

Lactato ¿marcador de hipoperfusión?

Lactato: marker of hypoperfusion?

Jesús Duarte-Mote,^{1,2} Víctor Lee-Eng Castro,¹ Socorro Romero-Figueroa,³ José Antonio Aguilar-Hidalgo,⁴ Gema Lizeth Gómez-Hernández,⁴ Graciela Sánchez-Rojas⁵

Resumen

El lactato es un producto intermediario en el metabolismo de los carbohidratos y del metabolismo no esencial de los aminoácidos. La complejidad de interacciones metabólicas e intercelulares hace posible considerar al lactato un producto de reserva metabólica más que un producto de desecho. Durante décadas las concentraciones elevadas de lactato sanguíneo se han considerado factor de mal pronóstico. Actualmente el tratamiento dirigido a disminuir el lactato parece muy prometedor. La disminución de las concentraciones de lactato como meta terapéutica ha demostrado reducir los índices de mortalidad en pacientes con choque séptico. Sin embargo, este comportamiento no es constante en los diferentes estudios que se han realizado a este respecto. Reflexiones recientes surgidas a partir de estudios realizados al final del siglo anterior y a principios de éste ponen en duda la asociación de lactato con hipoperfusión tisular. Incluso hay trabajos que evidencian mayor supervivencia en los pacientes en los que se incrementó la concentración de lactato. Existe evidencia bioquímica que justifica la idea del lactato como fuente energética en estado de estrés y su posible función como marcador de reserva endocrinológica. Por último, es posible que la cinética de la producción de lactato pueda interpretarse de dos maneras distintas. La primera, como marcador de reserva endocrina y que se lleva a cabo en las primeras horas de iniciado el estado de choque séptico y la segunda fase posterior a la anterior y que puede explicarse de forma indirecta por hipoperfusión tisular.

PALABRAS CLAVE: Lactato; choque séptico.

Abstract

Lactate is an intermediate product in the metabolism of carbohydrates and the non-essential metabolism of amino acids. The complexity of metabolic and intercellular interactions makes it possible to consider lactate a metabolic reserve product rather than a waste product. For decades high levels of blood lactate have been considered a factor of poor prognosis. Currently the therapy aimed at decreasing lactate seems very promising. The decrease in lactate levels as a therapeutic goal has shown a decrease in mortality rates in patients with septic shock. However, this behavior is not constant in the different studies that have been carried out in this regard. Recent reflections arising from studies carried out at the end of the previous century and at the beginning of this question the association of lactate with tissue hypoperfusion. There are even jobs in which there is evidence of greater survival in those patients where the lactate level was increased. There is biochemical evidence that justifies the idea of lactate as an energy source in a state of stress and its possible function as a marker of endocrinological reserve. Finally, it is possible that the kinetics of lactate production can be interpreted in two different ways. The first one, as a marker of endocrine reserve and that is carried out in the first hours after initiation of the state of septic shock and the second phase after the previous one and that can be explained indirectly by tissue hypoperfusion.

KEYWORDS: Lactate; Septic shock.

¹ Departamento de Medicina Interna y Terapia Intensiva, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México. Colegio de Medicina Interna de México.

² Miembro del *American College of Physicians*. Maestría en Investigación Clínica, Universidad Autónoma del Estado de México.

³ Anestesiólogo, investigador nivel 1 CONACYT. Investigador, Universidad Anáhuac campus norte Huixquilucan, Estado de México.

⁴ Médicos residentes de Medicina Interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México.

⁵ Enfermera especialista en cuidados intensivos, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Estado de México. Maestría en Administración de Hospitales.

Recibido: 6 de mayo 2019

Aceptado: 30 de mayo 2019

Correspondencia

Jesús Duarte Mote
jesusdm3@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Duarte-Mote J, Lee-Eng Castro V, Romero-Figueroa S, Aguilar-Hidalgo JA y col. Lactato ¿marcador de hipoperfusión? Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):934-943.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.3173>

PERSPECTIVA INICIAL Y SU PANORAMA ACTUAL

El organismo produce de forma normal aproximadamente 1500 mmol/día de lactato. En términos generales, el músculo estriado es el principal productor orgánico de lactato, el metabolismo del mismo se realiza en el hígado y los riñones, principalmente.¹ La cifra normal de lactato se considera en 1 mEq/L.²

Las concentraciones de lactato reflejan el equilibrio de la producción y la recaptura dentro de los tejidos. Desde 1930 el lactato se ha considerado un producto de desecho y resultado del metabolismo anaerobio, Waserman² fue uno de los principales autores que concluyeron que el lactato era producto de desecho generado por la hipoxia tisular.

En 1985 Brooks³ introdujo el concepto de intercambio metabólico de lactato entre tejidos y dentro de los tejidos, definido como lanzaderas de lactato. El principal órgano que usa la lanzadera de lactato para la producción y posterior consumo es el músculo estriado.

El lactato tiene varias rutas metabólico-energéticas, tanto gluconeogénicas como de producción de energía. Desde el punto de vista metabólico, funciona como un compuesto de reserva energética y la disposición de los diferentes tejidos para poder usar el lactato como fuente de energía se ve influido por el estado de estrés metabólico al que están sujetos.⁴

De aquí las dudas en seguir considerando al lactato producto de desecho metabólico.

Evidencia a favor de la hipoperfusión como causa de hiperlactatemia

El metabolismo del lactato es muy complejo y las concentraciones séricas varían de acuerdo con

el estado energético, hemodinámico e incluso inflamatorio del paciente. Por lo que la idea del monitoreo del comportamiento de las concentraciones de lactato a lo largo de un tiempo determinado propuesto por Vincent en 1983 ofrece más información que la cuantificación al azar.⁵ Esto dio origen a un término bastante criticado actualmente: el aclaramiento de lactato. Más criticada aún a últimas fechas es la idea de que las elevaciones en las concentraciones de lactato durante el tratamiento del estado de choque, sobre todo del estado de choque séptico, son siempre ominosas. Se ha observado elevación en las concentraciones de lactato en las primeras horas de tratamiento del choque séptico sin que se asocie con mal pronóstico.⁶

Durante años hemos aprendido que las concentraciones altas de lactato son evidencia de problemas perfusorios graves en pacientes en estado de choque. La evidencia científica en este aspecto es muy importante; sin embargo, la mayor parte de los estudios en este aspecto son observacionales.⁷⁻¹⁰ Vincent, en su trabajo de revisión,⁶ realizó un análisis de 96 estudios sobre el lactato en pacientes críticos, de los que incluyó 13 estudios observacionales, uno intervencionista, cinco realizados en pacientes de cirugía general, cinco de cirugía cardíaca, 12 estudios observacionales en pacientes de traumatología, dos intervencionistas también en pacientes de traumatología, 33 estudios observacionales en pacientes con sepsis, cinco intervencionistas en pacientes sépticos, cuatro en pacientes con choque cardiogénico, ocho en pacientes en paro cardíaco, tres en pacientes con insuficiencia respiratoria y cuatro en los que se analizaron los efectos de la modificación de las concentraciones de lactato sérico. En todos ellos se comparten tres opiniones básicas. Las concentraciones elevadas de lactato son nocivas, la incapacidad para disminuir las concentraciones de lactato en cierto tiempo incrementa la mortalidad y la terapéutica guiada por las concentraciones de lactato mejora la supervivencia.

Llama la atención el estudio de Jones,¹¹ en el que no hubo diferencia en la mortalidad al usar las concentraciones de lactato en comparación con la saturación de oxígeno en sangre como meta terapéutica y, además, las concentraciones de lactato entre ambos grupos prácticamente fueron las mismas a lo largo de su vigilancia.

Es probable que la producción de lactato sea independiente del aporte de oxígeno. En 2015 Contenti¹² publicó un trabajo en el que hizo evidente la participación de los receptores beta para la producción de lactato, debido a que sus concentraciones disminuyeron mediante la administración de beta-bloqueadores en pacientes sépticos.

Por lo que es importante considerar vías metabólicas diferentes a la hipoperfusión (hipoxia tisular) que expliquen las concentraciones elevadas de lactato en el paciente séptico.

Explicación alternativa de la hiperlactatemia en el paciente con sepsis

Dentro del manejo crítico de los pacientes con choque séptico el apoyo hemodinámico tiene un lugar trascendente. La imposibilidad de alcanzar las metas hemodinámicas macrovasculares; es decir, la precarga y poscarga, se ha asociado con mal pronóstico. De forma aún más sutil, las concentraciones elevadas de lactato se han interpretado como evidencia de hipoperfusión tisular mantenida, incluso subclínica.¹³

La evidencia que existe en la actualidad a favor del lactato como marcador de hipoperfusión y su asociación con mal pronóstico es amplia.

Sin embargo, razonamientos actuales¹⁴ argumentan que las concentraciones elevadas de lactato en pacientes con sepsis pueden ser ocasionadas por una respuesta metabólica con fines de dar energía bajo un estado de intenso estrés, lo mis-

mo que sucede con las concentraciones elevadas de glucosa en los mismos eventos.

Por lo que las concentraciones elevadas de lactato pueden traducir la capacidad compensatoria de un individuo más que un estado de hipoperfusión mantenido.

Metabolismo del lactato

El rango de producción de lactato por día en condiciones normales varía entre 0.9 y 1 mmol/kg/día.¹⁵ El aclaramiento de lactato por día alcanza 800-1800 mL/min y se elimina entre 60 y 120 mmol/h.^{16,17}

El lactato se forma a partir del piruvato durante la glucólisis mediante la acción de la deshidrogenasa láctica. De tal forma que cualquier situación que incremente las concentraciones de piruvato aumentará las de lactato.

Las concentraciones de NAD⁺ se incrementan durante la generación de lactato, el NAD⁺ es uno de los principales aceptores de electrones durante la glucólisis, lo que potencializa la generación de energía.

El lactato se ha considerado un producto de desecho; sin embargo, es un producto metabólico que se encuentra en varias rutas de reciclaje con una finalidad principalmente energética.

Cada órgano en el cuerpo es capaz de producir lactato, el músculo y los eritrocitos son la mayor fuente fisiológica de producción de lactato. A diario el cuerpo produce 1500 mmol de lactato. El hígado (60%) y los riñones (30%) son los principales órganos encargados de la eliminación de lactato.

En reposo, la producción de lactato está dada por la piel (25%), los eritrocitos (20%), el sistema nervioso central (20%), el músculo (25%) y el

aparato gastrointestinal (10%). Durante el ejercicio intenso, la elevación de lactato en mayor cantidad se atribuye al músculo esquelético.

En condiciones de reposo, hay equilibrio entre las concentraciones de lactato y piruvato en la sangre. Durante el estrés o el ejercicio, el equilibrio se desplaza hacia la producción neta de lactato en la glucólisis anaerobia y la disminución en la captación de lactato en el músculo. Durante la recuperación, o incluso cuando se prolonga el ejercicio, el músculo esquelético cambia de ser un productor neto a un consumidor neto de lactato con captación en el músculo y la eliminación de lactato por oxidación. Además, parece que el corazón y el cerebro pueden contribuir significativamente a la captación neta de lactato durante el ejercicio para usarlo como combustibles.

La eliminación de lactato se da por dos vías principales: mediante la producción de glucosa a partir del lactato (ciclo de Cori) que se lleva a cabo en el hígado y los riñones, y por una vía de oxidación vía piruvato y ciclo de Krebs. Durante el estado de reposo, la remoción del lactato sigue esta segunda vía en 50% y se incrementa hasta 70-80% durante el ejercicio, lo que sugiere que el lactato cumple una función energética durante el estado de estrés.^{18,19}

El músculo estriado produce lactato durante la glucólisis, también se encarga de su oxidación vía mitocondrial, esta doble función crea un equilibrio en la producción y oxidación del lactato.²⁰ Este mecanismo doble, de producción y de oxidación de lactato descrito en el músculo, también se observa entre células.²¹

Existe evidencia del valor energético que tiene el lactato en periodos de estrés. Hay estudios realizados en animales, pero también en pacientes en choque cardiogénico y séptico en los que se observa que las concentraciones elevadas de lac-

tato son primordiales para mantener la función miocárdica^{22,23} y la disminución de las mismas predispone al colapso cardiovascular.²⁴ En el cerebro el consumo de lactato se incrementa en los estados de estrés. Incluso en el cerebro se observa el fenómeno del doble metabolismo (producción oxidación célula-célula) entre los astrocitos y neuronas adyacentes (lo que se conoce como lanzaderas de lactato).²⁵ La evidencia anterior pone en duda el paradigma de la acidosis láctica ocasionada por déficit en el aporte de oxígeno.

Entonces, si no es el déficit de oxígeno (como marcador de hipoperfusión) la causa de las concentraciones de lactato en pacientes con sepsis ¿cuál es?

El trabajo clásico de Boekstegers de 1994²⁶ sembró las dudas iniciales en relación con el déficit de oxígeno como causa de la elevación de lactato en pacientes con sepsis. Encontró que incluso en pacientes extremadamente graves la cantidad de oxígeno (PO_2) en el músculo no disminuye por debajo de 30 mmHg y, de hecho, se mantenía de forma constante independientemente de la gravedad del proceso en una cifra estable de 50 mmHg en promedio; tampoco encontró relación entre los niveles de oxígeno muscular y las concentraciones de lactato sérico, los niveles normales de PO_2 en el músculo se consideran entre 15 y 30 mmHg. Este trabajo puso en duda la hipoxia muscular como origen del aumento en las concentraciones de lactato en la sepsis.

Asimismo, Sair en 2001²⁷ y Levy en 2005²⁸ no encontraron alteraciones en la cantidad de oxígeno muscular y tampoco alteraciones perfusorias musculares, a pesar de concentraciones altas de lactato sanguíneo. Otros investigadores²⁹ tampoco encontraron evidencia de alteraciones en la cantidad de oxígeno en otros órganos (corazón, cerebro, pulmón).

Entonces, si no hay evidencia de que exista un déficit de oxígeno tisular como tal que explique el incremento de las concentraciones de lactato en la sepsis, ¿es posible que exista una disfunción mitocondrial como causa del aumento del lactato?

Diversos estudios han abordado esta posibilidad.

La disfunción mitocondrial limita la producción de ATP, ocasionada por la disminución del aporte de oxígeno a la cadena respiratoria. Sin embargo, en pacientes con sepsis y aumento de las concentraciones de lactato no se encontró deficiencia en la producción de ATP, tampoco en las concentraciones de fosfocreatina ni disminución en el pH intracelular como marcadores indirectos de déficit de oxígeno en la cadena respiratoria.³⁰⁻³³

Otro punto importante en el metabolismo del lactato lo conforma la actividad del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa. La función de este complejo enzimático depende de su estado de fosforilación, de manera que en la forma activa (no fosforilada) la actividad de la piruvato deshidrogenasa favorece la glicólisis y la bloquea en la forma inactiva provocando aumento en las concentraciones de lactato.

En las primeras 24 horas de iniciado el choque séptico³⁴ la actividad de la piruvato deshidrogenasa está aumentada, pero posteriormente disminuye esta función de forma progresiva. Se ha observado que esta disminución de la función se relaciona con la acción de diferentes citosinas, especialmente TNF, IL-1 e IL-6.³⁵ Esto sugiere que las concentraciones de lactato en las primeras horas de iniciado el choque séptico son independientes de los niveles de oxígeno¹⁴ y que después de este tiempo, el lactato se incrementa por un efecto inflamatorio más que por disminución en el aporte de oxígeno.^{35,36}

Alteraciones en el aporte y consumo de oxígeno

Otro abordaje que intenta demostrar que las concentraciones elevadas de lactato no tienen relación con el aporte de oxígeno y, por tanto, con la hipoperfusión se basa en las alteraciones en la relación aporte/consumo tisular de oxígeno (DO₂-VO₂).

En varios estudios³⁷⁻³⁹ que han abordado esta ruta fisiopatológica no ha sido posible demostrar alteraciones que expliquen las concentraciones elevadas de lactato en paciente con sepsis. Los niveles de O₂ (DO₂), incluso por encima del valor crítico de aporte, no produjeron disminuciones en las concentraciones de lactato. Además, el comportamiento de la relación DO₂-VO₂ no fue diferente entre pacientes con lactato alto o normal. Las concentraciones de lactato se comportan en un amplio rango de valores de DO₂ y de VO₂, sin que exista relación entre ellos. Incluso la tasa metabólica del paciente con sepsis es muy parecida a la de personas sanas, además de que el gasto energético baja en relación con la gravedad de la sepsis.³⁹⁻⁴² Esto fundamenta la posibilidad de que el incremento en el aporte de oxígeno en un paciente que no lo necesita puede ser nocivo.

Ni el incremento en el aporte de oxígeno ni la administración de sangre con la misma finalidad han demostrado eficacia en el paciente séptico.^{43,44}

Asimismo, Morelli, en 2013,^{45,46} estudió el efecto del esmolol en el tratamiento de paciente con choque séptico. La finalidad del estudio fue demostrar que la administración de beta-bloqueadores de acción ultracorta mejora el pronóstico de los pacientes sépticos. Pero también encontró que las concentraciones de lactato fueron menores en los pacientes que recibieron esmolol que el grupo control, lo que sugiere la acción de la activación beta-adrenérgica en la producción de lactato.

Con todo lo anterior se fundamenta una duda razonable en relación con el aumento de lactato en pacientes con sepsis explicado por alteraciones en el aporte de oxígeno.

Entonces, si el lactato no es un marcador de hipoperfusión ¿cómo explicar toda la evidencia actual en favor de este concepto?

Explicación alternativa del incremento de lactato en pacientes con sepsis

Para abordar los nuevos conceptos para la explicación fisiopatológica de la elevación de las concentraciones de lactato en los pacientes con sepsis debemos considerar dos situaciones interdependientes: la hiperglucemia de estrés y el estímulo beta-adrenérgico.

Las concentraciones de glucosa en los pacientes críticos, incluidos los sépticos, están con frecuencia elevadas. Esto sobrecarga el sistema de la piruvato deshidrogenasa. Como se expone en líneas más arriba, la función de la piruvato deshidrogenasa en las 24 horas de evolución del paciente con sepsis es normal y aún así las concentraciones de lactato están elevadas. Solo luego de 24 horas su función disminuye, pero a consecuencia de la liberación de citosinas proinflamatorias.^{23,35} Esta sobrecarga de este complejo enzimático incrementa las concentraciones de lactato, sin que este incremento sea explicado por hipoxemia.

Las concentraciones incrementadas de glucosa representan un mecanismo de defensa para hacer frente a un estado crítico de gran estrés. El lactato también contribuye en este aspecto, primero produciendo glucosa vía gluconeogénesis a través del ciclo de Cori y después como fuente de energía *per se*.⁴⁷

La proteólisis incrementada del paciente crítico también aumenta las concentraciones de piru-

vato al incrementar la concentración de alanina, lo que culminará en la formación de lactato.

Varios trabajos han demostrado el incremento de las concentraciones de lactato vía estimulación beta2 adrenérgica. Morelli de forma indirecta demostró este efecto.⁴⁶ El estímulo beta2 adrenérgico incrementa la actividad de la bomba Na/K ATPasa que incrementa las concentraciones de lactato.⁴⁸

La epinefrina incrementa las concentraciones de AMPc, que estimula la glucogénesis y glucólisis, que produce ATP y activación de la bomba Na/K ATPasa, que a su vez consume energía y se genera ADP.

El ADP, vía fosfofructocinasa, reactiva la glucólisis, lo que genera más piruvato y a la postre más lactato. Wutrich, en 2010,⁴⁹ encontró que la capacidad de un paciente para elevar cifras de glucemia y lactato favorece el pronóstico. Esto habla de un proceso adaptativo.

Los pulmones son uno de los órganos principales en la producción de lactato.⁵⁰ Sin embargo, el comportamiento metabólico pulmonar en relación con la producción de lactato es mixto, es decir, que funciona como órgano productor y consumidor de lactato, además de que la cantidad neta de producción se ve incrementada con la administración de epinefrina.⁵¹

El sistema muscular constituye otro órgano donde la producción de lactato está más intensificada, a diferencia del lecho esplácnico, donde más que producir, consume lactato, otro de los consumidores de lactato en la sepsis es el cerebro.⁵²

Toda esta información fundamenta el argumento de que el incremento en las concentraciones de lactato sérico conforma una respuesta adaptativa, que mejora el aporte calórico del paciente

con sepsis, actúa como fuente de energía o como precursor de glucosa, por lo que argumentar o usar el concepto de aclaramiento de lactato como meta terapéutica en el paciente séptico puede carecer de fundamento.¹⁴

Dos teorías en conflicto

Históricamente, se ha considerado al lactato marcador de hipoperfusión, a pesar de toda la evidencia que existe hasta la actualidad de que el incremento del lactato, pero sobre todo la imposibilidad de disminuirlo dentro de un tiempo determinado, se asocia con altos índices de mortalidad.⁵³ No obstante, el comportamiento del lactato no siempre sugiere que el problema sea la disoxia. En 2010 en un estudio multicéntrico, el grupo holandés para el estudio del lactato⁵⁴ comparó dos estrategias de tratamiento en pacientes con sepsis. En uno de ellos (el grupo experimental) el manejo se basó en la disminución de las concentraciones de lactato al menos de 20% durante 2 horas consecutivas en las primeras 8 horas de ingresado el paciente a una unidad de cuidados críticos. Los resultados mostraron que en el grupo de terapia basada en las concentraciones de lactato la mortalidad fue menor. Pese a que solo 40% de la muestra analizada fue de pacientes con sepsis, el análisis *post hoc* que hacen los autores favorece el tratamiento basado en el lactato, excepto en los pacientes neurológicos y en los pacientes con ingresos tardíos a la UTI.

Sin embargo, llama la atención el comportamiento del lactato entre grupos. En el grupo control se lograron disminuciones similares en las concentraciones de lactato, pese a no ser una meta terapéutica como tal. Esto refleja la complejidad del metabolismo del lactato y no excluye que la elevación en sus concentraciones séricas sea una respuesta adaptativa más que perjudicial.¹⁴

Dos teorías

Las dos teorías que intentan explicar el comportamiento del lactato se basan en dos puntos de vista. El primero, que representa a la teoría clásica, se basa en la disoxia/hipoxia/hipoperfusión tisular/con base en la glucólisis anaerobia. La segunda, la teoría alternativa, se basa en la idea de García-Marik-Bellomo como respuesta adrenérgica/metabólica para optimización energética.

Es muy probable que la complejidad en el metabolismo del lactato dé cabida a ambas teorías, pero con diferente manifestación según el tiempo evolutivo del proceso séptico.

Es decir, las concentraciones altas de lactato más que demostrar hipoperfusión son marcadores de gravedad y de reserva metabólica. Marik y Bellomo⁵⁵ hicieron un análisis metabólico de la producción de lactato, mostraron las diferentes rutas metabólicas donde el lactato funciona como producto generador de energía, incluso la misma hiperglucemia de estrés⁵⁶ va de la mano con la generación de lactato con una función básicamente energética.

Volviendo al estudio holandés⁵⁴ los autores hicieron una reflexión interesante que está ganando terreno en el ámbito del tratamiento del paciente con sepsis. El lactato debe evaluarse a la luz del estado clínico del paciente y no conceptualizarlo como una meta terapéutica inamovible.

Con todo lo anterior, es prudente considerar las concentraciones de lactato desde otro punto de vista, como marcador de reserva energética y considerar las pautas actuales terapéuticas. Es imposible no considerar toda la evidencia científica actual en relación con el lactato como producto de desecho; sin embargo, considerarlo fuente de energía y valorarlo como indicador de reserva orgánica junto con el estado clínico

en general del paciente posiblemente mejorará nuestra visión del comportamiento metabólico del paciente con sepsis.

REFERENCIAS

1. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:315-21. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
2. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010;14:R25. doi: 10.1186/cc8888.
3. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15:R242. doi: 10.1186/cc10497.
4. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016;42:202-10. doi: 10.1007/s00134-015-4127-0.
5. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaut JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-51. DOI: 10.1097/00003246-198306000-00012.
6. Vincent JL, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care* 2016;20:257. doi: 10.1186/s13054-016-1403-5.
7. Suistomaa M, Ruokonen E, Kari A, Takala J. Time-pattern of lactate and to pyruvate ratio in the first 24 hrs of intensive care emergency admissions. *Shock* 2000;14:8-12. DOI: 10.1097/00024382-200014010-00002.
8. Wang H, Wu DW, Chen XM, Li C, Ding SF, Zhai Q, et al. Relationship between blood lactic level, lactic clearance, duration of lacticemia and prognosis of critically ill patients in intensive care unit. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2009;21:357-60.
9. Krishna U, Joshi SP, Modh M. An evaluation of serial blood lactate measurement as an early predictor of shock and its outcome in patients of trauma or sepsis. *Indian J Crit Care Med* 2009;13:66-73. doi: 10.4103/0972-5229.56051.
10. Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg* 2010;65:176-81. DOI: 10.1179/acb.2010.037.
11. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739-46. doi: 10.1001/jama.2010.158.
12. Contenti J, Occelli C, Corraze H, Lemoel F, Levraut J. Long-term beta-blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients. *Crit Care Med* 2015;43:2616-22. doi: 10.1097/CCM.0000000000001308.
13. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-761. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC.
14. Garcia-Alvarez M, et al. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical Care* 2014;18:503. doi: 10.1186/s13054-014-0503-3.
15. Connor H, Woods HF. Quantitative aspects of L(+)-lactate metabolism in human beings. *Ciba Found Symp* 1982;87:214-234. DOI: 10.1002/9780470720691.ch12.
16. Van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol* 2010;199:499-508. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x.
17. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:58-62. DOI: 10.1097/00003246-199701000-00013.
18. Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, Brooks GA. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J Physiol* 2002;544:963-975. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.027128.
19. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol*. Published online 10 January, 2018. doi: 10.1007/s00421-017-3795-6.
20. Hashimoto T, Hussien R, Brooks GA. Colocalization of MCT1, CD147, and LDH in mitochondrial inner membrane of L6 muscle cells: evidence of a mitochondrial lactate oxidation complex. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1237-E1244. DOI: 10.1152/ajpendo.00594.2005.
21. Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol* 2009;587:5591-5600. doi: 10.1113/jphysiol.2009.178350.
22. Nalos M, Leverve XM, Huang SJ, Weisbrodt L, Parkin R, Seppelt IM, Ting I, McLean AS. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomized controlled clinical trial. *Crit Care* 2014;18:R48. doi: 10.1186/cc13793.
23. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chiolero RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-2240. DOI: 10.1097/01.ccm.0000181525.99295.8f.
24. Barthelmes D, Jakob SM, Laitinen S, Rahikainen S, Ahonen H, Takala J. Effect of site of lactate infusion on regional lactate exchange in pigs. *Br J Anaesth* 2010;105:627-634. doi: 10.1093/bja/aeq214.

25. Magistretti PJ. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *J Exp Biol* 2006; 209:2304-2311. DOI: 10.1242/jeb.02208.
26. Boekstegers P, Weidenhofer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1994;22:640-650. DOI: 10.1097/00003246-199404000-00021.
27. Sair M, Etherington PJ, Peter Winlove C, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:1343-1349. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00008.
28. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na + K + ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005;365:871-875. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71045-X.
29. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992;267:1503-1510.
30. Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, Gorrasi J, Borotto E, Porta F, Takala J, Bracht H, Shaw S, Lepper PM, Jakob SM. Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia. *Acta Anaesth Scand* 2012;56:846-859. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02706.x.
31. Textoris J, Beaufils N, Quintana G, Ben Lassoued A, Zielkiewicz L, Wiramus S, Blasco V, Lesavre N, Martin C, Gabet J, Leone M. Hypoxia-inducible factor (HIF1alpha) gene expression in human shock states. *Crit Care* 2012;16:R120. doi: 10.1186/cc11414.
32. Opdam H, Bellomo R. Oxygen consumption and lactate release by the lung after cardiopulmonary bypass and during septic shock. *Crit Care Resusc* 2000;2:181-187.
33. Gilles RJ, D'Orio V, Ciancabilla F, Carlier PG. In vivo ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy of skeletal muscle energetics in endotoxemic rats: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994;22:499-505. DOI: 10.1097/00003246-199403000-00022.
34. Jahoor F, Shangraw RE, Miyoshi H, Wallfish H, Herndon DN, Wolfe RR. Role of insulin and glucose oxidation in mediating the protein catabolism of burns and sepsis. *Am J Physiol* 1989;257:E323-E331. DOI: 10.1152/ajpendo.1989.257.3.E323.
35. Alamdari N, Constantin-Teodosiu D, Murton AJ, Gardiner SM, Bennett T, Layfield R, Greenhaff PL. Temporal changes in the involvement of pyruvate dehydrogenase complex in muscle lactate accumulation during lipopolysaccharide infusion in rats. *J Physiol* 2008;586:1767-1775. doi: 10.1113/jphysiol.2007.149625.
36. Stacpoole PW, Nagaraja NV, Hutson AD. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J Clin Pharmacol* 2003;43:683-691.
37. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russell JA, Walley KR. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-1730.
38. Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, Phang PT, Russell JA, Tweeddale MG. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:25-31. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.25.
39. Mira JP, Fabre JE, Baigorry F, Coste J, Annat G, Artigas A, Nitenberg G, Dhainaut JF. Lack of oxygen supply dependency in patients with severe sepsis. A study of oxygen delivery increased by military antishocktrouser and dobutamine. *Chest* 1994; 106:1524-1531. DOI: 10.1378/chest.106.5.1524.
40. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 1999; 27:1295-1302. DOI: 10.1097/00003246-199907000-00015.
41. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S, Greden H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1012-1019. DOI: 10.1097/00003246-199307000-00015.
42. Subramaniam A, McPhee M, Nagappan R. Predicting energy expenditure in sepsis. Harris-Benedict and Schofield equations versus the Weir derivation. *Crit Care Resusc* 2012;14:202-210.
43. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717-1722. DOI: 10.1056/NEJM199406163302404.
44. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-3029.
45. Cortez DO, Taccone FS, Vincent JL. Short acting beta-blocker administration in patients with septic shock. *JAMA* 2014;311:735-736. doi:10.1001/jama.2014.324.
46. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(16):1683-1691. doi: 10.1001/jama.2013.278477.
47. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315-321. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
48. Levy B, Mansart A, Montemont C, Gibot S, Mallie JP, Regnault V, Lecompte T, Lacolley P. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:495-502. DOI: 10.1007/s00134-006-0523-9.
49. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, Cravoisy-Popovic A, Nace L, Bollaert PE, Levy B, Gibot S. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock* 2010;34:4-9. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181ce2d23.

50. Bellomo R, Kellum JA, Pinsky MR. Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia. *Chest* 1996;110:198-204. DOI: 10.1378/chest.110.1.198.
51. Johnson ML, Emhoff CA, Horning MA, Brooks GA. Transpulmonary lactate shuttle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R143-R149. doi: 10.1152/ajpregu.00402.2011.
52. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:256-261. DOI: 10.1097/00003246-200102000-00005.
53. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edul VK, Ruiz C, Castro R, Pozo MO, Pedreros C, Veas E, Fuentealba A, Kattan E, Rovegno M, Ince C. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care* 2013;28:538.e9-14. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.022.
54. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J, for the LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients. a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-761. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC.
55. Marik PE, Bellomo R, Demla V. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm. *OA Critical Care* 2013 Mar 01;1(1):3.
56. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Critical Care* 2013;17:305. doi: 10.1186/cc12514.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.