

Rol del Lactato de Sodio Hipertónico en la Injuria Encefálica aguda. Su ascenso como agente osmoterapéutico. ¿Cuál es la evidencia clínica y experimental?

Role of Hypertonic Sodium Lactate in Acute Brain Injury: Its Rise as an Osmotherapy Agent. What Is the Clinical and Experimental Evidence?

Papel do Lactato de Sódio Hipertônico na Lesão Encefálica Aguda: Sua Ascensão como Agente Osmoterapêutico. Qual é a Evidência Clínica e Experimental?

Mendaña S.^a, Aramendi I.^a, Stolovas A.^a, Biestro A.^a

Autor para correspondencia: Alberto Biestro. mapibies@vera.com.uy

^aCentro de Tratamiento Intensivo. Ctedra de Medicina Intensiva. Hospital de Clinicas. Universidad de la Republica. Montevideo Uruguay

Resumen

La HIC es un factor modificable asociado a mal pronóstico en el paciente con neuroinjuria. Por esta razón el control y tratamiento de la misma con el uso de fluidos hipertónicos es una de las piedras angulares en el manejo clínico de estas patologías. El uso de lactato de sodio hipertónico ha surgido en los últimos años como un osmoagente alternativo al manitol y al cloruro de sodio hipertónico. Este fluido podría tener efectos beneficiosos similares sobre la hemodinamia intracraneal pero un mejor perfil de seguridad evitando el desarrollo de hipercloremia la cual ha sido asociada a peores resultados clínicos, en particular, a retención hidrosalina y a un aumento de la incidencia de lesión renal aguda. Por otra parte, el lactato, que históricamente fue considerado como un metabolito de desecho generador de daño, ha demostrado tener beneficios en la bioenergética y metabolismo cerebral en diferentes modelos de lesión cerebral aguda y con resultados clínicos esperanzadores. En esta revisión no sistemática, nos proponemos analizar la evidencia tanto clínica como experimental que posicionan al lactato de sodio hipertónico como una herramienta promisoría en el manejo de los pacientes con neuroinjuria.

Abstract

Intracranial Hypertension (ICH) is a modifiable factor associated with poor outcome in patients with brain injury. For this reason, the control and treatment of ICH with the use of osmotic fluids is one of the cornerstones in the clinical management of these pathologies. In recent years, the use of hypertonic sodium lactate has emerged as an alternative fluid to mannitol and hypertonic sodium chloride. This fluid may have similar beneficial effects on intracranial haemodynamics but a better safety profile by avoiding hydrosaline retention and the development of hyperchloraemia which has been associated with worse clinical outcomes, in particular an increased incidence of acute kidney injury. On the other hand, lactate, which was historically considered as a damage-generating waste metabolite, has been shown to have benefits on brain bioenergetics and metabolism in different models of acute brain injury and with encouraging clinical outcomes. In this non-systematic review, we aim to analyse the clinical and experimental

evidence that positions hypertonic sodium lactate as a promising tool in the management of patients with neuroinjury.

Resumo

A complexidade da resseção tumoral levou à busca por ferramentas que A HIC é um fator modificável associado a um mau prognóstico em doentes com neuroinflamação. Por esta razão, o controle e o tratamento da HIC com o uso de fluidos osmóti-

cos é uma das pedras angulares na gestão clínica destas patologias. A utilização de lactato de sódio hipertónico surgiu nos últimos anos como um fluido alternativo ao manitol e ao cloreto de sódio hipertónico. Este fluido pode ter efeitos benéficos semelhantes sobre a hemodinâmica intracraniana, mas um melhor perfil de segurança, evitando retenção hidrossalina e desenvolvimento de hiperclorémia, que tem sido associada a piores resultados clínicos, em particular a um aumento da incidência de lesão renal aguda. Por outro lado, o lactato, historicamente considerado como um metabolito residual gerador de danos, tem demonstrado benefícios na bioenergética e no metabolismo cerebral em diferentes modelos de lesão cerebral aguda e com resultados clínicos encorajadores. Nesta revisão não sistemática, pretendemos analisar a evidência clínica e experimental que posiciona o lactato de sódio hipertónico como uma ferramenta promissora no tratamento de doentes com lesões neurológicas.

1. Introduction

La hipertensión intracraneana (HIC) ha sido reconocida desde hace varias décadas como el factor modificable con mayor impacto negativo en el pronóstico del paciente con patología neurológica aguda, en particular en el traumatismo craneoencefálico (TCE) grave Marmarou et al. (1991) Por lo cual, su monitoreo, prevención y tratamiento son uno de los objetivos

principales en el manejo multimodal de esta patología Hawryluk et al. (2019); Carney et al. (2017). Dentro del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la HIC destaca la osmotherapia. El uso de cristaloides con una osmolaridad superior a la plasmática que una vez infundidos generan un gradiente de tonicidad a uno y otro lado de la barrera hematoencefálica determinando un movimiento de agua hacia el intravascular y de esta forma una disminución del agua intracerebral ha sido utilizado desde hace mucho tiempo como una de las piedras angulares del tratamiento de la HIC por médicos de todo el mundo Marehbian et al. (2017); Hays et al. (2011)

El manitol al 15 o 20 % fue durante muchos años la solución hipertónica de elección. Sin embargo, numerosos efectos adversos atribuibles al manitol han sido reportados: a) efecto transitorio; b) efecto rebote vinculado a gradiente osmótico inverso por su pasaje al intersticio; c) hipovolemia; d) hipotensión arterial y daño renal. En las últimas décadas el uso de cloruro de sodio hipertónico (SSH) en diferentes gamas de concentraciones ha pasado a ser el osmoagente de uso más extendido. Sin embargo, al momento actual, no existe una clara evidencia que respalde el uso de uno sobre otro Dabrowski et al. (2021); Lamperti et al. (2022). Por otra parte, la utilización de soluciones no balanceadas, como el cloruro de sodio en sus diferentes concentraciones, ha sido asociada al desarrollo de retención hidrosalina e hipercloremia, la cual, entre otros efectos perjudiciales, se ha asociado al desarrollo de daño renal⁸. Es por esta razón que se ha postulado al lactato como partenaire del sodio; en tal sentido, el lactato de sodio hipertónico (LSH) 0,5 M ha irrumpido como un fluido prometedor en la reanimación de los estados de shock y en el manejo terapéutico de la HIC.

2. LSH 0,5 Molar. Composición e impacto en el medio interno.

El lactato de sodio 0,5 M es un fluido hipertónico compuesto por 504 mEq/L de sodio y lactato, 6 mEq/L de cloro, 4 mEq/L de potasio y 1 mEq/L de calcio, destacándose una osmolaridad de 1.020 mmol/L, correspondiente a una SSH al 3 % (tabla 1).

Sodio mmol/L	504
Lactato mmol/L	504
Cloro mmol/L	6,72
Calcio mmol/L	1,36
Potasio mmol/L	4
Osmolaridad mOsm/L	1020

Tabla 1: Características bioquímicas del Lactato de sodio 0,5 Molar

Debido a su composición hidroelectrolítica y osmolaridad, el LSH 0,5 M dista mucho de ser una solución balanceada (aquella con una concentración hidroelectrolítica similar a la fracción acuosa del líquido extracelular), ya que es capaz de alterar de modo significativo diversas variables del medio interno.

En un estudio experimental, prospectivo, llevado a cabo por nuestro equipo, se evaluó el impacto en el medio interno y la presión intracraneana de una única infusión de 500 ml de LSH 0.5M. En pacientes con shock e HIC este tratamiento tuvo como consecuencias el desarrollo de alcalosis metabólica, hipernatremia, hipocloremia e hiperlactatemia Yamane et al. (2022); Aramendi et al. (2021).

El desarrollo de alcalosis metabólica está determinado, de acuerdo a la teoría de Stewart, al aumento de la diferencia de iones fuertes en plasma. El LSH, una vez infundido, se disocia en principales iones fuertes (Na y Lactato). Esto genera un aumento de la natremia (carga catiónica), mientras que el anión acompañante del sodio (el lactato en este caso) es captado rápidamente por las células, donde es utilizado como sustrato energético.

En la (figura 1) se describe el mecanismo generador de alcalosis metabólica con la infusión de LSH. Esta alcalosis metabólica podría tener efectos fisiológicamente negativos; por ejemplo, el desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, alterando de esta forma la liberación de oxígeno a nivel tisular. Al mismo tiempo, hay una hipercapnia compensadora en respuesta al aumento del pH. El efecto resultante de estas acciones contrapuestas sobre el flujo sanguíneo cerebral no ha sido estudiado hasta el momento.



Figura 1: Diagrama de Gamble que explica los efectos de la infusión de LSH 0,5 M sobre el equilibrio ácido base. En un enfoque fisicoquímico del mismo, la infusión de lactato de sodio genera un aumento de la carga catiónica dada por el sodio. Sin embargo, el anión acompañante del sodio, el lactato es rápidamente oxidado a nivel celular lo cual genera un aumento de la DIF. Recordamos que esta variable, según Stewart es uno de los principales determinantes de la disociación de H₂O como fuente de hidrogeniones. Este aumento de la DIF lleva a una menor disociación de la molécula de H₂O para mantener la electroneutralidad y de esa forma una menor concentración de protones y por ende desarrollo de alcalosis metabólica.

La cloremia tiene un patrón bimodal ante la infusión de LSH. Se ha demostrado un descenso inicial de la misma seguido de un retorno a los valores iniciales por el pasaje de cloro del intra al extracelular para mantener la electroneutralidad Aramendi et al. (2021); Ichai et al. (2009); Aramendi et al. (2024).

Este hallazgo ha sido postulado como un mecanismo adicional del LSH como osmoagente en el control de la PIC, el cual sería consecuencia del aumento de la tonicidad plasmática secundario a un aumento de la natremia y al eflujo transcelular de cloro, que generaría un «efecto arrastre» con disminución del

agua y del volumen intracelular y, en consecuencia, de la PIC Ichai et al. (2009); Aramendi et al. (2024); Ichai et al. (2013) (figura 2).

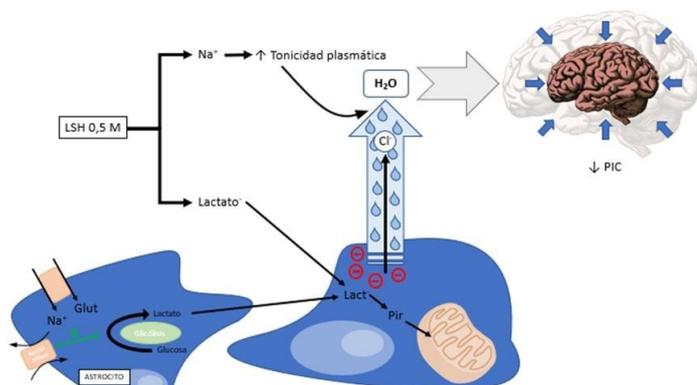


Figura 2: El LSH se disocia en sus 2 iones fuertes: sodio, con aumento de la tonicidad plasmática, y lactato, el cual ingresa a la célula para ser utilizado como sustrato energético mediante su conversión a piruvato y metabolización en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. El ingreso celular de lactato genera una diferencia de potencial eléctrico transmembrana que es compensado por un flujo de aniones, principalmente cloro, acompañado de agua. Este mecanismo, junto con el aumento transitorio de la tonicidad plasmática, son los responsables del efecto antiedematoso con descenso de la PIC de esta solución. Por otra parte, la hipótesis de la lanzadera astrocito-neuronal de lactato propone que el cotransporte de glutamato y sodio hacia el medio intracelular astrocitario genera aumento del flujo glucolítico, estimulado por la bomba de Na^+/K^+ ATPasa, con la generación de lactato, que es liberado para ser captado por la neurona para su utilización como sustrato energético

En este punto, es fundamental jerarquizar el nuevo rol que el cloro ha cobrado en la enfermedad crítica en general y en particular en el paciente neurocrítico.

En estudios de experimentación animal, se ha demostrado que la hipercloremia genera vasoconstricción renal, sobre todo sobre la arteriola glomerular aferente, con descenso del filtrado glomerular y aumento de la actividad de renina plasmática, sumado a un efecto proinflamatorio Rein and Coca (2019); Kellum et al. (2006, 2004). Tanto en estudios en pacientes críticos en general como en pacientes con neuroinjuria, la hipercloremia se ha asociado a peores resultados clínicos.

Riha et al, en pacientes con hemorragia cerebral, encontraron que la infusión continua de SSH 3 % provoca hipercloremia moderada (cloro plasmático ≥ 115 mEq/L), la cual se comportó como un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria.

Por otro lado, Huang et al observaron en un grupo de pacientes con ataque cerebrovascular que cada incremento de 5 mmol/L en el nivel de cloremia estuvo asociado a un aumento de riesgo de muerte a los 30 días, así como con malos resultados funcionales a los seis meses Huang et al. (2018).

Ditch et al, en un análisis retrospectivo que incluyó 458 pacientes con traumatismo encefalocraneano (TEC), comprobaron que los valores de natremia y cloremia ponderados en el tiempo aumentaron de modo casi lineal con la mortalidad, aunque solo la hipercloremia fue un predictor independiente de mortalidad hospitalaria Ditch et al. (2020).

Recientemente, nuestro grupo comparó el impacto de la infu-

sión de LSH 0,5M con SSH % en una pequeña cohorte prospectiva de pacientes con TEC grave. La intervención fue cruzada cuando se pasó un límite de 119 mEq/L para la infusión de SSH y un pH de 7,55 para la infusión de LSH.

El impacto sobre la HIC fue similar con ambas infusiones, sin embargo, la utilización de SSH estuvo limitada por el rápido desarrollo de hipercloremia Aramendi et al. (2024). Esto nos generó rápidamente la idea de considerar la utilización de ambas soluciones en forma alternada dependiendo del perfil bioquímico de los pacientes.

3. Rol del LSH 0,5 Molar como agente osmótico

Las características fisicoquímicas LSH 0,5 M lo convierten en un cristaloiide atractivo para su uso como osmoagente en el paciente neurocrítico, principalmente en el escenario del neurotrauma, con resultados prometedores, aunque aún faltan estudios de mayor calidad y con mayor número de pacientes para generar una recomendación con mayor nivel de evidencia. Ichai et al. en 2009 realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 34 pacientes con TEGC aislado e HIC. Los pacientes fueron randomizados a recibir dosis igualmente hiperosmolares e isovolumétricas de manitol (n=17) o lactato de sodio para evaluar la eficacia en el descenso de la PIC luego de 4 horas. El análisis de los resultados mostró que el LSH fue más efectivo en controlar las cifras de PIC, presentando además una mayor potencia de acción y un efecto más prolongado en el tiempo. Por otra parte, los pacientes tratados con LSH 0,5 M presentaron una mejor evolución neurológica Ichai et al. (2009).

Los mismos autores en el año 2013 en otro ensayo clínico aleatorizado, compararon la eficacia de la infusión de lactato de sodio 0,5 molar vs. cloruro de sodio al 0,9 % en la prevención de episodios de HIC en 60 pacientes con TEGC dentro de las primeras 48 horas postrauma. El uso de LSH 0,5 M se asoció a un menor número de episodios de HIC, menor requerimiento de medidas específicas para el control de la HIC, así como también a un menor balance de fluidos y de cloro Ichai et al. (2013).

Aramendi et al. evaluaron en un estudio prospectivo el impacto de la infusión de 500 ml de LSH 0,5 M en diferentes variables bioquímicas en una población heterogénea de 41 pacientes críticos. Una subpoblación de 19 pacientes con injuria encefálica e HIC recibieron una solución de LSH 0,5 M (500cc) observándose un descenso significativo de la PIC a los 60 minutos post-infusión, sin variaciones en la presión arterial media ni en la presión de perfusión cerebral Aramendi et al. (2021).

En un ensayo clínico aleatorizado se observó que un bolo intravenoso de LSH 0,5 M fue igual de efectivo a una dosis isosmolar de manitol al 20 % en generar relajación encefálica en 42 pacientes con TEC moderado sometidos a craniectomía descompresiva, evaluado de forma objetiva mediante una escala de cuatro puntos Ahmad and Hanna (2014).

Más adelante, en un interesante trabajo, Carteron et al evaluaron el impacto de la infusión continua de LSH en pacientes con TEGC y hemorragia subaracnoidea sobre la perfusión y metabolismo cerebral dentro de las primeras 72 horas post-injuria,

objetivando un descenso significativo de la PIC durante el periodo de tiempo de infusión, así como también un aumento del h6jj pacientes con injuria encefálica aguda. Los mismos recibieron de forma secuencial dosis isovolumétricas y equiosmolares de SSH al 7,5 % seguido de LSH 1M para el tratamiento de episodios repetidos de HIC. Los datos se obtuvieron en cada paciente luego de administrada por primera vez cada solución (primer tratamiento con SSH vs primer tratamiento de LSH), observándose que la administración de segunda línea de solución de LSH fue igual de efectiva que la SSH en la reducción de la PIC Bernini et al. (2022).

No hay datos sobre qué sucedió con el pH en los pacientes sometidos a LSH doblemente concentrado a la solución estándar. La (tabla 2) resume las principales características de estudios clínicos que utilizaron el LSH como osmoagente.

Autor	Diseño	Pacientes	Intervención	Objetivo primario	Resultados principales
Choi C. 2008 (18)	Ensayo clínico aleatorizado abierto	TECG, n = 24	LSH 0,5 M vs. Manitol 20%	Control de IBC	LSH más potente (p = 0,016) LSH más barato (p = 0,009) LSH más efectivo (p = 0,025)
Choi C. 2012 (12)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	TECG, n = 60	LSH 0,5 M vs 0,5 0,9 % en infusión continua por 48 horas (200 mg/kg)	Prevención de IBC	LSH menos efectivo de IBC (p=0,1) LSH menos potente con IBC (p=0,02)
Almadi 2014 (19)	Ensayo clínico aleatorizado controlado	TECG, n = 42	Manitol 20% vs. LSH 0,5 M	Reducción del cambio de IBC con carga inicial 1-4	Sin diferencias significativas (p = 0,982)
Aramendi L. 2020 (2)	Estudio prospectivo de cohorte única	TECG, HSA, SSH n=19	LSH 0,5 M vs. Sol. Salina	Control de IBC	Decisione de IBC (p = 0,001)
Bernini A. 2022 (20)	Cálculo retrospectivo (observación, controlado con análisis estadístico)	TECG, HSA, SSH n=72	LSH 0,5 M vs SSH 7,5%	Control de IBC	Sin diferencias significativas en control de IBC (grupo de control de 15 IBC con ambos tratamientos)
Aramendi L. 2020 (2)	Ensayo clínico aleatorizado con tratamiento de intervención	TECG, n = 11 (14 pacientes)	LSH 0,5 M vs SSH 7,5%	Control de IBC	Sin diferencias significativas

Tabla 2: Características de ensayos clínicos que analizan el impacto de la infusión de LSH como osmoagente

TECG (Traumatismo encefalocraneano grave); HSA (Hemorragia subaracnoidea); LSH 0,5M (Lactato de sodio hipertónico 0,5 molar); HIC (Hipertensión intracraneana); SSH (Suero salino hipertónico).

Es interesante destacar que este efecto en la PIC no es totalmente explicado por un efecto osmótico. No se ha observado de forma constante una variación significativa de la osmolaridad Ichai et al. (2009, 2013) o esta ha aumentado transitoriamente Aramendi et al. (2021). Una vez infundido, el LSH se disocia de forma completa en sus 2 iones fuertes: lactato (anión) y sodio (catión). El lactato ingresa a la célula donde es metabolizado y utilizado como sustrato energético, mientras que el sodio permanece en el medio extracelular, aumentando la tonicidad plasmática. Se genera así una diferencia de potencial eléctrico transmembrana que debe ser compensado por un flujo neto de aniones desde el medio intracelular a fin de mantener la electroneutralidad.

Como ya se ha señalado el flujo de aniones se realiza principalmente a expensas del cloro, principal anión inorgánico intracelular y responsable de una parte substancial de la tonicidad intracelular. Esta traslocación de cloro es acompañada de una salida de agua con la finalidad de mantener la tonicidad del medio intracelular, disminuyendo de esta forma el volumen celular, generando un efecto antiedematoso. Esta agua adicional que sale desde la célula disminuiría el ascenso de la natremia generada por la carga sódica. Asimismo, la carga de sodio realizada determinaría también una natriuresis por presión acompañada de excreción urinaria de cloro Ichai et al. (2009) (figura 2).

Por lo tanto, la disminución de la PIC como consecuencia de la infusión de LSH 0,5 M sería secundaria a: 1) un aumento de la tonicidad plasmática (vinculado a la carga de sodio), y 2) el arrastre de cloro y agua desde la célula por la entrada de lacta-

to.

Otro aspecto relevante dentro de las ventajas de este fluido es su mayor tiempo de acción, en contraposición con el efecto transitorio del manitol. También, en nuestra experiencia, aunque observamos efectos similares sobre la PIC del SSH y LSH, en dosis isovolúmicas e isoosmolares, hubo una tendencia que el LSH lo alcanzaba con un ascenso menor de la natremia.

Una vez producido el cambio en la tonicidad plasmática se produce la puesta en marcha de forma inmediata de los mecanismos regulatorios del volumen celular con el objetivo de mantener constante el volumen neuronal. El balance de cloro juega un rol fundamental en la regulación del volumen celular, por lo que la pérdida de cloro intracelular actuaría previniendo el aumento homeostático del volumen celular, del volumen encefálico y de la PIC Kahle et al. (2008); esto generaría un efecto más profundo y duradero sobre el control de la HIC.

El efecto sobre el contenido de agua intracelular es más persistente comparado con el efecto del manitol, lo cual podría estar vinculado a un aumento de la expresión del cotransportador K-Cl 2 (KCC2) en respuesta a la injuria encefálica traumática, tal cual fuera demostrado recientemente en estudios de experimentación animal Duhaut et al. (2021).

4. LSH 0,5 M y metabolismo cerebral

El viejo dogma que posicionaba al lactato como un metabolito de desecho, producto del metabolismo energético basal anaeróbico ha estado en permanente revisión. En los últimos años, ha surgido evidencia que indica que el lactato es un importante sustrato energético en el metabolismo oxidativo cerebral. Esto es de una importancia extraordinaria considerando que en el cerebro injuriado existe un estado de depleción energética relativa que está asociado a peores resultados Glenn et al. (2003).

En 1994 Pellerin y Magistretti plantearon la hipótesis de la lanzadera astrocito-neuronal de lactato, basados en evidencia in vitro que establece que el glutamato liberado en el espacio sináptico es cotransportado junto con sodio hacia el astrocito, aumentando la concentración intracelular de sodio y llevando a una activación de la bomba de Na^+/K^+ ATPasa, generando un aumento del flujo glucolítico con la generación de lactato Pellerin and Magistretti (1994). Una vez liberado, el lactato puede ser captado por la neurona para ser utilizado como sustrato energético Pellerin and Magistretti (1994); Magistretti and Pellerin (1996). Esta hipótesis, aunque controvertida y no aceptada universalmente, es uno de los puntos de vista actuales más predominantes en el área de la neuroenergética.

Si bien en pacientes con injuria encefálica traumática se ha observado una disminución general de la oxidación de carbohidratos con una depresión en el consumo cerebral neto de glucosa, el consumo cerebral de lactato no se encuentra disminuido, estando su producción aumentada, principalmente a nivel sistémico Glenn et al. (2015). El cerebro injuriado puede captar lactato y metabolizarlo mediante el ciclo de Krebs Gallagher et al. (2009); Jalloh et al. (2013), incluso cuando los niveles cerebrales de este se encuentran aumentados, sugiriéndose una regulación en más de los transportadores de monocarboxilato, los cuales facilitan su transporte a nivel cerebral Jalloh et al.

(2013). De hecho, se ha observado que la administración exógena de lactato desplaza el equilibrio neto cerebral de captación y liberación de lactato hacia la absorción Wolahan et al. (2018).

En pacientes con TEC, la administración de LSH incrementa la concentración de lactato a nivel cerebral, el cuál puede ser utilizado como sustrato energético. El lactato suplementario puede ser convertido en piruvato para ser utilizado vía aeróbica por el cerebro humano lesionado, siendo metabolizado mediante el ciclo de Krebs con la generación de ATP mediante la fosforilación oxidativa. Esta conversión de lactato a piruvato es mayor en aquellos sujetos con alteración del metabolismo oxidativo cerebral y mayor demanda energética, valorada por un índice lactato/piruvato (ILP) ≥ 25 . De forma concomitante se ha observado un incremento de la concentración en la glucosa cerebral en pacientes con un ILP ≥ 25 , independientemente del nivel de glucosa sistémica, indicando un problema en la metabolización de la glucosa y apoyando la noción de que el lactato puede ser utilizado como un sustrato energético de preferencia sobre esta Bouzat et al. (2014); Carteron et al. (2018); Quintard et al. (2016).

Este efecto es de particular relevancia en los pacientes con lesión cerebral, donde el control de la glicemia es fundamental en la prevención de lesión secundaria y donde el uso de soluciones dextrosa hipotónicas puede agravar el edema cerebral.

En un estudio prospectivo, Bisri et al. randomizaron 60 pacientes con TEC moderado que requirieron neurocirugía a recibir dosis equiosmolares de LSH o SSH. Los investigadores encontraron una mejoría cognitiva valorada por el test de estado mini-mental en el grupo que recibió LSH, independientemente de la osmolalidad plasmática, lo que fue atribuido por los autores a la utilización del lactato como sustrato energético Bisri et al. (2016). Sin embargo, el beneficio en la función cognitiva también se ha correlacionado con el gradiente hipertónico generado y el cambio en el edema cerebral y no con el tipo de solución empleada, ya sea LSH o SSH Crespy et al. (2021).

Asimismo, diversos estudios de experimentación animal han demostrado un efecto neuroprotector del lactato frente a la lesión. In vitro, la administración de 4 mmol/L de LSH fue protector contra la muerte celular, probablemente amortiguando la caída de ATP que se va generando en la isquemia y prolongando su supervivencia con disminución del tamaño lesional. En cambio, concentraciones de 20 mmol/L generaron muerte celular incluso sin existir isquemia. In vivo se observó un resultado igual en cuanto al tamaño lesional con una mejoría en el resultado neurológico con la inyección intra-cerebroventricular de L-lactato Berthet et al. (2009).

Resultados similares fueron obtenidos con la administración intraperitoneal de lactato en un modelo animal de lesión hipóxico-isquémica neonatal, observando una reducción del volumen lesional encefálico y una mejoría en parámetros comportamentales Tassinari et al. (2020). En un modelo de paro cardiopulmonar se observó que la infusión de LSH se asoció a una reducción de biomarcadores relacionados a daño cerebral, en particular de GFAP (glial fibrillary acid protein), una proteína clave en la envoltura de los pies astrocitarios que envuelven la barrera hematoencefálica, y de los niveles de neuroenolasa específica y de proteína de cadena ligera de neurofilamento, así

como también una reducción de la expresión cortical de genes relacionados a la lesión Annoni et al. (2023).

Millet et al., en un modelo de lesión cerebral traumática, observaron un menor cambio en la estructura y función mitocondrial con una infusión de 3 horas de LSH de forma tan temprana como a las 4 horas post-lesión. Esto se acompañó de una atenuación del edema encefálico y una mejoría en la oxigenación y perfusión cerebral Millet et al. (2018).

En relación a esto último, Dostalova et al. observaron que soluciones equiosmolares de LSH y solución salina hipertónica (SSH) preservaron de igual forma la perfusión de la microcirculación cerebral en un modelo de roedores sometidos a craneotomía; sin embargo, aquellos animales que recibieron LSH mostraron un menor deterioro de la presión tisular de oxígeno Dostalova et al. (2018).

Finalmente, Akter et al. demostraron que la administración directa de L-lactato a nivel del hipocampo de ratas induce la expresión de diversas proteínas mitocondriales involucradas en su funcionamiento y con efecto protector contra el estrés oxidativo, como SIRT3 y OXR1 Akter et al. (2023).

El uso de cristaloides es una de las terapéuticas más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica diaria, en particular en el paciente crítico. Uno de los principales objetivos del uso de cristaloides en este contexto es el de optimizar la hemodinamia y perfusión tisular Messina et al. (2022). Sin embargo, su uso debe ser puesto al mismo nivel que cualquier otro fármaco, considerando no solo los efectos beneficiosos sino también los efectos deletéreos asociados a su uso indiscriminado. En particular, la sobrehidratación que puede perpetuar la disfunción multiorgánica llevando al desarrollo de síndrome compartimental y a trastornos del medio interno: hipercloremia, hipernatremia e lesión renal aguda y de esta forma a un aumento de la mortalidad Messmer et al. (2020).

5. LSH en otros escenarios clínicos

Es por esto que el uso de cristaloides hipertónicos ha sido explorado con el objetivo de disminuir el aporte de fluidos durante la resucitación. En un enfoque mecanicista, la administración de fluidos hipertónicos determinaría un aumento de la tonicidad plasmática generando un movimiento de fluidos desde el intersticio al intravascular Safiejko et al. (2022). Sin embargo, como fue mencionado anteriormente en esta revisión, la utilización de cloruro de sodio hipertónico ha sido asociado al desarrollo de hipercloremia y malos resultados clínicos. Es por esta razón que el LSH ha sido utilizado también en otros escenarios clínicos más allá de la lesión encefálica aguda.

En un modelo experimental de sepsis, Duburcq T et al. demostraron que la infusión de LSH en la resucitación de cerdos con shock séptico mostró mejoría en los parámetros macro y microcirculatorios, así como un menor balance hídrico positivo en relación a la resucitación con salino isotónico e hipertónico Duburcq et al. (2014, 2017). Estudios previos del grupo de Xavier M. Leverage mostraron resultados similares en pacientes sometidos a bomba de circulación extracorpórea durante cirugía de by-pass coronario.

Efectos beneficiosos, en particular un requerimiento menor

de fluidos durante la etapa de resucitación, han sido observados en otros modelos de shock como en el dengue hemorrágico Somasetia et al. (2014) y shock por quemaduras Oda et al. (2006).

Por su parte, Nalos y colaboradores evaluaron la infusión de LSH en pacientes internados por falla cardíaca aguda. En este contexto clínico la infusión de LSH durante 24 horas determinó un aumento del gasto cardíaco en comparación con un grupo control que recibió Ringer lactato. La base fisiológica que podría explicar estos resultados está determinada por la capacidad del miocardio de utilizar al lactato como sustrato energético metabólico en situaciones de estrés.

En este sentido, Levy y colaboradores demostraron que la privación de lactato empeora la función miocárdica en un modelo de roedores con shock séptico Levy et al. (2007). Otra ventaja de la infusión de LSH en este escenario podría estar determinada por un efecto beneficioso sobre la contractilidad miocárdica secundaria a la alcalosis metabólica inducida por la infusión del mismo, así como por una disminución del balance hídrico acumulado Ichai et al. (2014).

En suma, la infusión de LSH podría tener beneficios hemodinámicos asociados a los ya descritos sobre el metabolismo cerebral y sobre la hemodinamia intracraneana; sin embargo, estos efectos no han sido evaluados hasta el momento en ensayos clínicos en pacientes neurocríticos.

6. Perspectivas futuras

Considerando la osmotherapia como uno de los aspectos claves en el manejo médico de la HIC es importante conocer cuáles son los caminos futuros que seguirá esta área de la Medicina Neurocrítica. Hasta el momento actual las revisiones sistemáticas y los metaanálisis rigurosos comparando el manitol con el salino hipertónico no han mostrado diferencias significativas entre ambos productos tanto en su efecto sobre el resultado funcional de los pacientes ni en su eficacia en reducir la HIC Chen et al. (2019); Bernhardt et al. (2024). Mirando al futuro tenemos:

- Revisión paraguas de metaanálisis (metaanálisis de metaanálisis) sobre el tópico y mapeo de la evidencia disponible a cargo de un grupo ítalo-español. Después de muchos años de investigación y varios decenas de metaanálisis el estudio plantea valorar la cantidad, credibilidad, y validez de la evidencia encontrada en los mismo utilizando una nueva herramienta estadística: AMSTAR-2. El estudio podría estar finalizado para 2025 Badenes et al. (2020).
- Resultados del SOS trial. Un estudio multicéntrico inglés, ongoing, randomizado, controlado, abierto, cuidadosamente planificado y diseñado. Comparará pacientes tratados con manitol con los tratados con suero salino hipertónico al 3%, en dosis isoosmolares e isovolúmicas mirando el resultado clínico y su eficacia en controlar la HIC. El estudio sumará evidencia valiosa en osmotherapia. Sus resultados estarían para fines 2025 Rowland et al. (2022)
- El anión lactato es el primer candidato en reemplazo del cloro que genera hipercloremia y que se asocia a mortalidad de los pacientes. Hasta ahora los estudios con soluciones de lactato de sodio han sido auspiciosos. Mantiene la potencia osmótica del salino hipertónico pero suma su aporte como sustrato neuroenergético y de otras propiedades que restan conocer mejor. Está corriendo un estudio unicéntrico suizo, SLHYSS, del grupo de Mauro Oddo que compara lactato de sodio molar con el SSH al 7.5%, en esencia similar a nuestro último estudio¹¹. Se planea enrolar alrededor de 50 pacientes mirando su efecto sobre la HIC. Constituye un estudio piloto cuyos resultados podrían estar para fines del 2025. Estudios multicéntricos internacionales de gran alcance con lactato hipertónico seguramente sobrevendrán en el futuro. Hay chances de que finalmente se consiga alcanzar con la misma solución control de la HIC al mismo tiempo que neuroprotección y neurorescate Plourde et al. (2024).

7. Conclusión

El presente caso demuestra el avance del ultrasonido en el punto de atención, ante la falta de estereotaxia se utilizó la ecografía para neuronavegación, el procedimiento lo realizó personal no especialista en diagnóstico por imagen y ayudó a ofrecer seguridad ante una lesión supratentorial cercana al área motora principal, el procedimiento permitió localizar la masa, determinar su vascularización, guiar su excéresis en tiempo real y definir la ausencia de restos. El paciente tuvo evolución favorable.

Referencias

- Ahmad, M.R., Hanna, H., 2014. Effect of equiosmolar solutions of hypertonic sodium lactate versus mannitol in craniectomy patients with moderate traumatic brain injury. *Medical Journal of Indonesia* 23, 30–5.
- Akter, M., Ma, H., Hasan, M., Karim, A., Zhu, X., Zhang, L., Li, Y., 2023. Exogenous l-lactate administration in rat hippocampus increases expression of key regulators of mitochondrial biogenesis and antioxidant defense. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 16, 1117146.
- Annoni, F., Su, F., Peluso, L., Lisi, I., Caruso, E., Pischietta, F., Gouvea Bogossian, E., Garcia, B., Njimi, H., Vincent, J.L., et al., 2023. Hypertonic sodium lactate infusion reduces vasopressor requirements and biomarkers of brain and cardiac injury after experimental cardiac arrest. *Critical Care* 27, 161.
- Aramendi, I., Mendaña, S., Stolovas, A., Manzanares, W., Biestro, A., 2024. Lactato de sodio 0, 5 molar vs. suero salino hipertónico al 3% en el traumatismo de cráneo grave con hipertensión intracraneana: estudio clínico piloto. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 24, 226–235.
- Aramendi, I., Stolovas, A., Mendaña, S., Barindelli, A., Manzanares, W., Biestro, A., 2021. Effect of half-molar sodium lactate infusion on biochemical parameters in critically ill patients. *Medicina Intensiva (English Edition)* 45, 421–430.
- Badenes, R., Hutton, B., Citerio, G., Robba, C., Aguilar, G., Alonso-Arroyo, A., Taccone, F.S., Tornero, C., Catalá-López, F., 2020. Hyperosmolar therapy for acute brain injury: study protocol for an umbrella review of meta-analyses and an evidence mapping. *BMJ open* 10, e033913.
- Bernhardt, K., McClune, W., Rowland, M.J., Shah, A., 2024. Hypertonic saline versus other intracranial-pressure-lowering agents for patients with acute traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neurocritical care* 40, 769–784.

- Bernini, A., Miroz, J.P., Abed-Maillard, S., Favre, E., Iaquaniello, C., Ben-Hamouda, N., Oddo, M., 2022. Hypertonic lactate for the treatment of intracranial hypertension in patients with acute brain injury. *Scientific Reports* 12, 3035.
- Berthet, C., Lei, H., Thevenet, J., Gruetter, R., Magistretti, P.J., Hirt, L., 2009. Neuroprotective role of lactate after cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow & metabolism* 29, 1780–1789.
- Bisri, T., Utomo, B., Fuadi, I., 2016. Exogenous lactate infusion improved neurocognitive function of patients with mild traumatic brain injury. *Asian journal of neurosurgery* 11, 151–159.
- Bouzat, P., Sala, N., Suys, T., Zerlauth, J.B., Marques-Vidal, P., Feihl, F., Bloch, J., Messerer, M., Levivier, M., Meuli, R., et al., 2014. Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain. *Intensive care medicine* 40, 412–421.
- Carney, N., Totten, A.M., O'Reilly, C., Ullman, J.S., Hawryluk, G.W., Bell, M.J., Bratton, S.L., Chesnut, R., Harris, O.A., Kissoon, N., et al., 2017. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 80, 6–15.
- Carteron, L., Solari, D., Patet, C., Quintard, H., Miroz, J.P., Bloch, J., Daniel, R.T., Hirt, L., Eckert, P., Magistretti, P.J., et al., 2018. Hypertonic lactate to improve cerebral perfusion and glucose availability after acute brain injury. *Critical care medicine* 46, 1649–1655.
- Chen, H., Song, Z., Dennis, J.A., 2019. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Crespy, T., Durost, M., Fricault, P., Lemasson, B., Bouzat, P., Barbier, E.L., Payen, J.F., 2021. Hypertonic sodium lactate to alleviate functional deficits following diffuse traumatic brain injury: an osmotic or a lactate-related effect? *Neurocritical Care* 34, 795–803.
- Dabrowski, W., Siwicka-Gieroba, D., Robba, C., Bielacz, M., Sołek-Pastuszka, J., Kotfis, K., Bohatyrewicz, R., Jaroszyński, A., Malbrain, M.L., Badenes, R., 2021. Potentially detrimental effects of hyperosmolality in patients treated for traumatic brain injury. *Journal of clinical medicine* 10, 4141.
- Ditch, K.L., Flahive, J.M., West, A.M., Osgood, M.L., Muehlschlegel, S., 2020. Hyperchloremia, not concomitant hypernatremia, independently predicts early mortality in critically ill moderate-severe traumatic brain injury patients. *Neurocritical care* 33, 533–541.
- Dostalova, V., Schreiberova, J., Dostalova Jr, V., Paral, J., Kraus, J., Ticha, A., Radochova, V., Dostal, P., 2018. Effects of hypertonic saline and sodium lactate on cortical cerebral microcirculation and brain tissue oxygenation. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 30, 163–170.
- Duburcq, T., Durand, A., Dessein, A.F., Vamecq, J., Vienne, J.C., Dobbelaere, D., Mention, K., Douillard, C., Maboudou, P., Gmyr, V., et al., 2017. Comparison of fluid balance and hemodynamic and metabolic effects of sodium lactate versus sodium bicarbonate versus 0.9% nacl in porcine endotoxic shock: a randomized, open-label, controlled study. *Critical Care* 21, 1–9.
- Duburcq, T., Favory, R., Mathieu, D., Hubert, T., Mangalaboyi, J., Gmyr, V., Quintane, L., Maboudou, P., Pattou, F., Jourdain, M., 2014. Hypertonic sodium lactate improves fluid balance and hemodynamics in porcine endotoxic shock. *Critical care* 18, 1–11.
- Duhaut, D.E., Heurteaux, C., Gandin, C., Ichai, C., Quintard, H., 2021. The antiedematous effect of exogenous lactate therapy in traumatic brain injury: a physiological and mechanistic approach. *Neurocritical Care*, 1–9.
- Gallagher, C.N., Carpenter, K.L., Grice, P., Howe, D.J., Mason, A., Timofeev, I., Menon, D.K., Kirkpatrick, P.J., Pickard, J.D., Sutherland, G.R., et al., 2009. The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a ¹³C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study. *Brain* 132, 2839–2849.
- Glenn, T.C., Kelly, D.F., Boscardin, W.J., McArthur, D.L., Vespa, P., Oertel, M., Hovda, D.A., Bergsneider, M., Hillered, L., Martin, N.A., 2003. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 23, 1239–1250.
- Glenn, T.C., Martin, N.A., Horning, M.A., McArthur, D.L., Hovda, D.A., Vespa, P., Brooks, G.A., 2015. Lactate: brain fuel in human traumatic brain injury: a comparison with normal healthy control subjects. *Journal of neurotrauma* 32, 820–832.
- Hawryluk, G.W., Aguilera, S., Buki, A., Bulger, E., Citerio, G., Cooper, D.J., Arrastia, R.D., Diringer, M., Figaji, A., Gao, G., et al., 2019. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the seattle international severe traumatic brain injury consensus conference (sibicc). *Intensive care medicine* 45, 1783–1794.
- Hays, A.N., Lazaridis, C., Neyens, R., Nicholas, J., Gay, S., Chalela, J.A., 2011. Osmotherapy: use among neurointensivists. *Neurocritical care* 14, 222–228.
- Huang, K., Hu, Y., Wu, Y., Ji, Z., Wang, S., Lin, Z., Pan, S., 2018. Hyperchloremia is associated with poorer outcome in critically ill stroke patients. *Frontiers in Neurology* 9, 485.
- Ichai, C., Armando, G., Orban, J.C., Berthier, F., Rami, L., Samat-Long, C., Grimaud, D., Leverve, X., 2009. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive care medicine* 35, 471–479.
- Ichai, C., Orban, J.C., Fontaine, E., 2014. Sodium lactate for fluid resuscitation: the preferred solution for the coming decades? *Critical Care* 18, 1–2.
- Ichai, C., Payen, J.F., Orban, J.C., Quintard, H., Roth, H., Legrand, R., Francony, G., Leverve, X.M., 2013. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 39, 1413–1422.
- Jalloh, I., Helmy, A., Shannon, R.J., Gallagher, C.N., Menon, D.K., Carpenter, K.L., Hutchinson, P.J., 2013. Lactate uptake by the injured human brain: evidence from an arteriovenous gradient and cerebral microdialysis study. *Journal of neurotrauma* 30, 2031–2037.
- Kahle, K.T., Staley, K.J., Nahed, B.V., Gamba, G., Hebert, S.C., Lifton, R.P., Mount, D.B., 2008. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. *Nature clinical practice Neurology* 4, 490–503.
- Kellum, J.A., Song, M., Almasri, E., 2006. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130, 962–967.
- Kellum, J.A., Song, M., Venkataraman, R., 2004. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 125, 243–248.
- Lamperti, M., Lobo, F.A., Tufegdzic, B., 2022. Salted or sweet? hypertonic saline or mannitol for treatment of intracranial hypertension. *Current Opinion in Anesthesiology* 35, 555–561.
- Levy, B., Mansart, A., Montemont, C., Gibot, S., Mallie, J.P., Regnault, V., Lecompte, T., Lacolley, P., 2007. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive care medicine* 33, 495–502.
- Magistretti, P.J., Pellerin, L., 1996. Cellular bases of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging: evidence for a prominent role of astrocytes. *Cerebral cortex* 6, 50–61.
- Marehbian, J., Muehlschlegel, S., Edlow, B.L., Hinson, H.E., Hwang, D.Y., 2017. Medical management of the severe traumatic brain injury patient. *Neurocritical care* 27, 430–446.
- Marmarou, A., Anderson, R.L., Ward, J.D., Choi, S.C., Young, H.F., Eisenberg, H.M., Foulkes, M.A., Marshall, L.F., Jane, J.A., 1991. Impact of icp instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *Journal of neurosurgery* 75, S59–S66.
- Messina, A., Bakker, J., Chew, M., De Backer, D., Hamzaoui, O., Hernandez, G., Myatra, S.N., Monnet, X., Ostermann, M., Pinsky, M., et al., 2022. Pathophysiology of fluid administration in critically ill patients. *Intensive care medicine experimental* 10, 46.
- Messmer, A.S., Zingg, C., Müller, M., Gerber, J.L., Schefold, J.C., Pfortmüller, C.A., 2020. Fluid overload and mortality in adult critical care patients—a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical care medicine* 48, 1862–1870.
- Millet, A., Cuisinier, A., Bouzat, P., Batandier, C., Lemasson, B., Stupar, V., Pernet-Gallay, K., Crespy, T., Barbier, E., Payen, J., 2018. Hypertonic sodium lactate reverses brain oxygenation and metabolism dysfunction after traumatic brain injury. *British journal of anaesthesia* 120, 1295–1303.
- Oda, J., Ueyama, M., Yamashita, K., Inoue, T., Noborio, M., Ode, Y., Aoki, Y., Sugimoto, H., 2006. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 60, 64–71.
- Pellerin, L., Magistretti, P.J., 1994. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91, 10625–10629.
- Plourde, G., Roumes, H., Suissa, L., Hirt, L., Doche, É., Pellerin, L., Bouzier-Sore, A.K., Quintard, H., 2024. Neuroprotective effects of lactate and ketone bodies in acute brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 44, 1078–1088.
- Quintard, H., Patet, C., Zerlauth, J.B., Suys, T., Bouzat, P., Pellerin, L., Meuli,

- R., Magistretti, P.J., Oddo, M., 2016. Improvement of neuroenergetics by hypertonic lactate therapy in patients with traumatic brain injury is dependent on baseline cerebral lactate/pyruvate ratio. *Journal of neurotrauma* 33, 681–687.
- Rein, J.L., Coca, S.G., 2019. “i don’t get no respect”: the role of chloride in acute kidney injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 316, F587–F605.
- Rowland, M., Veenith, T., Scomparin, C., Wilson, M., Hutchinson, P., Koliass, A., Lall, R., Regan, S., Mason, J., Andrews, P., et al., 2022. Sugar or salt (“sos”): A protocol for a uk multicentre randomised trial of mannitol and hypertonic saline in severe traumatic brain injury and intracranial hypertension. *Journal of the Intensive Care Society* 23, 222–232.
- Safiejko, K., Smereka, J., Pruc, M., Ladny, J.R., Jaguszewski, M.J., Filipiak, K.J., Yakubtsevich, R., Szarpak, L., 2022. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions fluid resuscitation on hypovolemic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiology journal* 29, 966–977.
- Somasetia, D.H., Setiati, T.E., Sjahrodji, A.M., Idjradinata, P.S., Setiabudi, D., Roth, H., Ichai, C., Fontaine, E., Leverve, X.M., 2014. Early resuscitation of dengue shock syndrome in children with hyperosmolar sodium-lactate: a randomized single-blind clinical trial of efficacy and safety. *Critical care* 18, 1–11.
- Tassinari, I.D., Andrade, M.K.G., da Rosa, L.A., Hoff, M.L.M., Nunes, R.R., Vogt, E.L., Fabres, R.B., Sanches, E.F., Netto, C.A., Paz, A.H., et al., 2020. Lactate administration reduces brain injury and ameliorates behavioral outcomes following neonatal hypoxia–ischemia. *Neuroscience* 448, 191–205.
- Wolahan, S.M., Mao, H.C., Real, C., Vespa, P.M., Glenn, T.C., 2018. Lactate supplementation in severe traumatic brain injured adults by primed constant infusion of sodium l-lactate. *Journal of neuroscience research* 96, 688–695.
- Yamane, D.P., Maghami, S., Graham, A., Vaziri, K., Davison, D., 2022. Association of hyperchloremia and acute kidney injury in patients with traumatic brain injury. *Journal of Intensive Care Medicine* 37, 128–133.