



PUNTO DE VISTA

Lactato de sodio 0,5 molar: ¿el agente osmótico que buscamos?



I. Aramendi*, W. Manzanares y A. Biestro

Cátedra de Medicina Intensiva, Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdeLaR), Montevideo, Uruguay

Recibido el 10 de mayo de 2015; aceptado el 7 de septiembre de 2015
Disponible en Internet el 3 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Lactato de sodio;
Osmoterapia;
Hipertensión intracraneana;
Paciente neurocrítico

Resumen La hipertensión intracraneana (HIC) es el factor modificable con mayor impacto pronóstico predictivo negativo en el paciente neurocrítico. La terapia osmótica constituye la medida específica de primer nivel más importante para controlar la HIC. El manitol al 20% y el cloruro de sodio hipertónico al 3, 7,5, 10 y 23% son los agentes osmóticos más comúnmente utilizados en la práctica clínica. En los últimos años ha sido incorporado el lactato de sodio 0,5 M como agente osmótico. El lactato como anión acompañante del sodio evita la hipercloremia y sus efectos adversos (acidosis hiperclorémica, inflamación sistémica, insuficiencia renal aguda); asimismo, el lactato puede ser utilizado por la neuroglia como sustrato energético para el cerebro dañado. El lactato de sodio 0,5M tendría además un efecto más potente y prolongado mediante un descenso de la osmolaridad intracelular e inhibición de los mecanismos de control del volumen neuronal. Trabajos pioneros en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave han mostrado un efecto más pronunciado que el manitol en el control de la HIC. Asimismo, en este grupo de pacientes parece ser beneficioso en la prevención de HIC. Sin embargo, estos resultados prometedores necesitan ser corroborados en futuras investigaciones.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Sodium lactate;
Osmotherapy;
Intracranial hypertension;
Neurocritical care patient

Half-molar sodium-lactate: The osmotic agent we are looking for?

Abstract Intracranial hypertension (ICH) is the most important modifiable factor with predictive negative value in brain injury patients. Osmotherapy is the most important first level specific measure in the treatment of ICH. Mannitol 20%, and 3, 7.5, 10, and 23% hypertonic sodium chloride are the most commonly used osmotic agents in the neurocritical care setting. Currently, controversy about the best osmotic agent remains elusive. Therefore, over the past few years, half-molar sodium lactate has been introduced as a new osmotic agent to be administered in the critically ill. Lactate is able to prevent hyperchloremia, as well as its adverse effects such as hyperchloremic acidosis, systemic inflammation, and acute kidney injury. Furthermore, lactate may also be used by glia as energy substrate in brain injury patients. Half-molar sodium

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nachoramendi@gmail.com (I. Aramendi).

lactate would also have a more potent and long-lasting effect decreasing intracellular osmolarity and by inhibiting neuronal volume control mechanisms. Pioneering researches in patients with traumatic brain injury have shown a more significant effect than mannitol on the control of ICH. In addition, in this group of patients this solution appears to be beneficial in preventing episodes of ICH. However, future research is necessary to corroborate or not these promising results.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Aunque la mera reducción de la hipertensión intracraneana (HIC) no asegura un efecto significativo en el *outcome* de los pacientes neurocríticos¹, la misma se ha asociado a un aumento de la morbimortalidad y es el factor modificable con mayor impacto negativo en el pronóstico de la mayoría de las enfermedades neurológicas agudas graves, incluyendo el traumatismo craneoencefálico (TCE) grave². Dentro del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la HIC destaca la osmoterapia, aunque este tratamiento no ha demostrado un impacto directo en el pronóstico del paciente neurocrítico.

El empleo de soluciones hiperosmolares es uno de los tratamientos más ampliamente utilizados y reconocidos para el control de la HIC, tal cual lo muestran encuestas recientes³. El manitol al 15 o 20% ha sido 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 fallo renal^{4,5}. Aunque sus extraordinarias propiedades osmóticas son reconocidas desde hace muchos años, la solución salina hipertónica (SSH) resurgió como agente osmótico luego de que fuera propuesta para el tratamiento del shock hemorrágico. Este agente ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la HIC en diferentes grupos de pacientes neurocríticos^{5,6}. En la actualidad, la controversia sobre el mejor agente osmótico persiste, aunque un cuerpo de evidencia creciente avala el uso del cloruro de sodio hipertónico como el fluido de elección en el paciente neurocrítico^{7,8}. Esto es debido a ciertas ventajas de la SSH: su mayor potencia y duración, su efecto estabilizador de la hemodinamia sistémica e intracraneana, la facilidad de monitorización de su infusión mediante la medida de la natremia y cloremia, así como por la mayor gama de concentraciones existentes⁹.

Sin embargo, a pesar del uso extendido de la SSH en sus diversas concentraciones, a esta se le han atribuido una serie de efectos adversos no deseados. La hipernatremia ha sido señalada como un marcador independiente de mortalidad en los pacientes críticos, incluyendo al paciente neurocrítico^{10,11}. Sin embargo, es difícil de determinar si la hipernatremia es generadora de daño *per se* o si es simplemente un marcador de la severidad de la enfermedad de base. En tal sentido, es necesario recordar que los niveles de hipernatremia/hipertonía máxima aún no han sido claramente definidos.

Otros efectos que podrían limitar su uso son: efecto rebote, mielinolisis pontina y extrapontina, rhabdomiolisis, nefropatía osmótica, sobrecarga de volumen, flebitis,

hemólisis e hipokalemia. Sin embargo, trabajos con un adecuado poder estadístico no permiten definir y establecer un nexo causal entre la utilización de la SSH y dichas complicaciones¹².

Por otra parte, la utilización de soluciones no balanceadas, como el cloruro de sodio en sus diferentes concentraciones, ha sido asociada al desarrollo de hipercloremia, la cual, entre otros efectos perjudiciales, se ha asociado al desarrollo de fallo renal¹³. Recientemente se ha postulado al lactato como *partenaire* del sodio; en tal sentido, el lactato de sodio hipertónico (LSH) 0,5M ha irrumpido como un fluido prometedor en la reanimación de los estados de shock y en el manejo terapéutico de la HIC.

Lactato de sodio 0,5 molar

El lactato de sodio 0,5M 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%. El LSH 0,5M es un agente osmótico capaz de producir efectos similares sobre la hemodinamia intracraneana, pero sin los efectos de la SSH sobre el equilibrio ácido-base. Ello es debido a que el lactato es rápidamente captado y metabolizado por los tejidos (hepático, renal, cerebral, muscular), incluso en presencia de shock, por lo que su infusión no genera acidosis hiperclorémica.

El LSH 0,5M ha demostrado efectos beneficiosos en diferentes escenarios clínicos. Así, por ejemplo, en la reposición del shock durante el postoperatorio de cirugía cardíaca la infusión de LSH ha demostrado ser capaz de mejorar variables hemodinámicas con un menor requerimiento de fluidos y la obtención de un balance hídrico negativo, tal cual fuera demostrado por Leverve et al.¹⁴. Por otra parte, el LSH 0,5M ha sido empleado en el tratamiento del fallo cardíaco crónico agudizado, habiéndose evidenciado una mejoría del gasto cardíaco y un balance negativo de solutos¹⁵.

En cuanto a los efectos del LSH 0,5M sobre el estado ácido-base, estos son explicados de acuerdo con los principios de electroneutralidad y conservación de masas que rigen la teoría físico-química de Stewart¹⁶. Según esta, la concentración de hidrogeniones y, por tanto, el pH de una solución como el plasma está determinado por la mayor o menor disociación de agua con el objetivo de mantener la electroneutralidad. Esta, a su vez, está determinada por 3 variables independientes, que son: a) la diferencia de iones fuertes aparente; b) la concentración de ácidos débiles totales (en particular albúmina y fosfato), y c) la presión parcial

de anhídrido carbónico en sangre arterial. En tal sentido, el LSH 0,5M cuando es infundido se disocia en sus 2 iones fuertes (sodio y lactato). El lactato ingresa rápidamente a la célula, donde es utilizado como sustrato metabólico, en tanto que el sodio permanece en el compartimento extracelular, generando de este modo un aumento de la diferencia de iones fuertes aparente. De acuerdo con la teoría de Stewart, el aumento de esta variable independiente, sumado al efecto dilutorio sobre los ácidos débiles totales, determinan una disminución en la disociación del agua plasmática (fuente primaria de protones), con la consiguiente reducción de hidrogeniones y el aumento concomitante del pH plasmático^{13,16}.

En nuestra UCI hemos realizado una experiencia inicial con la utilización de LSH 0,5M. Durante dicho estudio realizamos una infusión rápida de 500cc de LSH 0,5M en 30 pacientes con HIC o con signos de hipovolemia e hipoperfusión, evaluando el impacto sobre diferentes variables del medio interno (lactato, cloro, sodio y el pH plasmáticos) previamente a la infusión y a los 30 y 60min de esta. Aun cuando el objetivo inicial de esta experiencia preliminar no era determinar el efecto del LSH sobre el control de la HIC y sobre el gasto cardíaco, pudimos observar en muchos pacientes un control inmediato de la HIC luego de la infusión de la solución. En dicho trabajo (datos aún no publicados) apreciamos una alcalosis metabólica inmediata y transitoria, con un aumento de los valores de sodio y lactato, los cuales luego de una hora de finalizada la infusión retornaron a los niveles preinfusión. El efecto alcalinizante inicial puede ser explicado por la inmediata metabolización celular del lactato infundido, llevando a un aumento de la diferencia de iones fuertes aparente, así como a un efecto dilutorio sobre los ácidos débiles totales. Sin embargo, este efecto es rápidamente revertido por el desvío transcelular de cloro con el objetivo de mantener la electroneutralidad. Asimismo, en nuestra experiencia, encontramos luego de un descenso inicial de la cloremia un nuevo ascenso a la hora de la infusión, lo cual evidencia la existencia de una fuente endógena de cloro.

Lactato como sustrato energético cerebral

Uno de los eventos fisiopatológicos más significativos en el TCE grave es el incremento en la utilización de glucosa, con la correspondiente hiperglucólisis. Ello podría determinar un estado de depleción energética relativa y, por consiguiente, disfunción neuronal y, eventualmente, fallo energético y muerte celular^{17,18}. Esta depleción energética en el paciente neurocrítico ha sido correlacionada con malos resultados clínicos¹⁹. En el metabolismo energético cerebral, el rol que juega el lactato es aún un tópico controversial. El viejo dogma que posicionaba al lactato como un metabolito de desecho, producto del metabolismo energético basal, ha estado en permanente revisión. En los últimos años, la evidencia acumulada indica que el lactato es un importante sustrato energético en el metabolismo oxidativo cerebral. En tal sentido, estudios *in vitro* han señalado que es el lactato, y no el piruvato, el principal metabolito resultante de la glucólisis aeróbica cerebral²⁰. Diferentes estudios experimentales realizados en humanos permiten afirmar que el lactato se comporta como un sustrato energético capaz de ser utilizado por el cerebro traumatizado, tanto en forma

directa como indirecta a través de un aumento de la neoglucogénesis hepática²¹. En un análisis retrospectivo de pacientes con TCE grave, el lactato demostró que puede ser utilizado durante los episodios de depleción cerebral de glucosa²². Por otra parte, estudios que utilizaron la tomografía por emisión de positrones han mostrado que el lactato es utilizado de forma preferencial frente a la glucosa, incluso en presencia de euglucemia²³. Por su parte, Gallagher et al.²⁴ demostraron mediante el uso del isótopo ¹³C que en el TCE grave el ¹³C-lactato es captado desde el espacio extracelular y procesado dentro del ciclo de Krebs, lo cual traduce el uso del lactato como sustrato energético. En otro elegante estudio que midió los niveles de lactato extracelular con microdiálisis y de perfusión tisular de oxígeno en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática, Oddo et al.²⁵ demostraron que el aumento de la producción de lactato era secundario a una mayor estimulación de la vía glucolítica (hiperlactatemia de estrés) antes que debido a fenómenos de hipoxia tisular. Asimismo, los pacientes que exhibieron los mayores niveles de lactato presentaron un mejor pronóstico funcional²⁵.

En este sentido, en otro trabajo, mediante el empleo de microdiálisis y TC de perfusión, se ha demostrado que el aumento de la producción cerebral de lactato durante el daño encefálico está vinculado a un proceso de hiperglucólisis asociada a un flujo sanguíneo cerebral normal o aumentado, al contrario que en los enfermos que presentaban hipoxia cerebral, que la tenían disminuida²⁶. Con base en lo mencionado anteriormente se puede afirmar que el concepto que señala al lactato como un marcador de mal pronóstico sigue siendo válido cuando dicho aumento está asociado a hipoxia tisular. Sin embargo, la producción endógena de lactato en ausencia de isquemia es fundamental para mantener la actividad y viabilidad neuronal en condiciones de estrés metabólico, y esta debería ser considerada una respuesta adaptativa protectora²⁷. Es importante puntualizar que hasta el momento actual no existen estudios clínicos que permitan determinar con claridad el impacto de la infusión de LSH 0,5M en pacientes con hiperlactatemia y acidosis láctica secundaria a hipoxia tisular sistémica. Recientemente, Bouzat et al.²⁸ evaluaron los efectos metabólicos de la infusión de LSH 0,5M en las fases iniciales del TEC grave con el objetivo de incrementar la lactatemia por encima de 5 mmol/L; para ello los autores utilizaron microdiálisis, perfusión tisular de oxígeno y monitorización de la PIC. La monitorización metabólica evidenció un aumento significativo de las concentraciones de lactato, piruvato y glucosa, así como un descenso no significativo de la concentración de glutamato. El análisis de estos hallazgos evidencia que el aporte suplementario de lactato tendría efectos neuroprotectivos en las etapas iniciales del TCE grave. Asimismo, estos autores²⁸ observaron la existencia de una correlación significativa entre el índice lactato/piruvato (reconocido marcador de estrés metabólico) y el porcentaje de aumento del piruvato intersticial, lo cual demuestra una conversión de lactato en piruvato durante la infusión del LSH 0,5M y su uso como un sustrato metabólico neuronal en periodos de estrés energético²⁸. Es importante destacar que a pesar de estos resultados alentadores, se trata de un trabajo con un escaso número de pacientes incluidos (n = 15), por lo cual son necesarios futuros estudios para corroborar o no estos hallazgos preliminares.

Efectividad terapéutica potencial del lactato hipertónico 0,5 molar

Independientemente de lo dicho en el apartado anterior, una de las características más prometedoras del LSH 0,5 M son sus cualidades como agente osmótico, las cuales lo convierten en un cristalóide atractivo en el paciente neurocrítico. En tal sentido, en 2009 Ichai et al.²⁹, en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con TCE grave y episodios de HIC, aleatorizaron 2 intervenciones diferentes administrando cantidades isovolumétricas y equimolares de manitol al 20% o LSH 0,5 M. 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 neurológica²⁹.

En 2013, Ichai et al.³⁰, en un interesante ensayo clínico aleatorizado realizado en 60 pacientes con TCE grave, demostraron el impacto positivo de la infusión precoz de LSH 0,5 M dentro de las primeras 48 h postrauma como estrategia profiláctica del desarrollo de HIC. En tal sentido, estos autores comprobaron que el uso de LSH 0,5 M con relación a la infusión de cloruro de sodio al 0,9% estuvo asociado a un menor número de episodios de HIC, así como a un menor requerimiento de medidas específicas para el control de la PIC³⁰. El LSH 0,5 M, en virtud de sus características fisicoquímicas, sería un fluido capaz de lograr un adecuado control de la HIC sin alcanzar altos niveles de hipertonicidad capaces de provocar efectos secundarios graves. Las cifras de osmolaridad plasmática medida y de natremia no presentaron cambios significativos antes y después de la infusión de LSH 0,5 M, aunque al mismo tiempo se constató un efecto beneficioso sobre el control de la HIC³⁰.

Este desempeño singular del LSH 0,5 M que lo diferencia claramente de la SSH merece una explicación. El LSH se disocia de forma completa en sus 2 iones fuertes: sodio y lactato; el lactato ingresaría rápidamente a la célula, lo cual es facilitado por las lanzaderas de lactato astrocitarias, donde este es utilizado como sustrato energético. Esto es capaz de generar una diferencia de potencial eléctrico de membrana, lo que determinaría que para lograr un nuevo equilibrio deba producirse una salida de cloro (principal anión inorgánico intracelular) hacia el compartimento extracelular acompañado de una salida de agua con la finalidad de mantener la tonicidad del medio intracelular. 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, lo cual se refleja en el balance negativo de cloro que han mostrado los estudios hasta el momento existentes; esto permite sospechar la existencia de una fuente endógena de cloro y un fenómeno de redistribución de este anión. 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 lactato. Otro aspecto relevante dentro de las ventajas de este fluido es su mayor tiempo de acción, en contraposición con el efecto transitorio del manitol. 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 nuevo aumento del volumen celular, del volumen encefálico y de la PIC³¹; esto generaría un efecto más profundo y duradero sobre el control de la HIC.

Por todo lo expuesto, las bases para la utilización de LSH 0,5 M en el paciente neurocrítico grave están asentadas. Sus cualidades como agente osmótico y antiedematoso y sus efectos beneficiosos optimizando la eficiencia bioenergética del cerebro lesionado han sido mostrados. En el futuro próximo, restaría un estudio comparativo isovolumico e isoosmolar entre la SSH 3% y el LSH 0,5 M, el cual no ha sido realizado aún y que permitiría establecer de forma definitiva las diferencias que se postulan entre ambos fluidos. Por otra parte, el comportamiento neuroprotectivo del LSH 0,5 M que fuera demostrado en los primeros estudios permite ilusionarse con un agente osmótico que, por primera vez, podría tener impacto en el *outcome* clínico de los pacientes neurocríticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*. 2001;344:556–63.
2. Stein DM, Hu PF, Brenner M, Sheth KN, Liu KH, Xiong W, et al. Brief episodes of intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion are associated with poor functional outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011;71:364–73.
3. Hays AN, Lazaridis C, Neyens R, Nicholas J, Gay S, Chalela JA. Osmotherapy: Use among neurointensivists. *Neurocrit Care*. 2011;14:222–8.
4. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 3rd Edition. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S14–20.
5. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bloos F. Hypertonic solutions in emergency medicine. En: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer-Verlag; 1995. p. 935–44.
6. Huang SJ, Chang L, Han YY, Lee YC, Tu YK. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surg Neurol*. 2006;65:539–46.
7. Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, Alimi M, Ghajar J, Härtl R. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2015;122:202–10.
8. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC 3rd, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med*. 2011;39:554–9.
9. White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg*. 2006;102:1836–46.
10. Darmon M, Timsit JF, Francais A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, et al. Association between hypernatraemia acquired in the

- ICU and mortality: A cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2510–5.
11. Maggiore U, Picetti E, Antonucci E, Parenti E, Regolisti G, Mergoni M, et al. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2009;13:R110.
 12. Torre-Healy A, Marko NF, Weil RJ. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2012;17:117–30.
 13. Yunos MN, Bellomo R, Story D, Kellum J. Chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010;14:226.
 14. Lerverve XM, Boon C, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Mustafa I. Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med*. 2008;34:1796–803.
 15. Nalos M, Lerverve XM, Huang SJ, Weisbrodt L, Parkin R, Seppelt IM, et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: A pilot randomised controlled clinical trial. *Crit Care*. 2014;18:R48.
 16. Kaplan L, Frangos S. Clinical review: Acid-base abnormalities in the intensive care unit-Part II. *Crit Care*. 2005;9:198–203.
 17. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: Indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:1239–50.
 18. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, Kelly DF, Vespa PM, Martin NA, et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: A positron emission tomography study. *J Neurosurg*. 1997;86:241–51.
 19. Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, Glenn T, Etchepare M, Kelly D, et al. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: A microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:865–77.
 20. Schurr A, Payne RS. Lactate, not pyruvate, is neuronal aerobic glycolysis end product: An in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*. 2007;147:613–9.
 21. Glenn TC, Martin NA, McArthur DL, Hovda DA, Vespa P, Johnson ML, et al. Endogenous nutritive support after traumatic brain injury: Peripheral lactate production for glucose supply via gluconeogenesis. *J Neurotrauma*. 2015;32:811–9.
 22. Patet C, Quintard H, Suys T, Bloch J, Daniel R, Pellerin L, et al. Neuroenergetic response to prolonged cerebral glucose depletion after severe brain injury and the role of lactate. *J Neurotrauma*. 2015;32:1560–6.
 23. Smith D, Pernet A, Hallet WA, Bingham E, Marsden PK, Amiel SA. Lactate: A preferred fuel for human brain metabolism in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:658–64.
 24. Gallagher CN, Carpenter KL, Grice P, Howe DJ, Mason A, Timofeev I, et al. The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: A ¹³C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study. *Brain*. 2009;132:2839–49.
 25. Oddo M, Levine JM, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Carrera E, Daniel RT, et al. Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:1418–21.
 26. Sala N, Suys T, Zerlauth JB, Bouzat P, Messerer M, Bloch J, et al. Cerebral extracellular lactate increase is predominantly non ischemic in patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:1815–22.
 27. Bouzat P, Oddo M. Lactate and the injured brain: Friend or foe? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:133–40.
 28. Bouzat P, Sala N, Suys T, Zerlauth JB, Marques-Vidal P, Feihl F, et al. Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain. *Intensive Care Med*. 2014;40:412–21.
 29. Ichai C, Armando G, Orban JC, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:471–9.
 30. Ichai C, Payen JF, Orban JC, Quintard H, Roth H, Legrand R, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39:1413–22.
 31. Kahle KT, Staley KJ, Nahed BV, Gamba G, Hebert SC, Lifton RP, et al. Roles of the cation-chloride cotransporters in neurological disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:490–503.