

# La clearance del lattato nelle emergenze cardiorespiratorie

Serena Greco, Giovanna Guiotto, Antonino Maffei, Stefania Martino, Giuseppe Romano, Fernando Schiraldi  
UO di Medicina d'Urgenza, Ospedale San Paolo, Napoli

## SINTESI

È stato dimostrato che l'early goal directed therapy può migliorare la prognosi nei pazienti settici se lo scopo terapeutico viene raggiunto entro le prime 6 ore; obiettivo del nostro studio è dimostrare che nei pazienti con insufficienza cardiorespiratoria acuta la clearance del lattato, in un più breve intervallo di tempo (2 ore), può aiutare a definire la prognosi dei pazienti. 67 pazienti consecutivi, ammessi per insufficienza cardiorespiratoria acuta nel nostro reparto di Medicina d'Urgenza con 16 posti letto (età  $75,9 \pm 9,8$ ) (APACHE II score  $19,0 \pm 4,1$ ), sono stati inclusi nello studio. La concentrazione ematica di lattato è stata determinata all'ingresso a 2, 6 e 24 ore. Sono stati valutati la mortalità a 7 giorni e il ricorso a intubazione orotracheale (pazienti con outcome negativo) vs la dimissione o il trasferimento in un reparto non di urgenza con successiva dimissione (pazienti con outcome positivo). La concentrazione di lattato all'ingresso era  $4,6 \pm 2,5$  mmol/l;

la clearance del lattato (%) a 2 ore era  $40,4 \pm 32,1$  nei pazienti con outcome positivo e  $-8,3 \pm 5,0$  nei pazienti con outcome negativo ( $p < 0,05$ ). La clearance del lattato a 2 ore  $< 25\%$  è correlata a un outcome negativo con una sensibilità dell'84,2% e una specificità del 79,2%. Il valore predittivo positivo è stato del 61,5% e il valore predittivo negativo è stato del 92,2%.

Un sistematico monitoraggio della clearance del lattato può essere utilizzato in caso di insufficienza cardiorespiratoria acuta, per identificare i pazienti ad alto rischio di outcome negativo. Nel nostro lavoro, una bassa clearance a 2 ore è associata a un aumento della mortalità e/o alla necessità di intubazione orotracheale. Viceversa, una clearance a 2 ore  $> 25\%$  conferma nella maggior parte dei casi la strategia terapeutica intrapresa. Pertanto, la valutazione seriata della concentrazione ematica del lattato può essere utile nel guidare le strategie terapeutiche.

Fin dal 1970<sup>1</sup> sono stati pubblicati numerosissimi lavori riguardanti il metabolismo del lattato nei pazienti critici. Sebbene venga spesso additato quale principale responsabile dei "crimini metabolici"<sup>2</sup>, il lattato svolge anche un ruolo fondamentale per il benessere cellulare e tissutale. A tal proposito, va fatta una prima grande differenza tra iperlattatemia (ad esempio, elevate concentrazioni plasmatiche di lattato con un pH nei limiti della norma) e lattatoacidosi (iperlattatemia con acidosi metabolica associata)<sup>3,4</sup>. Senza scendere nel dettaglio della fisiopatologia e della medicina dello sport, è necessario riassumere brevemente i principali ruoli metabolici del lattato.

È stato dimostrato che il lattato è in grado di entrare nelle cellule attraverso il sistema shuttle del trasportatore monocarbossilato e che lo "scambio" lattato-piruvato costituisce un sistema metabolico ben adattabile alle esigenze energetiche dell'organismo<sup>5-7</sup>; in determinate circostanze, il lattato diventa l'ultima ri-

sorsa energetica e non un semplice prodotto di scarto del metabolismo cellulare<sup>8,9</sup>. Infatti, molte specie animali sono in grado di ottimizzare il rapporto produzione/consumo di ATP in modo da sostenere attività muscolari a elevata intensità, utilizzando il lattato come un trasduttore di energia, e non come un prodotto di rifiuto<sup>10-13</sup>.

Il lattato potrebbe funzionare anche da pseudormone, inviando messaggi biochimici in grado di favorire la riparazione di ferite<sup>14</sup>. Inoltre, è stato dimostrato (mediante metodiche di clamping) che alcuni riflessi nervosi simpatici, responsabili della regolazione del flusso ematico regionale, sono mediati dal lattato<sup>15</sup>.

Tra questi svariati ruoli, quello che meglio sintetizza tutti i molteplici aspetti metabolici del paziente critico è legato al concetto di dysoxia<sup>16,17</sup>. L'uomo non è una specie "O<sub>2</sub>-conformer"<sup>18,19</sup>, nel senso che non è in grado di resistere più di 5-10 minuti in condizioni di basso rapporto DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub><sup>20</sup>. Pertanto, se doves-

simo pensare a un singolo marcatore biomorale, in grado di descrivere bene il grado di sofferenza tissutale in condizioni di alterato rapporto tra offerta/consumo di  $O_2$ , ecco che il lattato potrebbe giocare un ruolo chiave in tal senso.

Sulla scorta di queste conoscenze fisiopatologiche, numerose ricerche hanno focalizzato l'attenzione sulla *clearance* del lattato in pazienti critici<sup>21,22</sup>, con lo scopo di dimostrare, per esempio, se un persistente aumento della lattatemia fosse associato a un maggiore tasso di mortalità<sup>23-25</sup>. Sebbene sia generalmente accettato che una ridotta *clearance* del lattato si associ a una sopravvivenza più bassa<sup>26-28</sup>, rimangono ancora dubbi circa l'ottimizzazione dei tempi di intervento terapeutico in rapporto alla *clearance* del lattato<sup>29</sup>. Sulla base della *early goal directed therapy*<sup>30</sup>, ci si aspetta che una *clearance* del lattato superiore al 20% dopo 6 ore di terapia sia un risultato soddisfacente. Se questo intervallo di tempo può essere accettato nei pazienti settici (nei quali vi è un'iperproduzione di lattato a causa dello spiccato ipercatabolismo), un intervallo di tempo di sole 2 ore potrebbe essere sufficiente per definire la prognosi nei pazienti con insufficienza cardiorespiratoria acuta. In questi scenari critici, il cuore e il diaframma agiscono come principali produttori di lattato<sup>31</sup>, mentre il fegato e il rene agiscono come metabolizzatori (ad esempio, attraverso il ciclo di Cori)<sup>32,33</sup>.

Abbiamo quindi ipotizzato che in corso di insufficienza cardiorespiratoria acuta (da qualunque causa), uno squilibrio del rapporto  $DO_2/VO_2$  possa essere facilmente rilevato da un aumento del lattato, in associazione con una riduzione del pH arterioso. Un intervento terapeutico adeguato, in grado di ripristinare il normale flusso ematico regionale (tale da migliorare il  $DO_2$ ), dovrebbe pertanto condurre a un rapido *wash-out* del lattato e a una normalizzazione del pH. Lo scopo di questo studio è quello di valutare se una rapida *clearance* del lattato (2 ore) possa essere utilizzata come guida per gli interventi terapeutici in differenti casi di insufficienza cardiorespiratoria acuta.

## Materiali e metodi

Sono stati reclutati 67 pazienti consecutivi con insufficienza cardiorespiratoria acuta presso il reparto di Medicina d'Urgenza dell'Ospedale San Paolo di Napoli di età media  $75,9 \pm 9,8$  e punteggio APACHE II medio  $19 \pm 4,1$ . La concentrazione ematica del lattato è stata valutata mediante prelievo arterioso al momento del ricovero e 2, 6, 24 ore dopo. I pazienti con sepsi di qualunque origine, con GCS < 8 e quelli con necessità di immediata intubazione orotracheale sono stati esclusi dallo studio.

Sono stati valutati la mortalità a 7 giorni e il ricorso

a intubazione orotracheale durante la degenza (pazienti con *outcome* negativo) vs la dimissione o il trasferimento in un reparto non di urgenza con successiva dimissione (pazienti con *outcome* positivo).

Tutti i pazienti venivano trattati seguendo protocolli standard di Unità di Emergenza e Terapia Intensiva Internistica: i protocolli usati riguardavano il trattamento emodinamico intensivo (amine, inotropi, farmaci vasoattivi), la ventilazione non invasiva, la sedazione, il trattamento dei disordini metabolici, la correzione degli squilibri idroelettrolitici. L'emogasanalisi arteriosa (EGA) e la determinazione della concentrazione arteriosa del lattato sono state eseguite mediante misurazioni seriate di campioni di sangue (Emogasanalizzatore, Bayer Health Care Rapid Lab® 1265). La pressione parziale di ossigeno ( $PO_2$ ) è stata corretta per la temperatura corporea e per la frazione di ossigeno inspirata ( $FiO_2$ ), con calcolo del P/F. La *clearance* del lattato a 2 ore è stata calcolata secondo la formula:

$\text{lattato tempo 0} - \text{lattato 2 ore} / \text{lattato tempo 0} (\%)$ . Sono stati selezionati due gruppi in base a una *clearance* positiva (> 25% a 2 ore) o a *clearance* negativa (< 25% a 2 ore).

Sono stati, inoltre, raccolti i seguenti dati per tutti i pazienti (Tabella 1): pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, *Glasgow Coma Scale*. La criticità del quadro clinico è stata valutata secondo lo *score* APACHE II; è stato praticato esame emogasanalitico e la misurazione del lattato arterioso al tempo 0, 2, 6 e 24 ore, il monitoraggio elettrocardiografico e almeno una valutazione ecocardiografica. Sono state altresì valutate la durata della degenza nel reparto di Medicina d'Urgenza, la necessità di intubazione orotracheale o la morte vs la dimissione o il trasferimento in un reparto di Medicina interna.

## Analisi statistiche

Gli *outcomes* primari sono stati valutati come mortalità a 7 giorni o ricorso a intubazione oro-tracheale. Le analisi statistiche sono state effettuate usando il pacchetto statistico SPSS 11.5. I dati sono stati calcolati come media  $\pm$  deviazione standard. La significatività statistica è stata definita come  $p < 0,05$ . Il test T di Student è stato usato per valutare le differenze tra i due gruppi di pazienti, come riportato nella Tabella 2. Sono stati calcolati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, e la curva ROC per valutare l'affidabilità della *clearance* del lattato a 2 ore come fattore prognostico.

## Risultati

Un totale di 67 pazienti (38 donne e 29 maschi) con insufficienza cardiorespiratoria acuta sono stati inclu-

TAB. 1

Caratteristiche basali dei pazienti.

Numero	67
Età, anni	75,9 ± 9,8
M/F, %	43,3 ± 56,7
APACHE II	19,0 ± 4,1
Outcome positivo, %	71,6
Outcome negativo, %	28,4
Diagnosi, % (n.)	
•EPA	68,7 (46)
•IRA	20,9 (14)
•IMA	5,9 (4)
•Shock cardiogeno	4,5 (3)
Comorbilità, %	
•Cardiopatia ischemica	67,1
•Ipertensione arteriosa	53,7
•Diabete mellito	37,3
•BPCO	41,8
•IRC	10
Parametri vitali	
•Freq. cardiaca, bpm	114 ± 26
•Freq. respiratoria, resp/min	33,7 ± 6,5
•Pressione sistolica, mmHg	162 ± 47,4
•Pressione diastolica, mmHg	90 ± 23
•MAP, mmHg	114 ± 31
•NIV, n.	40/67
Esami di laboratorio	
•Globuli bianchi, per mm <sup>3</sup>	13 ± 5,9
•Hct, %	38 ± 7,1
•Creatinina, mg/dl	1,7 ± 0,5
•pH	7,26 ± 0,14
•PaCO <sub>2</sub> , mmHg	52,6 ± 22,1
•PaO <sub>2</sub> , mmHg	62,9 ± 20,5
•P/F	266 ± 86
•HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mEq/l	21,9 ± 5,8
•Base excess, mmol/l	-4,6 ± 5,9
•Lattato, mmol/l	4,6 ± 2,5
Clearance lattato 2 h, %	26,6 ± 44,4

APACHE, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; EPA, edema polmonare acuto; IRA, insufficienza respiratoria acuta; IMA, infarto miocardio acuto; MAP, pressione arteriosa media; NIV, ventilazione non invasiva; Hct, ematocrito; P/F, rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

si nello studio; l'età media era di 75,9 ± 9,8 anni. Tutti i pazienti presentavano un quadro clinico di criticità all'ingresso (APACHE II score medio 19,0 ± 4,1) e un'anamnesi positiva per concomitanti patologie di interesse internistico (cardiopatia ischemico/ipertensiva, diabete mellito, BPCO). Le principali cause

di accesso al nostro Dipartimento di Medicina d'Urgenza sono state: edema polmonare acuto in 46 casi (68,7%), insufficienza respiratoria acuta in 14 casi (20,9%), infarto miocardio acuto in 4 pazienti (5,9%), e infine shock cardiogeno in 3 casi (4,5%). 40 pazienti (59,7%) hanno avuto bisogno di ventilazione non invasiva durante la degenza (C-PAP o BiPAP a seconda delle circostanze). L'outcome negativo si è verificato nel 28,4% dei casi (19/67) con una mortalità complessiva del 17,9% (12/67).

All'ingresso non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi di studio riguardo età, sesso, APACHE II score e concentrazioni basali di lattato. Sono invece risultati significativi i valori di pressione arteriosa (sistolica, diastolica e media;  $p < 0,05$ ), e soprattutto il lattato a 2 ore con la corrispondente clearance ( $p < 0,001$ ).

Utilizzando un cut-off del 25%, la clearance del lattato a 2 ore si correlava a un outcome negativo con una sensibilità dell'84,2% e specificità del 79,2%. Il VPP era del 61,5% e il VPN del 92,2%.

La permanenza della concentrazione del lattato a 2 ore al di sopra dei valori di normalità (2 mmol/l) si correlava a un outcome negativo con una sensibilità dell'84,2% e una specificità del 54,2%. Il VPP era del 42,1% e il VPN del 89,7%.

Pertanto, la clearance del lattato a 2 ore risulta avere la stessa sensibilità ma maggiore specificità rispetto al valore assoluto di lattato a 2 ore (Tabella 3).

La curva ROC (Figura 2) per la concentrazione basale del lattato, del lattato a 2 ore e della corrispondente clearance a 2 ore ( $< 25%$ ) evidenzia come tra i tre parametri quello della clearance si correla meglio all'outcome, realizzando il miglior compromesso tra sensibilità e falsi positivi (1-specificità).

## Discussione

L'insufficienza cardiaca o respiratoria acuta, o le forme miste, possono essere considerate "sindromi acidificanti" in quanto l'iperproduzione di lattato e altri prodotti intermedi del ciclo di Krebs<sup>34</sup> si associa a una contemporanea riduzione delle relative clearances, in un contesto quindi di acidosi metabolica. Inoltre, gli effetti di alcune terapie (somministrazione di fluidi, inotropi, amine, ventilazione ecc.) non sono sempre prevedibili, a causa dell'intrinseco consumo di O<sub>2</sub> e per la complessa interazione cuore/polmone/metabolismo. Anzi, talvolta anche il monitoraggio dei parametri emodinamici invasivi può essere confondente.

L'end-point primario del nostro lavoro è stato quello di valutare se uno stretto monitoraggio della clearance del lattato possa essere di aiuto nel migliorare l'approccio terapeutico e se possa, quindi, essere consi-

TAB. 2

Analisi di confronto tra gruppo *outcome* positivo e *outcome* negativo.

Variabile	Outcome positivo (n = 48)	Outcome negativo (n = 19)	p
Età	75,3 ± 10,0	77,7 ± 9,5	ns
APACHE II	18,6 ± 4,1	19,3 ± 4,2	ns
Parametri vitali			
•Freq. cardiaca, bpm	114,5 ± 25,1	114,1 ± 27,8	ns
•Freq. respiratoria, resp/min	34,1 ± 6,2	32,8 ± 7,3	ns
•Pressione sistolica, mmHg	169,3 ± 44,9	142,4 ± 49,4	0,033
•Pressione diastolica, mmHg	93,6 ± 22,1	78,9 ± 22,6	0,019
•MAP, mmHg	118,9 ± 29,1	100,1 ± 30,6	0,022
•NIV	30/48	10/19	ns
Esami di laboratorio			
•Globuli bianchi, per mm <sup>3</sup>	12,9 ± 5,7	13,4 ± 6,6	ns
•Hct, %	38,2 ± 6,8	36,4 ± 8,0	ns
•Creatinina, mg/dl	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,5	ns
•pH	7,24 ± 0,13	7,29 ± 0,15	ns
•PaCO <sub>2</sub> , mmHg	51,6 ± 18,2	55,3 ± 30,2	ns
•PaO <sub>2</sub> , mmHg	63,4 ± 14,3	61,7 ± 31,8	ns
•P/F	269,6 ± 63,6	257,1 ± 127,6	ns
•HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mEq/l	21,2 ± 5,0	24,1 ± 7,2	ns
•Base excess, mmol/l	- 5,8 ± 5,1	- 2,7 ± 7,0	ns
•Lattato start, mmol/l	4,5 ± 2,5	4,8 ± 2,7	ns
•Lattato 2 h, mmol/l	2,3 ± 0,9	4,9 ± 3,2	< 0,001
Clearance lattato 2 h, %	40,4 ± 32,1	- 8,3 ± 53,0	< 0,001

APACHE, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; MAP, pressione arteriosa media; NIV, ventilazione non invasiva; Hct, ematocrito; P/F, rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  
Statisticamente significativo, p < 0,05

derato un parametro di predittività. Dai risultati preliminari risulta che una *clearance* del lattato a 2 ore < 25% è predittiva di una cattiva prognosi nell'80% circa dei pazienti studiati.

Siamo consapevoli di alcuni limiti del nostro lavoro. Prima di tutto, vi può essere un ritardo tra l'iniziale risoluzione della crisi cardiorespiratoria e curva discendente del lattato: questo è dovuto al fenomeno del *wash-out*, legato al ripristino del flusso ematico, insieme al ripianamento del debito di ossigeno, talora occulto. Inoltre, dovrebbe essere considerato il fatto che gli or-

gani *fast responders* generalmente riversano il lattato nel sangue prima che questo possa essere determinato da un qualsiasi prelievo arterioso, cosicché una precisa valutazione andrebbe effettuata prelevando il sangue effluente da ciascuno di questi organi (ad esempio, vene coronariche, vena giugulare interna ecc.). Terzo, il rapporto piruvato/lattato non è di routinaria valutazione, ma dovrebbe essere effettuato ogni qual volta si sospetti uno stato ipermetabolico. Quarto, ci sono diversi farmaci o sindromi metaboliche ereditarie che possono complicare il quadro.

TAB. 3

Differenze tra i gruppi di studio.

Variabile	Outcome Negativo (n = 19)	Outcome Positivo (n = 48)	Odds ratio (95% CI)	P
Clearance lattato 2 h < 25%	16	10	20,3 (4,9-83,5)	< 0,0001
Lattato 2 h < 2 mmol/l	3	26	6,3 (1,6-24,5)	0,004

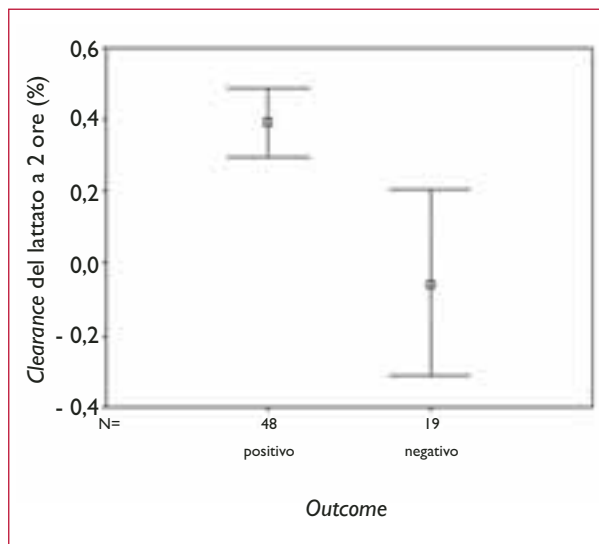


Fig. 1 - Clearance del lattato nei due gruppi di outcome.

## Conclusioni

La clearance del lattato può assumere lo stesso ruolo diagnostico degli altri markers dei rapporti reciproci tra richiesta/consumo/apporto di  $O_2$ . Mentre il pH tissutale, la saturazione di  $O_2$ , la pressione di  $CO_2$  e il monitoraggio dell'NADH possono offrire una precisa localizzazione della sofferenza cellulare legata alla mancanza di  $O_2$ , il lattato non ha lo stesso potere<sup>35</sup>. Il lattato è un parametro sensibile, ma poco specifico. Tuttavia, la ricerca sistematica della clearance del lattato in un breve periodo di tempo (2 ore nel nostro studio) può essere utile nel guidare la scelta terapeutica in molti casi di insufficienza cardiaca e respiratoria. Sembra essere, inoltre, lo specchio del danno silente renale o epatico e/o dell'ipoperfusione<sup>36</sup> in molti pazienti critici e ha maggiore significatività rispetto ad altri singoli parametri derivati dall'emogasanalisi arteriosa (pH, base excess, anion gap, bicarbonato)<sup>37,38</sup>. Sono necessari altri studi prospettici randomizzati per validare le nostre ipotesi.

## Bibliografia

- Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970; 41: 989-1001.
- Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004; 588: 5-30.
- Leverve XM. Lactate in the intensive care unit: pyromaniac, sentinel or fireman? *Critical Care* 2005; 9: 622-623.
- Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-321.
- Bonen A. Lactate transporters (MCT proteins) in heart and skeletal muscles. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(4): 778-789.
- Brooks GA. Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(4): 790-799.
- Philp A, Macdonald AL, Wat PW. Lactate - a signal coordinating cell and systemic function. *The Journal of Experimental Biology* 2005; 208: 4561-75.

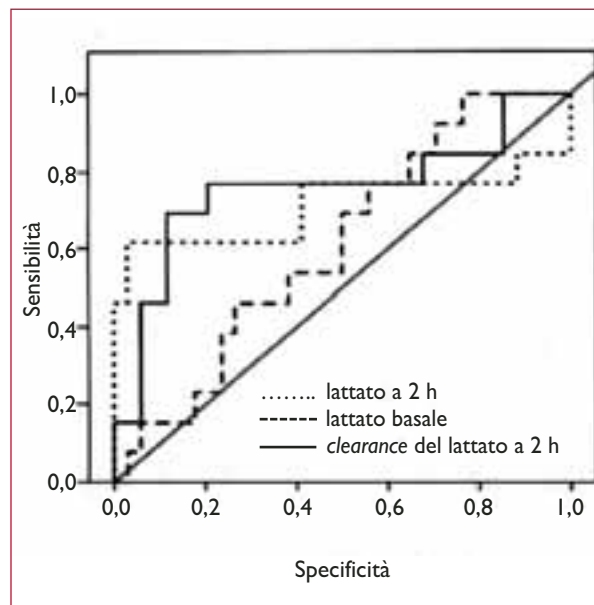


Fig. 2 - Curva ROC.

- Juel C. Intracellular pH recovery and lactate efflux in mouse soleus muscles stimulated in vitro: the involvement of sodium/proton exchange and a lactate carrier. *Acta Physiol Scand* 1988; 132: 363-371.
- Juel C, Honig A, Pilegaard H. Muscle lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles: dependence on fibre type and age. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 361-365.
- Conley KE, Lindstedt SL. Minimal cost per twitch in rattlesnake tail muscle. *Nature* 1996; 383: 71-72.
- Conley KE, Lindstedt SL. Energy-saving mechanisms in muscle: the minimization strategy. *J Exp Biol* 2002; 205: 2175-81.
- Matejovic M, Radermacher P, Fontaine E. Lactate in shock: a high-octane fuel for the heart? *Intensive Care Med* 2007; 33: 406-408.
- Levy B, Mansart A, Montemont C. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 2007; 33: 495-502.
- Trabold O, Wagner S, Wicke C, Scheuenstuhl H, Hussain Z, Rosen N *et al*. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Rep Reg* 2003; 11: 504-509.
- Fattor JA, Miller BF, Jacobs KA, Brooks, GA. Catecholamine response is attenuated during moderate-intensity exercise in response to the 'lactate clamp'. *Am J Physiol* 2005; 288: E143-E147.
- Pinsky MR. Beyond global oxygen supply-demand relations: in search of measures of dysoxia. *Intensive Care Med* 1994; 20(1): 1-3.
- Schlichtig R.  $O_2$  uptake, critical  $O_2$  delivery, and tissue wellness. In: Pinsky MR, Dhainaut JF. *Pathophysiologic foundations of critical care*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, pp. 119-139.
- Hochachka PW. Defense strategies against hypoxia and hypothermia. *Science* 1986; 231: 234-241.
- Leverve XM, Mustafa I. Lactate: a key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Critical Care* 2002; 6: 284-285.
- Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; 20: 80-93.
- Levrant J, Ichai C, Petit I *et al*. Low exogenous lactate clearance as an early indicator of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 705-710.
- Bakker J, Coffernils M, Leon M *et al*. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 956-962.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(8): 1637-1786.
- Bernardin G, Pradier C, Tiger F *et al*. Blood pressure and arterial

- lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 17-25.
25. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 1120-24.
  26. Valenza F, Aletti G, Fossali T, Gattinoni L. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Crit Care* 2005; 9: 588-593.
  27. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; 364: 545-548.
  28. Levy B, Gibot S, Frank P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 365: 871-875.
  29. Del Gaudio S, Greco S, Guiotto G, Paladino F, Schiraldi F, Antonaglia V. How early is enough in lactate monitoring? *Critical Care* 2006; 10(Suppl 1): 54.
  30. Rivers EP, Nguyen HB. Early Goal-Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
  31. Freedman S, Cooke NT, Moxham J. Production of lactic acid by respiratory muscles. *Thorax* 1983; 38(1): 50-54.
  32. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *JBC* 2002; 277(34): 30409-12.
  33. Kalhan SC, Mahajan S, Burkett E *et al.* Glyceroneogenesis and the source of glycerol for hepatic triacylglycerol synthesis in humans. *JBC* 2001; 276: 12928-31.
  34. Forni LG, McKinnon W, Lord GA, Tracher DF, Peron JM, Hilton PJ. Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. *Critical Care* 2005; 9(5): E23.
  35. Puyana JC, Pinsky MR. Searching for non-invasive markers of tissue hypoxia. *Critical Care* 2007; 11: 116-117.
  36. Clemmesen O, Ott P, Larsen FS. Splanchnic metabolism in acute liver failure and sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 152-155.
  37. Casagrande I, Guariglia A, Sbrojavacca R, Tarantino M. *Acqua e sale acidi e basi*. C.G. Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 2004.
  38. Schiraldi F. Time to abandon base excess as a reliable index in the ICU? *Int J of Int Care Spring* 1995: 27.

## ABSTRACT

Early goal directed therapy has been found to improve prognosis in septic patients, if the therapeutic goal is achieved within the first six hours. The aim of our study is to demonstrate that in patients with acute cardiorespiratory failure, rapid (within 2 hours) lactate clearance can help define patients' prognosis. 67 consecutive patients, admitted to our 16-bed Emergency Medicine ward for acute cardiorespiratory failure (age  $75,9 \pm 9,8$ ) (APACHE II score  $19,0 \pm 4,1$ ), were included in the study. Blood lactate concentration was read at admission and after 2, 6 and 24 hours. We evaluated mortality at seven days and the use of orotracheal intubation (patients with negative outcome) vs. discharge or transfer to a non-emergency ward with subsequent discharge (patients with negative outcome).

Lactate concentration at admission was  $4,6 \pm 2,5$  mmol/l; lactate

clearance (%) at 2 hours was  $40,4 \pm 32,1$  in patients with a positive outcome and  $-8,3 \pm 5,0$  in patients with a negative outcome ( $p < 0,05$ ). Lactate clearance at 2 hours  $< 25\%$  is correlated to a negative outcome with an 84,2% sensitivity and a 79,2% specificity. The positive predictive value was 61,5% and the negative predictive value was 92,2%.

Systematic lactate clearance monitoring can be used in cases of acute cardiorespiratory insufficiency to identify patients with a high risk of negative outcome. In our study, low clearance at two hours was associated with an increase in mortality and/or the need for orotracheal intubation. Conversely, a clearance at two hours of  $> 25\%$  in most cases confirms the therapeutic strategy undertaken. Serial evaluation of blood lactate concentration may therefore be useful in guiding treatment strategies.