

HIPERLACTATEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR ASMA. FRECUENCIA E IMPLICACIONES CLÍNICAS

EDUARDO GARCÍA-PACHÓN^{1, 2}, MARÍA JOSÉ SOLER-SEMPERE¹, JUSTO GRAU-DELGADO¹,
LUCÍA ZAMORA-MOLINA¹, CARLOS BAEZA-MARTÍNEZ¹, ISABEL PADILLA-NAVAS¹

¹Sección de Neumonología, Hospital General Universitario de Elche, ²Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, Alicante, España

Resumen Se ha descrito un incremento del lactato sanguíneo en algunos pacientes tratados por agudización del asma. Sin embargo, se desconoce su frecuencia y el significado clínico en la práctica clínica habitual. El objetivo del estudio ha sido evaluar las características asociadas a la presencia de hiperlactatemia en la gasometría arterial de pacientes que requirieron ingreso en la sala de neumonología por agudización del asma. Se realizó un estudio retrospectivo de las altas hospitalarias de un servicio de neumonología durante 3 años (2015 a 2017) analizando los valores del ácido láctico en la gasometría arterial y su posible relación con datos de antecedentes clínicos, de laboratorio, tratamiento, espirometría, estancia hospitalaria o uso de unidades de cuidados críticos. Se incluyeron 112 pacientes con 182 ingresos. Presentaron en alguna ocasión hiperlactatemia (> 2.2 mmol/l) 32 pacientes (29%). En 42 de los 182 ingresos (23%) se observó aumento de lactato, en quienes tenían mayor estancia hospitalaria (mediana 6 vs. 5 días, $p = 0.013$). En 8 de los 10 ingresos en unidades de cuidados críticos se observó hiperlactatemia, en general tras recibir el tratamiento broncodilatador. En las gasometrías con hiperlactatemia existía una correlación significativa entre lactato y bicarbonato ($r = -0.417$, $p = 0.003$) y el exceso de base ($r = -0.484$, $p < 0.001$). La hiperlactatemia es relativamente frecuente en las gasometrías realizadas a los pacientes hospitalizados por asma (23% de los ingresos). Los ingresos con hiperlactatemia se asociaron a una internación más prolongada.

Palabras clave: ácido láctico, asma, gasometría arterial, hospitalización

Abstract *Hyperlactatemia in hospitalized patients with asthma. Frequency and clinical implications.*

Increased levels of lactic acid have been described in patients treated for asthma exacerbation. However, the frequency and clinical significance of hyperlactatemia in real-world practice is unknown. The objective of the study was to evaluate the characteristics associated with hyperlactatemia in blood gas analysis of patients with asthma exacerbation hospitalized in a pulmonary department. This is a retrospective 3-year study (2015 to 2017) of patients discharged from the pulmonary department. The level of lactic acid in the blood gas test and the possible relationship with clinical, laboratory, therapy, spirometric values, hospitalization length and use of critical care resources were analyzed. A total of 112 patients with 182 admissions were included in the study. Thirty-two (29%) patients had hyperlactatemia in at least one blood gas analysis. Elevated lactic acid was observed in 42 of 182 admissions (23%), which had larger length hospital stay (median, 6 vs. 5 days, $p = 0.013$). Hyperlactatemia was present in 8 of 10 admissions in the critical care units, mainly after receiving bronchodilator therapy. There was a significant correlation between lactate level and bicarbonate level ($r = -0.417$, $p = 0.003$) and between lactate level and base excess ($r = -0.484$, $p < 0.001$) in cases with hyperlactatemia. Hyperlactatemia is a relatively frequent finding in blood gas analysis of patients hospitalized because of asthma (23% of admissions). These admissions with hyperlactatemia are associated with larger hospital length of stay.

Key words: lactic acid, asthma, blood gas test, hospitalization

En pacientes tratados por agudización del asma se puede producir un incremento transitorio del lactato sérico (hiperlactatemia)¹. Sin embargo, la frecuencia de este hallazgo es muy variable en los distintos estudios

(desde el 16% al 80%) y su significado clínico no ha sido definitivamente aclarado²⁻⁶.

El aumento del ácido láctico se puede producir por dos posibles mecanismos, hipoperfusión tisular, denominado tipo A (como en la sepsis y el *shock* sistémico o el ejercicio muy intenso) y el tipo B, por un mecanismo celular alterado, donde se produce una disminución del metabolismo del lactato o un aumento del paso de piruvato a lactato (como en el fallo hepático o en cambios metabólicos por fármacos)⁷. Inicialmente, la hiperlactatemia

en el asma se atribuyó a la combinación de producción elevada de ácido láctico por el tejido hipo-perfundido, y la actividad anaeróbica muscular por el aumento del trabajo respiratorio^{8,9}. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los datos apoyan el papel del tratamiento con beta-adrenérgicos como la principal causa de la hiperlactatemia en el asma^{1,4,6}.

El valor pronóstico de la hiperlactatemia se ha estudiado en diversas circunstancias clínicas. En pacientes críticos su presencia se asocia a mayor mortalidad¹⁰. En aquellos con EPOC aguda que requieren ventilación no invasiva se ha descrito una relación entre el incremento del lactato y la duración de la ventilación¹¹. En pacientes con embolismo pulmonar los niveles elevados de lactato se asocian a mayor riesgo de complicaciones¹². En las agudizaciones del asma, algunos autores han atribuido a la presencia de acidosis láctica una peor evolución del asma y mayor necesidad de ventilación mecánica^{13,14}. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones han concluido que la presencia de hiperlactatemia en urgencias no se asocia a mayor probabilidad de hospitalización o de ventilación mecánica^{5,6,15}.

Los estudios sobre la hiperlactatemia en el asma se han realizado básicamente en los servicios de urgencias o en unidades de cuidados críticos²⁻⁶, casi siempre evaluando el efecto del tratamiento sobre sucesivas gasometrías. Sin embargo, esto no refleja la situación clínica habitual, donde los análisis gasométricos pueden hacerse solo para la valoración inicial de algunos pacientes o de seguimiento en casos complejos. Por lo tanto, se desconoce el significado atribuible al hallazgo de hiperlactatemia en la gasometría de pacientes con asma, atendidos en situaciones clínicas reales.

El objetivo de este estudio fue evaluar de forma retrospectiva la presencia de hiperlactatemia en las gasometrías arteriales de pacientes ingresados en un servicio de neumonología por agudización del asma, para conocer su frecuencia e interpretar su posible significado en la práctica clínica.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los valores del ácido láctico en la gasometría arterial en los pacientes que fueron dados de alta con el diagnóstico de agudización del asma bronquial en el Servicio de Neumonología de un hospital general docente, durante un período de 3 años (de 2015 a 2017, ambos incluidos). De cada uno de ellos se revisaron los informes de alta, los resultados de laboratorio y la historia clínica electrónica. Aquellos a los que no se les realizó gasometría arterial durante el ingreso (en urgencias o en hospitalización) fueron excluidos. De aquellos con varios ingresos, se recogieron los datos de que se disponía, de los resultados de gasometría arterial. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la indicación de realizar la gasometría arterial y el tratamiento instaurado fue decisión de los médicos asistenciales en cada momento.

Se incluyeron como variables de estudio: edad, sexo, tabaquismo, inicio referido de la enfermedad (infancia o edad adulta), número de ingresos, duración de la estancia hospitalaria de los ingresos, necesidad de asistencia en cuidados críticos y cuidados semi-críticos (habitaciones fuera de unidad de cuidados críticos con empleo de ventilación mecánica no invasiva para pacientes agudos), número de fármacos habituales para el tratamiento de base del asma, uso previo habitual de corticoides inhalados, FEV₁ en porcentaje del teórico en fase estable, valor más elevado de IgE, valor más elevado de eosinófilos, antecedentes psiquiátricos (por diagnóstico o por uso de medicación psiquiátrica, excepto dosis bajas de benzodiazepinas) y obesidad (IMC superior a 30). En la gasometría arterial se determinó el valor de lactato, pH, PaCO₂, bicarbonato y exceso de base. Las muestras de sangre arterial se obtuvieron según práctica clínica habitual y se procesaron mediante el analizador ABL 90 Flex Plus (*Radiometer Medical*, Copenhague, Dinamarca). Se consideraron normales los valores de ácido láctico inferiores o iguales a 2.2 mmol/l.

Se compararon las características de los que nunca habían presentado hiperlactatemia con las de los que sí la habían presentado en alguna ocasión, los ingresos sin y con hiperlactatemia, y las posibles correlaciones entre los parámetros gasométricos en función del lactato.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de investigación clínica local.

Las variables incluidas no seguían una distribución normal (con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk). Por este motivo los datos se muestran como mediana y rango intercuartílico o como porcentaje. Las comparaciones se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney y la prueba de chi-cuadrado. Las posibles asociaciones de las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de correlación de Spearman. La significación estadística se estableció para un valor de p inferior a 0.05.

Resultados

Durante los tres años del período del estudio, 123 pacientes fueron dados de alta del Servicio de Neumonología con el diagnóstico de agudización de asma. Se excluyeron 11, a los que no se había realizado gasometría arterial. Finalmente, se incluyeron 112, que produjeron un total de 182 altas hospitalarias. Ochenta y seis (77%) tuvieron un único ingreso, 11 (10%) dos ingresos y 15 (13%) tres o más ingresos. Se obtuvo datos clínicos, gasométricos y de eosinofilia en todos los casos. Se dispuso de datos de espirometría en fase estable en 96 de los 112 (86%) y valores de IgE en 38 (34%).

De los 112 pacientes incluidos, 80 (71%) nunca presentaron hiperlactatemia y 32 (29%) presentaron hiperlactatemia en alguna de sus gasometrías (definida por un valor de ácido láctico superior a 2.2 mmol/l). Los que habían presentado hiperlactatemia en alguna ocasión tenían, en promedio, más ingresos, utilizaban más fármacos para el asma y recibían con más frecuencia corticoides inhalados. En la Tabla 1 se detallan las diferencias en las características de estos dos grupos.

De los 182 ingresos, en 140 (77%) todas las gasometrías tenían valores de lactato iguales o menores a 2.2 mmol/l. En los 42 (23%) ingresos restantes sí se

TABLA 1.— Características de los pacientes con ingreso con y sin hiperlactatemia

	Sin hiperlactatemia	Con hiperlactatemia	p
Número	80	32	
Edad (años)	58 (54-72)	57 (41-75)	1
Sexo, mujeres (n, %)	62 (78)	28 (88)	0.23
Número de ingresos*	1 (1-1)	2 (1-3)	< 0.001
Número de fármacos	2 (0-3)	2 (2-3)	0.002
No uso de corticoides inhalados (n, %)	27 (34)	4 (13)	0.023
FEV1 (% teórico)	78 (60-97)	78 (66-94)	0.76
Fumadores o ex-fumadores, n (%)	33 (41)	11 (34)	0.50
Tabaco acumulado (paquetes-año)	10 (5-27)	20 (10-30)	0.16
Ig E	188 (57-364)	212 (58-1035)	0.43
Eosinófilos	400 (208-628)	510 (367-707)	0.10
Estancia media (días)	5 (3-7)	6 (3-7)	0.18
Antecedente psiquiátrico (n, %)	15 (19)	5 (16)	0.70
Obesidad (n, %)	12 (15)	8 (25%)	0.30
Inicio en infancia (n, %)	29 (36)	11 (34)	0.85

Valores en mediana (cuartiles 25 y 75) salvo otro indicado. *Ingresos en el período del estudio.

comprobó hiperlactatemia en alguna de las gasometrías. La duración del ingreso fue significativamente mayor en los casos de hiperlactatemia (mediana 6 días, rango intercuartílico 4-9) comparada con la de los ingresos sin hiperlactatemia (mediana 5 días, rango intercuartílico 3-7; $p = 0.013$). En 14 ingresos los valores de hiperlactatemia fueron iguales o superiores a 3 mmol/l; cinco de estos ingresos precisaron atención en unidad de cuidados críticos. Requirieron, en el total de casos, asistencia en unidades de cuidados críticos o tratamiento con ventilación no invasiva 7 de los 112 pacientes, uno con tres ingresos, uno con dos y cinco con un único ingreso. En 8 de estos 10 ingresos, se detectó hiperlactatemia en las gasometrías arteriales. Aunque no se disponía de la secuencia temporal entre tratamiento administrado y obtención de la muestra para la gasometría en todos los casos, en 7 de los 10 ingresos en unidades de cuidados críticos se pudo comprobar en la revisión de la historia clínica que la hiperlactatemia se había producido después de administrar varias dosis de beta-adrenérgicos nebulizados y en un caso apareció al cuarto día de ingreso en dicha unidad.

En total se obtuvieron 288 gasometrías, 240 sin hiperlactatemia (83%) y 48 con hiperlactatemia (17%). De estas 48, 36 eran muestras de gases obtenidas en las primeras 48 horas de la asistencia, y 12 con posterioridad (9 de ellas el día del alta).

En las gasometrías con hiperlactatemia existía una correlación significativa de signo negativo e intensidad

moderada entre el nivel de lactato y el bicarbonato ($r = -0.42$, $p = 0.003$) y el lactato y el exceso de base ($r = -0.48$, $p < 0.001$).

En las gasometrías con hiperlactatemia, el pH era menor de 7.35 (acidemia) en 7 de las 48 (15%, rango 7.29 a 7.34). El exceso de base era menor de -2.0 en 10 de las 48 gasometrías (21%, rango -9.4 a -2.3), todas con lactato superior a 2.9 (mediana 4.5 mmol/l).

Discusión

En este estudio hemos analizado el posible papel de la hiperlactatemia en el asma desde una doble perspectiva. La primera era comparar a los pacientes que en algún momento (en alguno de los ingresos) la habían presentado, con el resto; y la segunda era comparar los ingresos con y sin hiperlactatemia.

Hallamos que la hiperlactatemia en la gasometría arterial de pacientes con agudización de asma es relativamente frecuente. La hiperlactatemia estaba presente, en algún momento, en el 29% de los que ingresaban por asma; y se detectaba en el 23% del total de los ingresos en Neumonología por este motivo. En 17% del total de gasometrías arteriales practicadas a los que ingresaban por agudización del asma se comprobaban valores elevados de lactato.

Aunque ya se había documentado la posibilidad de hiperlactatemia en enfermos tratados por agudización del

asma, existía una gran variabilidad en la frecuencia. Así, en estudios prospectivos de pacientes con agudizaciones del asma se describe su presencia en porcentajes muy superiores a los que hemos observado^{4-6, 16}. No obstante, estos estudios no reflejan la situación real de los pacientes atendidos en Neumonología, bien porque se busca conocer el resultado en las gasometrías tras administrar el tratamiento en urgencias o porque se recogen datos de unidades de cuidados críticos. Esto motivó la realización de este estudio, para evaluar qué ocurría con los ingresados que habían presentado hiperlactatemia en las gasometrías obtenidas en la práctica clínica real.

En nuestros resultados observamos que los que habían tenido en alguna ocasión hiperlactatemia no diferían del resto en la edad en los ingresos, el sexo o la edad de inicio del asma, sí parecían padecer una forma más grave de asma, ya que tenían más número de ingresos, utilizaban mayor número de fármacos y recibían corticoides inhalados más frecuentemente. Sin embargo, el grado de obstrucción espirométrica era similar en los dos grupos, un hallazgo que coincide con lo descrito por Raimondi y col.¹⁶. Un estado hiperadrenérgico previo al tratamiento podría favorecer la aparición de hiperlactatemia⁴.

De los estudios realizados en Urgencias, se podría inferir que la presencia de hiperlactatemia no tiene una implicación clara de peor pronóstico o menor efectividad del tratamiento^{1, 4, 6}. Tampoco Rashid y col.⁹ detectaron diferencias en la estancia media de pacientes asmáticos con y sin acidosis (no limitado a acidosis láctica). Adicionalmente, la hiperlactatemia detectada en estudios cuasi-experimentales no se asoció a mayor riesgo de hospitalización o recidiva⁶. Sin embargo, en nuestra serie de hospitalizados por agudización del asma, la existencia de lactato elevado sí se asociaba a un ligero pero significativo incremento en la estancia hospitalaria.

En el estudio de Rabbat y col.¹⁵ se describe la aparición de hiperlactatemia durante el tratamiento de la agudización grave en cuidados intensivos, sin que implique peor evolución o necesidad de intubación, pero hay otros resultados contradictorios sobre el valor de la acidosis láctica para predecir la necesidad de ventilación mecánica en el asma^{2, 15}. Aunque por el diseño de nuestro trabajo no pueden derivarse implicaciones definitivas, algunos de los datos pueden ser de especial interés en este punto. Por un lado, hemos observado que en ocho de los diez ingresos de mayor gravedad (con asistencia en unidades de cuidados críticos o con uso de ventilación no invasiva) se asociaba el hallazgo de hiperlactatemia. Pero cuando se evaluaron los casos se observó que en la mayoría de las ocasiones esta elevación se producía, incluso en ingreso en cuidados intensivos, tras la administración de los fármacos, y no previamente. Sería necesario otro tipo de estudio para evaluar con certeza el pronóstico de la hiperlactatemia, pero los datos sugieren que la elevación

del lactato en estos casos se produce como consecuencia del tratamiento. Además, la hiperlactatemia en gasometrías del conjunto de pacientes, fuera de la fase de mayor gravedad y al alta hospitalaria, hace sospechar que su presencia no indica necesariamente una peor situación clínica.

Aunque se había atribuido la hiperlactatemia en el asma a la producción elevada de ácido láctico por el tejido hipoperfundido, y la actividad anaeróbica por el aumento del trabajo respiratorio^{8,9}, hoy en día se acepta que la causa principal de la elevación del lactato sérico en las agudizaciones del asma se debe al efecto de la administración de fármacos beta-agonistas adrenérgicos¹. Diversas observaciones coinciden en la preponderancia de este mecanismo. En un estudio en asmáticos atendidos en Urgencias y tras ajustar por nivel de disnea y FEV₁, el único predictor significativo de hiperlactatemia fue el nivel plasmático de salbutamol⁶. En el mismo sentido, Zitek y col.¹⁷ en un estudio con 28 individuos sanos, describió el incremento del nivel del lactato sérico en todos los casos tras la administración de salbutamol nebulizado, si bien en un rango amplio, entre 0.04 mmol/l y 2.02 mmol/l, lo que evidencia que la hiperlactatemia ocurre en ausencia de crisis asmática y que existe una variabilidad individual en la respuesta a la misma dosis del fármaco. También se han descrito casos de hiperlactatemia tras la sobredosis intencional de salmeterol inhalado¹⁸. Es posible que se asocien otros mecanismos más complejos. En estudios clásicos ya se había descrito que la hiperventilación voluntaria que produce hipocapnia (como ocurre en el asma) también produce un aumento del ácido láctico; esto no se produce en la hiperventilación isocápnica, con la misma carga de trabajo¹⁹.

La hiperlactatemia producida por el uso de dosis elevadas de beta-adrenérgicos puede ocasionar, como efecto paradójico, que los pacientes presenten más taquipnea como compensación de la acidosis, a pesar de la mejoría del broncoespasmo. Esto, a su vez, puede dar lugar al aumento del tratamiento broncodilatador, con el riesgo de empeorar la situación¹.

Las alteraciones del equilibrio ácido-base que produce la hiperlactatemia en la agudización del asma son complejas, porque se combinan las consecuencias de la hiperventilación y su compensación, y diversas formas posibles de acidosis metabólicas⁹. Esto hace difícil establecer un valor para definir la acidosis láctica en esta situación clínica. Aunque la definición clásica de acidosis metabólica exigía un pH inferior a 7.35 con bicarbonato igual o menor a 20 mmol/l, hoy se acepta que puede existir un estado de acidosis sin estos hallazgos, por la coexistencia de otros mecanismos que alteran simultáneamente el equilibrio ácido-base⁷. En nuestra serie, solo un reducido número de pacientes tenía acidosis inferida a partir de valores inferiores de exceso de base, infe-

riores a -2 mmol/l. Es interesante señalar que estos pacientes tenían, en general, valores muy elevados de lactato, lo que sugiere que se necesitan valores altos de hiperlactatemia para que se produzca una alteración metabólica significativa.

La fortaleza de este estudio se basa en que permite evaluar la evolución de los que presentaban hiperlactatemia en una muestra de gases arteriales obtenida en una situación clínica real. Pero este diseño retrospectivo implica sus limitaciones ya que, en general, se ignora la secuencia temporal entre las gasometrías arteriales y el tratamiento administrado. Aunque los pacientes más graves tienen más hiperlactatemia, nuestro estudio no permite atribuir su presencia a las características de las crisis de asma o a la mayor dosis del fármaco que, razonablemente, se empleó en estos casos.

En conclusión, los principales hallazgos del estudio son que la hiperlactatemia es relativamente frecuente en los pacientes hospitalizados por asma. Los que presentaban alguna vez hiperlactatemia utilizaban más fármacos para el tratamiento habitual de su asma. En nuestra serie, la hiperlactatemia estaba presente en el 23% de los ingresos de pacientes con agudización del asma, en Neumonología, y estos ingresos se asociaban a una mayor estancia hospitalaria y a un mayor uso de recursos de cuidados críticos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Rodrigo GJ. Serum lactate increase during acute asthma treatment. A new piece of the puzzle. *Chest* 2014; 145: 6-7.
- Alberts WM, Williams JH, Ramsdell JW. Metabolic acidosis as a presenting feature in acute asthma. *Ann Allergy* 1986; 57: 107-9.
- Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC Jr, Sahn SA. Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest* 1990; 98: 651-5.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C. Elevated plasma lactate level associated with high dose inhaled albuterol therapy in acute severe asthma. *Emerg Med J* 2005; 22: 404-8.
- Meert KL, McCaulley L, Sarniak AP. Mechanism of lactic acidosis in children with acute asthma. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 28-31.
- Lewis LM, Ferguson I, House SI, et al. Albuterol administration is commonly associated with increases in serum lactate in patients with asthma treated for acute exacerbation of asthma. *Chest* 2014; 145: 53-9.
- Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014; 371: 2309-19.
- Roncoroni AJ, Adrougué HJ, De Obrutsky CW, Marchisio ML, Herrera MR. Metabolic acidosis in status asthmaticus. *Respiration* 1976; 33: 85-94.
- Rashid AO, Azam HM, DeBari VA, Moammar MQ, Khan MA. Non-anionic gap acidosis in asthma: clinical and laboratory features and outcomes for hospitalized patients. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38: 228-34.
- Ferreruela M, Raurich JM, Ayestarán I, Lompart-Pou JA. Hyperlactatemia in ICU patients: incidence, causes and associated mortality. *J Crit Care* 2017; 42: 200-5.
- Terzano C, Di Stefano F, Conti V, et al. Mixed acid-base disorders, hydro electrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of non-invasive ventilation. *PLoS One* 2012; 7: e35245.
- Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* 2015; 70: 333-8.
- Prakash S, Mehta S. Lactic acidosis in asthma: report of two cases and review of the literature. *Can Respir J* 2002; 9: 203-308.
- Appel D, Rubinstein R, Schrager K, Williams MH Jr. Lactic acidosis in severe asthma. *Am J Med* 1983; 75: 580-4.
- Rabbat A, Laaban JP, Boussairi A, Rochemaure J. Hyperlactatemia during acute severe asthma. *Intensive Care Med* 1998; 24: 304-12.
- Raimondi GA, Gonzalez S, Zaltsman J, Menga G, Adrogué HJ. Acid-base patterns in acute severe asthma. *J Asthma* 2013; 50: 1062-8.
- Zitek T, Cleveland N, Rahbar A, et al. Effect of nebulized albuterol on serum lactate and potassium in healthy subjects. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 718-21.
- Manara A, Hantson P, Vanpee D, Thys F. Lactic acidosis following intentional overdose by inhalation of salmeterol and fluticasone. *CJEM* 2012; 14: 378-81.
- Zborowska-Sluis DT, Dossetor JB. Hyperlactatemia of hyperventilation. *J Appl Physiol* 1967; 22: 746-55.

Una nueva verdad es el morir de una vieja verdad.

Antonio Porchia (1886-1968)

Voces. Buenos Aires: Hachette, 1979. 2da. Edición, p 127