

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ” DIN
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL IX CHIRURGIE I

TREBUIAN IOSIF COSMIN



TEZĂ DE DOCTORAT

NIVELUL DE LACTAT SAU CLARIFICAREA LACTATULUI CA
PREDICTOR BUN PENTRU PROGNOSTICUL PACIENȚILOR
CU ȘOC SEPTIC

R E Z U M A T

Coordonator științific
PROF. UNIV.DR. MEDERLE A. OVIDIU

Timișoara
2024

INTRODUCERE

Sepsisul, în special șocul septic, implică răspunsuri imune complexe la infecție, conducând la morbiditate semnificativă și rate ridicate ale mortalității. Răspunsul imun activează atât căile pro-inflamatorii, cât și anti-inflamatorii, cauzând leziuni ale endoteliului și inițierea cascadei de coagulare și complement. Această deteriorare vasculară rezultă în simptome severe, precum scurgerile capilare. Echilibrul dintre aceste răspunsuri determină rezultatele pacienților, de la recuperare la morbiditate severă sau deces.

Studiul EPIC II (2009) a identificat bacteriile gram-negative ca fiind principala cauză a sepsisului în unitățile de terapie intensivă, responsabile pentru 62% din cazuri, în timp ce bacteriile gram-pozitive reprezintă 47% din cazuri. Patogenii principali includ *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* și *Escherichia coli*, infectând în principal sistemul respirator, sângele și tractul genito-urinar. Peste o treime dintre pacienții cu sepsis nu prezintă rezultate pozitive la culturi. Ratele mortalității variază în funcție de tipul bacterian și de locul infecției, infecțiile cu bacterii gram-negative fiind în general mai fatale. Ratele ridicate ale mortalității se observă în bacteriemie și pneumonie cauzate de *Acinetobacter* și *Pseudomonas*, cu pneumonia cu *Pseudomonas* ajungând până la 70%. Organismele rezistente la multiple medicamente, cum ar fi MRSA și VRE, cauzează acum 25% din cazurile de sepsis. Virușii și paraziții reprezintă doar 2% până la 4% din cazuri. Factorii de risc includ diabetul, cancerul, bolile cronice de organe, condițiile imunosupresive, traumele, intervențiile chirurgicale și spitalizările prelungite.

Șocul septic, marcat de insuficiența circulatorie severă, necesită evaluări prognostice rapide. Nivelurile de lactat sunt biomarkeri cruciali pentru evaluarea severității șocului septic, indicând oxigenarea tisulară deficitară și stresul metabolic. Tradițional considerat un produs secundar al metabolismului anaerob, lactatul este acum recunoscut ca rezultat al hipermetabolismului indus de stres în timpul șocului, ceea ce face ca măsurarea sa să fie valoroasă pentru evaluarea clinică. Clarificarea lactatului, rata de reducere a nivelurilor de lactat după resuscitare, este asociată cu rezultate îmbunătățite la pacienții cu șoc septic, oferind feedback în timp real despre starea pacientului și eficacitatea tratamentului. Încorporarea monitorizării nivelurilor de lactat și a clarificării lactatului în protocoalele de tratament ale șocului septic oferă informații esențiale pentru luarea deciziilor în timp util, îmbunătățind potențial rezultatele pacienților. Cercetările în curs urmăresc să stabilească acești parametri ca standarde în gestionarea șocului septic. Acest studiu investighează valoarea predictivă a nivelurilor de lactat și a clarificării lactatului ca biomarker pentru prognosticul șocului septic,

având ca scop îmbunătățirea diagnosticării timpurii și optimizarea intervențiilor terapeutice în unitățile de terapie intensivă.

SCOPUL STUDIULUI

Scopul principal al acestui studiu este de a investiga valoarea predictivă a nivelurilor de lactat și a clarificării lactatului ca biomarker pentru determinarea prognosticului pacienților cu șoc septic. Având în vedere mortalitatea ridicată și morbiditatea severă asociate cu șocul septic, evaluarea prognostică timpurie și precisă este crucială pentru gestionarea eficientă și intervențiile terapeutice. Această cercetare se concentrează pe înțelegerea modului în care nivelurile de lactat și rata lor de clarificare pot servi ca indicatori dinamici ai stării pacientului și eficacității tratamentului.

Specific, studiul urmărește să:

- Evalueze nivelurile de lactat ca markeri prognostici: să evalueze utilitatea nivelurilor inițiale de lactat măsurate la admiterea în UTI și corelația acestora cu rezultatele pacienților, inclusiv mortalitatea, durata șederii în UTI și recuperarea generală.
- Investigheze ratele de clarificare a lactatului: să analizeze ratele la care nivelurile de lactat scad după resuscitarea inițială și modul în care aceste rate sunt asociate cu rezultate îmbunătățite la pacienții cu șoc septic.
- Compare pacienții COVID-19 și non-COVID-19: să examineze impactul diferențiat al COVID-19 asupra dinamicii lactatului, având în vedere provocările metabolice unice introduse de virus. Această comparație are ca scop evidențierea oricăror implicații prognostice distincte pentru pacienții cu șoc septic legat de COVID-19 față de cei cu șoc septic din alte cauze.
- Identifice factorii de risc: să determine factori suplimentari specifici pacientului, cum ar fi comorbiditățile și caracteristicile demografice, care pot influența nivelurile de lactat și clarificarea acestuia, afectând astfel prognosticul.

Prin abordarea acestor obiective, studiul își propune să îmbunătățească înțelegerea fiziopatologiei șocului septic și să sprijine dezvoltarea unor intervenții mai eficiente, bazate pe dovezi, în unitățile de terapie intensivă.

MATERIAL ȘI METODE

Acest studiu a fost realizat în departamentul de urgență al Spitalului Județean de Urgență Reșița, România, în perioada ianuarie 2021 - decembrie 2022. În această perioadă, am evaluat un total de 990 de pacienți diagnosticați cu șoc septic. Această teză de doctorat s-a bazat pe trei piloni, fiecare reprezentând o etapă a problemei analizate și un subcapitol al acestei lucrări. Astfel, fiecare subcapitol și studiu a prezentat o metodologie individuală.

REZULTATE

NIVELURILE DE LACTAT ȘI CLARIFICAREA: PREDICTORI CHEIE PENTRU PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU ȘOC SEPTIC COVID-19 ȘI NON-COVID-19 ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

Studiul nostru a inclus 114 pacienți cu vârste între 23 și 91 de ani care s-au prezentat cu șoc septic la Departamentul de Urgență, împărțiți în grupuri non-COVID-19 (Grupul 1, 23 de pacienți) și COVID-19 (Grupul 2, 91 de pacienți). Constatările cheie includ: 1. Demografie: Vârsta medie a fost de 67 de ani în grupul non-COVID-19 și de 71 de ani în grupul COVID-19 ($p = 0.031$). Distribuția pe sexe a fost similară, cu 74% bărbați în grupul non-COVID-19 și 73% bărbați în grupul COVID-19 ($p = 0.712$). 2. Comorbidități și Complicații: Insuficiența cardiacă a fost mai prevalentă la pacienții COVID-19 (9%) comparativ cu pacienții non-COVID-19 (4%) ($p = 0.045$). Bolile cardiovasculare au fost mai frecvente la pacienții non-COVID-19 (91%) comparativ cu cei COVID-19 (29%) ($p = 0.021$). Obezitatea a fost mai comună la pacienții non-COVID-19 (30%) comparativ cu pacienții COVID-19 (18%) ($p = 0.031$). Insuficiența multiorganică a fost semnificativ mai mare în grupul COVID-19 (10%) comparativ cu grupul non-COVID-19 (4%) ($p = 0.001$). 3. Parametrii de laborator: Pacienții COVID-19 au avut niveluri inițiale de lactat mai mari (6.2 ± 2.9 mmol/L) comparativ cu pacienții non-COVID-19 (4.7 ± 2.6 mmol/L) ($p = 0.001$). Acest model a persistat la 6, 24 și 48 de ore, cu valori p de 0.021, 0.037 și respectiv 0.046. Nivelurile de procalcitonină au fost semnificativ mai mari la pacienții COVID-19 (17.2 ± 3.7 ng/mL) comparativ cu pacienții non-COVID-19 (9.7 ± 4.1 ng/mL) ($p = 0.049$). 4. Clarificarea lactatului: Clarificarea lactatului la 24 de ore a fost mai bună la pacienții non-COVID-19 ($p = 0.017$). Clarificarea eficientă a lactatului a fost asociată cu rezultate îmbunătățite în supraviețuire. 5. Rezultate clinice: Rata generală a mortalității la 30 de zile a fost de 37%, mai

mare la pacienții COVID-19 (42%) comparativ cu pacienții non-COVID-19 (25%). Supraviețuitorii au avut niveluri inițiale de lactat semnificativ mai mici (1.5 ± 0.4 mmol/L) și rate mai mari de clarificare a lactatului ($33 \pm 15\%$) comparativ cu non-supraviețuitorii (2.5 ± 0.5 mmol/L și $24 \pm 9\%$) (niveluri de lactat $p = 0.001$, rate de clarificare $p = 0.002$). 7. Valoare predictivă: Nivelurile inițiale mai ridicate de lactat au fost predictorii semnificativi ai mortalității la 30 de zile (OR = 0.60, $p < 0.001$). Fiecare creștere de 10% în clarificarea lactatului a scăzut șansele de mortalitate la 30 de zile cu 20% (OR = 0.44, $p = 0.002$). 8. Analiza supraviețuirii: Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier au indicat că clarificarea eficientă a lactatului în primele 24 de ore a corelat cu rezultate îmbunătățite în supraviețuire. 9. Etiologiile șocului septic: Pacienții non-COVID-19: 40% au avut pneumonie bacteriană, 30% au avut infecții intra-abdominale. Pacienții COVID-19: majoritatea au dezvoltat șoc septic secundar pneumoniei virale cu infecții bacteriene secundare, având o mortalitate mai mare (42%) comparativ cu pacienții non-COVID-19 (25%).

În concluzie, studiul subliniază valoarea prognostică semnificativă a nivelurilor de lactat și a clarificării lactatului la pacienții cu șoc septic, în special la cei cu COVID-19, evidențiind importanța monitorizării precoce a lactatului pentru îmbunătățirea rezultatelor pacienților.

EVALUAREA RISCULUI DE TROMBOEMBOLISM VENOS LA PACIENȚII CU ȘOC SEPTIC: INSERTIA UNICĂ VERSUS CONCURENȚĂ A CATETERELOR VENOASE CENTRALE

Studiul a analizat 114 pacienți cu șoc septic, majoritatea fiind bărbați vârstnici și având COVID-19. Vena femurală a fost locul preferat pentru inserția cateterului venos central (CVC) în 62.3% din cazuri, iar două CVC-uri concurente au fost plasate în 52.6% din pacienți. Hemodiafiltrarea veno-venoasă continuă (CVV-HDF) a fost necesară în 41.7% din pacienți, iar anticoagulantele au fost administrate la 86.8% din pacienți datorită scorurilor ridicate de risc Caprini.

Studiul a constatat că scorurile de risc Caprini mai ridicate au fost asociate cu tromboembolism venos (VTE) ($p < 0.001$), dar nu și cu mortalitatea ($p = 0.377$). Vena femurală a fost cel mai comun loc de inserție a CVC, iar pacienții cu două CVC-uri concurente au avut scoruri Caprini mai ridicate. VTE a apărut mai frecvent la pacienții cu COVID-19 cu două CVC-uri (26.6% vs. 7.4%; $p = 0.006$) și a fost asociat semnificativ cu plasarea a două CVC-uri ($p = 0.041$). Nu s-a constatat o diferență semnificativă în durata șederii la terapie intensivă între

pacienții cu COVID-19 cu unul sau două CVC-uri. Regresia logistică a identificat scorul de risc Caprini ca un predictor semnificativ al VTE, dar nu al mortalității în spital. Studiul subliniază riscul crescut de VTE la pacienții cu scoruri Caprini mai mari și la cei cu două CVC-uri concurente, evidențiind necesitatea monitorizării atente și a măsurilor preventive potențiale la aceste grupuri cu risc crescut.

NIVELUL DE LACTAT ȘI CLARIFICAREA LACTATULUI - PREDICTORI BUNI PENTRU PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU ȘOC SEPTIC CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ ACUTĂ CARE NECESITĂ TERAPIE CONTINUĂ DE ÎNLOCUIRE RENALĂ

Studiul a comparat caracteristicile de bază și rezultatele clinice între supraviețuitorii și non-supraviețuitorii cu șoc septic dintre cei 114 pacienți. Diferențe semnificative au fost găsite în prevalența COVID-19 și a bolilor neurologice, care au fost mai mari la non-supraviețuitori. Non-supraviețuitorii au avut, de asemenea, niveluri semnificativ mai ridicate de CRP, procalcitonină și lactat la admiterea în UTI și la 6 și 24 de ore post-admitere, în timp ce clarificarea lactatului a fost semnificativ mai scăzută la non-supraviețuitori. Analiza de regresie logistică a indicat că o clarificare crescută a lactatului la 24 de ore a scăzut semnificativ mortalitatea, în timp ce nivelurile mai ridicate de CRP și vârsta mai înaintată au crescut riscul de mortalitate.

Analiza subgrupului pe pacienți cu șoc septic pulmonar care au primit terapie de înlocuire renală (RRT) a relevat că nivelurile crescute de lactat la 6 și 24 de ore au fost asociate cu o mortalitate mai mare în grupul de plasmapheresis, dar nu în grupul CVVHDF. Analiza curbei ROC a identificat nivelurile de lactat și clarificarea lactatului la admiterea în UTI, 6 ore și 24 de ore ca predictori puternici ai mortalității, cu puncte de tăiere specifice oferind sensibilitate și specificitate ridicată.

În general, studiul subliniază valoarea prognostică a nivelurilor de lactat și a clarificării în prezicerea supraviețuirii pacienților cu șoc septic, subliniind în special diferențele în rezultate bazate pe tipul de terapie de înlocuire renală primit.

CONCLUZII

Acest studiu subliniază rolul semnificativ al nivelurilor de lactat și al clarificării acestuia ca indicatori prognostici în șocul septic, cu un accent specific pe diferențele observate între

pacienții cu COVID-19 și cei fără COVID-19. Prin analiza comparativă, am constatat că dinamica lactatului are implicații unice pentru prezicerea rezultatelor pacienților, în special în contextul pandemiei de COVID-19. Promovând monitorizarea timpurie și atentă a lactatului, cercetarea noastră îmbunătățește înțelegerea prognosticului șocului septic și încurajează explorarea continuă a acestor perspective în diverse populații de pacienți.

Utilizarea a două catetere venoase centrale (CVC-uri) concomitente în UTI pentru pacienții cu șoc septic este rară, dar poate fi benefică, în ciuda riscurilor asociate. Descoperirile noastre indică un risc crescut de tromboembolism venos (VTE) atunci când două CVC-uri sunt plasate în aceeași venă, deși acest risc pare să fie mai degrabă legat de natura celui de-al doilea cateter utilizat pentru hemodiafiltrare veno-venoasă continuă (CVV-HDF) decât de simpla sa prezență. Este important de menționat că nici ratele mortalității, nici durata șederii în UTI nu au crescut datorită prezenței a două CVC-uri.

Înțelegerea impactului nivelurilor de lactat și al clarificării acestuia la pacienții supuși procedurilor de suport renal este crucială pentru optimizarea îngrijirii și îmbunătățirea rezultatelor. Prin elucidarea relației dintre dinamica lactatului, funcția renală și ratele de morbiditate, furnizorii de îngrijire medicală pot adapta mai bine intervențiile pentru a îmbunătăți clarificarea lactatului și a atenua riscurile asociate la această populație vulnerabilă de pacienți.

În studiul nostru, am folosit nivelurile de lactat și clarificarea acestuia ca predictor ai rezultatelor, markeri pentru inițierea terapiei și măsuri pentru monitorizarea adecvării tratamentului. Am măsurat parametrii lactatului la 1, 6 și 24 de ore și am evaluat clarificarea lactatului între 1-6 ore și 6-24 de ore la pacienții cu șoc septic pulmonar. Descoperirile noastre au arătat că nivelurile de lactat și clarificarea acestuia la 24 de ore după inițierea terapiei continue de înlocuire renală (CRRT) au fost asociate semnificativ cu mortalitatea la 24 de ore.

Studiul nostru reafirmă asocierea dintre nivelurile de lactat și ratele de mortalitate la pacienții cu șoc septic pulmonar. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina cauzalitatea dintre nivelurile de lactat și mortalitate și pentru a stabili ghiduri mai precise pentru utilizarea clinică a monitorizării lactatului în gestionarea șocului septic.