

Fisiología, bioquímica y metabolismo del ácido láctico: revisión de la literatura

Physiology, biochemistry and metabolism of lactic acid: review of the literature

Vélez Jorge Luis^{1,2}, Montalvo Mario^{1,3}, Velarde Gustavo¹,

Vélez Pablo¹, Jara Fernando¹, Paredes Juan¹

*Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito-Ecuador¹;
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador²; Quito-Ecuador
Universidad Andina Simón Bolívar, Área de Salud; Quito-Ecuador³.*

Recibido: 23/02/2017 Aceptado: 02/03/2017

Resumen:

El ácido láctico o lactato es un marcador bioquímico cuyo rol biológico ha ido adquiriendo mayor importancia a medida que entendemos su comportamiento bioquímico, fisiológico, metabólico y fisiopatológico. Inicialmente fue visto como un sustrato nocivo y luego, paulatinamente entendido como una vía vital de supervivencia celular y sustrato energético en condiciones extremas y aún normales (sistema nervioso central). Actualmente es un objetivo de resucitación hemodinámica, tan importante, que su descenso o ascenso luego de reanimación hemodinámica predice alta morbilidad y mortalidad.

En esta revisión tenemos el propósito de facilitar el entendimiento del metabolismo del lactato y, por tanto, de la glucosa (ambas sustancias comparten paralelismos bioquímicos y metabólicos), recalcar la importancia del hígado y del músculo esquelético y alcanzar enfoques traslacionales sobre el tema.

Palabras claves: lactato, metabolismo anaerobio, biomarcador.

Abstract:

Lactic acid or lactate is a biochemical marker whose biological role has become more important as we understand its biochemical, physiological, metabolic and pathophysiological behavior. Initially it was seen as a harmful substrate and then, gradually understood as a vital way of cell survival and energy substrate in extreme and still normal conditions (central nervous system). Currently, it is an important hemodynamic resuscitation objective, that its descent or rise after hemodynamic resuscitation predicts high morbidity and mortality.

In this review we will try to facilitate the understanding of lactate metabolism and, therefore, of glucose (both substances share biochemical and metabolic parallelisms), emphasize the importance of the liver and skeletal muscle and achieve translational approaches on the subject.

Key words: lactate, anaerobic metabolism, biomarker.

Correspondencia: Dr. Jorge Luis Vélez Páez
Teléfonos: (593) 099 8203 672
e-mail: jorgeluisvelez13@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La glucosa es el sustrato energético fundamental para nuestro funcionamiento corporal. Recorramos, en un viaje imaginario pñemotécnico, dividiendo su camino en fases, explicando su camino intracorporal desde que ingresa al organismo mediante la dieta hasta su absorción, metabolismo, almacenamiento y utilización.

FASE I:

Los hidratos de carbono ingresan mediante la dieta como polisacáridos; los más conocidos son: sacarosa, lactosa, almidones y –en menor cuantía– amilosa, ácido láctico, alcohol, glucógeno y ácido pirúvico.

La digestión de estas sustancias empieza en la boca mediante la enzima llamada ptialina (alfa-amilasa); continúa con la amilasa pancreática.

De esta forma, todos los hidratos de carbono terminarán en el intestino como maltosa, sacarosa y lactosa (DISACÁRIDOS); sobre estos sustratos actuarán la MALTASA y alfa-DEXTRINASA; la SACARASA y la LACTASA (disacaridasas) son enzimas intestinales que desdoblan la sacarosa y la lactosa en monosacáridos fácilmente absorbibles: glucosa (más de 80%) y galactosa y fructuosa (menos de 10%)¹.

FASE II:

Una vez absorbidos los monosacáridos, la glucosa fundamentalmente y la pequeña proporción de galactosa y fructosa (que en el hígado se convierten en glucosa) ingresan a la célula para generar energía (90% o más de los carbohidratos se utilizan con este propósito). En nuestro organismo, la energía se obtiene fundamentalmente de la generación celular-mitocondrial de fosfatos de alta energía –adenosín trifosfato (ATP)–¹⁻³.

Para ello, la glucosa debe ingresar a la célula; lo hace mediante difusión facilitada que parte del principio de paso de una sustancia de mayor concentración a menor concentración, pero difiere de la difusión simple porque requiere de una proteína de membrana transportadora de glucosa (GLUT). Entonces, la glucosa entra al citoplasma celular mediante DIFUSIÓN FACILITADA^{1,2}.

Dentro del citosol, su carbono 6 (recordemos que la fórmula química de la glucosa es $C_6H_{12}O_6$) se fosforila generando GLUCOSA-6-FOSFATO que ocurre por acción enzimática de la GLUCOCINASA (en el hígado) y de la HEXOCINASA (en los otros tejidos); así, la glucosa es incapaz de salir de la célula porque la unión con el radical fosfato es irreversible, excepto en el hígado, epitelio tubular renal y células epiteliales intestinales donde la enzima GLUCOSA-FOSFATASA rompe la unión con el radical fosfato y permite la salida celular de la glucosa^{1,3}.

FASES DE GENERACIÓN DEL ATP:

En la mitocondria del citosol, la glucosa es sometida a 3 procesos que generan 38 moles de ATP. Estas fases son:

1. Glucolisis (vía de EMBDEN MEYERHOFF).

2. Ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbóxicos (ciclo de KREBS).
3. Cadena de transferencia de electrones (FOSFORILACIÓN OXIDATIVA).

1. Glucolisis citosólica (ciclo de EMBDEN MEYERHOF)

La glucosa ($C_6H_{12}O_6$) será dividida en 2 moléculas de ácido pirúvico ($C_3H_6O_3$) mediante la PIRUVATO DESHIDROGENASA. Este proceso no depende del O_2 ; no obstante, las fases mitocondriales posteriores sí, por lo que la acumulación de ácido pirúvico en condiciones de anaerobiosis (PASO LIMITANTE) detendrían la maquinaria energética celular; en estas condiciones desfoga el ácido pirúvico (efecto desagüe) convirtiéndose en ácido láctico (lactato) mediante la LACTATO DESHIDROGENASA (LDH); de esta forma se logra la sobrevivencia celular en condiciones extremas (como veremos más adelante). Esta reacción genera, además de las moléculas de piruvato, 2 ATP y 4 átomos de hidrógeno que se oxidarán para formar energía (Ecuación 1)^{1,3}.

PRODUCTO FINAL: 2 PIRUVATO + 2 ATP + 4H

Ecuación 1.

Conversión del ácido pirúvico en acetil Co-A:

Luego de generado el piruvato (2 moléculas) se une a la coenzima A y forma la acetilcoenzima-A (2 moléculas) que es fundamental para iniciar el ciclo de Krebs. Esta reacción generará, además, CO_2 y, fundamentalmente, 4 átomos de hidrógeno (4 H) que se oxidarán para formar ATP (Ecuación 2)¹.

PRODUCTO FINAL: ACETIL CoA + 2 CO_2 + 4H

Ecuación 2.

2. Ciclo de KREBS

Se produce en la membrana externa mitocondrial donde el ácido oxalacético se combina con la acetil CoA formando ácido cítrico y, luego, una sucesión de compuestos (oxalacetato-citrato-cisaconitato-isocitrato-succinato-alfacetoglutarato-succinil CoA-fumarato-malato-oxalacetato) que terminan con la neoformación de OXALACETATO y, por tanto, con el reinicio del ciclo^{1,3}.

Lo trascendente de este ciclo es que, aunque se forma poco ATP (2 moléculas: 1 por cada piruvato), se generan 16 átomos de hidrógeno (16 H) que, al igual que las reacciones previas, a posteriori generarán ATP (Ecuación 3)¹⁻³.

PRODUCTO FINAL: 4 CO_2 + 2CoA + 2 ATP + 16H

Ecuación 3.

3. FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Hasta aquí hemos observado procesos metabólicos complejos que involucran a una cantidad importante de enzimas y generan varios compuestos cuyas denominaciones son difíciles de memorizar; no obstante, la producción de energía, expresada en cantidades de ATP, es pobre (apenas 4 moléculas: 2 en la glucolisis y 2 en el ciclo de Krebs).

Esta carencia energética aparente se suple utilizando los 24 átomos de hidrógeno que se produjeron en las fases previas; éstos se oxidarán en un proceso mitocondrial (que ocurre en la membrana interna): la FOSFORILACIÓN OXIDATIVA.

En este proceso se oxidan los átomos de H mediante enzimas mitocondriales, lo cual genera de cada H un electrón y un hidrogenión; los electrones se combinan con O_2 para formar el radical oxidrilo que se acoplará al hidrogenión y formará agua (H_2O). En este proceso, la generación de energía es inmensa; el proceso especializado que lo logra se denomina MECANISMO QUIMIOSMÓTICO, cuyo punto final será que los hidrogeniones con carga positiva pasen por una gran ATPasa y esta energía hará que el ADP se convierta en ATP que llega al citosol mediante difusión facilitada (a través de la membrana mitocondrial interna) y difusión simple (a través de la membrana mitocondrial externa)¹⁻³.

De forma sinóptica, los procesos enzimáticos de la fosforilación oxidativa tiene 5 complejos enzimáticos que son:

- Complejo I: NADH ubiquinona oxidoreductasa.
- Complejo II: succinato ubiquinona oxidoreductasa.
- Complejo III: ubiquinol oxidoreductasa citocromo C.
- Complejo IV: citocromo oxidasa.
- Complejo V: ATP sintetasa.

De estos complejos, sólo el complejo II es sintetizado por el ADN nuclear; el resto por el ADN mitocondrial. Por ello, los defectos del genoma mitocondrial producen disfunción de estos organelos que generan enfermedades raras como los síndromes MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos al accidente vascular encefálico). Además, los procesos inflamatorio/infecciosos como la SEPSIS pueden inhibir los complejos enzimáticos en cualquier punto de la generación energética (glucólisis, ciclo de Krebs, fosforilación oxidativa) y hacer que la célula –pese a la presencia de glucosa y oxígeno– sea incapaz de generar energía; este fenómeno se denomina HIPOXIA CITOPÁTICA. También los tóxicos como el cianuro de potasio/tiocianatos producen un bloqueo agudo y mortal del complejo IV de la fosforilación oxidativa (citocromo oxidasa) que lleva a una parálisis energética celular y muerte en tiempo corto¹⁻³.

RESUMEN

- Glucólisis: 4 ATP, 2 se consumen en fosforilación inicial de la glucosa (formación de glucosa-6-P); por tanto, generación neta de 2 ATP.
- Ciclo de Krebs: genera 1 molécula de ATP por vuelta y la glucosa se divide en 2 moléculas de piruvato; por tanto, se generan 2 vueltas con la producción neta de 2 ATP.
- Moléculas de H generadas: 24 (4 en la glucólisis, 4 en la conversión a acetil-CoA y 16 en el ciclo de Krebs). De éstos, 20 H se oxidan por quimiósmosis; entonces, cada par de H dará como resultado 3 ATP (30 ATP en total).

- Los 4 H restantes: producirán –luego de oxidarse– 2 moles de ATP por cada par (4 ATP) luego del primer paso en la fosforilación oxidativa.
- MOLES TOTALES de ATP producidas: 38.
- De este modo se almacenan 456.000 calorías en forma de ATP, de 686.000 posibles; el excedente se libera en forma de calor y la eficiencia porcentual del proceso es de 66%.

LIBERACIÓN ANAEROBIA DE ENERGÍA:

En ausencia de oxígeno se inutilizan las vías mitocondriales de generación de energía; por lo cual, sólo se produce la glucólisis con la producción de piruvato. Como esta reacción no necesita oxígeno, es extremadamente ineficiente porque sólo utiliza 24.000 calorías para sintetizar ATP por cada molécula de glucosa metabolizada (3% de la energía total que contiene una molécula de glucosa); sin embargo, este proceso permite la supervivencia celular por unos minutos en condiciones anaerobias.

Ahora, en concordancia con la “ley de acción de masas”, según la cual “conforme se acumulan los productos finales de una reacción química, la velocidad de la reacción disminuye aproximándose a 0”, si los productos finales de la glucólisis son el piruvato y los átomos de hidrógeno (que se combinan con el NAD para formar $NADH + H^+$), la acumulación de cualquiera de estos sustratos conduce a la parálisis energética celular y, por tanto, a la muerte; por esta razón el ácido pirúvico generado se metaboliza hacia ácido láctico, catalizado por la DESHIDROGENASA-LÁCTICA (**Figura 1**); entonces, la producción de lactato –lejos de ser nociva– se vuelve necesaria y permite un desfogue celular que evita la acumulación de piruvato.

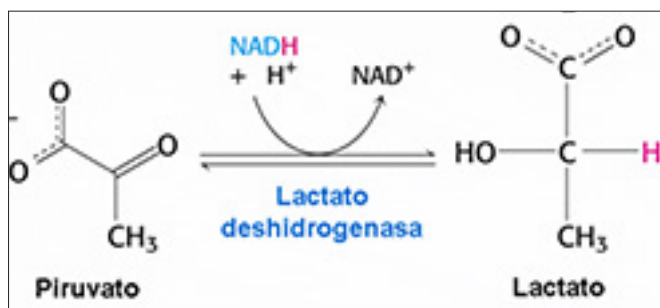


Figura 1. Actividad de la lactato deshidrogenasa en la generación de lactato

RECONVERSIÓN DEL ÁCIDO LÁCTICO EN PIRUVATO:

Después de la restitución del aporte de oxígeno, el metabolismo anaerobio cesa, el ácido láctico se convierte en piruvato e inicia la cadena de reacciones descritas previamente. Este proceso se produce a nivel hepático (y en otros tejidos). Merece mención especial el miocardio. Este órgano posee la capacidad de convertir –en condiciones de anaerobiosis– el ácido láctico en pirúvico y, por tanto, mantiene su eficiencia energética. Este suceso ocurre porque este órgano está acostumbrado a situaciones similares generadas, por ejemplo, por el ejercicio intenso.

TRANSPORTADORES DE MONOCARBOXILATO:

En el ejercicio intenso el transporte del lactato a través del sarcolema muscular se da por 3 mecanismos:

1. Proteínas monocarboxiladas o transportadores (lanzaderas) de monocarboxilato (MCT): transportan lactato a través de un sistema de cotransporte acoplado a un protón (hidrógeno H), situación muy relevante para la regulación del equilibrio ácido base (**Figura 2**).
2. Un intercambiador aniónico: intercambia lactato por cloro (Cl) o bicarbonato (HCO_3).
3. Difusión de lactato no disociado.

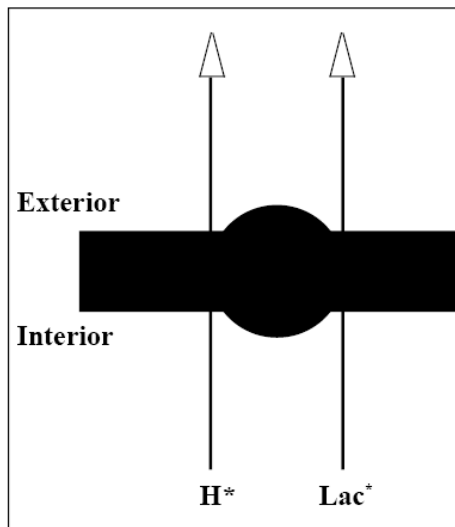


Figura 2. Mecanismo de transporte de lactato hacia fuera de la membrana muscular mediante las proteínas transportadoras monocarboxiladas (MCT). Este mecanismo, juntamente con otros, es además un sistema regulador del pH en el músculo (Modificado de Chicharro & Vaquero, 2006).

Los MCT se han estudiado ampliamente en Medicina Deportiva. Se ha identificado 14 isoformas (MCT1 a MCT14) que se ubican en el tejido muscular (músculo esquelético MCT1/MCT4; músculo cardíaco MCT1).

En el ejercicio intenso, la función de estos transportadores es interiorizar directamente el lactato a la mitocondria (transporte intracelular) sin haberse convertido en piruvato, para convertirlo en piruvato a este nivel mediante la enzima LDH mitocondrial y de ahí producir energía ingresando directamente a los ciclos energéticos (MCT1); o, también, sacar lactato del músculo para transportarlo a tejidos como el hígado, riñón (transporte a otros tejidos) u otros músculos (transporte célula a célula) con fines glucolíticos (MCT4) (**Figura 3**)⁴.

Aunque los MCT han sido investigados en el ejercicio, abrirían la posibilidad de dirigir la investigación en procesos de índole inflamatoria-infecciosa, como la sepsis, entendiéndose que en estas patologías la ausencia de depuración de lactato es un fuerte predictor de mortalidad^{3,4}.

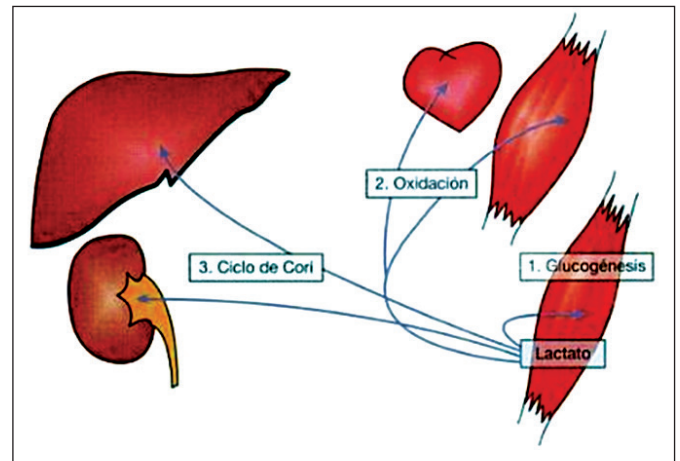


Figura 3. Ejemplos del destino e intercambio del lactato producido a nivel muscular gracias al sistema de lanzaderas a través de las distintas isoformas de MCT. 1: precursor gluconeogénico en el propio músculo; 2: sustrato para ser oxidado en otros músculos (incluyendo el miocardio); 3: formación de glucógeno en el ciclo de Cori. (Extraído de Chicharro & Vaquero, 2006).

ENFOQUE TRASLACIONAL:

- Disacaridasas: la inhibición de algunas de estas enzimas retarda la hidrólisis de los hidratos de carbono y se ha convertido en una alternativa en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II; se ha demostrado que puede disminuir los valores de hemoglobina glucosilada en 0.7 a 1%.
- Las proteínas transportadoras transmembrana de glucosa (GLUT), sobre todo el tipo 4, están alteradas en la diabetes tipo II generando insulinoresistencia; se ha convertido en blanco farmacológico; v.gr.: la rosiglitazona, un activador de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR), modula y regula la insulinoresistencia; no obstante, sus efectos cardiovasculares lo han vuelto controversial.
- Cualquier inhibición enzimática en las rutas citosólicas (glucólisis) o mitocondriales (ciclo de Krebs, fosforilación oxidativa) hará que a pesar de la existencia de una adecuada cantidad de oxígeno y glucosa no se logre producir una adecuada cantidad de ATP; por tanto, hay acumulación de piruvato y formación de lactato en condiciones aerobias –situación particular denominada HIPOXIA CITOPÁTICA– que puede responder a diversa etiología como la SEPSIS, intoxicación por cianuro de potasio/tiocianatos, trastornos genéticos como encefalomiopatía mitocondrial (MELAS) y otras.
- El ácido láctico, aunque es un desfogue que impide la parálisis energética celular, cuando se eleva por largo tiempo y no se depura en las 6 primeras horas tras la resucitación de un enfermo, se convierte en un predictor fiable de mortalidad.
- De lo revisado, la elevación del ácido láctico podría deberse a hipoxia, ausencia de oxígeno y posterior glucólisis anaerobia; sin embargo, en presencia de hipoxia citopática, la producción de lactato puede ocurrir con

adecuada oxigenación y perfusión. A esto actualmente lo llamamos acidosis láctica tipo A (flujo dependiente) y acidosis láctica tipo B (flujo independiente), respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. **Guyton AC, Hall JE.** Tratado de Fisiología Médica. 12ª ed. Madrid: Elsevier; 2011.
2. **Constanzo L.** Fisiología, 5ta. ed. Elsevier, Madrid. 2014.
3. **Liberman M, Ricer R.** Bioquímica, Biología Molecular y Genética, 6ta. ed. Wolters Kluwer, Barcelona. 2015.
4. **Masferrer D.** Transportadores MCT. 2014. Link: <http://g-se.com/es/entrenamiento-de-la-resistencia/blog/transportadores-mct>.