

La solución tecnológica más avanzada para la gestión del riesgo clínico en el análisis de gases en sangre

Familia GEM® Premier™ con iQM®

Riesgo clínico: errores en el uso de los aparatos

Mal funcionamiento debido a problemas técnicos de fabricación (no causados por el usuario)

Mal funcionamiento debido al usuario (mantenimiento, instalación, otros errores de uso)

Uso en condiciones no adecuadas

Mantenimiento inadecuado

Instrucciones inadecuadas

Limpieza incorrecta

Uso distinto a los límites de duración previstos

La solución técnica más avanzada para la gestión del riesgo clínico en el análisis de gases en sangre

El sistema corrige automáticamente posibles malos funcionamientos, retomando las condiciones operativas óptimas, garantizando siempre la calidad de los datos analíticos y la seguridad del paciente

El usuario, gracias a la lógica "forcing function" del sistema, es guiado de modo inteligente para no cometer posibles errores operativos

Las medidas correctivas inmediatas y rastreables impiden el uso del equipo en condiciones no adecuadas

Sistema totalmente exento de mantenimiento, sea ordinario o extraordinario

Se dispone de vídeos didácticos incorporados sobre el empleo adecuado del sistema

El cartucho - sellado, multiuso y multifunción -se sustituye cada 21 a 30 días, a fin de renovar cada vez el sistema completamente

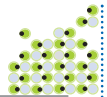
El chip o el código de barras situado en el cartucho permite al sistema reconocer los datos de caducidad

Analyzer: GEM 3000
 Cartridge Ref: 8721/2002 23-30-01 Cartridge Lot No.: 71200
 Cartridge Name:
 Samples Remaining:
 No. of Samples:
 8721/2002 23-30-01 Cartridge Lot No.: 71200
 Manufacturer: Instrumentation Laboratory
 Operator: H0014017
 Operator: H0014017, Service: Critical Care
 Status:

iQM Delta Chart

Analyzer: GEM 3000
 Analyte: pH
 N = 63 65 79 70 62 83 52 60 78 50
 0.03





LACTATO

Autor: José Luis Marín Soria

SERVICIO DE BIOQUÍMICA Y PATOLOGÍA MOLECULAR
HOSPITAL CLINIC
BARCELONA

Las células para vivir necesitan energía y esta energía la obtienen en forma de adenosin trifosfato (ATP) a partir de la metabolización de la glucosa en el proceso de la glucólisis. Las células utilizan el ATP para capturar, transferir y almacenar energía libre necesaria para realizar el trabajo químico. En cierto modo el ATP funciona como una moneda energética.

La glucólisis o glicólisis (del griego glycos: azúcar y lysis: ruptura), es la forma más rápida de conseguir energía para una célula y, generalmente, es la primera vía a la cual se recurre. Se encuentra estructurada en una serie de reacciones enzimáticas que permiten la transformación de una molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato mediante un proceso catabólico.

La **glucólisis** se caracteriza porque, en condiciones normales, *utiliza oxígeno (ruta aerobia)*, pero, si es necesario, puede continuar en ausencia de éste (ruta anaerobia), aunque solo durante pocos minutos.

El piruvato resultante de la glucólisis puede seguir dos caminos diferentes en función de las condiciones fisiológicas y del tipo de tejido. En anaerobiosis se transforma en lactato, mientras que en aerobiosis penetra en la mitocondria y, después de transformarse en acetil-CoA, se oxida en el ciclo de Krebs (fig.1) dando lugar a CO₂ y H₂O, dos compuestos fácilmente desechables por el organismo.

Los primeros estudios de los procesos glucolíticos fueron iniciados en 1860, cuando Louis Pasteur descubrió que los microorganismos son los responsables de la fermentación, y en 1897 cuando Eduard Buchner encontró que cierto extracto celular podía causar fermentación. La siguiente gran contribución fue de Arthur Harden y William Young en 1905, quienes determinaron que para que la fermentación tenga lugar son necesarias una fracción celular de masa molecular elevada y ter-

mosensible (enzimas) y una fracción citoplasmática de baja masa molecular y termorresistente (ATP, ADP, NAD⁺ y otros cofactores). Los detalles de la vía metabólica se determinaron en 1940, con un gran avance a cargo de Otto Meyerhoff (fig.2) y algunos años después por Luis Leloir. Las mayores dificultades en determinar lo intrincado de la vía fueron la corta vida y las bajas concentraciones de los intermediarios en las rápidas reacciones glicolíticas

Las fuentes de energía como la glucosa son inicialmente metabolizadas en el citoplasma y los productos obtenidos son llevados al interior de la mitocondria donde se continua el catabolismo usando rutas metabólicas que incluyen el ciclo de los ácidos tricarbónicos, la beta oxidación de los ácidos grasos y la oxidación de los aminoácidos. El resultado final de estas rutas es la producción de dos donadores de electrones: NADH y FADH₂. Los electrones de estos dos donadores son pasados a través de la cadena de electrones mitocondrial hasta el oxígeno, el cual se reduce para formar agua. Esto es un proceso de múltiples pasos que ocurren en la membrana mitocondrial interna (fig.3).

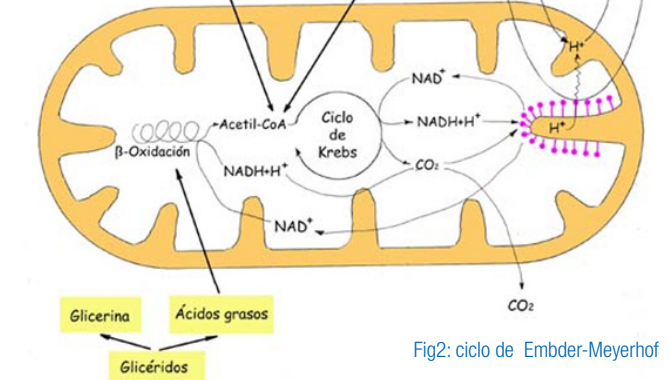


Fig1. Ciclo de Krebs



Fig2: ciclo de Embder-Meyerhof

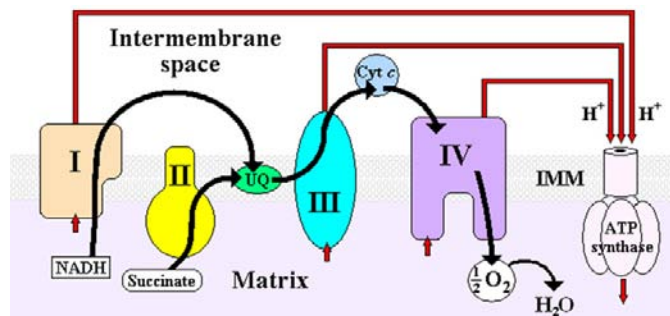


Fig3. Transporte de electrones en la mitocondria

Acido láctico.

El ácido láctico es uno de los primeros ácidos conocidos y fue descubierto en 1780 por el químico sueco Carl Wilhelm Scheele mientras que el también químico Jöns Jacob von Berzelius, en 1807, demostró su presencia en el tejido muscular humano y animal.

El ácido láctico, o su forma ionizada, el lactato (del lat. lac, lactis, leche) (fig 4), es un compuesto químico que juega importantes roles en diversos procesos bioquímicos, como la fermentación láctica, que se dan en la naturaleza. El ácido láctico es un ácido fuerte y en el organismo, a pH fisiológico (7.35-7.45), se encuentra casi en su totalidad disociado en forma de lactato e ión hidrógeno.

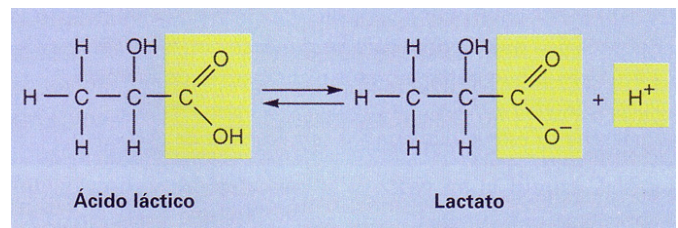
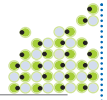


Fig4. Acido láctico y lactato

Para estudiar el metabolismo del ácido láctico, hay que referirse, sin duda, al ciclo de Cori (fig 5), que demostró que el lactato se produce como resultado de la anaerobiosis celular, de la oxidación ordinaria de la glucosa en la célula, o de ambos procesos.

El lactato producido en el metabolismo energético celular pasa a la sangre y es transportado hasta el hígado donde puede transformarse de nuevo en ácido pirúvico y utilizarse para la síntesis de glucosa o puede permanecer en la célula hasta que se restablezcan las condiciones aeróbicas, momento en que se transformará en ácido pirúvico. El lactato es, cuantitativamente, el sustrato más importante para la síntesis de glucosa.



Producción de lactato:

Es difícil valorar la producción de lactato en reposo, pero hemos de recordar que el lactato se produce siempre, incluso en sujetos sanos en reposo y bien oxigenados. En condiciones basales de reposo, se produce una cantidad de lactato suficiente como para mantener una concentración de 0.7 - 1 mmol/l en sangre. En condiciones de actividad física escasa la concentración de lactato en la sangre oscila entre 0.5 y

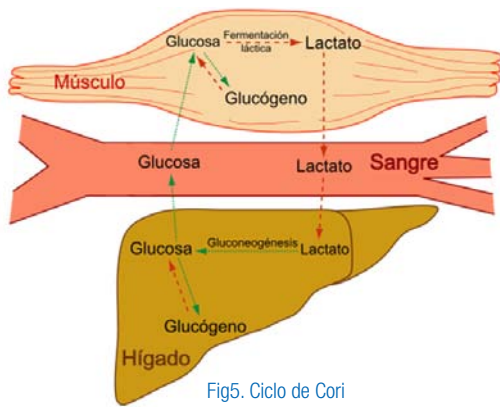


Fig5. Ciclo de Cori

2.2 mmol/l, pero puede aumentar hasta 12 mmol/l durante un esfuerzo intenso. En este caso la concentración de piruvato también aumenta de forma paralela manteniendo una relación lactato/piruvato de 6/1 o 7/1.

La concentración de lactato está directamente relacionada con la disponibilidad de oxígeno a nivel celular, por ello la medición de la concentración de lactato es útil para comprobar el suministro de oxígeno a los tejidos, comportándose como un buen indicador de hipoperfusión tisular.

Aumento de la concentración de lactato (hiperlactacidemia):

El aumento de los niveles sanguíneos de lactato depende del balance entre la producción y el catabolismo. Durante la actividad física la producción depende casi totalmente del lactato derivado de la contracción muscular, mientras que el catabolismo depende de la tasa de utilización del lactato en la gluconeogénesis

Este aumento ocurre cuando la demanda de energía en tejidos (principalmente musculares) sobrepasa la disponibilidad de oxígeno que le llega a través de la sangre. Bajo estas condiciones la piruvato deshidrogenasa no alcanza a convertir el piruvato a Acetil-CoA lo suficientemente rápido y el piruvato comienza a acumularse. Esto generalmente inhibiría la glucólisis y reduciría la producción de ATP, si no fuera por que la LDH reduce el piruvato a lactato (fig 6): piruvato + NADH + H+ -> lactato + NAD+.

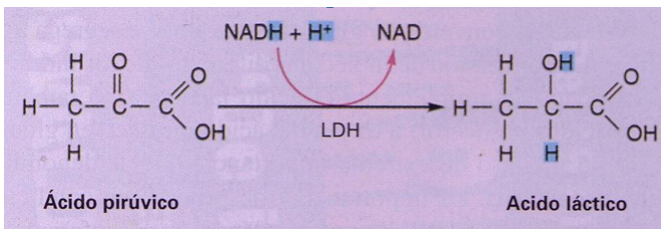


Fig6. Paso de ácido pirúvico a ácido láctico en condiciones anaeróbicas.

El objetivo de la producción de lactato es oxidar NADH + H para regenerar el dinucleótido adenina nicotinamida (NAD+) necesario para la glucólisis. El lactato producido sale de la célula muscular y circula mediante el torrente sanguíneo hasta el hígado, donde se vuelve a transformar en glucosa por gluconeogénesis (ciclo de Cori).

Eliminación del lactato:

En reposo el hígado y en menor medida la corteza renal son los responsables de metabolizar el lactato. Si la concentración de lactato es

elevada, el corazón y el músculo esquelético también pueden oxidarlo.

Aproximadamente un 50-60% del lactato producido es metabolizado en el hígado, donde se difunde libremente a través de la membrana celular del hepatocito y se transforma de inmediato en piruvato a través de la reacción lactato-deshidrogenasa NAD dependiente. Esta reacción que representa la entrada del lactato en la vía gluconeogénica, es una reacción continua y catalizada por la piruvato-carboxilasa, que dará lugar al fosfoenolpiruvato a partir del oxalacetato.

Otro 20% del lactato producido durante el ejercicio se reoxida a piruvato y luego se desanima a CO2 y H2O, y aproximadamente el otro 20% del lactato remanente es tomado por el hígado para formar glucosa que puede ser reconvertida a glucógeno o liberada en la sangre.

Utilidad clínica de la medición del lactato en sangre

El lactato aumenta cuando la tasa de producción supera la tasa de eliminación. La acumulación mantenida de lactato produce una importante disfunción celular en todos los sistemas del organismo dando lugar a un cuadro metabólico denominado acidosis láctica.

Acidosis láctica

El inicio repentino de hiperventilación e hipotensión en un paciente muy grave, la presencia de taquicardia, debilidad, náuseas y estupor son síntomas y signos clínicos inespecíficos que pueden ocurrir en quienes desarrollan una acidosis láctica. Cuando la acidosis persiste y empeora, el paciente suele sufrir shock y muere si el proceso evoluciona sin tratamiento.

En ausencia de antecedentes de insuficiencia renal, cetoacidosis, ingestión de metanol, etilenglicol, aldehídos o salicilatos, cabe suponer que la acidosis láctica pura es la causa más probable de acidosis metabólica. Los estudios iniciales de laboratorios revelan un pH sanguíneo bajo, con disminución de los valores de bicarbonato sérico. Esto ocurre en la medida en que no haya otro trastorno de ácidos y bases que compliquen el problema, como alcalosis respiratoria, que podría normalizar el pH sanguíneo o incluso tornarlo alcalino. Por todo ello, ante la presencia de una acidosis metabólica de origen no bien conocido hay que medir siempre la concentración de lactato en sangre.

La acidosis láctica es un proceso metabólico caracterizado por el incremento en el lactato sanguíneo (mayor de 4-5 mmol/L) y la disminución del pH sanguíneo (menor de 7,25-7,35). Es una complicación frecuente en los pacientes críticos y se clasifica según las condiciones clínicas del paciente en:

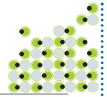
- Tipo A: asociada con signos de hipoxia tisular
- Tipo B: asociada a alteraciones sistémicas, uso de fármacos o toxinas o errores innatos del metabolismo, en los cuales la perfusión en los tejidos es normal y la oxigenación tisular adecuada.

Acidosis láctica tipo A

La disminución de la disponibilidad de oxígeno por los tejidos debida a un shock de cualquier etiología (séptico, cardiogénico o hipovolémico) o la parada cardio-respiratoria, son las principales causas de acidosis láctica tipo A. Con menos frecuencia, puede ser secundaria a enfermedades causantes de hipoxia extrema como el fracaso respiratorio, la anemia intensa o la intoxicación por monóxido de carbono o cianuro. La mortalidad es elevada en los pacientes con acidosis láctica derivada de shock e hipoxia tisular. Durante el ejercicio intenso o en caso de convulsiones, puede originarse una acidosis láctica transitoria, clínicamente benigna.

Acidosis láctica tipo B

Si la acidosis láctica ocurre en el contexto de oxigenación tisular aparentemente adecuada y con hemodinámica normal (presión arterial, volemia, contenido total de oxígeno y capacidad de transporte sanguíneo de oxígeno normales), tradicionalmente hablaremos de acidosis láctica tipo B. El papel fundamental del hígado y los riñones para la captación de lactato de la circulación y el metabolismo posterior a través del ciclo del ácido cítrico y la gluconeogénesis determina que las insuficiencias hepática y renal graves, sea cual fuere su causa, predisponen a la hiperlactatemia y/o acidosis láctica tipo B. Este tipo de acidosis también se asocia a neoplasias hematológicas



como leucemias, linfomas y tumores sólidos, patologías que cursan con una gran producción de piruvato y lactato ligados a su gran proliferación tisular. En la diabetes mal controlada, el déficit de insulina, que inhibe la oxidación a piruvato también favorece su aparición (tabla 1).

Tabla 1. Patologías que cursan con acidosis láctica tipo B.

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS	ENFERMEDADES HEREDITARIAS
diabetes mellitus mal controlada	deficit de glucosa -6-fosfatasa
neoplasias	deficit de fructosa 1-6-difosfatasa
insuficiencia hepática	deficit de piruvato carboxilasa
gran mal	acidurias orgánicas
insuficiencia renal	enfermedad de Leigh
infecciones graves: sepsis, malaria, SIDA, etc.	enfermedad de Alper
deficit de tiamina (vitamina B1).	síndrome de Kearns-Sayre
feocromocitoma	encefalopatías mitocondriales

También se han asociado varios fármacos y toxinas con la acidosis láctica tipo B (tablaz).

Tabla 2. Fármacos y tóxicos que puedes producir o potenciar la acidosis láctica.

FARMACOS	TOXICOS
Salicilatos	Etanol
Paracetamol	Metanol
Fructosa (nutric parent)	Etilenglicol
Biguadinas	CO ₂
Hipoglucemiantes: (metformina y fenformina)	sulfhídrico
Adre y noradrenalina	metahemoglobinizantes
Nitroprusiato sódico	cianhídrico
etc.	

La acidosis láctica puede contribuir a la intensidad de la acidosis en la intoxicación por salicilatos, etilenglicol o metanol. El etanol eleva el lactato sérico al elevar la relación NADH/NAD⁺ favoreciendo la conversión de piruvato en lactato. El abuso de etanol también inhibe la gluconeogénesis, por lo que no es infrecuente encontrar una moderada elevación de la concentración de lactato junto con hipoglucemia en los pacientes que sufren los efectos agudos de una ingesta excesiva de etanol.

Acidosis láctica y sepsis

El desarrollo de la acidosis láctica en un paciente séptico es un evento muy grave. Las concentraciones de lactato mayores de 5 mmol/L en el momento del ingreso está relacionada con una tasa de mortalidad del 59 % a los 3 días y del 83 % a los 30. Además la mortalidad después de la resucitación de un paro cardiorespiratorio excede el 90 % en los pacientes con lactato mayor de 8 mmol/L. Por ello el manejo de la acidosis láctica en el paciente séptico es objeto de gran interés clínico.

La aparición de esta importante complicación en el paciente séptico tiene diversos mecanismos fisiopatológicos: una disminución de la eliminación de lactato por el hígado y los riñones, un déficit inducido de piruvato deshidrogenasa que dificultaría la utilización del piruvato en el ciclo del ácido cítrico y un incremento en la concentración de piruvato. Además la sepsis se asocia con estrés, que propicia la liberación de adrenalina que a su vez promueve la glucólisis y, por consiguiente, la producción de lactato.

Lactato en el estudio de los líquidos biológicos:

El aumento de la concentración de lactato en los derrames serosos (pleura, pericardio y peritoneo) y sinoviales suele estar fundamentalmente relacionado con la presencia de infección bacteriana. En estas circunstancias tanto la elevada celularidad que acompaña este cuadro clínico como las propias bacterias que lo producen, consumen glucosa en condiciones anaeróbicas produciendo lactato, que es liberado en el medio. En el LCR se reproduce el mismo mecanismo, pero tiene también gran importancia cualquier evento patológico que ponga en compromiso la normal oxigenación del tejido nervioso central cosa que también provocará la elevación de la concentración de lactato en este medio.

RESUMEN:

- La medición de la concentración de lactato es útil para valorar la oxigenación tisular, ya que es un buen indicador de hipoperfusión tisular.
- Se debe sospechar una acidosis láctica en todo paciente con acidosis metabólica no bien explicada.
- Se recomienda la medida de la concentración de lactato en la valoración inicial del paciente con sospecha de padecer una sepsis grave.
- Se recomienda su inclusión en el estudio bioquímico de rutina del LCR y en el resto de derrames cuando se sospeche infección bacteriana.
- En todos los pacientes, pero especialmente en los recién nacidos, se recomienda su medición ante la sospecha de anoxia o hipoxia cerebral.

Bibliografía.

- Lactato: utilidad clínica y recomendaciones para su determinación. SEQC. http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/10/Comision_de_Magnitudes_biologicas_relacionadas_con_la_urgencia_medica_-_Documentos_definitivos/
- Nelson DL; Cox MM (Apr de 2005). Lehninger Principles of Biochemistry, 4th ed edición, W. H. Freeman.
- Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. Crit Care Med. 1992 Jan;20(1):80-93.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. Ann Emerg Med. 2005 May; 45(5): 524-8.
- Brahim-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. Hypoxia signalling controls metabolic demand. Curr Opin Cell Biol. 2007 Feb 13;
- Higgins C. Lactate and lactic acidosis. Oct 2007. www.Bloodgas.org. Radiometer.
- Tietz W N. Fundamentals of Clinical Chemistry. Third edition. 1987. Saunders Company. Pag 442.
- Todd, Sandford, Davidson. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. 8ª Edición. Tomo I ; Pag 223.
- Peterson CD. Lactic acidosis. Nutr Clin Pract 2005; 20:634-45.
- Pallarés Querol E, Miguelañez Díaz M, Rubí Cervino J, Ripoll Sevillano E, Martínez Pardo M. Acidosis láctica en pediatría. Química Clínica 2002; 21(4) 280-284.
- Astrand, P.O., y Rodahl, K. Fisiología del trabajo físico: Bases fisiológicas del ejercicio, 3ª ed., Panamericana, Buenos Aires. 1992.