definido como una disminución del valor inicial de lactato en al menos 10% (25), un lactato <4 mmol/L (26) o en obtener un lactato < 2 mmol/L en las primeras seis, 12 o 24 horas (21, 23, 27).

En muchos servicios de urgencias puede no estar disponible el lactato o su resultado podría tardarse; y es importante no retrasar las estrategias de reanimación que modifiquen el pronóstico de estos pacientes. Por tanto, sería de utilidad encontrar concordancia entre las variables clínicas de perfusión directamente disponibles al examen físico de urgencias y los niveles iniciales de lactato, así como con su depuración.

El objetivo de este estudio es determinar en los pacientes que ingresan por urgencias con diagnóstico de infección: 1) la correlación y la asociación de los parámetros clínicos de

perfusión con los valores iniciales de lactato en el momento de admisión por urgencias; 2) la correlación y la asociación del cambio en esos parámetros clínicos con la depuración del lactato después de las seis y 24 horas iniciales de reanimación; y 3) la asociación de los cambios en los parámetros clínicos de perfusión y en los valores de lactato con la mortalidad intrahospitalaria.

Métodos

Diseño del estudio

Subanálisis de los pacientes con infección de una cohorte prospectiva recolectada desde marzo de 2014 a febrero de 2016. Dicha cohorte incluyó pacientes en riesgo de hipoperfusión o choque (por infección, politrauma u otras etiologías) en un hospital de alta complejidad con 672 camas.

Participantes

Criterios de inclusión. Pacientes ≥ 18 años que ingresaron por el servicio de urgencias con diagnóstico de infección aguda confirmada por clínica o laboratorio según los criterios del CDC (28), y que estuvieran disponibles para la evaluación de signos vitales y hallazgos físicos en el momento de la admisión al hospital.

Criterios de exclusión. Pacientes remitidos y hospitalizados en otra institución por más de 24 horas antes del ingreso actual, alta o remisión en las primeras 24 horas del ingreso, enfermedades que dificulten la toma estandarizada de los parámetros clínicos (amputación de extremidades superiores, fenómeno de Raynaud, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad arterial periférica o quemaduras de miembros superiores), patologías que puedan alterar los niveles de lactato (cirrosis o trombosis mesentérica), negativa del paciente, tamización luego de seis horas del ingreso a la institución, participación previa en el estudio, orden de no reanimación y diagnósticos diferentes a infección como causa de la hospitalización.

Variables

Exposición. Las auxiliares de la investigación realizaron mediciones de los siguientes signos clínicos de hipoperfusión de una manera estandarizada al ingreso y luego aproximadamente a las seis y 24 horas después del inicio del tratamiento de reanimación de urgencias: tiempo de llenado capilar, frecuencia cardiaca (FC), presión sistólica (PAS), presión diastólica (PAD), presión de pulso (PP), presión arterial media (PAM), índice de choque, frecuencia

respiratoria (FR) y temperatura. Concomitantemente con la evaluación clínica se tomaron muestras de sangre para medición del lactato en los mismos periodos de tiempo.

Variables descriptivas o potenciales factores de confusión / modificadores del efecto. Datos demográficos, clínicos y epidemiológicos, el tratamiento recibido, incluyendo antibióticos y su pertinencia, esteroides, líquidos endovenosos y vasopresores; los procedimientos realizados y se calcularon los siguientes puntajes: i) índice de Charlson (29) que estima la supervivencia a 10 años a partir de las comorbilidades; ii) APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II*) (30) para la gravedad del cuadro clínico; y iii) SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (31) para la cuantificación de la falla de órganos.

Desenlaces. El desenlace primario fue la mortalidad hospitalaria o al día 28.

Mediciones y fuentes de los datos

Las enfermeras estaban presentes desde las 06:00 hasta las 21:00 en el servicio de urgencias. El seguimiento de los participantes se hizo hasta el alta o hasta el día 28 de hospitalización, cualquiera que ocurriese primero.

La presión arterial era medida con tensiómetro electrónico Riester® ri-champion N. La frecuencia cardíaca y la respiratoria se evaluaron mediante el pulso y la observación del tórax, respectivamente, durante un minuto. Con los datos recogidos se calculó la presión de pulso (presión sistólica-presión diastólica) y el índice de choque (frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica). El llenado capilar se midió aplicando presión digital sobre el pulpejo del segundo dedo de la mano derecha del paciente durante cinco segundos con una presión suficiente para palidecer el lecho ungüeo del examinador, después de lo cual se verificó con cronómetro (Casio®, Model HS-3V-1R) el tiempo que tardó en recuperar su color normal. La temperatura se midió con termómetro digital microlife® NC 150. Los valores de diuresis eran tomados del registro de enfermería. El lactato sérico se determinó de acuerdo con los procedimientos estándar del laboratorio del hospital con la prueba *Lactic Acid assay ARCHITECT c Systems* y *AEROSET System (Reference 9D89-20 Abbott Laboratories, IL 60064, USA)*,

Sesgos

Antes de iniciar el estudio se realizó una capacitación a las enfermeras encargadas de la recolección de los datos y las variables clínicas, estandarizando su medición. Adicionalmente, se realizó una prueba piloto entre 10 de marzo de 2014 y 30 de abril de 2014 para resolver dudas y corregir errores durante la recolección y medición de las variables. Para garantizar la calidad de los datos durante toda la investigación, cada tres meses se realizaba reentrenamiento y se hacían pruebas con 20-30 pacientes con la meta de mantener valores superiores a 0.8 en el índice Kappa y el coeficiente de correlación de Pearson. Cada semana un investigador clínico diferente acompañaba y

supervisaba el proceso de selección de participantes, y cada 15 días el centro coordinador de datos hacía reportes de la calidad de los mismos.

Las variables medidas y los datos obtenidos por el personal de la investigación no influenciaban las intervenciones o medidas terapéuticas tomadas con los pacientes, las cuales eran realizadas por el personal institucional.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvo en cuenta un estudio realizado previamente por el grupo, en el cual se encontró una relación 5:1 entre los pacientes con llenado capilar <3 segundos: ≥ 3 segundos, y una mortalidad hospitalaria de 25% para los pacientes con llenado capilar ≥ 3 segundos vs. 11% para los pacientes con llenado capilar <3 segundos. Teniendo en cuenta lo anterior, y al considerar un poder del 80% y un error tipo alfa de 0.05, se estimó 420 pacientes en el grupo de llenado capilar <3 segundos y 84 pacientes en el grupo ≥ 3 segundos, para detectar un riesgo relativo de mortalidad de aproximadamente el doble. Esta cohorte total de 500 pacientes, con una mortalidad esperada de aproximadamente 20%, tiene poder suficiente para la estimación de los coeficientes de correlación mencionados, para determinar las características operativas de las variables clínicas con respecto al lactato, y para permitir ajustes hasta por 10 variables independientes en un modelo multivariable de mortalidad intrahospitalaria.

Métodos estadísticos

Las variables continuas se presentan con mediana y rangos intercuartílicos o media y desviación estándar de acuerdo con su distribución y las variables categóricas se presentan con proporciones.

Para estimar la correlación entre las variables clínicas y los niveles séricos de lactato al ingreso, y entre el cambio de estas variables desde la hora 0 a la hora 6, o desde la hora 0 a la hora 24 con respecto a los cambios con el lactato sérico en los mismos periodos de tiempo (0-6 y 0-24); se realizó un análisis con el coeficiente de correlación lineal de Spearman. En este análisis, un coeficiente de uno o menos uno (1 o -1) significa una correlación perfecta y un coeficiente de cero (0) significa ninguna correlación.

Para estimar la asociación entre las variables clínicas de perfusión al ingreso y la presencia de valores de lactato > 2 mmol/L; así como la asociación entre los cambios de dichas variables clínicas en las primeras seis horas y diferentes medidas de descenso en el lactato sérico (cualquier disminución, depuración de al menos 10% de los valores iniciales o depuración del 50% de los valores iniciales), se hizo un análisis por medio del área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC-ROC). Dicho análisis permite determinar la capacidad que tiene cada variable de perfusión para discriminar el desenlace de hiperlactatemia o cualquier grado de depuración de la misma; con valores cercanos a uno equivalentes a una discriminación perfecta

y valores cercanos a 0.5 equivalentes a una discriminación únicamente dada por el azar.

Para estimar la asociación entre las diferentes variables de perfusión al ingreso, sus cambios en las primeras horas, los valores iniciales de lactato y su depuración con el desenlace de mortalidad hospitalaria, se ajustaron varios modelos de regresión logística univariable y multivariable con la verificación de sus respectivos supuestos. Finalmente se realizó un modelo de regresión logística multivariado ajustado para los valores iniciales de llenado capilar, índice de choque y lactato, y para el cambio en estas tres variables a las seis horas. Para las tres últimas se creó una variable dicotoma que definió la exposición de la siguiente manera: para el cambio en el índice de choque y el llenado capilar, 1 = la segunda medición igual o superior con respecto a la primera, 0 = la segunda medición menor que la primera; y para el lactato, 1 = segundo valor del lactato igual o superior a 90% del primero, 0 = segundo valor del lactato menor a 90% del primero.

Se tomó un valor de p significativo inferior a 0.05 y las medidas de asociación se presentan con intervalos de confianza de 95%.

Datos faltantes

Los datos faltantes para calcular los puntajes de gravedad o pronóstico se tomaron como normales. Debido al horario de reclutamiento (06:00-21:00), algunos pacientes no tenían las tres mediciones del lactato o de las variables de perfusión, por lo que se hizo un análisis de casos completos.

Pérdida de seguimiento

No hubo pérdidas de seguimiento.

Resultados

Durante el periodo de reclutamiento se evaluaron 2257 pacientes con diagnóstico de infección, politrauma o choque de otra etiología. De éstos, 68.5% (n = 651) cumplieron los criterios de inclusión y pertenecían al subgrupo de infección confirmada.

Los criterios de exclusión más frecuentes fueron el tamizaje luego de seis horas del ingreso (22%), etiología diferente de infección (18.6%) y el alta/remisión en las primeras 24 horas (22%) (Figura 1).

La mediana de edad fue 53 años, con rango intercuartil (RIC)=33-68 y 56.4% (n=367) fueron hombres. Entre las comorbilidades más prevalentes estaban la enfermedad renal crónica 20.7% (n=135), la EPOC 13.1% (n=85) y el uso crónico de esteroides 10.3% (n=67); con una mediana del índice de Charlson de 1 (RIC=0-1). El puntaje SOFA fue 2 (RIC=1-4) y la mediana de APACHE II fue de 10 (RIC=6-16). La mediana de estancia hospitalaria fue de 10 días (RIC=6-16) y la mortalidad en la cohorte fue de 8.6% (n=56) (Tabla 1).

El 80% de los pacientes (n=522) recibieron líquidos endovenosos en las primeras 24 horas, con una mediana de 2500 cc, RIC=1500-3500; el 7.5% (n= 49) requirieron va-

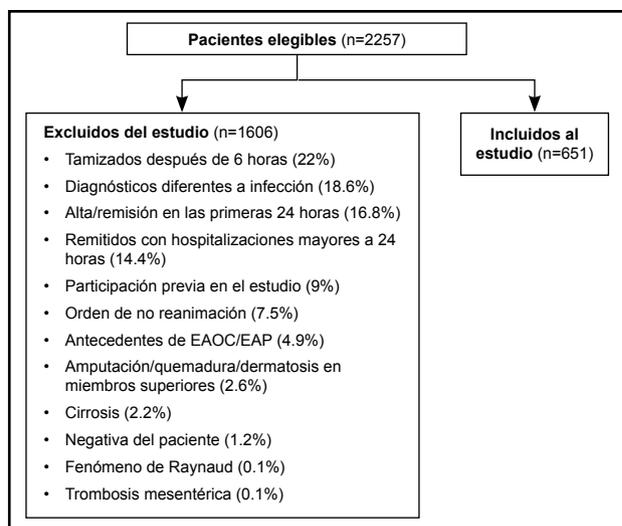


Figura 1. Población del estudio. EAOC: Enfermedad arterial oclusiva crónica. EAP: Enfermedad arterial periférica.

sopresor y el 18.4% (n=9) de estos usaron dos vasopresores. Un 12.6% (n= 82) de los participantes requirieron ingreso a cuidados intensivos y la mediana de estancia en UCI fue de seis días (RIC =2-13) (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de la población de estudio (n=651).

| Variable | Mediana (RIC) |
|--|------------------|
| Edad | 53 (36-68) |
| Género Masculino | 367 (56.4%) |
| Raza | |
| Mestiza | 617 (94.8%) |
| Afrocolombiana | 33 (5.1%) |
| Otra | 1 (0.2%) |
| Índice Charlson | 1 (0-1) |
| Total Puntaje SOFA | 2 (1-4) |
| Total APACHE II | 10 (6-16) |
| Lactato sérico primera medición | 642 (98.6%) |
| Valor del primer lactato Mm/L | 2.2 (1.6-3.1) |
| Tiempo en horas entre el ingreso y 1er lactato | 2 (1-4) |
| Lactato sérico segunda medición | 616 (94.6%) |
| Valor segundo lactato Mm/L | 1.7 (1.2-2.4) |
| Tiempo en horas entre el primer y 2do lactato | 7 (6-9) |
| Lactato sérico tercera medición | 632 (90.1%) |
| Valor tercer lactato Mm/L | 1.7 (1.2-2.3) |
| Tiempo en horas entre el primer y 3er lactato | 24 (23-25) |
| Líquidos intravenosos 522 (80.2%) | |
| Dosis (ml) acumulada 24 horas | 2500 (1500-3500) |
| Uso de vasopresores 49 (7.5%) | |
| Vasopresor adicional (108) | 9 (18.4%) |
| Ingreso UCI | 82 (12.6%) |
| Ventilación mecánica | 45 (6.9%) |
| Días en UCI | 6 (2-13) |
| Estancia hospitalaria | 10 (6-16) |
| Mortalidad | 56 (8.6%) |
| APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. L: Litro. mL: mililitro. Mm: milimol. n: numero. RIC: Rango intercuartil. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. | |

Los fallecidos tuvieron peores valores hemodinámicos, con presión sistólica, media y de pulso más bajas; mayores índices de choque (0.9, RIC=0.7-1.1 vs 0.8, RIC=0.7-1), llenado capilar (2.1, RIC=1.8-2.8 vs 1.9, RIC=1.6-2.3) y lactato (2.9, RIC=2-4.5 vs 2.2, RIC=1.6-3) (Tabla 2).

A las seis y a las 24 horas los valores hemodinámicos (PAS, PP, PAM) mejoraron en el subgrupo de pacientes fallecidos perdiendo las diferencias con los supervivientes. El llenado capilar y el lactato continuaron siendo mayores entre los pacientes que murieron tanto a las seis, como a las 24 horas (Tablas 5 y 6). No se encontró ninguna correlación importante entre las variables medidas al ingreso y el lactato inicial, ni entre los deltas de las variables y el delta del lactato (Tabla 7). Ninguna variable de perfusión al ingreso demostró buena capacidad para discriminar los valores de lactato > 2 mmol/L (Tabla 8) y los cambios en dichas variables tampoco predicen los cambios en el lactato (Tablas 9-11).

En el análisis univariado se encontró que el llenado capilar aumenta 80% el riesgo de muerte por cada segundo que se prolonga (OR 1.8, IC95%: 1.2-2.7), a mayor puntaje del Glasgow se disminuye la mortalidad (OR 0.9, IC95%: 0.7-0.99) y la elevación de cada mmol/L de lactato la aumenta un 40% (OR 1.4, IC95%: 1.3-1.6) (Tabla 3). Sin embargo, en el análisis multivariado el valor del lactato al ingreso fue la única variable que continuó asociándose de forma independiente con un mayor riesgo de muerte (OR 1.3, IC95%: 1.1-1.5) (Tabla 4).

Discusión

En una población de 651 pacientes que ingresaron por urgencias con diagnóstico de infección no se logró demostrar una correlación entre los hallazgos tradicionales del examen físico y los valores de lactato. Tampoco se encontró correlación entre el cambio de estas variables y el delta del lactato, ni capacidad de predecir valores de lactato alterados con base en los hallazgos del examen físico. A pesar de que en el análisis individual los valores de llenado capilar, el lactato y el Glasgow al ingreso se asocian significativamente con mortalidad; en el análisis ajustado únicamente los valores de lactato al ingreso tienen un impacto significativo en la mortalidad, con un 30% más de riesgo de muerte hospitalaria por cada mmol de lactato aumentado en sangre.

Si bien existen estudios sobre la capacidad predictiva de los hallazgos al examen físico, hay variabilidad en los parámetros de hipoperfusión evaluados, los desenlaces utilizados y la forma en la que se estandariza su medición o se hace el análisis estadístico. Específicamente la correlación del llenado capilar con el lactato se ha evaluado en un único estudio publicado recientemente. Morimura *et al* (32) utilizaron un dispositivo para la cuantificación del llenado capilar por medio de una técnica de pulso oximetría modificada. Con esta técnica el llenado capilar se correlacionó estadísticamente con el lactato (coeficiente de Spearman 0.68), y con un punto de corte de 6.81 segundos para el llenado

Tabla 2. Variables clínicas según el estado vital al alta.

| Variables | Vivos 595 (91.4%) | Muertos 56 (8.6%) |
|------------------|----------------------|----------------------|
| PAS | 120 (100-130) | 105 (94-127) |
| PAD | 71 (65-81) | 70 (60-80) |
| PAM | 88 (80-97) | 83 (70-96) |
| Presión de pulso | 43 (34-54) | 38 (34-50) |
| FC | 100 (89-110) | 100 (87-108) |
| FR | 19 (17-22) | 20 (17-25) |
| Índice de choque | 0.8 (0.7-1) | 0.9 (0.7-1.1) |
| Llenado capilar | 1.9 (1.6-2.3) | 2.1 (1.8-2.8) |
| Temperatura | 37.5 (37-38) | 37.2 (36.8-37.9) |
| Glasgow | 15 (15-15) | 15 (15-15) |
| Lactato Mm/L | 2.2 (1.6-3) | 2.9 (2-4.5) |

FC: Frecuencia cardiaca. FR: Frecuencia respiratoria. L: litro. Mm: Milimol. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica.

Tabla 3. Regresión logística univariada para mortalidad intrahospitalaria en población de estudio (n=651).

| Variable | Asociación | |
|-------------------------------|----------------|---------|
| | OR (IC95%) | Valor P |
| PAS+ | 0.99 (0.98-1) | 0.077 |
| PAD+ | 0.99 (0.97-1) | 0.389 |
| PAM+ | 0.99 (0.97-1) | 0.177 |
| Presión de pulso+ | 0.98 (0.96-1) | 0.092 |
| FC+ | 0.99 (0.98-1) | 0.728 |
| FR+ | 1.1 (1-1.1) | 0.005 |
| Índice de choque+ | 1.9 (0.7-5.6) | 0.235 |
| Llenado capilar+ | 1.8 (1.2-2.7) | 0.004 |
| Temperatura+ | 0.7 (0.5-0.99) | 0.040 |
| Glasgow+ | 0.9 (0.7-0.99) | 0.038 |
| Lactato Mm/L al ingreso+ | 1.4 (1.3-1.6) | 0.000 |
| Depuración lactato 10%++ | 0.6 (0.4-1.2) | 0.152 |
| Delta llenado capilar+++ | 1.1 (0.6-2) | 0.839 |
| Delta del índice de choque+++ | 0.8 (0.5-1.5) | 0.535 |

+ Variable analizada como continua, OR indica la influencia en el desenlace (mortalidad) por cada unidad de cambio de la variable.
 ++ Variable analizada de forma dicotómica, según si se alcanzaba o no una depuración del 10%. +++ Variable analizada de forma dicotómica, la exposición fue tener el segundo valor mayor o igual que el primero.
 FC: Frecuencia cardiaca. FR: Frecuencia respiratoria. IC: Intervalo de confianza.
 L: litro. Mm: Milimol. PAD: Presión arterial diastólica.
 PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica. OR: Odds Ratio.

Tabla 4. Regresión logística multivariada para mortalidad intrahospitalaria en población de estudio (n=651).

| Variable | Asociación | |
|-------------------------------|---------------|---------|
| | OR (IC95%) | Valor P |
| Índice de choque+ | 0.8 (0.2-3.1) | 0.748 |
| Llenado capilar+ | 1.3 (0.7-2.2) | 0.378 |
| Lactato Mm/L al ingreso+ | 1.3 (1.1-1.5) | 0.000 |
| Depuración lactato 10%++ | 0.8 (0.4-1.6) | 0.524 |
| Delta del índice de Choque+++ | 0.8 (0.4-1.6) | 0.557 |
| Delta llenado capilar+++ | 1.2 (0.6-2.6) | 0.562 |

+ Variable analizada como continua, OR indica la influencia en el desenlace (mortalidad) por cada unidad de cambio de la variable. ++ Variable analizada de forma dicotómica, según si se alcanzaba o no una depuración del 10%. +++ Variable analizada de forma dicotómica, la exposición fue tener el segundo valor mayor o igual que el primero.
 OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de confianza. L: litro. Mm: Milimol.

Tabla 5. Mediciones a la hora 6 en la población (n=651).

| Variable | Vivos 595 (91.4%) | Muertos 56 (8.6%) |
|------------------|----------------------|----------------------|
| PAS | 116 (105-130) | 114 (100-126) |
| PAD | 70 (66-80) | 70 (60-82) |
| PAM | 87 (80-96) | 87 (73-97) |
| Presión de pulso | 44 (35-55) | 40 (32-49) |
| FC | 94 (83-103) | 99 (91-105) |
| FR | 18 (17-20) | 19 (16-24) |
| Índice de Choque | 0.8 (0.7-0.9) | 0.9 (0.7-1) |
| Llenado capilar | 1.8 (1.4-2.1) | 2 (1.7-2.5) |
| Temperatura | 37 (36.7-37.5) | 37 (36-37.5) |
| Glasgow | 15 (15-15) | 15 (14-15) |
| Lactato Mm/L | 1.7 (1.2-2.4) | 1.9 (1.3-3) |

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. L: litro. Mm: Milimol. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica.

Tabla 6. Mediciones a la hora 24.

| Variables | Vivos 595 (91.4%) | Muertos 56 (8.6%) |
|------------------|----------------------|----------------------|
| PAS | 115 (104-126) | 110 (100-120) |
| PAD | 70 (64-80) | 70 (60-80) |
| PAM | 87 (79-93) | 84 (76-93) |
| Presión de pulso | 43 (35-52) | 41 (35-53) |
| FC | 90 (80-99) | 97 (86-106) |
| FR | 18 (16-20) | 19 (16-22) |
| Índice de Choque | 0.8 (0.7-0.9) | 0.9 (0.7-1) |
| Llenado capilar | 1.5 (1.3-1.9) | 1.8 (1.5-2.1) |
| Temperatura | 37 (36.5-37.2) | 36.9 (36.3-37.4) |
| Glasgow | 15 (15-15) | 15 (15-15) |
| Lactato Mm/L | 1.7 (1.2-2.2) | 1.9 (1.4-3.3) |

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. L: litro. Mm: Milimol. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica.

Tabla 7. Correlación de las variables clínicas y los niveles de séricos de lactato.

| Variable | Primera Medición (rho) | Delta primera y segunda medición (rho) | Delta primera y tercera medición (rho) |
|-----------------|------------------------|--|--|
| PAS | -0.2296 | 0.0645 | 0.1114 |
| PAD | -0.1628 | 0.0422 | 0.0429 |
| PAM | -0.2103 | 0.0477 | 0.0849 |
| PP | -0.1495 | 0.0184 | 0.1077 |
| FC | 0.1063 | 0.0650 | 0.0595 |
| FR | 0.1770 | 0.0529 | 0.0530 |
| Índice choque | 0.2242 | 0.0796 | 0.1351 |
| Llenado capilar | 0.2137 | -0.0013 | 0.0406 |
| T° | -0.0085 | -0.0427 | -0.0454 |
| Glasgow | -0.1497 | -0.0436 | 0.0064 |

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica. PP: Presión de pulso. T: Temperatura.

Tabla 8. Área bajo la curva ROC de la primera medición de las variables clínicas y de hipoperfusión con un lactato > 2 mmol/L

| Variable | Infección | |
|------------------|-----------|-----------|
| | Área | IC 95% |
| PAS | 0.6142 | 0.57-0.66 |
| PAD | 0.5763 | 0.53-0.62 |
| PAM | 0.6058 | 0.56-0.65 |
| Presión de pulso | 0.5747 | 0.53-0.62 |
| FC | 0.5479 | 0.50-0.59 |
| FR | 0.5725 | 0.53-0.62 |
| Índice de Choque | 0.6062 | 0.56-0.65 |
| Llenado capilar | 0.5916 | 0.55-0.64 |
| Temperatura | 0.5152 | 0.47-0.56 |
| Glasgow | 0.5472 | 0.52-0.57 |

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. IC: Intervalo de confianza. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica.

capilar encontraron un AUC de 1 para predecir un lactato mayor de 2 mmol/L. Este estudio tiene un sesgo de selección importante al no clarificar los criterios de inclusión de los pacientes (23 pacientes de UCI), además este dispositivo no está estandarizado ni disponible, y no se puede asegurar que se desempeñe de la misma manera que la técnica usual.

Lima *et al* (33) encontraron en pacientes críticos con alteraciones en la perfusión periférica después de la reanimación (llenado capilar >4.5 segundos o extremidades frías), mayor frecuencia de alteración en los niveles de lactato (67 vs 33%, p<0.05) y puntaje de SOFA más alto (9±3 vs 7±2, p<0.05), confirmaron esta asociación en una regresión logística pero sin ajuste para variables de confusión. Tam-

bién Hernández G *et al* (5) encontraron que los pacientes que lograban normalizar el llenado capilar y disminuir la frialdad distal tenían mayor éxito en la reanimación (definida como lactato normal). En contraste, Rady *et al* (34) no encontraron que las intervenciones para aumentar la saturación venosa central de O₂ (SvcO₂) y disminuir el lactato, modificaran sustancialmente la PAS, PAD, PAM, FC o el índice de choque.

Los signos vitales han sido utilizados clásicamente para clasificar la gravedad de los pacientes en la admisión por urgencias. Barfod *et al* (35) revisaron de manera retrospectiva 6279 pacientes admitidos por urgencias para determinar cuáles signos vitales estaban relacionados con mortalidad.

Tabla 9. AUC-ROC de cambios entre primera y segunda medición con cualquier descenso lactato sérico.

| Variable | Área | IC 95% |
|----------------------------------|--------|-----------|
| Delta PAS 6-0 horas | 0.5308 | 0.48-0.58 |
| Delta PAD 6-0 horas | 0.5237 | 0.47-0.57 |
| Delta PAM 6-0 horas | 0.5210 | 0.47-0.57 |
| Delta Presión de pulso 6-0 horas | 0.5131 | 0.46-0.56 |
| Delta FC 0-6 horas | 0.4507 | 0.40-0.50 |
| Delta FR 0-6 horas | 0.4858 | 0.43-0.54 |
| Delta Índice de Choque 0-6 horas | 0.4459 | 0.39-0.50 |
| Delta Llenado capilar 0-6 horas | 0.4844 | 0.43-0.53 |
| Delta Temperatura 6-0 horas | 0.4818 | 0.43-0.53 |
| Delta Glasgow 6-0 horas | 0.4969 | 0.48-0.52 |

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. IC: Intervalo de confianza. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica. Anexo 6. AUC-ROC de cambios entre primera y segunda medición con descenso del 10% en el lactato sérico.

Tabla 11. AUC-ROC de cambios entre primera y segunda medición con descenso del 50% en el lactato sérico.

| Variable | Sospecha o confirmación de infección | |
|----------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| | Área | IC 95% |
| Delta PAS 6-0 horas | 0.5425 | 0.48-0.60 |
| Delta PAD 6-0 horas | 0.5105 | 0.45-0.57 |
| Delta PAM 6-0 horas | 0.5225 | 0.47-0.58 |
| Delta Presión de pulso 6-0 horas | 0.5295 | 0.47-0.59 |
| Delta FC 0-6 horas | 0.4322 | 0.37-0.49 |
| Delta FR 0-6 horas | 0.4926 | 0.43-0.55 |
| Delta Índice de Choque 0-6 horas | 0.4471 | 0.39-0.51 |
| Delta Llenado capilar 0-6 horas | 0.5059 | 0.45-0.56 |
| Delta Temperatura 6-0 horas | 0.4595 | 0.40-0.52 |
| Delta Glasgow 6-0 horas | 0.4804 | 0.48-0.50 |

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. IC: Intervalo de confianza. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica.

Describen no solo una asociación significativa, principalmente de la SatO_2 , FR, PAS y el Glasgow, sino también una relación entre el grado de alteración y la mortalidad. Concordante con estudios previos, cuando comparamos las variables clínicas según el estado vital, los pacientes que murieron tenían mayor deterioro hemodinámico al ingreso, un llenado capilar más prolongado y un lactato aumentado. Así, la falta de correlación de las variables clínicas con el lactato no significa que éstos carezcan de validez para detectar pacientes en riesgo de muerte. De manera llamativa, a las seis y a las 24 horas no hubo diferencia en las variables hemodinámicas según el estado vital, los pacientes que murieron lograron normalizar los valores de PAS, PAM y

Tabla 10. AUC-ROC de cambios entre primera y segunda medición con descenso del 10% en el lactato sérico.

| Variable | Sospecha o confirmación de infección | |
|----------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| | Área | IC 95% |
| Delta PAS 6-0 horas | 0.5313 | 0.48-0.58 |
| Delta PAD 6-0 horas | 0.5211 | 0.47-0.57 |
| Delta PAM 6-0 horas | 0.5223 | 0.47-0.57 |
| Delta Presión de pulso 6-0 horas | 0.5081 | 0.46-0.56 |
| Delta FC 0-6 horas | 0.4761 | 0.41-0.50 |
| Delta FR 0-6 horas | 0.4759 | 0.42-0.52 |
| Delta Índice de Choque 0-6 horas | 0.4510 | 0.40-0.50 |
| Delta Llenado capilar 0-6 horas | 0.4956 | 0.45-0.54 |
| Delta Temperatura 6-0 horas | 0.4865 | 0.44-0.53 |
| Delta Glasgow 6-0 horas | 0.4984 | 0.48-0.52 |

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. IC: Intervalo de confianza. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. PAS: Presión arterial sistólica.

PP con el tratamiento instaurado; pero el llenado capilar y el lactato continuaron siendo mayores entre los pacientes que murieron tanto a las seis como a las 24 horas (Tablas 5 y 6). Todo esto refleja que hay mecanismos fisiopatológicos subyacentes que determinan el desenlace de los pacientes (36), y que posiblemente deben ser los próximos blancos terapéuticos, más allá de alcanzar metas preestablecidas de mediciones hemodinámicas.

La utilidad del lactato como factor pronóstico se confirma en este estudio en una población amplia de pacientes con infección. La mayoría de estudios previos se han realizado en sepsis, Mikkelsen *et al* (37) encontraron que valores de lactato entre 2-3.9 mmol/L tenían un OR de 2.05 y valores > 4 mmol/L tenían un OR de 4.87 para riesgo de muerte. La población de pacientes sépticos acá descrita también es amplia e incluye a pacientes con o sin disfunción de órganos y con o sin choque. Es llamativo, concordante también con estudios previos, que el lactato inicial por sí solo es capaz de discriminar la gravedad de los pacientes de forma independiente a los demás parámetros tradicionalmente utilizados (15).

No hay reportado en la literatura un estudio con características similares al que realizamos, con aspectos que lo hacen único: información prospectiva en una población con todo el espectro clínico del paciente con infección que llega por urgencias, un análisis estadístico exhaustivo con varios análisis de sensibilidad y una estandarización exhaustiva en la medición de las variables clínicas. No obstante, la evaluación confiable de estas últimas puede ser problemática. Algunos estudios (38-41) han propuesto que el ambiente (luz, temperatura, observador, entre otros) puede modificar sus resultados; sin embargo, las mediciones en nuestro estudio fueron en iguales condiciones para todos los pacientes y se hizo entrenamiento periódico a los auxiliares de recolección

de la información para estandarizar su evaluación física. A pesar de ello, se debe tener en cuenta que existe una variabilidad importante en los hallazgos del examen físico, que muy posiblemente explica en parte la falta de correlación con el lactato. Si bien esto no invalida la utilización de las variables clínicas acá estudiadas, que tradicionalmente se han usado para el enfoque y manejo de los pacientes, sí apoya la importancia de la utilización de otras ayudas diagnósticas que detecten más tempranamente y de manera más uniforme a los pacientes en riesgo de complicaciones, como lo ha demostrado el lactato en este y otros estudios. Finalmente, se obtuvo una mortalidad menor (10.4%) a la que se había estimado (20%), lo que nos podría explicar la falta de significado estadístico en algunos de los hallazgos como el llenado capilar y el índice de choque.

Conclusión

Nuestro estudio demuestra que en una población de pacientes que ingresan al servicio de urgencias con infección confirmada, el lactato al ingreso es un marcador pronóstico independiente para mortalidad. Los parámetros clínicos de hipoperfusión no se correlacionan con el valor del lactato y no parecen ofrecer información adicional de pronóstico que permita reemplazar a este biomarcador.

Financiación

Los fondos de este estudio fueron proporcionados por Colciencias (contrato 583-2013) y la Universidad de Antioquia. Colciencias no realizó parte activa de la investigación y la mayoría de los autores están relacionados con la Universidad de Antioquia (estudiantes de pregrado, posgrado y docentes).

Referencias

1. **Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al.** Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; **40(12)**: 1795-815.
2. **Murray MJ, Coursin DB.** Multiple organ dysfunction syndrome. *Yale J Biol Med.* 1993; **66(5)**: 501-10.
3. **Vincent JL, De Backer D.** Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013; **369(18)**: 1726-34.
4. **Otero R, Nguyen H, Rivers E.** Approach to the patient in shock. In: **Tintinalli J, Stapczynski J, John Ma O, Cline D, Cydulka R, Meckler G, editors.** Tintinalli's Emergency Medicine: a Comprehensive Study Guide. Seventh ed: McGraw-Hill Medical; Dec 2010. p. 165-71.
5. **Hernandez G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Rovigno M, et al.** Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care.* 2011.
6. **Sevransky J.** Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Curr Opin Crit Care.* 2009; **15(3)**: 234-8.
7. **Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ.** Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma.* 2001; **50(4)**: 620-7; discussion 7-8.
8. **Holder AL, Gupta N, Lulaj E, Furgieue M, Hidalgo I, Jones MP, et al.** Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. *Int J Emerg Med.* 2016; **9(1)**: 10.
9. **Junhasavasdikul D, Theerawit P, Ingsathit A, Kiatboonsri S.** Lactate and combined parameters for triaging sepsis patients into intensive care facilities. *J Crit Care.* 2016.
10. **Okorie ON, Dellinger P.** Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin.* 2011; **27(2)**: 299-326.
11. **Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaijes DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al.** Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009; **37(5)**: 1670-7.

12. **Callaway DW, Shapiro NI, Donnino MW, Baker C, Rosen CL.** Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients. *J Trauma.* 2009; **66(4)**: 1040-4.
13. **Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC.** Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg.* 2003; **185(5)**: 485-91.
14. **Levy B.** Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006; **12(4)**: 315-21.
15. **Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, et al.** [Serum lactate in the emergency department as a prognostic factor in patients with sepsis without hypotension]. *Med Clin (Barc).* 2013; **141(6)**: 246-51.
16. **Martin JT, Alkhoury F, O'Connor JA, Kyriakides TC, Bonadies JA.** 'Normal' vital signs belie occult hypoperfusion in geriatric trauma patients. *Am Surg.* 2010; **76(1)**: 65-9.
17. **Mizushima Y, Ueno M, Watanabe H, Ishikawa K, Matsuoka T.** Discrepancy between heart rate and makers of hypoperfusion is a predictor of mortality in trauma patients. *J Trauma.* 2011; **71(4)**: 789-92.
18. **Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ.** Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983; **11(6)**: 449-51.
19. **Manik P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL.** Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med.* 1995; **13(6)**: 619-22.
20. **Aluisio AR, Jain A, Baron BJ, Sarraf S, Sinert R, Legome E, et al.** The prognostic role of non-critical lactate levels for in-hospital survival time among ED patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2016; **34(2)**: 170-3.
21. **Cardinal Fernández PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H.** [Prognostic value of lactate clearance in the first 6 hours of intensive medicine course]. *Med Intensiva.* 2009; **33(4)**: 166-70.
22. **Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li CH, et al.** Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care.* 2011; **15(5)**: R229.
23. **Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J.** Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma.* 1993; **35(4)**: 584-8; discussion 8-9.
24. **Zhang Z, Xu X.** Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med.* 2014; **42(9)**: 2118-25.
25. **Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al.** Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; **303(8)**: 739-46.
26. **Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al.** Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015; **43(3)**: 567-73.
27. **Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al.** Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; **32(8)**: 1637-42.
28. **Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.** CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control.* 2008; **36(5)**: 309-32.
29. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases.* 1987; **40(5)**: 373-83.
30. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; **13(10)**: 818-29.
31. **Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al.** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; **22(7)**: 707-10.
32. **Morimura N, Takahashi K, Doi T, Ohnuki T, Sakamoto T, Uchida Y, et al.** A pilot study of quantitative capillary refill time to identify high blood lactate levels in critically ill patients. *Emergency medicine journal.* *EMJ.* 2015; **32(6)**: 444-8.
33. **Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J.** The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009; **37(3)**: 934-8.
34. **Rady MY, Rivers EP, Nowak RM.** Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med.* 1996; **14(2)**: 218-25.

35. **Barfod C, Lauritzen MM, Danker JK, Sölétormos G, Forberg JL, Berlac PA, et al.** Abnormal vital signs are strong predictors for intensive care unit admission and in-hospital mortality in adults triaged in the emergency department—a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012; **20**: 28.
36. **Jones AE, Puskarich MA.** Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011; **23**(1): 115-25.
37. **Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al.** Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009; **37**(5): 1670-7.
38. **Gorelick MH, Shaw KN, Baker MD.** Effect of ambient temperature on capillary refill in healthy children. *Pediatrics.* 1993; **92**(5): 699-702.
39. **Schriger DL, Baraff L.** Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med.* 1988; **17**(9): 932-5.
40. **Brown LH, Prasad NH, Whitley TW.** Adverse lighting condition effects on the assessment of capillary refill. *Am J Emerg Med.* 1994; **12**(1): 46-7.
41. **Pickard A, Karlen W, Ansermino JM.** Capillary refill time: is it still a useful clinical sign? *Anesth Analg.* 2011; **113**(1): 120-3.