

Lactato: utilidad clínica y recomendaciones para su medición

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

Comité Científico

Comisión Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica¹

Documento N. Fase 3. Versión 3.

Preparado por:

P. Guevara Ramírez, R. Díaz García, A. Galán Ortega, E. Guillén Campuzano, S. Malumbres, J.L. Marín Soria, M. Muñoz Pérez, X. Navarro Segarra, P. Oliver Sáez, E. Oujo, N. del Río Barcenilla, A. Buño Soto.

ÍNDICE

1. Objeto y campo de aplicación
2. Introducción
3. Acidosis láctica
 - 3.1 Tipo A
 - 3.2 Tipo B
 - 3.3 Otras causas de acidosis láctica
4. Utilidad clínica de la medición lactato
 - 4.1 Lactato en sangre o plasma
 - 4.2 Lactato en líquido cefalorraquídeo
 - 4.3 Lactato en otros líquidos biológicos
5. Consideraciones preanalíticas para la medida de la concentración de lactato
6. Métodos para la medida de la concentración de lactato
 - 6.1 Métodos enzimáticos
 - 6.1.1 Métodos amperométricos
 - 6.1.2 Métodos espectrofotométricos
 - 6.2 Métodos de oxidación química
7. Recomendaciones
8. Bibliografía

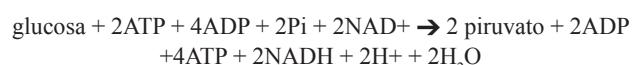
1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El propósito de este documento es realizar una revisión sobre aspectos fisiopatológicos del lactato, su utilidad en el laboratorio clínico y establecer unas recomendaciones para su medición.

2. INTRODUCCIÓN

El lactato es un ácido fuerte y se encuentra casi en su totalidad disociado en forma de lactato e ión hidrógeno.

Mediante la glucólisis el ser humano utiliza la glucosa para producir energía (figura 1). A partir de cada molécula de glucosa se generan dos moléculas de piruvato:



La concentración de lactato está directamente relacionada con la disponibilidad de oxígeno. En condiciones aeróbicas el piruvato se transforma en acetil coenzima A para dirigirse al ciclo de Krebs y oxidarse totalmente a CO_2 y agua. En condiciones anaeróbicas el piruvato se reduce a lactato en una reacción catalizada por la enzima L-lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.27) y de esta forma se regenera el NAD^+ y la glucólisis puede continuar.

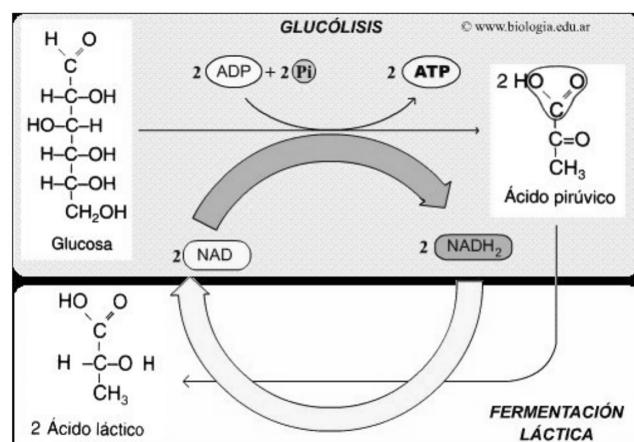


Figura 1. Esquema de la Glucólisis (obtenido de www.biología.edu.ar (Consultado en noviembre de 2009).

¹Composición de la Comisión:

A. Buño Soto (Presidente), R. Díaz García, A. Galán Ortega, P. Guevara Ramírez, E. Guillén Campuzano, S. Malumbres, J.L. Marín Soria, M. Muñoz Pérez, X. Navarro Segarra, P. Oliver Sáez, E. Oujo, N. del Río Barcenilla.

El lactato pasa a la sangre y es transportado hasta el hígado donde puede transformarse de nuevo en piruvato y utilizarse para la síntesis de glucosa (ciclo de Cori, que consiste en la conversión de glucosa a lactato en la periferia y de lactato a glucosa en el hígado) o puede permanecer en la célula hasta que se restablezcan las condiciones aeróbicas, momento en que se transformará en piruvato. El lactato es, cuantitativamente, el sustrato más importante para la síntesis de glucosa. El que se encuentra circulando procede sobre todo del músculo esquelético y, en menor medida, de eritrocitos, médula renal, cerebro y piel.

En reposo, el hígado y en menor medida la corteza renal son los principales responsables del metabolismo del lactato para formar glucosa u oxidarse a CO_2 y agua. Si la concentración es elevada, el corazón y el músculo esquelético también pueden oxidarlo. En condiciones normales, el valor de referencia para el lactato en sangre es inferior a 2 mmol/L (1). Durante el ejercicio, la concentración de lactato puede incrementarse desde un nivel medio de 0,9 mmol/L hasta 12 mmol/L, sin embargo, la concentración de piruvato en esos casos se eleva de forma paralela a la de lactato, por lo que la relación lactato/piruvato permanece dentro de la normalidad (6/1 o 7/1) (2).

La concentración de lactato aumenta cuando la tasa de producción supera la tasa de eliminación. Su acumulación puede provocar una importante disfunción celular y orgánica de todos los sistemas del organismo dando lugar a un cuadro metabólico denominado acidosis láctica.

3. ACIDOSIS LÁCTICA

Si el aporte de oxígeno es inadecuado para satisfacer las necesidades energéticas se produce una acumulación de lactato que conduce a una acidosis láctica con un pH sanguíneo inferior a 7,35 y la concentración de lactato en sangre elevada (2).

Tradicionalmente, la acidosis láctica se ha clasificado en dos categorías: tipo A y tipo B. La tipo A es la resultante de la hipoxia tisular y la tipo B se produce con una perfusión normal de los tejidos y una oxigenación tisular global adecuada (3).

3.1 Acidosis láctica tipo A

La disminución de la disponibilidad de oxígeno por los tejidos debida a un *shock* de cualquier etiología (séptico, cardiogénico, hipovolémico...) o a una parada cardio-respiratoria, son las principales causas de acidosis láctica tipo A. Con menos frecuencia, puede ser secundaria a enfermedades causantes de hipoxia extrema como el fracaso respiratorio (4), la anemia intensa (5) o la intoxicación por monóxido de carbono (6) o cianuro. La mortalidad es elevada en los pacientes con acidosis láctica derivada de shock e hipoxia tisular.

Durante el ejercicio intenso o en caso de convulsiones, puede originarse una acidosis láctica transitoria, clínicamente benigna (7).

3.2 Acidosis láctica tipo B

La acidosis láctica se asocia a trastornos en los que no parece haber hipoxia tisular como leucemia, linfoma (8) y tumores sólidos, donde puede existir una excesiva producción de piruvato y lactato por el tejido neoplásico. También la diabetes mal controlada puede ser causa de acidosis láctica ya que en el déficit de insulina se inhibe la oxidación a piruvato. Otra causa es la insuficiencia hepática grave donde existe una disminución del metabolismo hepático.

Se han asociado varios fármacos con la existencia de acidosis láctica como la fructosa empleada en nutrición parenteral, el ni-

troprusiato sódico, la adrenalina y la noradrenalina, las biguanidas hipoglucemiantes (fenformina y metformina) (9), los salicilatos, la teofilina, la simvastatina, los beta2-agonistas, la isoniazida y el tratamiento con fármacos antirretrovirales (10).

También intoxicaciones por salicilatos, etilenglicol o metanol se han descrito como causa de acidosis láctica. El etanol eleva el lactato sérico al elevar la relación NADH/NAD⁺ favoreciendo la conversión de piruvato en lactato (11) y también puede inhibir la gluconeogénesis, por lo que no es infrecuente encontrar una moderada elevación de la concentración de lactato junto con hipoglucemia en los pacientes que sufren los efectos agudos de una ingesta excesiva de etanol.

Hay defectos congénitos del metabolismo de los carbohidratos que cursan con acidosis láctica. Estos incluyen los defectos de glucosa-6-fosfatasa (EC 3.1.3.9) (12), fructosa-1,6-difosfatasa (EC 3.1.3.11) (13), piruvato carboxilasa (EC 6.4.1.1) (14) y piruvato deshidrogenasa (EC 1.2.2.2), siendo el déficit de esta última enzima el más frecuente (15).

3.3 Otras causas de acidosis láctica

En la sepsis la distinción entre acidosis láctica tipo A y tipo B no es adecuada pues en algunos pacientes con sepsis se elevan las concentraciones de lactato a pesar de tener una adecuada oxigenación tisular (16). Se han propuesto varios mecanismos para explicarlo: la disminución de la eliminación de lactato en el hígado y los riñones (17), el déficit inducido de piruvato deshidrogenasa que dificultaría la utilización del piruvato en el ciclo del ácido cítrico (18) y el incremento en la concentración de piruvato (19). Además la sepsis se asocia con estrés, que propicia la liberación de adrenalina que a su vez promueve la glucólisis y, por consiguiente, la producción de lactato (16).

Hay un tipo muy específico de acidosis láctica que se produce en los pacientes con síndrome del intestino corto tras cirugía de resección para el tratamiento de la obesidad mórbida, de la enfermedad inflamatoria intestinal y de tumores o traumatismos intestinales: la acidosis por D-lactato (20). Las bacterias presentes en el intestino pueden producir D-lactato (en humanos el lactato presente es el isómero L-lactato) y éste es absorbido y pasa a la sangre, donde puede acumularse tras una comida rica en carbohidratos. Esta acidosis no sería detectada por la medición de lactato en el laboratorio, pues las técnicas utilizadas están diseñadas para reaccionar solo ante el L-lactato y no miden el D-lactato. Como consecuencia de esto, esta forma poco frecuente de acidosis láctica está infradiagnosticada.

4. UTILIDAD CLÍNICA DE LA MEDICIÓN DE LACTATO

4.1 Lactato en sangre o plasma

El valor de referencia para el lactato en sangre es inferior a 2 mmol/L (21). Los coeficientes de variación intra (CVi) e interindividuales (CVg) son 27,2 y 16,7% respectivamente (22). Un aumento de su concentración ligero o moderado (inferior a 5 mmol/L) suele cursar sin signos ni síntomas específicos. Según se eleva la misma por encima de ese nivel aumenta el riesgo de aparición de las manifestaciones clínicas de la acidosis láctica: taquicardia, taquipnea y alteración del estado mental, que puede ir desde un leve estado confusional hasta el coma (23). La respiración

puede volverse profunda y rápida (respiración de Kussmaul) como respuesta compensatoria a la acidosis.

Su medición es útil para valorar la oxigenación tisular, ya que es un buen indicador de hipoperfusión tisular. Se debe sospechar una acidosis láctica en todo paciente con acidosis metabólica no bien explicada. Se acepta, en general, que concentraciones de lactato superiores a 5 mmol/L implican un mal pronóstico en pacientes graves (24). Se ha demostrado que un nivel elevado de lactato en el contexto de un traumatismo, una sepsis o en un paciente crítico es un signo de mal pronóstico que indica la necesidad de medidas terapéuticas inmediatas e intensivas. Si estas medidas consiguen reducir el lactato en 24-48 horas, las posibilidades de supervivencia se incrementan notablemente (25).

La SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) y la SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias) en su documento de consenso sobre el manejo diagnóstico-terapéutico de la sepsis grave en los Servicios de Urgencia Hospitalarios incluyen la medida del lactato en la valoración inicial del paciente con sospecha de padecer una sepsis grave. Un lactato en sangre superior a 3 mmol/L es uno de los criterios para la identificación de esta patología. La persistencia de un lactato sérico elevado (>3 mmol/L) tras la estabilización hemodinámica (tensión arterial sistólica >90 mmHg o tensión arterial media >65 mmHg) sugiere una mala perfusión tisular que debería conducir a una intensificación de las medidas terapéuticas (26).

Otra de las aplicaciones de la medida del lactato es la detección de alteraciones del metabolismo mitocondrial energético. El diagnóstico de acidosis láctica en situación basal a veces es difícil, debido a que es una magnitud que debe medirse en el momento metabólico adecuado, por lo que su interpretación junto con otras magnitudes como el piruvato o amonio tras pruebas funcionales como la sobrecarga de glucosa intravenosa, de glucagón o de galactosa, la prueba de ejercicio o la prueba de ayuno pueden ser de gran utilidad para el correcto diagnóstico del paciente (27).

4.2 Lactato en el líquido cefalorraquídeo (LCR)

La concentración de lactato en el LCR (intervalo de referencia 1.13-3.23 mmol/L) (28) es independiente de la de lactato en sangre porque no atraviesa la barrera hematoencefálica. El lactato presente en el LCR es el producto final de la glucólisis anaerobia tanto de los leucocitos como de las bacterias, siendo el metabolismo bacteriano, en caso de infección, la principal fuente de lactato en el LCR (29).

Cualquier alteración asociada con una oxigenación escasa del cerebro o aumento de la presión intracranal puede incrementar la concentración de lactato en el LCR (12). En el “status epilepticus” se produce un incremento significativo de la concentración de lactato en LCR y la magnitud de la elevación podría servir como indicador de morbilidad y mortalidad (30). En neonatos, la medida de la concentración de lactato en LCR que han sufrido asfixia justo después de que ésta se produzca, parece ser una forma objetiva de evaluar la gravedad de la hipoxia cerebral (31).

Las concentraciones más altas de lactato en el LCR se han descrito en pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana causadas por patógenos habituales (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, etc...) y también en meningitis fúngicas, tuberculosa y en la enfermedad de Lyme (32). La medición de lactato presenta mayor sensibilidad y especificidad que la de glucosa para el diagnóstico de meningitis bacteriana en el postoperatorio neuroquirúrgico, debiéndose comenzar con

un tratamiento antimicrobiano empírico cuando la concentración de lactato es ≥ 4 mmol/L (33) teniendo en cuenta que por encima de 9 mmol/L conllevaría un mal pronóstico. La especificidad del lactato para el diagnóstico de meningitis bacteriana es superior a la del recuento y fórmula leucocitarios y muy superior a la de la concentración de proteínas. En las meningitis virales la elevación del lactato en el LCR suele ser mucho más discreta. Por ello, hay autores que recomiendan la inclusión del lactato en el perfil bioquímico de rutina del LCR así como examinar con mayor atención la tinción de Gram de los pacientes que presenten concentraciones elevadas de lactato en el LCR (32).

También es posible encontrar concentraciones elevadas de lactato en el LCR en pacientes con alteraciones metabólicas congénitas como las miopatías mitocondriales.

4.3 Lactato en otros líquidos biológicos

Algunos autores han encontrado que en el líquido sinovial una concentración de lactato superior a 2 mmol/L es un dato indicativo de infección, estando los niveles superiores a 15-20 mmol/L más frecuentemente asociados con artritis séptica. El incremento de lactato y la disminución del pH parecen asociarse al metabolismo anaerobio en el tejido sinovial (12). La medición en líquido pleural puede ayudar a diferenciar entre empiemas y derrames pleurales de otro origen. Puede ser de especial interés en pacientes que han empezado el tratamiento con antibióticos antes de la toma de la muestra y puede también ser útil para el seguimiento del tratamiento (34). En el líquido ascítico se ha utilizado su medición para diferenciar la peritonitis bacteriana espontánea ($>4,4$ mmol/L) de la ascitis sin complicaciones (35).

No obstante, aún no se ha establecido claramente la utilidad clínica de su medición en estas muestras (12).

5. CONSIDERACIONES PREANALÍTICAS PARA LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE LACTATO

Aunque algunos autores recomiendan la sangre arterial para la medida del lactato, la sangre venosa es una alternativa adecuada porque las diferencias en los resultados no son clínicamente significativas (36) si la muestra se extrae en condiciones adecuadas.

Para la obtención de la muestra se recomienda que el paciente esté en ayunas y en reposo absoluto, debiendo evitar el ejercicio previo, así como situaciones que puedan producir también falsos aumentos como el uso de torniquete, movimientos de bombeo con la mano, llanto intenso y agitación (1, 12, 21).

Las muestras más utilizadas son sangre y plasma, aunque es posible medirlo en otros líquidos biológicos.

A) Sangre: las muestras de sangre con heparina (40 UI/mL) son adecuadas para la medida del lactato (37). En estas muestras el análisis debe realizarse inmediatamente tras la extracción. Si va a demorarse su procesamiento deben conservarse en frío para evitar la glucólisis. La conservación de la sangre heparinizada a 4-8°C retraza la glucólisis y la producción de lactato de forma que las muestras pueden ser analizadas dentro de los 40 minutos posteriores a su extracción. A temperatura ambiente (21-22 °C) las muestras deben analizarse antes de transcurridos 20 minutos tras la toma de la muestra para evitar falsas elevaciones de lactato con repercusión

clínica (37). Estas muestras son especialmente adecuadas para su procesamiento en los gasómetros que llevan incorporados sensores de lactato.

B) Plasma: la muestra de plasma heparinizado debe conservarse en frío. Muestras de plasma con EDTA, fluoruro-EDTA o fluoruro-oxalato también son adecuadas para la medida del lactato mediante métodos enzimáticos espectrofotométricos. Debe separarse el plasma de las células en menos de 15 minutos y se recomienda analizar la muestra lo antes posible (1, 12, 38). La muestra de plasma separada de las células puede conservarse refrigerada un máximo de 24 horas o congelada durante un mes a -70 °C (39). Cuando la medición de lactato se realiza en un analizador de gases con un electrodo ión-selectivo para el lactato, no debe emplearse la muestra recogida con fluoruro sódico, pues el electrodo podría resultar dañado.

C) Suero: para obtener muestras de suero para la medición espectrofotométrica de lactato pueden utilizarse tubos que contengan yodoacetato de sodio. Estas muestras son estables durante dos horas a temperatura ambiente (21). No obstante, aunque puede ser una muestra válida, no se utiliza normalmente en la práctica diaria con los métodos habituales.

D) LCR: para la medición de lactato en LCR se utiliza la misma muestra que para el resto de determinaciones bioquímicas y debe ser remitida al laboratorio para su procesamiento inmediato.

6. MÉTODOS PARA LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE LACTATO

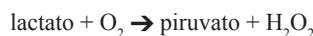
Los métodos de medida más utilizados en la actualidad son enzimáticos.

6.1 Métodos enzimáticos

6.1.1 Métodos amperométricos

Se basan en un electrodo sensible al lactato con un cátodo de plata y un ánodo de platino. El electrodo está protegido por una funda con una solución electrolítica y tiene una membrana de capa múltiple en su extremo.

La membrana se compone de tres capas: capa exterior (permeable al lactato), capa media (enzimática) y capa interior (permeable al H_2O_2). Las moléculas de lactato atraviesan la capa exterior de la membrana. La enzima lactato oxidasa (EC 1.13.12.4), inmovilizada entre las capas interna y externa de la membrana cataliza la siguiente reacción:



El H_2O_2 producido por la reacción enzimática atraviesa la capa interior de la membrana y llega al ánodo de platino.



Cuando se aplica un potencial al electrodo, se produce una intensidad de corriente eléctrica directamente proporcional a la concentración de lactato.

Estos métodos permiten la medida de lactato en sangre y suelen estar incorporados a gasómetros que miden de forma simultánea el pH y los gases sanguíneos. Así la concentración de lactato puede

interpretarse de manera conjunta con parámetros que permiten evaluar el equilibrio ácido-base y el estado de oxigenación del paciente. También se puede utilizar esta metodología para medir el lactato en otras muestras biológicas como plasma, líquido cefalorraquídeo y otros líquidos biológicos. Otra ventaja de estos dispositivos es la rapidez con la que es posible obtener resultados (minutos).

Los métodos basados en la enzima lactato oxidasa pueden dar resultados falsamente elevados de lactato en los pacientes intoxicados con etilenglicol, pues el ácido glicólico y el ácido glicoxílico derivados de su metabolismo, reaccionan de forma cruzada con la enzima lactato oxidasa (40).

6.1.2 Métodos espectrofotométricos

La enzima lactato deshidrogenasa cataliza la oxidación del lactato a piruvato con la reducción simultánea del NAD^+ a $NADH$. Un mol de NAD^+ se transforma en un mol de $NADH$ por cada mol de lactato presente en la muestra. La absorbancia del $NADH$ es directamente proporcional a la concentración de lactato.



Estos métodos se utilizan principalmente para la medida de la concentración de lactato en plasma y en líquido cefalorraquídeo. Con estos métodos, las muestras de plasma hemolizadas pueden no ser adecuadas por presentar interferencias.

Existen también algunos métodos espectrofotométricos que utilizan la enzima lactato oxidasa que no presentan interferencias significativas por la hemólisis.

6.2 Métodos de oxidación química

Utilizan permanganato o dióxido de manganeso para degradar el lactato a acetaldehído, CO o CO_2 . El acetaldehído puede medirse espectrofotométricamente o por cromatografía de gases (21).

Estos métodos son laboriosos y lentos y además es necesario controlar cuidadosamente las condiciones de reacción para evitar inexactitudes. Por estos motivos, son poco utilizados actualmente en el laboratorio clínico, y están en desuso.

7. RECOMENDACIONES

1. La medición de lactato en sangre es importante para la valoración de diversas situaciones clínicas, especialmente en el paciente crítico, por lo que su medición debe estar disponible en el laboratorio de urgencias.

2. Su medición en LCR es útil en el manejo de pacientes con sospecha de patología infecciosa, enfermedades metabólicas y situaciones de hipoxia cerebral.

3. La extracción de sangre debe efectuarse con el paciente en ayunas y en reposo sin haber realizado ejercicio previo, evitando el uso del torniquete. El llanto intenso, la agitación y los movimientos de bombeo de la mano pueden producir aumentos en la concentración de lactato.

4. La medición puede realizarse en sangre, plasma o LCR siguiendo las recomendaciones preanalíticas especificadas para cada caso.

5. Los métodos más utilizados son los enzimáticos que permiten ofrecer un tiempo de respuesta en minutos.

6. Las concentraciones de lactato en sangre superiores a 5 mmol/L son indicativas de mal pronóstico.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Caraway WT, Watts NB. Carbohydrates. In: Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3 ed. Saunders;1987. p. 442-3.
- Mizcock B. Controversies in lactic acidosis: implications in critically ill patients. *JAMA* 1987;258:497-501.
- Higgins C. Lactate and lactic acidosis. Oct 2007. [Consultado mayo 2009]. Disponible en: URL: <http://acute caretesting.org/>.
- Aberman A, Hew E. Lactic acidosis presenting as acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:961-3.
- Essex DW, Jun DK, Bradley TP. Lactic acidosis secondary to severe anemia in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1998;55:110-1.
- Foster M, Goodwin SR, Williams C, Loeffler J. Recurrent acute life-threatening events and lactic acidosis caused by chronic carbon monoxide poisoning in an infant. *Pediatrics* 1999;104:e34-5.
- Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures: a model for the study of an anion gap acidosis not associated with hyperkalemia. *New Eng J Med* 1977;297:796-9.
- Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine* 2007;86:225-32.
- Stacpoole PW. Metformin and lactic acidosis - guilt by association? *Diabetes Care* 1998;21:1587-8.
- John M, Moore CB, James IR, Nolan D, Upton RP, McKinnon EJ, Mallal SA. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:717-23.
- Fall P, Szerlip H. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005;20:255-71.
- Howanitz PJ, Howanitz JH. Hidratos de carbono. En: Todd, Sanford, Davidson. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. 8 ed. Salvat 1988. p. 222-5.
- Rallison ML, Meikle AW, Zigrand WD. Hypoglycemia and lactic acidosis associated with fructose-1,6-diphosphatase deficiency. *J Pediatrics* 1979;94:933-6.
- Farrell DF, Clark AF, Scott CR, Wennberg RP. Absence of pyruvate decarboxylase in man: A cause of congenital lactic acidosis. *Science* 1975;187:1082-4.
- Blanco-Barca O, Gomez-Lado C, Rodrigo-Saez E, Curros-Novos C, Briones-Godino P, Eiris-Punal J, Castro-Gago M. Pyruvate dehydrogenase deficit associated to the C515T mutation in exon 6 of the E1alpha gene. *Rev Neurol* 2006;43:341-5.
- James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;354:505-8.
- Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou J, Carles M, Grimaud D. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than over production. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1021-6.
- Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986;250(6 Pt 1):E634-40.
- Gore D, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg*. 1996;224:97-102.
- Peterson CD. Lactic acidosis. *Nutr Clin Pract* 2005;20:634-45.
- Gau N. Ácido láctico. Hidratos de carbono y metabolitos. In: Kaplan L A, Pesce A J. Química Clínica. Editorial Médica Panamericana;1986. p 1226-1230.
- Panteghini M, Pagani F. Biological Variation of lactate and Piruvate in blood. *Clin Chem* 1993;39:908
- Mordes J P, Rossini AA. Lactic acidosis. In: Irwin R, Cera FB, Rippe JM. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 4 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1999.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005 May;45:524-8.
- Trzeciak S. Lac-time? *Crit Care Med* 2004;32:1785-6.
- León Gil C, García-Castrillo Riesgo I, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, Chanovas Borras M, Ferrer Roca R, Julián Jiménez A, Loza Vazquez A, Sánchez García M. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC) Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencia Hospitalarios. *Emergencias* 2007;19:260-72.
- Pallarés Querol E, Migueláñez Diaz M, Rubí Cervino J, Ripoll Sevillano E, Martínez Pardo M. Acidosis láctica en pediatría. *Quim Clin* 2002;21:280-4.
- Ringsrud KM and Linné. Urinalysis and body fluids. A color text and atlas. Mosby; 1995. p. 181-191.
- Watson MA and Scott MG. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1995;41:343-60.
- Calabrese VP, Gruemer HD, James K, Hranowsky N, DeLorenzo RJ. Cerebrospinal fluid lactate levels and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia* 1991;32:818-21.
- Mathew OP, Bland H, Boxerman SB, James E. CSF levels in high risk neonates with and without asphyxia. *Pediatrics* 1980;66:224-7.
- Fernandez FJ, Coperías JL, Cava F, Casas ML, Valverde JF, Delgado-Iribarren A, Ocaña S, Buhigas I, Valor S. Determinación de la concentración de lactato en líquido cefalorraquídeo: valor diagnóstico y pronóstico en meningitis bacteriana. *Quim Clin* 2005;24:448-53.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:1267-84.
- Riley TV. Lactic acid levels in pleural fluid from patients with bacterial pleuritis. *Journal of Clinical Microbiology* 1985;280-1.
- Gregory P. Smith; Carl R. Kjeldsberg. Líquido cefalorraquídeo, sinovial y líquidos serosos del organismo. En: John Bernard Henry. El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico. Ed Marban 2005. p. 403-22
- Lavery RF, Livingston DH, Tortella BJ, Sambol JT, Slomovitz BM, Siegel JH. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *J Am Coll Surg*. 2000;190:656-64.
- Wandrup JH. Optimal In Vitro Storage for Lactate Measurements. Jun 1998. [Consultado agosto 2009]. Disponible en URL: <http://acute caretesting.org/>.
- Astles R, Williams CP, Sedor F. Stability of plasma lactate in vitro in the presence of antiglycolytic agents. *Clin Chem* 1994;40:1327-30.
- Dubé MP, Kitch DW, Parker RA, Alston-Smith BL, Mulligan K. The effect of long term storage on measured plasma lactate concentrations and prospectiva lactate results for a multicentric trial of antiretroviral therapy. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:947-52.
- Pernet P, Bénéteau-Burnat B, Vaubourdolle M, Maury E, Offenstadt G. False elevation of blood lactate reveals ethylene glycol poisoning. *Am J Emerg Med*. 2009;27:132.