

ACIDOSIS LÁCTICA

Mario Sánchez Medina, M.D.

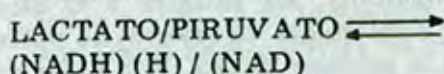
Acidosis metabólica es una condición patológica que por exceso de ácidos volátiles conduce a una hiperacidemia, salvo que una compensación alcalina la contrarreste. La acidosis láctica se debe a la acumulación de ácido láctico por el aumento en su producción o disminución en su utilización. 5 mEq/L en sangre arterial, sería el límite fisiológico de la lactacidemia.

FISIOLOGIA Y METABOLISMO

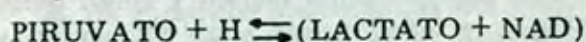
La fuente de ácido láctico (AL) en el citosol es el piruvato proveniente de la glucólisis aeróbica o de la gluconeogénesis a partir de la alanina (Fig. 1). Los mayores productores de AL son el músculo, el corazón, el cerebro y los eritrocitos, carentes de enzimas para la glucólisis aeróbica. El hígado y el riñón lo utilizan: el primero, moviliza 3400 mM por día, más de la mitad del lactato orgánico diario de un individuo de 70 kilos; el riñón depura 30% del AL o sólo de 7 a 10 mEq/L se eliminan por la orina por su bajo umbral. El músculo esquelético puede extraer lactato en la hiperlactacidemia.

Varios factores contribuyen al metabolismo del lactato: la relación entre los nucleótidos de oxidación y de reducción NAD y NADH, denominado "estado redox" la formación de piruvato y, la concentración intracelular de H dentro del citosol: la relación NADH/NAD está condicionada por el sistema enzimático de las lactodehidrogenasas (LDH), que participan en la glucólisis y en la gluconeogénesis dentro del citosol en tanto que la (LDH) mitocondrial interviene en

el transporte de los H. La fuente de NAD en el citosol es la conversión de piruvato a lactato, en tanto que la mitocondria proviene fundamentalmente de la oxidación del NADH. El estado redox actúa sobre la relación lactato piruvato para mantener una constante (K) de 10:



La hipoxia celular conduce a un súbito receso en el flujo de H, inhibe la vía oxidativa, y la utilización tisular del piruvato condicionada por la LDH, para la sobreproducción del AL:



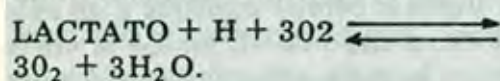
Todos los tejidos disponen de enzimas necesarias para la formación del piruvato a partir de la glucosa: la hexoquinasa (HK) la convierte en glucosa 6 fosfato (G-6.P); la fosfo-fructoquinasa (PFK) forma el piruvato; a su vez la alanina que es el mayor aminoácido glucoformador, por la aminotransferasa (AAT) se transforma en piruvato.

El piruvato pasa a la mitocondria en donde se convierte en AcetilCoenzima A (ACoA) mediante el piruvato dehidrogenasa (PDH). El último paso de la ACoA: es la formación de ácidos grasos y colesterol o de cuerpos cetónicos, si entra en el ciclo tricarbóxico (TCA). En la mitocondria el piruvato será fuente de gluconeogénesis usando enzimas que no trabajan sobre los tres productos mencionados de la glucólisis glucosa, fructuosa-6-difosfato (F-6-diP) y fosfoenol-piruvato (PEP). El piruvato carboxilasa (PC) mitocondrial da lugar al oxalacetato, per-

meable a la membrana, el cual es trabajado por la fosfoenolpiruvato carboquinasa (PEPK) para formar el PEP que revierte a F-1, 6diP; esta es medida por la fructuosa difosfatasa (FDPasa) para formar F-6P y convertirse a G-6,P y, finalmente, esta es actuada por la glucosa-6-fosfatasa (G-6-Pasa) para generar glucosa. El piruvato citosólico es transformado únicamente por la LDH para convertirse en lactato o viceversa, proceso privativo del hígado y el riñón:



Los H son atrapados por las proteínas, la hemoglobina, los fosfatos y el bicarbonato; consumidas las reservas de buffer, aparece la acidosis láctica. El hígado oxida el lactato en el ICAC así:



Las soluciones intravenosas de lactato no generan ácido láctico y como quiera que la infusión está a un PH neutro, se consumen los H y aparece la reacción alcalina.

El desequilibrio entre el egreso de ácido láctico proveniente de un tejido glicolítico tal como cerebro, el músculo esquelético y la mucosa intestinal y la captación del lactato por un tejido gluconeogénico, como el del hígado y del riñón, acarrearán la hiperlactacidemia en el líquido extracelular. Toda alteración tanto en la rama aferente lactogénica, del ciclo Cori, como la eferente lactolítica, contribuyen en la patogénesis de la acidosis láctica.

Cualquier factor que afecte la extracción del lactato en el hígado o comprometa la capacidad del riñón, implica un riesgo de acidosis. La insuficiencia renal predispone a cualquiera de los tipos acidóticos, A o B; no hay acidosis láctica reportada, con riñón íntegramente sano. El mantenimiento del pH intracelular (pHi) cuyo descenso compromete la glucogénesis es requisito para guardar la

relación lactato piruvato y el estado redox. Así se explican los efectos de las biguanidas sobre el pH hepático el cual su modificación por otras enfermedades, siendo la acidosis láctica una situación única en donde el pHi hepático si puede caer a 7.05 y 6.80.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

La acidosis láctica se debe sospechar en la falla circulatoria a la evidencia de hiperventilación. El signo relevante es la anomalía en el "anion gap", que resulta de la diferencia entre

$$(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) \dots \dots \dots 15 + 3 \text{ mEq/L}$$

Normalmente la suma de la lactacidemia y la piruvemia no deben sobrepasar en 1.5 mEq/L a la cifra del anion gap la cual, si ésta es mayor de 15 mEq/L identifica el anion. En condiciones patológicas diversas: fallas hepáticas y respiratorias, septicemia, infartos pulmonar o intestinal o de las extremidades, cáncer metastásico, y sobredosis de fenformin y alcohol, pueden producir acidosis láctica. En la hipoxia o en el colapso vascular varía el cuadro clínico y prevalece la condición patológica desencadenante; la aparición de los signos y síntomas es brusca: vómito, diarrea, taquipnea progresiva, anorexia, epigastralgia, náusea, letargia, y estado comatoso. Si es muestra refrigerada inmediatamente se obtiene una lactacidemia superior a 7mM, y se identifica el anion gap, queda hecho el diagnóstico.

La acidosis láctica se clasifica en tipo A, por mala perfusión e hipoxemia y tipo B debida a tres grupos de estados; el primero: diabetes, insuficiencia renal, enfermedad hepática, infecciones, leucemia pancreatitis. El segundo, por drogas y tóxicos: biguanidas, etanol, fructuosa, sorbitol y metanol; y, el tercero las formas hereditarias, tales como la deficiencia de glucosa 6-Pasa y EDPasa. La patogenia del tipo A es la sobreproducción y

la subutilización por isquemia hepática o por daño renal y el tratamiento es contrarrestar la hipoperfusión mediante infusión de sangre o líquidos y tratar la falla cardiovascular. La mortalidad es del 80 al 100%. Del tipo B no se conoce patogenia ni tratamiento. La hiperventilación comprometería la gluconeogénesis y en la acidosis láctica diabética no fenformínica se sospecha que su incidencia se debe a la reducción del estado redox por mal control, stress o por enfermedad aguda. La acidosis láctica de tipo B2 por tampoco tiene patogenia clara: disminución de la absorción intestinal de glucosa y aminoácido, mayor glucolisis y gluconeogénesis a partir del lactato piruvato y alanina, baja en el pH hepático e hipoxia mitocondrial, son presuntas explicaciones, siendo más activa cuando hay falla renal. La lenformina se transforman parcialmente en parahidroxifenformina y se excreta como fenformina en la orina, 20 ml/minuto, y su vida media de 9-13 horas, puede subir a 40 horas en la insuficiencia renal. Las restricciones en su uso con riesgo de dosis láctica en el diabético obligaron a su retiro en los Estados Unidos.

La acidosis láctica por etanol se debe a la disminución del estado redox porque las dehidrogenasas alcohólica y aldehídica utilizan el NAD para convertirlo en NADH permitiéndose el equilibrio lactato piruvato la glucogénesis.

El sorbitol y la fructuosa utilizados en la alimentación parenteral promueven la acidosis láctica al aumentar el lactato y desencadenar la hipoxia que a su vez está potenciada por el etanol. El tratamiento es reducir la sobreproducción de lactato mejorando el débito cardiaco y la perfusión periférica, mediante isoproterenol y expansiones de volumen plasmático. Debe monitorearse la presión venosa. La insulina es requerida por los diabéticos. La alcalinización con bicarbonato M/6 o en soluciones hipertónicas, tiene indicación intensiva en el paso circulatorio, hipotensión severa, insuficiencia renal, y quemaduras con pH inferior a 7.2. La trometamina (THAM), se usa como base aceptora de H pero no es suficiente el bicarbonato. La diálisis hemática y peritoneal aprovechan la capacidad dialisante del fenformin. El dicloracetato droga en extremo promisorio, es un anion, que activa la PDH en el músculo esquelético y conduce al flujo de carbonos provenientes del lactato, piruvato y alanina hacia la mitocondria para su oxidación dentro del TcA; además descende la hiperlactacidemia fenformínica y aumenta el débito cardíaco. La acidosis láctica tipo B3 por errores enzimáticos congénitos, como la enfermedad de von Gierke, etc., forman un grupo cuyo análisis correspondería a otro capítulo.