



Niveles de Lactato Sérico y Mortalidad en Pacientes Críticos

Tesis de Graduación Previa a la Obtención del Título de Médico

Autores

Xavier Fernando Merchán del Hierro

Ana Belén Salamea Sánchez

Director

Dr. Marcelo Ochoa Parra

Asesor

Dr. Fray Martínez Reyes

Cuenca, Ecuador

[Octubre, 2013]

*A mis padres Rómulo y Ana Lucía,
y a mi hermana Jessica.*

Belén

*A mis padres Marcelo y Magdalena,
y a mi hermano Pablo*

Xavier

Niveles de Lactato Sérico y Mortalidad en Pacientes Críticos

Merchán, Xavier¹, Salamea, Belén¹, Ochoa, Marcelo², Martínez, Fray¹.

1. Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay.
2. Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital José Carrasco Arteaga

E-mail

M, X: ua043348@uazuay.edu.ec

S, B: ua043387@uazuay.edu.ec

Dirección de correspondencia:

Avenida Primero de Mayo 5-53 y Fernando de Aragón,
Puentes del Yanuncay, Parroquia Sucre,
Cuenca, Ecuador.

Teléfono: [593] 995 926 578

Resumen

Introducción: De acuerdo a varios estudios, los niveles de lactato se asocian con la mortalidad de los pacientes críticos, no obstante, esta relación es aún incierta. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la concentración de lactato al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad, así como, establecer la relación con el tiempo de estancia hospitalaria y el grado de disfunción orgánica.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó 60 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos, en quienes se registró la concentración de lactato al ingreso, la mortalidad, el tiempo de estancia hospitalaria y el grado de disfunción orgánica. El seguimiento se realizó durante 28 días. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: “lactato normal” ($<2\text{mmol/L}$) y “lactato elevado” ($\geq 2\text{mmol/L}$). Para el análisis estadístico se utilizó la regresión de COX.

Resultados: La mortalidad general fue de 31.7%. La hiperlactatemia estuvo asociada con una mayor mortalidad, HR 1.94 (IC 95%: 0.73-5.14). El valor predictivo positivo del lactato fue de 39.39% y el valor predictivo negativo, de 77.78%. No hubo diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria entre los dos grupos. El lactato elevado se relacionó con un mayor grado de disfunción orgánica.

Conclusión: Existió una asociación entre el lactato de ingreso y la mortalidad en los pacientes críticos, aunque ésta no fue estadísticamente significativa. Se encontró que la hiperlactatemia no estuvo relacionada con el tiempo de estancia hospitalaria, pero sí, con un mayor grado de disfunción orgánica.

Palabras Clave: lactato, unidad de cuidados intensivos, mortalidad, estancia hospitalaria

ABSTRACT

MORBIDITY AND MORTALITY POST THERAPEUTIC ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY AT HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a therapeutic procedure for extensive pathologies that arise in the pancreaticobiliary tree. The aim of our study is to evaluate the results obtained from this procedure, determining this way, the morbidity and mortality.

Materials and methods: During the Retrospective Descriptive Transversal study, 220 medical records were reviewed, in which, procedures done by a single specialist (n = 1) were performed during the period February 2009-September 2011 at HJCA. The sample was divided into 2 groups: under 65 and over 65 years.

Results: We analyzed 220 procedures from February 2009 to September 2011 at Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA), observing complications in 8.1%, direct mortality of 0.45% and indirect mortality of 0.91%. Statistically there isn't an association of complications with regard to sex, age and complexity.

Conclusions: Values of morbidity and mortality in figures comparable to international values.

.Keywords: ERCP, Complications, Mortality, Morbidity




Translated by,
Lic. Lourdes Crespo

Introducción

La estimación objetiva del riesgo de muerte es importante en las unidades de cuidados intensivos (UCI), en donde, los altos costos y la gran carga emocional requieren estrategias de manejo precisas. El conocimiento del estado del paciente al momento del ingreso a la UCI provee de una base para tomar decisiones terapéuticas, lo que determina su desenlace final.

La identificación de los pacientes con alto riesgo de mortalidad es una labor difícil; actualmente las escalas internacionales utilizadas para este propósito son APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) y SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*); sin embargo, su cálculo requiere el transcurso de 24 horas a partir del ingreso del paciente a la UCI. Es necesario, por lo tanto, disponer de un marcador que permita establecer tempranamente el pronóstico del paciente.⁽¹⁾

Desde su descripción en 1843, en una paciente con shock séptico fulminante⁽²⁾, el lactato sérico se ha convertido en una de las herramientas de laboratorio más utilizadas para el monitoreo en la unidad de terapia intensiva,⁽³⁾ y actualmente se perfila como un útil marcador pronóstico en pacientes críticos, pues permite la evaluación de la perfusión tisular y la severidad de la enfermedad.⁽⁴⁾

La base fisiológica de la producción del lactato, se debe a la necesidad de las células del organismo por obtener adenosin trifosfato (ATP), el cual se produce a partir de la glucólisis,⁽⁵⁾ por medio de una secuencia de reacciones enzimáticas. Durante este proceso, a partir de un mol de glucosa, se generan dos moles de ATP, dos moles de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y dos moles de piruvato. Posteriormente, el NADH debe transformarse en nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). En condiciones aeróbicas, las mitocondrias oxidan el NADH en NAD al convertir el piruvato en CO₂ y agua; por el contrario, en un ambiente anaeróbico es necesaria la reducción de piruvato a lactato, por acción de la enzima lactato deshidrogenasa, para regenerar el NAD.⁽⁵⁻⁶⁾

El lactato producido en ciertas células, como consecuencia de la respiración anaerobia, se excreta a la sangre, donde resulta fácilmente medible. En condiciones fisiológicas contribuye a mantener la acidez de los fluidos biológicos. Posteriormente es recuperado por el hígado para ser utilizado como sustrato de la gluconeogénesis.⁽⁶⁾

La determinación de lactato es un proceso que se realiza fácil y rápidamente mediante un analizador de gases sanguíneos.⁽⁷⁻⁸⁾ Los valores en personas no sometidas a estrés oscilan entre 0.5 a 1.5 mmol/L.⁽⁷⁾ En pacientes hospitalizados, una concentración de lactato mayor o igual a 2 mmol/L se considera elevada o hiperlactatemia, mientras que una concentración menor a 2 mmol/L se define como normal o baja.⁽⁸⁾

Aunque la hiperlactatemia se debe principalmente a la perfusión orgánica alterada,⁽⁹⁾ es posible que éste no sea el único mecanismo involucrado. La disfunción mitocondrial o la inhibición de la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa, que se produce en condiciones sépticas, pueden elevar los niveles de lactato. De la misma manera, el incremento de lactato durante la alcalosis se corresponde con un mecanismo de transportador ligado a H⁺, que se relaciona con el paso del lactato a través de la membrana celular. Algunas drogas también se han relacionado con la hiperlactatemia, tales como: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, epinefrina, metformina, metanol y etilenglicol.⁽²⁾ El metabolismo del lactato depende de la integridad de la función renal y hepática, por lo que las concentraciones elevadas de lactato podrían deberse, al menos en parte, a una alteración en su depuración, inhibición en el metabolismo del piruvato o aumento en su producción.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ En consecuencia, el lactato elevado no se considera un marcador infalible de hipoxia tisular.⁽³⁾

La hiperlactatemia es común en pacientes críticos, las diversas situaciones asociadas a su aparición incluyen: falla hepática aguda, shock, estados asociados a bajo gasto cardíaco, sepsis, diabetes mellitus descompensada, convulsiones, envenenamiento, entre otros.^(4, 11)

El valor pronóstico del lactato elevado, en relación con la mortalidad, ha sido claramente definido en varios estudios^(4, 7-10), su utilidad parece ser independiente de la condición de base, disfunción orgánica o la presencia de shock⁽¹²⁾. Sin embargo, su uso para el monitoreo de pacientes críticos es aún controversial⁽²⁾ y, aunque algunos investigadores han encontrado que la medición de lactato predice el riesgo de mortalidad, éste no es un hallazgo universal⁽⁷⁾, por lo que su utilidad clínica permanece incierta.

Pal y col.,⁽¹³⁾ encontraron que la concentración sérica de lactato elevada no predice la mortalidad en pacientes con trauma, de igual forma Jansen y col.,⁽⁹⁾ no encontraron diferencia significativa en la mortalidad entre pacientes sépticos con hiperlactatemia en comparación con quienes tienen valores normales de lactato, aunque sí, encontraron relación entre la concentración de lactato elevado y la mortalidad en pacientes con enfermedades asociadas a un transporte bajo de oxígeno.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la concentración sérica de lactato al ingreso a la UCI y la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes críticos, así como establecer la relación del lactato con el tiempo de estancia intrahospitalaria y el grado de disfunción orgánica.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, que incluyó 60 pacientes de 16 o más años de edad, ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, entre el 13 de febrero y el 6 de julio del 2012. Se excluyó a los pacientes ingresados para monitoreo postquirúrgico de alto riesgo, pacientes reingresados a la UCI posterior al alta de la misma y pacientes cuya estancia en la UCI fuera menor al tiempo requerido para calcular el índice APACHE II.

En cada paciente se determinó la concentración de lactato sérico en las 6 primeras horas desde el ingreso a la UCI. Las muestras fueron obtenidas de sangre arterial recolectada en jeringuillas heparinizadas de 1cc o 3cc, con una aguja de calibre 18 o 20. Para este proceso se utilizó una ampolla de heparina sódica de 25.000 UI en 5mL. Las muestras se analizaron en el equipo ROCHE COBAS B 221® del laboratorio general del Hospital. Una vez procesadas las muestras, el resultado se registró en el formulario correspondiente.

Los sistemas de puntuación: APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*)⁽¹⁴⁾ para valoración de gravedad del paciente, SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)⁽¹⁵⁾ y MODS (*Multiple Organ Dysfunction Score*)⁽¹⁶⁾ para valoración del grado de disfunción orgánica, fueron calculados en cada paciente durante las primeras 24 horas desde su ingreso. Los dos últimos también se calcularon diariamente durante el tiempo de estancia en la UCI. En todos los sujetos del estudio se registró el diagnóstico de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

El seguimiento de cada paciente se realizó desde su ingreso a la unidad de cuidados intensivos hasta que uno de los siguientes sucesos ocurriese: 1) se cumplan 28 días de estancia en la UCI o estancia intrahospitalaria, 2) el paciente sea dado de alta del hospital, o 3) el paciente fallezca.

El tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva fue registrado en días, contabilizados desde las 08h00 del día del ingreso hasta las 07h59 del último día de seguimiento.

Para la recolección de datos se utilizó dos formularios, los cuales fueron aplicados a todos los pacientes incluidos en el estudio. Formulario #1/ Formulario de Ingreso: Se completó una sola vez al ingreso del paciente a la UCI, en él se recolectaron los siguientes datos: nombre del paciente, edad, sexo, número de cédula, fecha y hora de ingreso a la UCI, diagnóstico de ingreso a la UCI, concentración sérica de lactato al ingreso, APACHE II, SOFA y MODS. Formulario #2/ Formulario de Seguimiento: Se aplicó diariamente a los pacientes del estudio. Constó de los siguientes datos:

nombre del paciente, edad, sexo, número de cédula, fecha y hora de ingreso a la UCI, diagnóstico de ingreso a la UCI, fecha y hora de seguimiento, valores de los sistemas de puntuación SOFA y MODS. En este formulario también se registró la causa por la cual se finalizó el seguimiento.

Los datos recolectados fueron ingresados en el software estadístico SPSS versión 15.0 para su tabulación y presentación.

El lactato fue categorizado en 2 grupos: “lactato normal” (LN), concentraciones menores a 2mmol/L; y “lactato elevado” (LE), concentraciones iguales o mayores a 2mmol/L.⁽⁸⁾ El diagnóstico de ingreso se clasificó, de acuerdo a la división propuesta por *Jansen y col.*,⁽⁹⁾ en tres categorías: 1. Sepsis, 2. Enfermedades asociadas con transporte bajo de oxígeno (TBO) y, 3. Otros. En el grupo sepsis se incluyeron los siguientes diagnósticos: shock séptico, sepsis, infecciones respiratorias, encefalitis, colangitis, entre otros. En el grupo TBO se incluyeron: trauma con o sin compromiso encefálico, shock cardiogénico, arritmias, infarto agudo de miocardio, tromboembolia pulmonar, paro cardíaco, shock hipovolémico, entre otros. En el grupo “otros” se incluyeron todas las patologías en las que no se pudo determinar si pertenecían al grupo sepsis o TBO.

Los datos fueron resumidos y presentados en tablas. El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante porcentajes para las variables cualitativas y a través de promedios aritméticos y desviación estándar para las variables cuantitativas. La asociación entre las variables cualitativas nominales se determinó con *chi* cuadrado (X^2), para las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student. En el caso de lactato sérico y mortalidad intrahospitalaria, el grado de asociación fue calculado mediante Regresión de COX para ajustarlo con las potenciales variables de confusión. El resultado se representó mediante Hazard Ratio (HR). En este análisis se utilizó un nivel de confianza del 95% o un error α del 5%. Para determinar el valor pronóstico del lactato sérico de ingreso, se calcularon la especificidad, la sensibilidad y los valores predictivos.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Bioética del Hospital “José Carrasco Arteaga”. No se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes incluidos o de sus familiares, dado que la medición de lactato es parte del manejo estándar en la UCI y no representa riesgo adicional para el paciente.

Resultados

Durante el periodo de estudio, del 13 de febrero al 6 de julio del 2012, se incluyeron 60 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital José Carrasco Arteaga, de los cuales 27 (45%) presentaron lactato sérico menor a 2mmol/L; y, 33 (55%) presentaron lactato igual o mayor a 2mmol/L. La edad media de la población en estudio fue de $54,9 \pm 22$ años. La edad mínima fue 16 años y la máxima, 91. El estudio incluyó 41 hombres (68.3%) y 19 mujeres (31.7%)

Según el diagnóstico de ingreso, 16 pacientes (26.7%) pertenecieron al grupo sepsis, 31 pacientes (51.7%) al grupo TBO y 13 pacientes (21,7%) al grupo otros. La diferencia entre las medias del SOFA al ingreso en los grupos LN y LE fue estadísticamente significativa. Las características generales de los pacientes al ingresar a la UCI, se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población estudiada

Variables	Total	Grupo LN n(%)	Grupo LE n(%)
Pacientes	60 (100)	33 (55)	27 (45)
Edad*	54,85 ± 22	53 ± 25	55 ± 19
Sexo*			
Varones	41(68.3)	17 (62.9)	24 (72,7)
Mujeres	19 (31.7)	10 (37.1)	9 (27.3)
APACHE II*	18.63 ± 7.94	16,5 ± 6,97	20,36 ± 8,36
SOFA de ingreso**	6.05 ± 3,10	5 ± 2,01	6,91 ± 3,56
MODS de ingreso*	5,88 ± 2,84	5,22 ± 1,98	6,42 ± 3,32
Estancia en la UCI*	4,23 ± 4,06	3,93 ± 4,17	4,48 ± 4,02
Estancia hospitalaria*	12 ± 9.16	13,15 ± 9,14	11,06 ± 9,21
Diagnóstico*			
Sepsis	16 (26.7)	5 (18.5)	11 (33.3)
TBO	31 (51.7)	16 (59.3)	15 (45.5)
Otros	13 (21.7)	6 (22.2)	7 (21.2)

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation. LE: Lactato elevado. LN: Lactato normal. MODS: Multiple organ dysfunction score. SOFA: Sepsis-related organ failure assessment. TBO: Transporte bajo de oxígeno. UCI: Unidad de cuidados Intensivos. * $p > 0.05$, ** $p = 0.01$

La mortalidad a los 28 días de seguimiento fue de 31.7% (19 pacientes). Entre quienes presentaron lactato elevado fallecieron 13 pacientes (39.4%), mientras que en el grupo de lactato normal fallecieron 6 pacientes (22.2%). La concentración elevada de lactato sérico estuvo asociada con una mayor mortalidad a los 28 días, HR 1.94 (IC 95%: 0,73-5.14). Este valor incrementó, HR 2.10 (IC 95%: 0.84-6.40), cuando se ajustó el nivel de lactato a las variables de sexo, edad y diagnóstico de ingreso. La sensibilidad para muerte a los 28 días de seguimiento en pacientes con lactato igual o mayor a 2mmol/L fue de 68,42%, con una especificidad de 51,22%, valor predictivo positivo de 39.39% y valor predictivo negativo de 77.78%.

El tiempo de estancia hospitalaria fue de 11.06 ± 9.21 días para el grupo LE, mientras que, para el grupo de LN fue de 13.15 ± 9.14 días ($p=0.38$). El tiempo de hospitalización fue de 5.42 ± 5.82 días en los pacientes fallecidos y de 15.05 ± 8.86 días en los sobrevivientes. No hubo diferencia significativa en el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes que sobrevivieron en el grupo LE en relación con el grupo LN.

En el grupo de lactato elevado, el SOFA máximo calculado durante la estancia en la UCI fue de 7.97 ± 3.59 , mientras que en el grupo de lactato normal fue de 5.70 ± 1.85 ($p= 0.004$). De igual manera, en el grupo LE el MODS máximo calculado durante la hospitalización en la UCI fue de 7.55 ± 4.10 , y en el grupo LN fue de 5.63 ± 1.62 ($p=0.02$).

En el grupo LN no se encontraron diferencias significativas al comparar las medias del SOFA de ingreso entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. Por el contrario, en el grupo LE existió una diferencia significativa entre las medias de SOFA de ingreso entre los sobrevivientes y los fallecidos.

Discusión

Los resultados de este estudio demostraron que una concentración elevada de lactato sérico al ingreso a la unidad de cuidados intensivos estuvo relacionada con un aumento del riesgo de muerte en un período de 28 días. El nivel de lactato sérico tuvo un valor predictivo positivo bajo para determinar la mortalidad, por el contrario, el valor predictivo negativo obtenido resultó útil para predecir la probabilidad de sobrevivir en pacientes con lactato normal. Los niveles de lactato igual o mayores a 2mmol/L estuvieron relacionados, no solo con la mortalidad, sino también, con un mayor grado de disfunción orgánica. La hiperlactatemia no estuvo asociada con el tiempo de estancia hospitalaria, ni con el tiempo de estancia en la UCI.

En una revisión sistemática, Kruse y col.,⁽¹⁷⁾ señalaron que los niveles de lactato sérico ≥ 2 mmol/L constituyen un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes adultos ingresados a la UCI. De igual manera, según Mikkelsen y col.,⁽¹⁰⁾ la hiperlactatemia está estrechamente relacionada con la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos, independientemente del diagnóstico de ingreso.

En cuanto al valor pronóstico del lactato, los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron similares a los obtenidos por otros autores.⁽⁷⁾ Smith y col., reportaron que con valores de lactato sérico mayores a 1.5mmol/L el VPP es de 61.4% y el VPN es de 82.4%.

Los pacientes con lactato elevado tuvieron puntajes mayores de SOFA al ingreso, y SOFA y MODS máximos. Soliman y col.,⁽⁴⁾ reportaron que en un grupo heterogéneo de pacientes la hiperlactatemia está relacionada con valores elevados de SOFA, así también, según Manikis y col.,⁽¹⁸⁾ los pacientes ingresados por trauma tienen niveles elevados de lactato relacionados con un mayor grado de disfunción orgánica.

Gunnerson y col.,⁽¹⁹⁾ encontraron que la permanencia intrahospitalaria no difiere significativamente en los pacientes con lactato sérico mayor o igual a 2mmol/L comparado con otros tipos de acidosis. De igual manera Soliman y col.,⁽⁴⁾ no observaron diferencia en el tiempo de estancia hospitalaria entre los pacientes con lactato sérico elevado versus normal, aunque sí, demostraron que quienes sobreviven permanecen hospitalizados más días en el grupo de LE que en el de LN.

Existen ciertas limitaciones en nuestro trabajo: primero, el número de pacientes incluidos en la muestra fue pequeño, lo que dificultó extraer conclusiones definitivas. Segundo, el estudio fue potencialmente propenso a un sesgo de susceptibilidad por la presencia de un factor independiente, el SOFA de ingreso. Para tratar este aspecto, se comparó la media del SOFA de ingreso entre los

sobrevivientes y no sobrevivientes, en los dos grupos de lactato, y no se encontró diferencias significativas en el grupo LN, aunque sí en el grupo LE, por lo que no se pudo atribuir el aumento de la mortalidad al valor de SOFA de ingreso.

Se requieren estudios adicionales para establecer la relación de la hiperlactatemia y el grado de disfunción multiorgánica, así como el papel de este último en la mortalidad de los pacientes con niveles de lactato elevados.

Conclusión

Nuestro estudio determinó que hubo una asociación entre la concentración sérica de lactato al ingreso y la mortalidad hospitalaria en los pacientes críticos, aunque ésta no fue estadísticamente significativa. También se encontró que la hiperlactatemia estuvo relacionada con un mayor grado de disfunción orgánica, no así con el tiempo de estancia hospitalaria. Finalmente, se estableció que el valor predictivo del lactato para mortalidad fue limitado.

Conflictos de Intereses

Los autores del presente estudio no reportan ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

OM, SB y MX realizaron el diseño del estudio. SB y MX recolectaron los datos, MF, SB y MX realizaron el análisis estadístico.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de laboratorio por su ayuda en el procesamiento de las muestras; y al personal médico de la Unidad de Cuidados Intensivos por su colaboración en la recolección de los datos.

Bibliografía

1. Cardinal Fernandez PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H. [Prognostic value of lactate clearance in the first 6 hours of intensive medicine course]. *Med Intensiva*. 2009 May;33(4):166-70.
2. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10):2827-39.
3. Noritomi D, Sanga RR, Kajdaksi-Balla Amaral A, Park M. Metabolic Acid-Base Status In Critically Ill Patients: Is Standard Base Excess Correlated With Serum Lactate Level? *RBTI - Revista Brasileira Terapia Intensiva*. [Original Article]. 2006;18(1):22-6.
4. Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg*. 2010 May-Jun;65(3):176-81.
5. Solomon EP, Berg L, Martin D. Como producen ATP las células: Mecanismos de liberación de energía. In: Solomon EP, Berg L, Martin D, editors. *Biología*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2005. p. 156-62.
6. Baynes JW. Metabolismo Anaerobio de la glucosa en el eritrocito. In: Baynes JW, Dominickzak MH, editors. *Bioquímica Médica*. Segunda ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 147-55.
7. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*. 2001 Jan;27(1):74-83.
8. Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE. [Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome.]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007 Dec;57(6):630-8.
9. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Lima AP, van der Hoven B, Rommes JH, et al. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? *J Trauma*. 2009 Feb;66(2):377-85.
10. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1670-7.
11. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1637-42.
12. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15;182(6):752-61.
13. Pal JD, Victorino GP, Twomey P, Liu TH, Bullard MK, Harken AH. Admission serum lactate levels do not predict mortality in the acutely injured patient. *J Trauma*. 2006 Mar;60(3):583-7; discussion 7-9.

14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29.
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10.
16. Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J. Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores. *Crit Care Med.* 2001 Nov;29(11):2046-50.
17. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation, and Emergency Medicine.* 2011;19(74).
18. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med.* 1995 Nov;13(6):619-22.
19. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care.* 2006 Feb;10(1):R22.