



Hernán Darío Castro Arias, MD, MSc
Anestesiólogo, Clínica Medellín, Colombia.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Lactato en circulación extracorpórea: mitos y realidades

Lactate in extracorporeal circulation: myths and facts

RESUMEN

La interpretación, análisis y estrategias de manejo de el lactato en los pacientes sometidos a Circulación Extracorpórea durante la última década ha cambiado. Con el advenimiento de nuevas tecnologías de medición y la comprensión profunda de el metabolismo de los carbohidratos en los seres humanos ha hecho que esta molécula, pase de solo ser un villano a una fuente alternativa de energía en momentos fisiológicos especiales, uno de ellos es la CEC, en donde la respuesta neuroendocrina al estrés y la respuesta inflamatoria al contacto de una superficie no endotelializada biológicamente, hacen que las respuestas y manifestaciones bioquímicas no estén del todo comprendidas. La molécula de el lactato y su incremento en CEC, no escapa a esta respuesta, su presentación bimodal y su normalización en el corto plazo, han generado manejos y aproximaciones muchas veces erróneas por parte de los especialistas que intervienen en el proceso perioperatorio del paciente sometido a CEC. El objetivo de esta revisión es aclarar los mitos y mostrar los hechos reales a la luz del conocimiento actual.

Palabras clave: Lactato, hiperlactatemia, circulación extracorpórea, hipoperfusión, microcirculación, proteómica, tránsito rápido.

Las consideraciones de el metabolismo del lactato y su depuración en los pacientes sometidos a circulación extracorpórea (CEC), presentan puntos controversiales, con respecto a su interpretación y manejo. Actualmente los sistemas de medición del estado de perfusión celular son más precisos. Esta diferencia de concepto, ha llevado a deducir de manera errónea que un aumento del lactato en el paciente llevado a

ABSTRACT

The interpretation, analysis and management strategies of lactate in patients undergoing Extracorporeal Circulation during the last decade has changed, due to the advent of new measurement technologies and deep understanding of the metabolism of carbohydrates in humans, this molecule has changed from being just a villain to an alternative source of energy in special physiological moments, one of them being the ECC, in which the neuroendocrine response to stress and the inflammatory response to contact of a non-endothelialized surface biologically, make the responses and biochemical manifestations not fully understood. The molecule of lactate and its increases in ECC, does not escape this response, its bimodal presentation and its normalization in the short term, has generated many times misguided approaches by the specialists involved in the entire perioperative process of the patient submitted to CEC. The main focus of this review is to clarify the myths and show the real facts in the light of current knowledge.

Keywords: Lactate, hyperlactatemia, extracorporeal circulation, hyperperfusion, microcirculation, proteomics, fast track.

circulación extracorpórea, es solo el resultado de un manejo inadecuado de la perfusión. Mas aun, se ha tratado de comparar el comportamiento del metabolismo y depuración del lactato, con los estados de sepsis y shock refractario que se presentan en los pacientes críticamente enfermos, lo cual ha contribuido aún más a confundir el manejo y desenlace final en las unidades de cuidado intensivo cardiorrástico.¹⁻³

PERFUSION ÓPTIMA EN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La microcirculación en circulación extracorpórea

La respuesta neuroendocrina al estrés en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con o sin CEC es responsable de diferentes respuestas en los órganos de la economía humana. En diferentes estudios se ha demostrado que existe una alteración de la microcirculación en los pacientes sometidos a CEC y que este, es un evento real, medible clínicamente y con valor pronóstico cuando se perpetua en el tiempo.⁴ Empero, es un evento transitorio de corta duración e independiente de las variables hemodinámicas globales, debido a la heterogeneidad de la repuesta en los diferentes tejidos.⁵ Haciendo que esta alteración usualmente sea menor a 24 horas de duración. Además, puede estar influenciado su producción por la intervención de las estrategias anestésicas (uso de esteroides y vasopresores tipo norepinefrina y adrenalina), así como la duración del tiempo de circulación extracorpórea. Finalmente, a pesar de los esfuerzos de la industria en tratar de demostrar los beneficios del flujo pulsátil en los diferentes modelos de máquinas de CEC, hasta la fecha no se ha demostrado aún la superioridad sobre las máquinas con flujo no pulsátil con respecto a la alteración en la microcirculación.⁶

Presión arterial media (PAM)

Desde hace 5 años las diferentes sociedades de perfusión han contribuido publicando en la red y en revistas especializadas sobre las buenas practicas en CEC.⁸ Todo esto encaminado a mejorar la calidad y desenlace en los pacientes sometidos a CEC. Uno de las críticas más frecuentes con respecto al desenlace y en este caso específico de la hiperlactatemia (HL), el mantenimiento de una PAM constante durante la CEC. Al respecto hay que mencionar que siguen existiendo dos tendencias. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Comparativo de las ventajas de dos estrategias de presión arterial media en circulación extracorpórea

70 mmHg ventajas	50 mmHg ventajas
Aumento Perfusión Tejidos en Pacientes de Alto Riesgo (DM,HTA).	Menor Trauma Sanguíneo.
Mejora Flujo Colateral.	Menor succión
Permite mejores flujos	Mejora la Protección Miocárdica (Menor Flujo Colaterales)
	Menor embolia

Mantener PAM en 50 mmHg versus 70 mmHg, independiente de el Índice Cardíaco (IC), solo ha demostrado alguna ventaja en poblaciones que tienen patologías que alteran la autorregulación, el paciente con Hipertensión Arterial (HTA) mal controlada y el paciente con Diabetes Mellitus con compromiso cardíaco. Aunque pareciera claro, se ha encontrado que en personas adultas jóvenes sanas la autorregulación cerebral se pierde aún con presiones que oscilan entre 73 y 88 mmHg.⁹

Flujo en circulación extracorpórea

El Gasto Cardíaco (GC), calculado en CEC normalmente fluctua entre 2,5-2,7 l/min/m² en el paciente normotérmico, bajo anestesia general y con un hematocrito normal. La liberación de oxígeno (DO₂) con una hemoglobina (Hb) de 12 g/dl. oscila entre 350-450 ml/min-1/m² y con un Índice Cardíaco (IC) 2,3 a 2,6 l/min/m². Esta liberación de oxígeno se ve disminuida por la hemodilución sobretodo cuando el hematocrito es menor a 25, pero fisiológicamente el Consumo de Oxígeno (VO₂) no cambia y el resultado neto es un aumento en la extracción.¹⁰ Sin embargo, el punto crítico en donde la DO₂, en humanos bajo anestesia general sin CEC, hace que aparezca la acidosis láctica es menor a 330 ml/min⁻¹/m². Aunque, existe tendencia a compensar la DO₂, en el paciente en CEC aumentando el flujo y apesar que los resultados de esta estrategia sean controversiales, hasta ahora se sigue utilizando dar hiperflujo con un IC mayor a 3 l/min/m² para reclutar mas lechos vasculares en los momentos de recalentamiento y en la liberación de la CEC como estrategia de mejorar la perfusión. De otra parte, en paciente sometidos a CEC y hematocritos por debajo de 25%, hacen que aparezca HL cuando la DO₂ se encuentra por debajo de 270 ml/min⁻¹/m². Así, la estrategia antes mencionada podría, basarse en el hecho de la supraoptimización como ocurre en sepsis, pero esto no garantiza completamente la mejoría de la microcirculación.¹¹

Temperatura

Esta variable ha sido involucrada en la producción de lactato, secundario a la vasoconstricción refleja que ocurre en la hipotermia. Puede sonar lógica esta aproximación. Sin embargo, en la perfusión moderna, se trabaja a temperatura que se denomina hipotermia leve (mal llamada en muchos sitios normotermia) que oscila entre 33 a 35 °C. Hasta ahora no se ha demostrado que la producción de lactato al final de la cirugía con CEC se vea influenciado directamente por la temperatura.¹² En cambio si aparece HL por los tiempos prolongados de la CEC (más de 90 minutos).¹³

Componentes del circuito de circulación extracorpórea

La influencia demostrada de los componentes del circuito de CEC incluyen menor trauma sanguíneo con el flujo axial (referido a los sistemas de bombeo), menor respuesta inflamatoria y mejores resultados neurológicos con los circuitos recubiertos: Medtronic Cortiva®, Medtronic Trillium®, ambos recubiertos de heparina covalente fabricados por Medtronic, Minneapolis, MN; Terumo X Coating™ (poly-2-methoxylacrilato) de Terumo Cardiovascular Systems Corporation, Ann Arbor, MI; Maquet Safeline® (albúmina inmovilizada sintética), Softline® (un polímero biopasivo libre de heparina), Bioline® (Albúmina humana recombinante + heparina) fabricados por Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany. Con los componentes de los circuitos de CEC anteriormente mencionados no existe evidencia del aumento del lactato.¹⁴⁻¹⁶

Hipoperfusión oculta en circulación extracorpórea

Estados de hipoperfusión global después de cirugía cardíaca han sido descritos. Tal situación, puede ocurrir entre el 7% y el 30% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC. Dicho evento se define como una Saturación Venosa Continua de Oxígeno (ScvO₂) menor a 70% y un lactato mayor o igual a 4 mmol/l. Esta claro que este fenómeno aunque existe, se observa y se interviene muy poco, esto originado en que las estrategias de Tránsito Rápido (*Fast Track*) y la rápida recuperación de la homeostasis de los pacientes sometidos a CEC hacen que, los estados de hipoperfusión oculta no se perpetúen en el tiempo y no empeoren la situación metabólica del paciente. Sin embargo, su existencia, aunque en un porcentaje variable, es frecuentemente desconocido por la mayoría de especialistas que intervienen en las primeras horas posoperatorias.^{17,18} Sumado a lo anterior, existe la posibilidad de que las muestras de sangre tomadas de los pacientes no sean procesadas de manera rápida, cuando no se dispone de exámenes al lado del paciente; dando la oportunidad a la aparición de glicólisis in vitro cuando se demora su análisis bioquímico más de 15 minutos. Alterando el resultado de la medición del lactato (HL) y por ende su interpretación.¹⁹

Proteómica

La revolución del proyecto del genoma humano nos ha dilucidado nuevas fronteras de conocimiento en especial en CEC y la respuesta neuroendocrina e inmunológica que desarrollan los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC, esta elevación del lactato ha sido asociado a genes que codifican el Factor de Necrosis Tumoral (TNF por su sigla en inglés) y la

Interleucina 10 (IL-10), aunque los resultados en otros estudios no han podido demostrar, estos polimorfismos.^{20,21} Es claro que la producción, metabolismo y depuración del lactato en cirugía cardíaca tiene origen y significado diferente más allá de una mala calidad en la CEC. Además, la difusión de esfuerzos como los del proyecto PEGASUS de la universidad de DUKE, han demostrado que la genómica mejorará aún más las estrategias de cuidado y desenlaces de los pacientes cardiovasculares.²²

METABOLISMO Y DEPURACIÓN DEL LACTATO EN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Aunque en los sistemas biológicos humanos la producción de lactato obedece a condiciones metabólicas especiales como en el ejercicio, en los pacientes sometidos a CEC, las condiciones son más especiales y y aún no del todo entendidas. La revisión completa del metabolismo del lactato se ha descrito ampliamente.²³ Para una mejor comprensión clínica se ha dividido la hiperlactatemia en A, aquella que ocurre en el contexto de disoxia e hiperlactatemia B, la que aparece sin presentarse hipoxia tisular. Sin embargo, en el paciente cardiovascular aclarar con exactitud cual es el origen de la HL no es tan fácil. Muchos pacientes presentan en el período post-CEC estados de bajo gasto cardíaco, el cual genera hipoxia tisular y requieren en muchas ocasiones soporte inotrópico del tipo adrenérgico. Generando además un aumento de la glicólisis, alterando la relación Lactato:Piruvato (L:P). Así, la superposición de ambos estados, como el ejemplo anterior, pueden generar confusión en el manejo de el posoperatorio, de estos pacientes.²⁴ Otro punto controversial es cual es el nivel de lactato normal en cirugía cardíaca, niveles entre 0-2 mmol/l se consideran normales. Pero aun así la mayoría de los trabajos utilizan un punto de corte entre 3-5mmol/l para definir HL.²⁵ Entonces es imperativo disponer de una escala de lactato que se aproxime a la realidad de lo que ocurre en las diferentes poblaciones sometida a cirugía cardíaca con CEC.²⁶ Se ha demostrado un comportamiento bifásico de la HL asociado a cirugía cardíaca con importantes implicaciones fisiopatológicas y de desenlaces adversos. Para efectos prácticos se considerara en esta revisión un punto de corte de 3 mmol/l para que las intervenciones sean las más adecuadas en el contexto de cuidados intensivos.^{26,27}

HIPERLACTATEMIA DE INICIO TEMPRANO

Definida como aquella que se aparece desde el inicio de la CEC hasta la llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Aunque no se comprende completamente, esta puede estar asociada más a la respuesta inflamatoria individual a la CEC y su repercusión a nivel microcirculatorio del cual se ha

mencionado su comportamiento anteriormente. Más claro aún aparecen como factores dependientes de la aparición de la HL temprana la duración de la CEC y los hematocritos por debajo de 25%. Como fuente generadora de lactato aparecen muchos de los órganos de la economía, aún no está claro cual de ellos es la fuente principal de este en CEC.²⁸⁻³¹

HIPERLACTATEMIA DE INICIO TARDÍO

Definida como aquella que se aparece desde las 6-12 horas, de la llegada a la UCI, para efectos prácticos aquella que aparece luego de realizar la estabilización de los parámetros fisiológicos y metabólicos en las primeras horas del posoperatorio de cirugía cardíaca y que generalmente no permiten cumplir los protocolos de *fast track* en las 8 horas posoperatorias estandarizadas. Esta HL de inicio tardío, ocurre entre el 15% y el 20% de los pacientes, y su presentación está caracterizada por un GC normal y ausencia de alteración en la DO_2 y un relación normal de L:P. Esta condición se resuelve usualmente en las primeras 24 horas siendo de presentación benigna.³² El origen de esta aun no está clara, se ha postulado la asociación causal entre la hiperglicemia y la administración de epinefrina exógena como posibles factores, y es lógico pensar que los ciclos metabólicos que suministran los sustratos del lactato se vean potenciados por estos factores. Cabe anotar, que no toda HL de inicio tardío es benigna ya que están aquellos pacientes que desarrollan complicaciones tempranas como síndrome de bajo GC posoperatorio, sepsis, sangrado masivo, taponamiento cardíaco o infarto perioperatorio, los cuales desencadenan alteraciones metabólicas complejas incluyendo acidosis metabólica e HL.³³ Más interesante resulta aún, que existan trabajos en donde se halla demostrado la HL de aparición tardía, en los primeros 3 días con valores pico por encima de 5 mmol/l como un factor pronóstico independiente de mortalidad a corto y largo plazo.³⁴

METABOLISMO DEL LACTATO: ESTADO ACTUAL

En esta parte final, se revisará el conocimiento a la fecha de el metabolismo de el lactato. La primera conclusión de la HL en el contexto del paciente críticamente enfermo, ó inflamado, sería asumir a la molécula de el lactato como dañina. Además, de solo expresarse como un marcador bioquímico de hipoxia tisular y de metabolismo anaeróbico. Pero la anterior, es una concepción errónea, el lactato más que un producto de desecho del

metabolismo anaeróbico, es una molécula que juega un papel fundamental en el metabolismo intermediario de la homeostasis intercelular e interórganos, la distribución de sustratos y la adaptación a los procesos de injuria, que incluyen el modelo de sepsis, pero además, la respuesta inflamatoria de la sangre al contacto con el circuito de CEC. Gómez y Mizock hacen una excelente revisión de esto conceptos.³⁵

En la producción de el lactato, participan la mayoría de las células del organismo, con una producción basal de 0,84 mmol/kg/h. Donde la piel participa con el 27%, los glóbulos rojos el 23%, el cerebro el 18% y el músculo esquelético con el 17%.³⁶ Las concentraciones de lactato se mantienen en relación con el piruvato por la conversión donde participa la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH) en una relación de 10:1 por la siguiente ecuación.



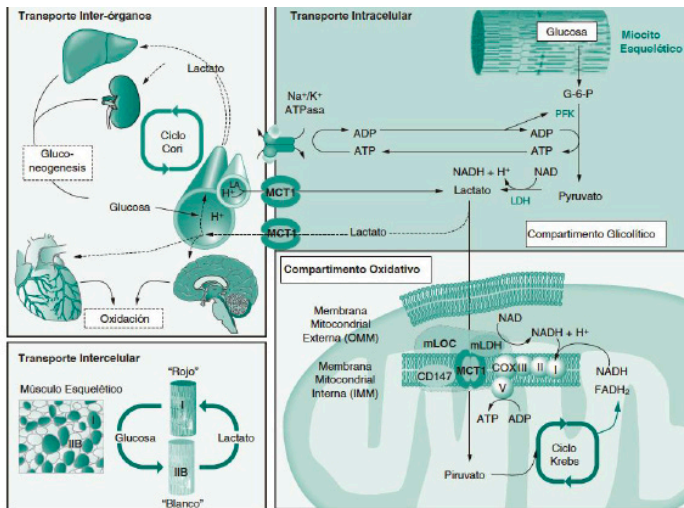
De la anterior ecuación se desprenden tres profundas ideas acerca de metabolismo del lactato que la mayoría de especialistas que intervienen en los pacientes críticamente enfermos y en especial los sometidos a CEC desconocen. Estos conceptos están ampliamente explicados por Gómez y Mizock.³⁵

1. Cualquier condición que aumente el flujo glicolítico, puede incrementar la producción de piruvato y lactato, solamente por la acción de ley de masas, sin alteración de la cinética de ambos sustratos.³⁷

2. La acumulación de lactato puede ocurrir, aún en tejido completamente oxigenados (glicólisis aeróbica) y como consecuencia de estímulos (citoquinas, epinefrina) dando como resultado un aumento del flujo glicolítico.

3. La transferencia de electrones de NADH^+ y Piruvato para formar lactato, es un mecanismo intracelular muy eficiente para reciclar NAD^+ , porque sin la presencia de suficiente NAD^+ como receptor de electrones la glicólisis no puede ocurrir. Ver Figura 1.

Bajo condiciones normales hasta el 50% del lactato liberado por el músculo a la circulación es metabolizado por el hígado y la corteza renal y convertido a glucosa por la vía del ciclo de Cori. La gluconeogénesis como proceso evolutivo metabólico genera glucosa de sustratos no carbohidratos tipo alanina, glutamato, lactato y glicerol y así mantener los niveles de glucosa durante el ayuno.³⁸ Ver Figura 1.



CONCLUSIÓN

A la fecha de esta revisión, queda claro que existe una alteración en el metabolismo del lactato en los pacientes sometidos a CEC. Esta HL puede llevar a acidosis láctica e influenciar de manera directa la morbimortalidad de los pacientes en el posoperatorio de cirugía cardíaca. Aunque, los mecanismos de producción de esta molécula aún no son del todo entendidos, existen avances importantes de los cuales se resalta la teoría de la compartimentalización en el manejo interórganos e intracelular del metabolismo del lactato. De otra parte también queda claro que la HL implica una serie de pasos metabólicos complejos en la respuesta inflamatoria de los pacientes sometidos a CEC. Su presentación temprana generalmente se resuelve en la primeras horas y no necesariamente sea explicada por un manejo inadecuado de las variables hemodinámicas y metabólicas de la CEC. La presentación tardía también es un concepto que ha cambiado y por lo general se resuelve rápidamente sin mayor repercusión para la fisiología del paciente postoperatorio, pero su prolongación en el tiempo es la que debe ser intervenida de manera adecuada, por el médico especialista en cuidados intensivos cardiovasculares. Finalmente, aparece un término en medicina perioperatoria que involucra principalmente al grupo de anestesia y cuidado intensivo y es el de Coherencia Hemodinámica definida como el acoplamiento de la circulación sistémica sus variables fisiológicas y la microcirculación. Con respecto a esta última los nuevos dispositivos para evaluar su alteración aun no demuestran los resultados esperados, más aún en los pacientes sometidos a CEC o con inflamación diferente del origen séptico. Así que, apesar de los avances de los últimos 15 años, el análisis de el metabolismo, interpretación e intervención de la HL en el paciente sometido a CEC nos deja muchos hechos, algunos interrogantes y muchas concepciones erróneas. Se deja un protocolo propuesto para la intervención de la HL en el paciente sometido a CEC. Ver figura 2.

Figura 1. Representación esquemática de los sistemas de transporte del Lactato Inter-órganos (Ciclo de Cori), intercelular, e intracelular. El panel de la derecha representa la teoría de la compartimentalización del metabolismo de los carbohidratos dentro del compartimento glicolítico citosólico y el oxidativo mitocondrial. COX, Citocromo Oxidasa; MCT1, Transportador 1 del Monocarboxilato; mLDH, Lactato Deshidrogenasa Mitocondrial; mLOC, Complejo de la Oxidación del Lactato Mitocondrial. Traducido con autorización de ELSEVIER de: Gomez, H. Mizok B.A. (2017). Hyperlactatemia and Lactic Acidosis. In Ronco et al (Eds), Critical Care Nephrology (pp. 394-404). Philadelphia: Elsevier.

La teoría de compartimentalización del transporte intercelular propuesto por Brooks ha revolucionado la comprensión del metabolismo del lactato.^{39,40} Esta teoría propone basado en las observaciones de el transporte del lactato del citosol a la matrix mitocondrial vía la familia (14 moléculas hasta ahora) de Transportadores de Monocarboxilato ligado a protones (MCT), localizados en la membrana mitocondrial externa y el descubrimiento de la Deshidrogenasa Láctica mitocondrial (mLDH) y del Complejo de Oxidación de Lactato mitocondrial (mLOC). Ver figura 1.

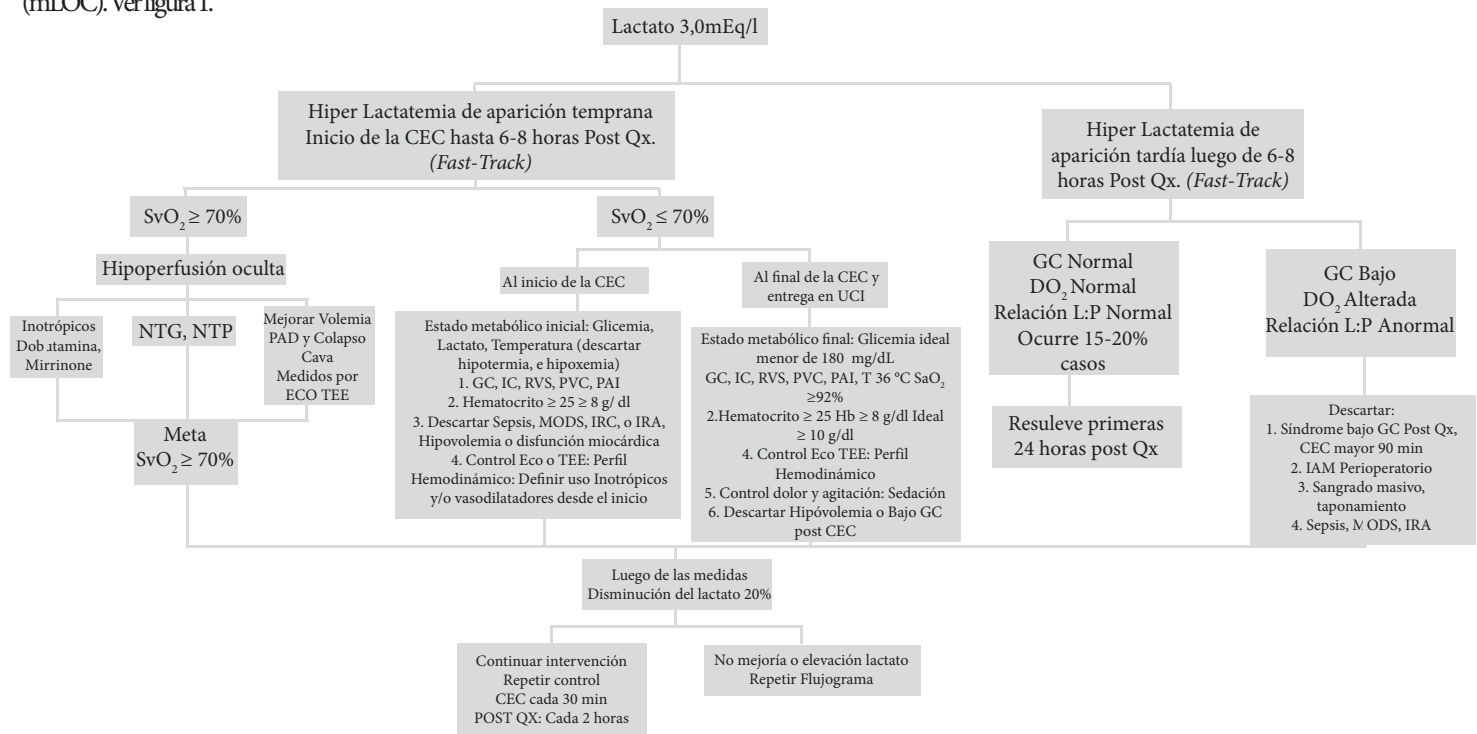


Figura 2. Flujograma propuesto para el manejo del lactato en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. SVO2 (Saturación Venosa de Oxígeno), NTG (Nitroglicerina), NTP (Nitroprusiato), PAD (Presión de Aurícula Derecha), ECO TEE (Ecocardiografía Transesofágica), PVC (Presión Venosa Central), PAI (Presión Arterial Izquierda)

BIBLIOGRAFÍA

1. Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814–1869) in January 1843. *Intensive Care Med.* 2007;33:1967–1971.
2. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637–1642.
3. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, Parrillo JE, Dellinger RP, Trzeciak S. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock.* 2009;32:35–39.
4. O'Connor E, Fraser JF. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40:598–603.
5. De Backer D, Dubois MJ, Schartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, Vincent JL. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg.* 2009 Nov;88(5):1396–403.
6. Volk T, Schmutzler M, Engelhardt L, et al. Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 2001;29:2137–42.
7. Van der Linden PJ, De Hert SG, Belisle S, et al. Critical oxygen delivery during cardiopulmonary bypass in dogs: pulsatile vs. non-pulsatile blood flow. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:10–16.
8. American Society of Extracorporeal Technology [Internet]. Chicago [citado 2018 mayo]. Standards and clinical practice guidelines. [Aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.amsect.org/page/standards-and-guidelines-1117>
9. Gold JP, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1302–11.
10. Ranucci M, Romitti F, Isgro G, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2213–20.
11. Parolari A, et al. Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: oxygen delivery and hemodynamics. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1320–7.
12. The Warm Heart Investigators. Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet.* 1994;343:559–63.
13. Nathan HJ, et al. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: five-year follow-up of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1206–11.
14. Ji B, Undar A. An evaluation of the benefits of pulsatile versus nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass procedures in pediatric and adult cardiac patients. *ASAIO J.* 2006;52:357–611.
15. Mangoush O, et al. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:1058–69.
16. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, Baker RA, Baribeau YR, DeFoe GR, et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(2):283–90.
17. BeeBee Y. Hu, Greg A. Laine et al. Combined Central Venous Oxygen Saturation and Lactate as Markers of Occult Hypoperfusion and Outcome Following Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2012;26(1): 52–57.
18. St André AC, DelRossi A: Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2005;33:2082–93.
19. Astles R, Williams CP, Sedor F: Stability of plasma lactate in vitro in the presence of antiglycolytic agents. *Clin Chem.* 1994;40:1327–30.
20. Ryan, T., Balding, J., McGovern, E. M., Hinchion, J., Livingstone, W., Chughtai, Z., & Smith, O. P. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with polymorphisms in tumor necrosis factor and interleukin 10 genes. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2002;73(6):1905–09.
21. Riha, H., Hubacek, J. A., Poledne, R., Kellovsky, P., Brezina, A., & Pirk, J. IL-10 and TNF-beta gene polymorphisms have no major influence on lactate levels after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2006;30(1):54–58.
22. Duke Anesthesiology. [Internet]. Duke: Duke University School of Medicine; c2018 [citado 2018 mayo]. Perioperative genetics and safety outcomes study (PEGASUS); [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: https://anesthesiology.duke.edu/?page_id=539316
23. Adeva-Andany M, Lopez-Ojen M, Funcasta-Calderon R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion.* 2014;17:76–100.
24. O'Connor E, Fraser JF. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40:598–603.
25. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003;123:1361–6.
26. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; 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.
27. Alam, J. M., Hussain, A., Ali, H. H., Asghar, S. S., & Mahmood, S. R. Study on Significant Correlation of Postoperative Hyperlactatemia with Poor Prognosis in Cardiac Surgery Patients. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences.* 2016;4(3):1223–28.
28. Heringlake M, Bahlmann L, Misfeld M, et al. High myocardial lactate concentration is associated with poor myocardial function prior to cardiopulmonary bypass. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71:775–83.
29. Kapoor P, Mandal B, Chowdhury U, Singh S, Kiran U. Changes in myocardial lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratio during cardiopulmonary bypass for elective adult cardiac surgery: Early indicator of morbidity. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011;27:225–32.
30. Pojar M, Mand'ak J, Cibicek N, et al. Peripheral tissue metabolism during off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: The microdialysis study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:899–905.
31. Minton, J., & Sidebotham, D. A. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *The Journal of Extra-Corporeal Technology.* 2016;49(1),7–15.
32. Totaro R. J., Raper R. F. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25:1693–9.
33. O'Connor E. D., Fraser J. F. Hyperlactatemia in critical illness and cardiac surgery. *Crit Care.* 2010;14:421.
34. Haanschoten, M. C., Kreeftenberg, H. G., Arthur Bouwman, R., van Straten, A. H. M., Buhre, W. F., & Soliman Hamad, M. A. Use of Postoperative Peak Arterial Lactate Level to Predict Outcome After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2017;31(1),45–53.
35. Gomez, H. Mizok B.A. Hyperlactatemia and Lactic Acidosis. In: Ronco et al, editores. *Critical Care Nephrology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 394–404.
36. Van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol(Oxf).* 2010;199(4):499–508.
37. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med.* 1995;98(1):75–84.
38. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Renal substrate metabolism and gluconeogenesis during hypoglycemia in humans. *Diabetes.* 2000;49(7):1186–93.
39. Brooks GA. Mammalian fuel utilization during sustained exercise. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 1998;120(1):89–107.
40. Brooks GA, Dubouchaud H, Brown M, et al. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(3):1129–34.
41. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19(Suppl. 3):S8.