

ARTICULO DE REVISIÓN

***Mitos y realidades sobre el comportamiento del ácido láctico en
pacientes sometidos a circulación extracorpórea***

***Mythes and realities about the behavior of lactate in patients undergoing
extracorporeal circulation***

Yaniet Miguel Vázquez¹, Annia Alvarez Pelegrino¹, Joanna De Zayas Golguera¹, Jorge Luis Leiva Torres¹.

I. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La interpretación, análisis y estrategias del manejo del ácido láctico en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con Circulación Extracorpórea durante los últimos años, han variado. Con el advenimiento de nuevas tecnologías de medición y la comprensión profunda del 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 Circulación Extracorpórea, 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 del lactato y su incremento

en Circulación Extracorpórea, no escapa a esta respuesta; su presentación bimodal y su normalización a 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 Circulación Extracorpórea. El objetivo de esta revisión es aclarar los mitos y mostrar los hechos reales a la luz del conocimiento actual.

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

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 Extracorporeal Circulation, 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 Extracorporeal Circulation, 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 Extracorporeal Circulation. 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.

INTRODUCCION

El ácido láctico fue descrito por primera vez por *Karl Wilhem Scheele* en 1780 en la leche agria, posteriormente se realizó una medición en muestras de sangre post-mortem de dos mujeres jóvenes que fallecieron por cuadros puerperales, documentando la presencia de lactato en las mismas.

Normalmente la producción del lactato es de 1500 mmol/día, resultado del balance entre su producción (músculo esquelético, piel, intestino y glóbulos rojos) y su aclaramiento (hepático y renal)⁵.

El valor del lactato normal en población sana está entre 0,5 y 2 mmol/L; en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, se puede considerar un lactato normal hasta 3 mmol/L⁶, debido a los fenómenos a los que se exponen durante el procedimiento y que producen alteraciones en el metabolismo.

La Circulación Extracorpórea (CEC) ha sido la piedra angular para el desarrollo de la cirugía cardíaca desde su aparición en mayo de 1953 cuando el *Dr. Gibbon Jr*, inventó la máquina de circulación extracorpórea⁶. En los años siguientes se dio paso a nuevas técnicas y procedimientos que mejoraron considerablemente la sobrevida de pacientes que cursaban con enfermedades cardíacas congénitas o degenerativas, que antes se consideraban intratables, ya que no existía la posibilidad de un abordaje quirúrgico seguro.

Las consideraciones del metabolismo del ácido láctico y su depuración en los pacientes sometidos a circulación extracorpórea (CEC), presentan diversos puntos de controversias, 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 circulación extracorpórea, es solo el resultado de un manejo inadecuado de la perfusión. Más aun, se ha tratado de comparar el comportamiento del metabolismo y depuración del lactato, con los estados de sepsis y choque 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 cardiotorácico¹⁻³.

DESARROLLO

Perfusión 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 y sistemas de órganos en el cuerpo humano. 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 perpetúa en el tiempo⁴. Pero, es un evento transitorio de corta duración e independiente de las variables hemodinámicas globales, debido a la heterogeneidad de la respuesta en los diferentes tejidos⁵, haciendo que esta alteración usualmente sea menor a 24 horas de duración. Además, puede estar influenciada 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 microcirculación⁶.

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 prácticas en CEC⁸. Todo esto está encaminado a mejorar la calidad y desenlace en los pacientes sometidos a CEC. Una 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	50 mmHg
Aumento Perfusión Tejidos	Menor trauma sanguíneo en Paciente de Alto Riesgo
(DM,HTA)	Menor succión
Mejora Flujo Colateral	Mejora la Protección Miocárdica (Menor Flujo Colaterales)
Permite mejores flujo	Menor embolia

Mantener PAM en 50 mmHg frente a 70 mmHg, independientemente del 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 mmHg⁹.

Flujo en circulación extracorpórea

El Gasto Cardíaco (GC), calculado en CEC normalmente fluctúa entre 2,2-2,7 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 realizada sobre todo 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 extracción¹⁰. 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/m^2 . Aunque, existe tendencia a compensar la DO_2 , en el paciente en CEC aumentando el flujo a pesar de que los resultados de esta estrategia sean controversiales, hasta ahora se sigue utilizando dar hiperflujo con un IC mayor a 3 l/min/m^2 para reclutar mas lechos vasculares en los momentos de recalentamiento y en la liberación de la CEC como estrategia de mejorar la perfusión. Por otra parte, en pacientes sometidos a CEC y hematocritos por debajo de 25 %, hacen que aparezca HL cuando la DO_2 se encuentra por debajo de 270 ml/min-1/m^2 , 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 microcirculación¹¹.

Temperatura

Esta variable ha sido involucrada en la producción de ácido láctico, secundario a la vasoconstricción provocada por la hipotermia. 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 ácido láctico al final de la cirugía con CEC se vea influenciado directamente por la temperatura¹². En cambio sí 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 human 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 lactato¹⁴⁻¹⁶.

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. Está 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 homeóstasis 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 postoperatorias^{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 complementarios 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 interpretación¹⁹.

Proteómica

La revolución del proyecto del genoma humano nos ha permitido visualizar 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}. Está 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 cardiovasculares²².

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 aún no del todo entendidas. La revisión completa del metabolismo del lactato se ha descrito ampliamente²³. 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 cuál 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 del posoperatorio, de estos pacientes²⁴ Otro punto controversial es cuál 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 3-5 mmol/l para definir HL²⁵. Entonces, es imperativo disponer de una escala de lactato que se aproxime a la realidad de lo que ocurre, en las diferentes poblaciones sometidas a cirugía cardíaca con CEC²⁶. 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 considera 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 cuál de ellos es la fuente principal de este en CEC²⁸⁻³¹.

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 ocho 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 DO₂ y un relación normal de L:P. Esta condición se resuelve usualmente en las primeras 24 horas siendo de presentación benigna³². El origen de esta aún no está claro, 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 HL³³. Más interesante resulta aún, que existan trabajos en donde se halla demostrada la HL de aparición tardía, en los primeros tres días con valores pico por encima de 5 mmol/l como un factor pronóstico independiente de mortalidad a corto y largo plazo³⁴.

Metabolismo del lactato: Estado actual

En esta parte final, se revisará el conocimiento hasta la fecha del metabolismo del lactato. La primera conclusión de la HL en el contexto del paciente críticamente enfermo o inflamado, sería asumir a la molécula del 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, en la producción del 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 circuito de CEC. Gómez y Mizock hacen una excelente revisión de esto conceptos³⁵.

Piruvato + NADH+H+ \longleftrightarrow Lactato+NAD+

De la anterior ecuación se desprenden tres profundas ideas acerca del 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 Mizock³⁵.

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 sustratos³⁷.
2. La acumulación de lactato puede ocurrir, aún en tejidos 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. (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 en 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 ayuno³⁸. Figura 1.

El panel de la derecha representa la teoría de la compartimentalización del metabolismo de los carbohidratos dentro del compartimento 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.

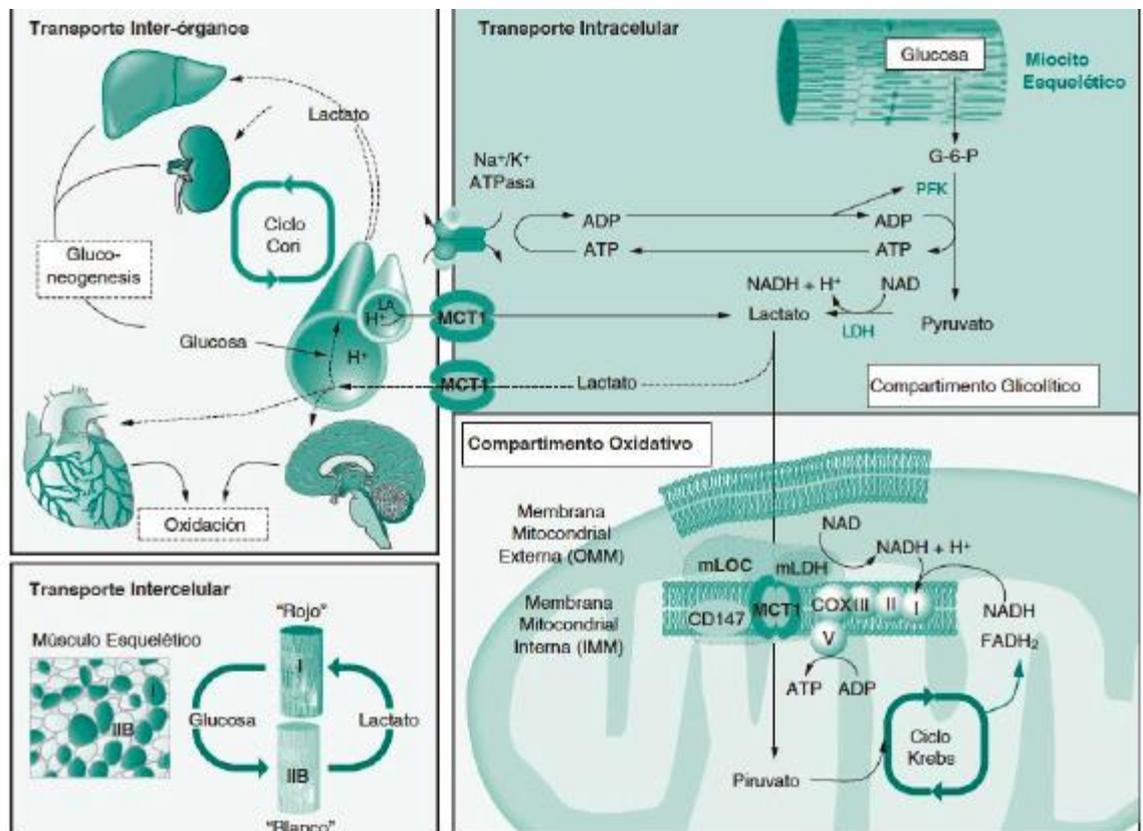


Figura 1. Representación esquemática de los sistemas de transporte del Lactato Inter-órganos (Ciclo de Cori), intercelular, e intracelular.

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 del 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.

CONCLUSIONES

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 en 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 del metabolismo, interpretación e intervención de la HL en el paciente sometido a CEC nos deja muchos hechos, algunos interrogantes y muchas concepciones erróneas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 con-trolled 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*.3th 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.

Yaniet Miguel Vázquez. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 esquina a 11b. Playa. La Habana, Cuba.

Teléfono: 7 858 1000