



Significado biológico y utilidad clínica del lactato en la sepsis

Juan B. Dartiguelongue^a 

RESUMEN

La sepsis es un problema global de salud y la progresión hacia el shock séptico se asocia con un incremento marcado de la morbimortalidad.

En este escenario, el aumento del lactato plasmático demostró ser un indicador de gravedad y un predictor de mortalidad, y suele interpretarse casi exclusivamente como marcador de baja perfusión tisular. Sin embargo, últimamente se produjo un cambio de paradigma en la exégesis del metabolismo y propiedades biológicas del lactato. En efecto, la adaptación metabólica al estrés, aun con adecuado aporte de oxígeno, puede justificar la elevación del lactato circulante. Asimismo, otras consecuencias fisiopatológicas de la sepsis, como la disfunción mitocondrial, se asocian con el desarrollo de hiperlactatemia sin que necesariamente se acompañen de baja perfusión tisular.

Interpretar el origen y la función del lactato puede resultar de suma utilidad clínica en la sepsis, especialmente cuando sus niveles circulantes fundamentan las medidas de reanimación.

Palabras clave: sepsis; shock séptico; lactato; hiperlactatemia; metabolismo energético.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10149>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10149.eng>

Cómo citar: Dartiguelongue JB. Significado biológico y utilidad clínica del lactato en la sepsis. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(2):e202310149.

^a *Departamento de Urgencias, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para Juan B. Dartiguelongue: jbdartiguelongue@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-7-2023

Aceptado: 31-10-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define clínicamente por la presencia de disfunción orgánica, consecuencia de una respuesta inmune no regulada frente a un proceso infeccioso.^{1,2} La agresión tisular mediada por la tormenta inflamatoria produce daño endotelial, disfunción microvascular y alteración del metabolismo celular, que en ocasiones puede progresar hacia el shock séptico. Esto representa una situación crítica, derivada de un desequilibrio grave entre la oferta y el consumo de oxígeno (O₂).³ Clínicamente, el shock se caracteriza por la presencia de compromiso hemodinámico, que puede conducir rápidamente a la falla multiorgánica.^{4,5} La sepsis y el shock séptico forman parte de un espectro continuo, que, en ausencia de un tratamiento adecuado, se asocia con un aumento notable de la mortalidad.⁴⁻⁷

El ácido láctico, casi completamente disociado en lactato y protones al pH fisiológico de los líquidos orgánicos, ha sido extensamente estudiado en la sepsis y el shock, sobre la base de su rol como marcador bioquímico de perfusión tisular.⁸⁻¹⁰ La hiperlactatemia, es decir, la elevación del lactato por encima de 2 mmol/L (valor normal 0,3-1,8 mmol/L) se correlacionó con un aumento de la mortalidad en estudios observacionales de pacientes pediátricos con sepsis,¹¹⁻¹⁵ en particular cuando es persistente.¹⁶⁻¹⁸ Asimismo, la normalización precoz del lactato demostró disminuir el riesgo de falla multiorgánica.¹⁹ En esta dirección, la última publicación de la guía *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) pediátrica²⁰ incluyó la determinación del lactato (junto con parámetros clínicos y de monitoreo avanzado) para evaluar la respuesta hemodinámica a la terapéutica con fluidos y orientar el tratamiento. Esta recomendación fue replicada recientemente,⁷ si bien el relleno capilar demostró ser superior que el lactato como objetivo de reanimación.^{7,21} Asimismo, últimamente se propuso añadir la determinación del lactato al sistema abreviado de puntuación clínica *quick Sequential Organ Failure Assessment* (*qSOFA*) para predecir mortalidad en pacientes sépticos.²²

Resulta evidente que los niveles circulantes de lactato se encuentran en íntima relación con la sepsis y el shock séptico. Sin embargo, la información disponible en pediatría proviene de estudios observacionales, con diseños disímiles en cuanto a los puntos de corte para definir a la hiperlactatemia (de 2 a 5 mmol/L), el momento de la determinación (al ingreso, en horas 1, 2, 4, 24, etc.), el seguimiento y los resultados; además,

fueron llevados a cabo en poblaciones muy heterogéneas.¹⁰⁻¹⁹ Por lo tanto, la recomendación elevada por la guía SSC es débil, con evidencia de muy baja calidad que la respalda.^{7,20}

Para interpretar adecuadamente el rol del lactato en un escenario tan complejo como la sepsis, en primer lugar, cabe preguntarse ¿de dónde proviene el lactato? ¿Cuál es su función? ¿Es solo un marcador de hipoxia o se trata de una molécula con otras propiedades biológicas? Y, en segundo lugar, ¿cuál es la utilidad clínica de su determinación? ¿Debe condicionar las medidas de recuperación hemodinámica?

Esta revisión procura orientar la respuesta a estos interrogantes, con base en la evidencia científica que motivó la reinterpretación de las nociones fisiológicas clásicas, responsables de restringir al lactato como un desabrido marcador de hipoxia tisular.

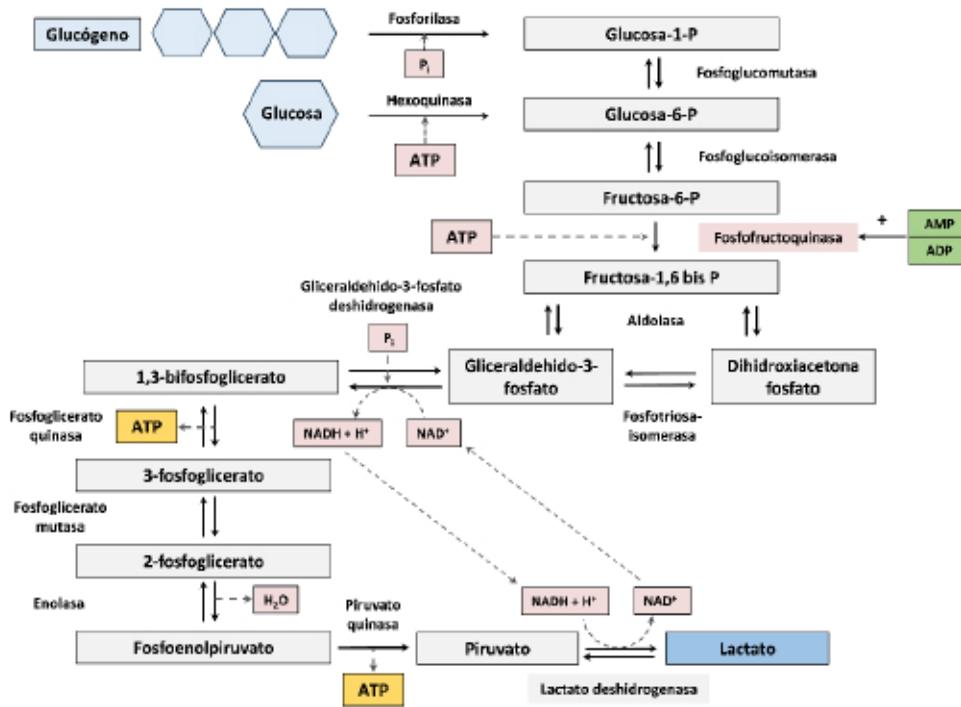
GENERACIÓN DE LACTATO

Conceptos generales y perspectiva clásica

La glucólisis es la vía inicial del catabolismo de la glucosa y sucede en la mayoría de las células del organismo.²³ Es el mecanismo de obtención de energía evolutivamente más antiguo, posiblemente presente en los primeros microorganismos cuando la atmósfera terrestre aún estaba desprovista de O₂. Asimismo, es un destacado ejemplo de la unidad del reino biológico; funciona en todos los organismos vivos, incluso en aquellos filogenéticamente muy distantes, siguiendo exactamente los mismos pasos metabólicos (*Figura 1*). Lo que varía entre organismos es el destino final del piruvato formado; por ejemplo, en los microorganismos anaerobios el piruvato deriva en la formación de lactato (fermentación láctica), mientras que en las levaduras el producto final es el etanol junto con dióxido de carbono (fermentación alcohólica). Normalmente, durante la glucólisis se obtienen 2 moles de adenosín trifosfato (ATP) por mol de glucosa metabolizado.^{23,24}

En los organismos aerobios, como el ser humano, la glucólisis compone la primera parte del catabolismo de la glucosa. Según el paradigma clásico, provee a las mitocondrias de piruvato, su producto final en condiciones de aerobiosis. En las mitocondrias, el piruvato es descarboxilado en acetilcoenzima A (acetil-CoA) durante la descarboxilación oxidativa (mediada por el complejo piruvato deshidrogenasa) que luego ingresa al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs) y, tras la transferencia de los

FIGURA 1. Vía glucolítica



Fuente: elaboración propia.

ATP: adenosín trifosfato; AMP: adenosín monofosfato; ADP: adenosín difosfato; NAD: nicotinamida adenina dinucleótido.

electrones obtenidos en la cadena de transporte mitocondrial (fosforilación oxidativa), se alcanza el máximo rédito energético por mol de glucosa (36-38 moles de ATP).²³

La regulación de la glucólisis ocurre fundamentalmente por la modulación alostérica de la fosfofructoquinasa 1 (PFK-1), enzima que cataliza el tercer paso metabólico (Figura 1); el adenosín monofosfato (AMP) y el adenosín difosfato (ADP) estimulan su función, mientras que el ATP, el citrato y la fructosa-2,6-bisfosfato la inhiben. Fisiológicamente, el estímulo β -adrenérgico sobre la bomba Na^+/K^+ ATPasa se acompaña de la activación de la glucólisis, al proveer de ADP a la PFK-1.²³ Asimismo, aumenta la disponibilidad de sustrato gracias a que favorece la glucogenólisis.

Además, la glucólisis representa la fuente principal de energía cuando se compromete significativamente la oxigenación tisular, por ejemplo, durante la hipovolemia grave. En este contexto, una presión intracelular de $O_2 \leq 0,5$ mmHg (disoxia) limita la fosforilación oxidativa y, consecuentemente, la generación

mitocondrial de ATP. Según el paradigma clásico, bajo estas circunstancias el piruvato no es metabolizado en las mitocondrias, sino que se reduce a lactato por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) citoplasmática, que mantiene el equilibrio redox intracelular (simultáneamente se oxida nicotinamida adenina dinucleótido –NADH– a NAD^+) (Figura 1) y a su vez justifica el aumento del lactato circulante.²³

Desde esta perspectiva, el lactato se presenta exclusivamente como un producto derivado de la hipoxia o la hipoperfusión, con propiedades biológicas potencialmente tóxicas (acidosis láctica, etc.) en contextos fisiopatológicos complejos.

Paradigma actual

Aunque la glucólisis y su regulación continúan vigentes, el apotegma que asimiló al lactato como un mero indicador de hipoxia, fuertemente arraigado en la comunidad médica, condujo a una serie de interpretaciones confusas que, en ocasiones, motivaron decisiones clínicas no del todo acertadas.²⁵ Si bien su elevación

en condiciones de disoxia se encuentra bien establecida,^{23,25,26} esta situación representa la excepción más que la regla. En efecto, el lactato es siempre el producto final de la glucólisis, independientemente del grado de oxigenación tisular.²⁶ Este concepto comenzó a soslayarse entre mediados y fines del siglo pasado en estudios clásicos de fisiología del ejercicio (el músculo esquelético es un tejido glucolíticamente muy activo), donde se documentó mediante diferentes métodos el eflujo permanente de lactato durante la contracción muscular, en clara ausencia de disoxia (presiones intracelulares de $O_2 > 2-3$ mmHg).^{27,28} Es más, este lactato podía ser captado por el hígado y el riñón para generar glucosa (gluconeogénesis), o bien ser utilizado por otras fibras musculares y diferentes tejidos como combustible metabólico.²⁹ Más adelante, estudios sobre el metabolismo cerebral presentaron hallazgos similares, que también fueron observados en otros parénquimas;^{25,30-32} lo que progresivamente condujo a un cambio de paradigma.^{25,26,33}

Los principios bioquímicos que respaldan estos hallazgos estriban sobre los siguientes postulados:

1. La reacción catalizada por la LDH citoplasmática es bidireccional (*Figura 2*) y exergónica (libera energía libre, por lo que ocurre espontáneamente), y su constante de equilibrio se inclina marcadamente hacia la producción de lactato ($1,62 \times 10^{11} M^{-1}$).^{23,26} Esto normalmente mantiene una relación lactato/piruvato $\sim 10/1$. Asimismo, su actividad es mucho mayor que la de las enzimas que regulan la glucólisis y genera NAD^+ , un aceptor de electrones que asegura la continuidad de la vía. Por lo tanto, siempre que la glucólisis esté activa, el piruvato se reducirá a lactato, independientemente del grado de oxigenación tisular.
2. El lactato generado ingresa a las mitocondrias por difusión facilitada a través del transportador de monocarboxilatos 1 (*MCT1*).³⁴ En el espacio intermembrana es oxidado a piruvato

por la LDH mitocondrial, que forma parte del complejo mitocondrial de oxidación de lactato (*mLOC*) anclado a la membrana mitocondrial interna³⁵ (*Figura 3*). El piruvato es luego transportado a la matriz mitocondrial (a través del *carrier* mitocondrial de piruvato –*MPC*–) que funciona como un “sumidero” para el piruvato, donde se convierte en acetil-CoA para ingresar al ciclo de los ácidos tricarbóxicos.³⁵ Simultáneamente, la reacción de la LDH mitocondrial genera $NADH + H^+$, cuyos electrones son “lanzados” a la matriz mitocondrial por el transportador malato-aspartato y glicerol fosfato (*Figura 3*),²⁶ evento que contribuye con el ciclo de Krebs.

Cabe aclarar que la generación de lactato no es sinónimo de acumulación ni de aumento de sus niveles circulantes. Normalmente, el lactato encuentra un estado estacionario entre el ingreso a las mitocondrias, la salida desde las células y su utilización periférica,³⁶ siempre y cuando la tasa de producción, es decir, la actividad glucolítica se asemeje a la tasa de oxidación mitocondrial (acoplamiento metabólico). En estas condiciones, su concentración plasmática se mantiene dentro del rango normal, con un ritmo de producción en reposo que varía entre 0,9-1,0 mmol/kg/h.³⁷ Si se inhibe la fosforilación oxidativa (disoxia), la tasa de producción de lactato supera la capacidad mitocondrial para oxidar piruvato y $NADH$, con lo que aumenta el lactato intracelular y su salida a través de la membrana (mediante el *MCT4*). Aun con adecuado aporte de O_2 , si se estimula la actividad glucolítica por encima de la capacidad oxidativa mitocondrial (ejercicio de elevada intensidad, estimulación β -adrenérgica sostenida), o si la actividad mitocondrial es inhibida (hipoxia citopática), se produce un desacople metabólico que, en caso de no ser amortiguado, justifica el desarrollo de hiperlactatemia.^{25,26}

Normalmente, las fuentes principales de lactato son el músculo esquelético (25 %), la piel (25 %), el parénquima cerebral (20 %), el tubo digestivo y los hematíes. Es metabolizado

FIGURA 2. Reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa



Fuente: elaboración propia.

LDH: enzima lactato deshidrogenasa; NAD: nicotinamida adenina dinucleótido.

fundamentalmente por el hígado (50-60 %) y el riñón (~30 %), vía oxidación y gluconeogénesis, y en menor medida por el miocardio y otros tejidos.³⁶ Durante el ejercicio intenso, en cambio, el músculo esquelético es al mismo tiempo el sitio de máxima producción y consumo (~70 %).³⁸ En la sepsis y el shock séptico, el lactato es la fuente oxidativa principal del miocardio (60-70 %);⁸ asimismo, su oxidación aumenta en el cerebro y diversos tejidos, donde actúa como un sustrato metabólico adicional.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Como puede apreciarse, el lactato es una molécula ubicua que funciona como un intermediario energético dentro de las células y entre ellas.^{25,36} Las dos moléculas formadas durante la glucólisis poseen el 93 % de la energía contenida en la glucosa (686 kcal/mol), que es utilizada en la oxidación mitocondrial para obtener el máximo rédito de ATP.

Asimismo, es el precursor cuantitativamente más importante de la gluconeogénesis hepática y renal, lo que disminuye la utilización de glucógeno; además, es una fuente adicional de energía durante el estrés metabólico y funciona como un inhibidor de la lipólisis y un ahorrador de glucosa.²⁵

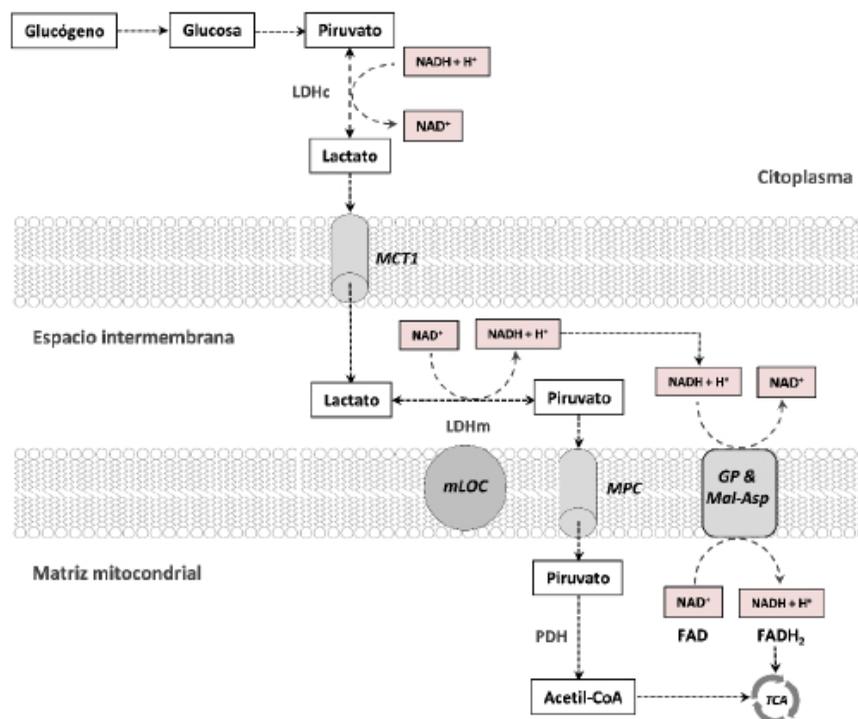
Por otra parte, es capaz de favorecer su propio metabolismo y eflujo desde las células al estimular la expresión del factor inducible por hipoxia-1α (*HIF-1α*), un factor de transcripción que, entre otras funciones, estimula el transporte celular de glucosa, las enzimas de la glucólisis, la oxidación de lactato y la expresión del *MCT4*.^{25,39,40}

EL LACTATO EN LA SEPSIS

¿De dónde proviene?

Diversos mecanismos fisiopatológicos justifican el aumento del lactato en la sepsis.^{2,3} La complejidad que conlleva su metabolismo,

FIGURA 3. Generación de lactato, transferencia al espacio intermembrana, oxidación a piruvato, transferencia a la matriz mitocondrial, descarboxilación oxidativa e ingreso en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos



Fuente: elaboración propia.

TCA: ácidos tricarbóxicos; LDHc: lactato deshidrogenasa citoplasmática; MCT1: transportador de monocarboxilatos 1; LDHm: lactato deshidrogenasa mitocondrial; mLOC: complejo mitocondrial de oxidación de lactato; MPC: carrier mitocondrial de piruvato; PDH: complejo piruvato deshidrogenasa; GP & Mal-Asp: transportador malato-aspartato y glicerol fosfato; FAD: flavina adenina dinucleótido.

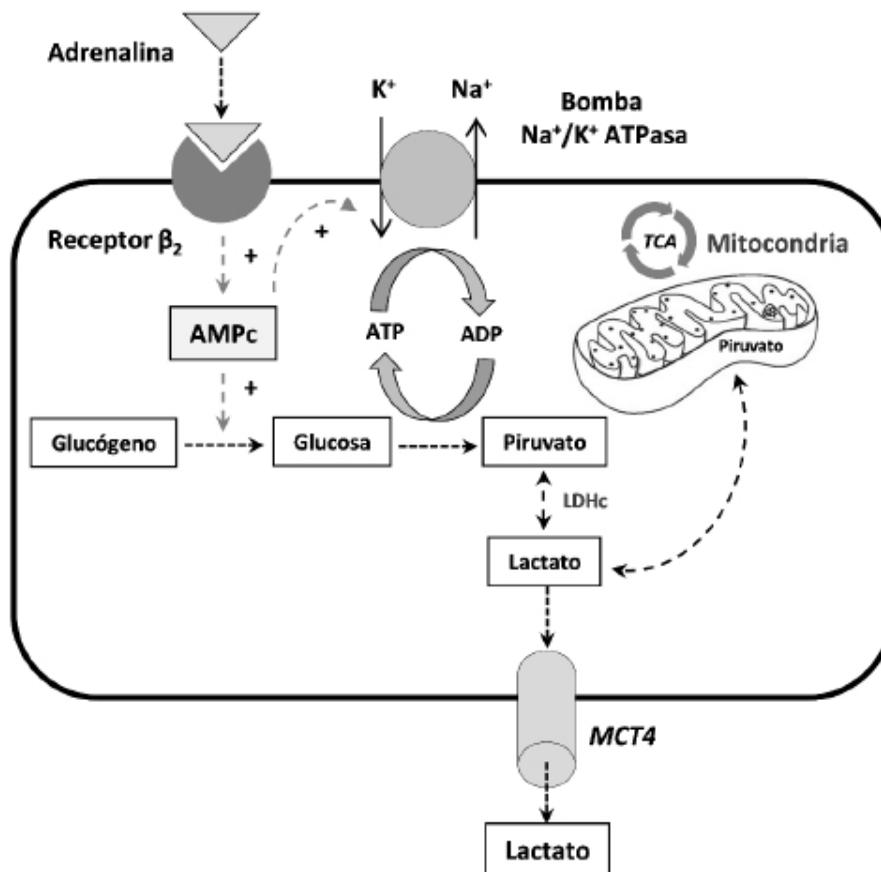
sobre todo en pacientes sépticos, suele dificultar la interpretación clínica de la hiperlactatemia.

Además de los trastornos de la microcirculación, que pueden comprometer gravemente la perfusión tisular (disoxia),^{8,41} otras circunstancias de índole metabólica pueden elevar el lactato circulante. El estado hiperadrenérgico que caracteriza la sepsis es un estímulo permanente para la glucólisis, la formación de lactato y la obtención aerobia de energía (por el efecto β -adrenérgico sobre la bomba Na^+/K^+ ATPasa, la glucogenólisis y la glucólisis) (Figura 4); esto implica un cambio adaptativo en el perfil metabólico, que puede superar la capacidad mitocondrial para

metabolizar piruvato y, por la ley de acción de masas, aumentar la concentración de lactato (Figura 4).^{8,42-44} En un estudio en adultos, la estimulación de la glucólisis y la generación de lactato tras la infusión de adrenalina mejoró el pronóstico del shock séptico, lo que podría sugerir que este mecanismo implica una respuesta adaptativa.⁴⁵ Asimismo, durante la sepsis, el 50-60 % del lactato producido es oxidado por diferentes tejidos y hasta el 30 % ingresa en la gluconeogénesis hepática y renal, favoreciendo la síntesis de glucógeno;⁸ esto refuerza la hipótesis de la adaptación metabólica al estrés.

Por otra parte, las citocinas proinflamatorias, el óxido nítrico y el lipopolisacárido de

FIGURA 4. Activación del metabolismo celular por las catecolaminas



La adrenalina, al actuar sobre los receptores β_2 -adrenérgicos, estimula la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Este compuesto es capaz de activar la glucogenólisis, la glucólisis y la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa. El consumo de ATP por esta bomba produce ADP, que reactiva la glucólisis y la generación de lactato. La oxidación del lactato a piruvato, su descarboxilación en acetil-CoA y el ingreso al ciclo de los ácidos tricarbóxicos (TCA) ocurren dentro de la mitocondria. Si la generación de lactato supera la tasa oxidativa mitocondrial, aumenta su concentración intracelular y la salida a través del transportador de monocarboxilatos 4 (MCT4).

LDHc: enzima lactato deshidrogenasa citoplasmática; ATP: adenosín trifosfato; ADP: adenosín difosfato.

Fuente: elaboración propia, modificado de: Dartiguelongue JB, Cheistwer A, Montero D. Medicina interna pediátrica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2023.

bacterias gramnegativas pueden generar disfunción mitocondrial e hipoxia citopática durante la sepsis.³ La disfunción del complejo piruvato deshidrogenasa, responsable de la descarboxilación oxidativa del piruvato en acetil-CoA, se asocia con un aumento del lactato circulante.^{44,46}

Además, la hepatitis isquémica y otros mecanismos que generan disfunción hepática en la sepsis y el shock pueden comprometer el metabolismo del lactato, lo que aumenta sus niveles circulantes.^{3,44,47}

Sobre la base de lo enunciado, se describen cuatro posibles orígenes de la hiperlactatemia en la sepsis:

- Territorios con marcada hipoperfusión, particularmente donde se desarrollan alteraciones graves de la microcirculación (disoxia).
- Estimulación β -adrenérgica sostenida, que activa la tasa glucolítica por encima de la capacidad oxidativa mitocondrial.
- Disfunción mitocondrial por compromiso del complejo piruvato deshidrogenasa, del sistema de transporte de electrones o por alteración de la ultraestructura mitocondrial (hipoxia citopática).
- Compromiso de la metabolización hepática por trastornos multifactoriales del parénquima y la microcirculación.

Técnicamente resulta dificultoso determinar con exactitud los sitios de producción de lactato durante la sepsis; no obstante, el pulmón y el músculo esquelético parecen ser sus fuentes principales,^{8,25} además de los focos de infección e inflamación.

¿Cuál es la utilidad clínica de su determinación?

En la sepsis, la hiperlactatemia es un indicador de gravedad y su persistencia es predictor de mortalidad. Si bien la evidencia que respalda esta aseveración en pediatría es limitada,¹⁰⁻¹⁹ en adultos es consistente.⁴⁸

Siempre que se acompañe de hallazgos clínicos de compromiso hemodinámico, el aumento del lactato debe alertar sobre la presencia de hipoperfusión; en este escenario, el restablecimiento enérgico de la volemia efectiva mejora notablemente el pronóstico.^{7,20,44} Sin embargo, en ausencia de indicadores clínicos de hipoperfusión, no debería motivar la implementación de medidas de reanimación.^{7,20} Asimismo, si el lactato persiste elevado tras la

recuperación hemodinámica, es decir, luego de la restitución del relleno capilar, los pulsos, la diuresis, el estado de consciencia y la temperatura de la piel, es poco probable que se trate de un marcador de baja perfusión y posiblemente se deba a otra de sus causas (por ejemplo, estimulación β -adrenérgica sostenida). El paradigma de la “hipoperfusión oculta”, que asimiló a la hiperlactatemia aislada como evidencia de baja perfusión tisular, parece ser erróneo y motivó la implementación de medidas innecesarias, que pueden producir toxicidad por reanimación excesiva.^{44,49,50} Por lo tanto, el restablecimiento de los parámetros clínicos se encuentra por sobre el descenso del lactato en cuanto a los objetivos de recuperación hemodinámica.^{7,21,44} Cabe agregar que, para determinar adecuadamente las variaciones del lactato, las determinaciones deberían realizarse cada 1-2 horas.⁹

Posiblemente, la hiperlactatemia persistente se relacione con la magnitud de la respuesta metabólica al estrés y el grado de compromiso de la homeostasis corporal, lo que condiciona la gravedad del cuadro y su pronóstico.^{7,8,20} Suscribe a esta hipótesis el hecho de que la normalización precoz del lactato demostró asociarse con mejores resultados.¹⁹

El dinamismo de un escenario tan complejo como el de la sepsis puede justificar que varias causas de hiperlactatemia estén presentes en un mismo paciente al mismo tiempo (por ejemplo, disoxia y adaptación metabólica al estrés), y que estas causas varíen con el tratamiento y la evolución. Esto demuestra la complejidad metabólica que encierra el lactato y el desafío clínico de interpretar con acierto sus alcances e implicancias.

CONCLUSIONES

- El lactato es una molécula ubicua, producto final de la glucólisis, que funciona como un intermediario energético dentro de las células y entre ellas.
- Es el principal sustrato gluconeogénico y una fuente adicional de energía durante el estrés metabólico.
- Aumenta cuando se produce un desacople entre su producción, la tasa oxidativa y su metabolización tisular.
- En la sepsis, la hiperlactatemia es un marcador de gravedad y su persistencia aumenta la mortalidad. Cuando se acompaña de indicadores clínicos de compromiso

hemodinámico, refuerza la decisión de implementar medidas de reanimación.

- En ausencia de hallazgos clínicos de hipoperfusión, la hiperlactatemia aislada no debería propulsar estrategias de recuperación hemodinámica. ■

REFERENCIAS

- Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
- Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):e527-35.
- Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte II: consecuencias funcionales de la tormenta. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):e1-10.
- Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (primera parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e14-23.
- Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (segunda parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e24-33.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
- Ranjit S, Kisson N, Argent A, Inwald D, et al. Haemodynamic support for paediatric septic shock: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(8):588-98.
- García-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18(5):503.
- Vincent JL, Quintairo E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016;20(1):257.
- Samaraweera SA, Gibbons B, Gour A, Sedgwick P. Arterial versus venous lactate: a measure of sepsis in children. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):1055-60.
- Scott HF, Brou L, Deakynne SJ, Kempe A, et al. Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):249-55.
- Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care*. 2018;22(1):143.
- Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Alexander J, et al. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med*. 2017;43(8):1085-96.
- Aramburo A, Todd J, George EC, Kiguli S, et al. Lactate clearance as a prognostic marker of mortality in severely ill febrile children in East Africa. *BMC Med*. 2018;16(1):37.
- Ma C, Gunaratnam LC, Ericson A, Conroy AL, et al. Handheld point-of-care lactate measurement at admission predicts mortality in Ugandan children hospitalized with pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(1):37-42.
- Nazir M, Wani W, Dar SA, Mir IH, et al. Lactate clearance outcome in pediatric septic shock during first 24 h of intensive care unit admission. *J Intensive Care Soc*. 2019;20(4):290-8.
- Choudhary R, Sitaraman S, Choudhary A. Lactate clearance as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *J Emerg Trauma Shock*. 2017;10(2):55-9.
- Hatherill M, McIntyre AG, Wattie M, Murdoch IA. Early hyperlactataemia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2000;26(3):314-8.
- Scott HF, Brou L, Deakynne SJ, Fairclough DL, et al. Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr*. 2016;170:149-55.e1-4.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-106.
- Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascón GA, et al. Effects of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status versus serum lactate levels among patients with septic shock: a Bayesian reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):423-9.
- Wright SW, Hantrakun V, Rudd KE, Lau CY, et al. Enhanced bedside mortality prediction combining point-of-care lactate and the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score in patients hospitalised with suspected infection in southeast Asia: a cohort study. *Lancet Glob Health*. 2022;10(9):e1281-8.
- David A. Bender y Peter A. Mayes. Glucólisis y la oxidación de piruvato. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper Bioquímica ilustrada. 31ª ed. México: Mc Graw Hill; 2019:170-8.
- Barnett JA, Entian KD. A history of research on yeasts 9: regulation of sugar metabolism. *Yeast*. 2005;22(11):835-94.
- Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, et al. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(4):691-728.
- Rogatzki MJ, Ferguson BS, Goodwin ML, Gladden LB. Lactate is always the end product of glycolysis. *Front Neurosci*. 2015;9:22.
- Connett RJ, Gayeski TE, Honig CR. Lactate efflux is unrelated to intracellular PO₂ in a working red muscle in situ. *J Appl Physiol (1985)*. 1986;61(2):402-8.
- Richardson RS, Noyszewski EA, Leigh JS, Wagner PD. Lactate efflux from exercising human skeletal muscle: role of intracellular PO₂. *J Appl Physiol (1985)*. 1998;85(2):627-34.
- Brooks GA. Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(4):790-9.
- Schurr A. Lactate: the ultimate cerebral oxidative energy substrate? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(1):142-52.
- Schurr A, Payne RS. Lactate, not pyruvate, is neuronal aerobic glycolysis end product: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*. 2007;147(3):613-9.
- Schurr A, Gozal E. Aerobic production and utilization of lactate satisfy increased energy demands upon neuronal activation in hippocampal slices and provide neuroprotection against oxidative stress. *Front Pharmacol*. 2012;2:96.
- Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):5-30.
- 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(6):E1237-44.
- Hashimoto T, Brooks GA. Mitochondrial lactate oxidation

- complex and an adaptive role for lactate production. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(3):486-94.
36. Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, Jang C, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature.* 2017;551(7678):115-8.
37. Connor H, Woods HF. Quantitative aspects of L(+)-lactate metabolism in human beings. *Ciba Found Symp.* 1982;87:214-34.
38. Dubouchaud H, Butterfield GE, Wolfel EE, Bergman BC, Brooks GA. Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(4):E571-9.
39. Sakagami H, Makino Y, Mizumoto K, Isoe T, et al. Loss of HIF-1 α impairs GLUT4 translocation and glucose uptake by the skeletal muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(9):E1065-76.
40. Ullah MS, Davies AJ, Halestrap AP. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 α -dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2006;281(14):9030-7.
41. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, et al. 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(4):538.e9-14.
42. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2235-40.
43. 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(9462):871-5. Erratum in: *Lancet.* 2005;366(9480):122.
44. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med.* 2019;45(1):82-5.
45. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, Cravoisy-Popovic A, et al. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock.* 2010;34(1):4-9.
46. Alamdari N, Constantin-Teodosiu D, Murton AJ, Gardiner SM, et al. Temporal changes in the involvement of pyruvate dehydrogenase complex in muscle lactate accumulation during lipopolysaccharide infusion in rats. *J Physiol.* 2008;586(6):1767-75.
47. Tapia P, Soto D, Bruhn A, Alegría L, et al. Impairment of exogenous lactate clearance in experimental hyperdynamic septic shock is not related to total liver hypoperfusion. *Crit Care.* 2015;19(1):188.
48. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-87.
49. Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):2070-2.
50. Alegría L, Vera M, Dreyse J, Castro R, et al. A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):29.