
Aclaramiento del lactato: revisión de la literatura

Lactate clearance: review of the literature

Montalvo Mario Patricio^{1,3}, Vélez Jorge Luis^{1,2},
Jara Fernando¹, Velarde Gustavo¹,
Vélez Pablo¹, Paredes Juan¹.

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

Recibido: 20/03/2018 Aceptado: 27/04/2018

Resumen:

Cuando hablamos del aclaramiento de lactato debemos conocer con claridad la complejidad del proceso, pues abarca todo el metabolismo del lactato desde su producción hasta su remoción: a este proceso se ha denominado equilibrio reversible de lactato. Este concepto que permitirá entender mejor los procesos dinámicos de su metabolismo no como producto final o de desecho (según, tradicionalmente, se nos ha hecho creer) sino, más bien, como un producto intermedio que ejerce funciones específicas y bien definidas que lo convierten no sólo en indicador de perfusión tisular sino en un indicador global del metabolismo celular.

Palabras claves: lactato, equilibrio reversible, aclaramiento.

Abstract:

When we talk about lactate clearance we have to be clear about the complexity of the process, since it involves the metabolism of lactate from its production to its removal what has been called reversible lactate equilibrium, this concept that will allow us to better understand the dynamic processes of its metabolism not as a final product or waste, as we have traditionally been led to believe, but rather as an intermediate product with specific and well-defined functions that make it not only an indicator of tissue perfusion, but a global indicator of metabolism cell.

Key words: lactate, reversible equilibrium, clearance.

Correspondencia: Dr. Montalvo Villagómez Mario Patricio.
Teléfonos: (593) 997771366
e-mail: marpatmontvill@gmail.com

Sistemáticamente nos han vendido la idea de que el lactato es el resultado final del metabolismo anaerobio y como tal se lo ha considerado un indicador de perfusión tisular que se eleva en circunstancias de deuda de oxígeno, verdad ésta que resulta ser a medias y que ha sido sometida a debate y replanteada en los últimos años, llevando a generar nuevas hipótesis que han reivindicado el papel importante que cumple el lactato como un producto intermediario capaz de cumplir diversas funciones beneficiosas para el organismo.^{1,2}

Han sido numerosos los estudios planteados que nos han dado luces en la comprensión de la dinámica y entendimiento de las implicaciones reales del lactato.

En este sentido, Brooks menciona: “para comprender mejor el concepto de la dinámica del lactato se debe tener en cuenta que continuamente hay una tasa de aparición y a la vez una tasa de remoción de lactato debido a la reversibilidad de la reacción. Esto crea un balance entre la tasa de aparición y la tasa de remoción, que se ha denominado equilibrio reversible del lactato o *lactate turnover*”.^{3,4}

Este balance entre la aparición y la remoción de lactato determina que incluso en condiciones basales de normalidad, en individuos sanos y con niveles óptimos de oxigenación se produzca en el organismo cantidades de lactato suficientes para mantener niveles sanguíneos de 0.7 a 1 mmol/l. Debemos mantener clara esta misma premisa: es este balance entre la producción (tasa de aparición) y el catabolismo (tasa de remoción) del lactato el que va a determinar también su incremento.⁵

Aunque para Brooks el músculo esquelético es el principal sitio de producción de ácido láctico, también manifiesta que existen otros lugares capaces de producirlo; v.gr.: cerebro, hematíes, intestino y piel.

La producción aproximada de lactato es de 1.400 mmol/día de los cuales el 25% se produce en el músculo esquelético, 25% en la piel, 20% en el cerebro, 20% en los hematíes y 10% en el intestino. Habrá que considerar, además, que en los pacientes en estado crítico la producción de lactato puede realizarse también en sitios diferentes de los habituales; v.gr.: pulmón y sitios de infección-inflamación.

En este contexto Brooks, además, afirma que el factor más importante que regula la producción de lactato es el sistema receptor beta-adrenérgico, mientras que autores como Katz y Saltin consideran que el factor regulador primordial es la disponibilidad de oxígeno.⁶

Tradicionalmente se ha considerado que el hígado es el sitio principal de aclaramiento del lactato donde, por mecanismo de difusión, atraviesa la membrana del hepatocito para convertirse en piruvato por acción de la lactato deshidrogenasa NAD dependiente, y luego ocurre la gluconeogénesis. Se considera que entre 50 y 60% del lactato generado se aclara en este sitio; 40% en el riñón y 10% en el corazón. La aseveración que da al hígado el protagonismo en el aclaramiento del lactato, durante el ejercicio no parece estar aún clara, pues se ha demostrado que el músculo cardíaco utiliza lactato como sustrato tanto en reposo como durante el ejercicio, y sería el músculo esquelético el principal sitio de aclaramiento de lactato durante el ejercicio.⁶

Durante el ejercicio 75 a 80% del lactato es eliminado por oxidación y el restante 20% transformado en glucosa y glucógeno.¹

Con todo lo mencionado, resulta casi obvio pensar que lo que regula la

concentración de lactato en la sangre es su tasa de eliminación, que es independiente de su concentración máxima cuyo rango en condiciones de reposo, está comprendido entre 4 y 16 mmol/l en un tiempo estimado de 15 minutos.^{7,8}

Este intercambio de lactato, denominado equilibrio reversible de lactato o lactato turnover, es un proceso sumamente dinámico que requiere para su funcionamiento de un transporte rápido entre los distintos tejidos y órganos para cumplir sus funciones.^{9,10}

En este contexto, múltiples autores y publicaciones han dado su explicación e interpretación al proceso de transporte del lactato a través de la membrana celular; me permito citar a Gladden y su publicación de 1996 donde señala los mecanismos mediante los cuales el lactato atraviesa el sarcolema: “1.- Difusión facilitada con ayuda de los transportadores de lactato que se ocupan de aproximadamente el 70 a 90% del transporte. 2.- Una cantidad ínfima se mueve a través del intercambio de aniones inorgánicos (CT o HCO_3^-). 3.- Difusión simple”.¹¹

Este proceso es facilitado por mecanismos específicos de transporte de lactato, a los cuales se los denomina lanzaderas específicas, que incluyen a los transportadores de monocarboxilatos (MCT).^{1,2,12-16}

Esta hipótesis de la lanzadera específica de lactato fue propuesta por Brooks en 1985, y en ella manifiesta: “ésta desempeña un papel específico e importante en la distribución de la energía que generan los carbohidratos entre los distintos compartimientos tisulares y celulares”. Asevera, además, que “el lactato funcionaría como una especie de metabolito intermediario entre los carbohidratos y los productos finales del metabolismo”.¹

Posteriormente Brooks, en 1998, amplía su hipótesis mencionando la existencia de lanzaderas específicas de lactato intracelular, dando relevancia a los transportadores de monocarboxilatos al señalar que podrían ser los encargados de transportarlo al interior de la célula y acelerar los procesos a nivel mitocondrial, permitiendo la movilización y distribución de este sustrato en los distintos compartimientos para, de esta manera, asegurar una fuente de energía potencial cuando el organismo lo requiera como acontece durante el esfuerzo físico o el ejercicio.^{1,16}

Este mecanismo de transporte específico funciona como un sistema de cotransporte mediante el cual el lactato en su isoforma L-lactato obligatoriamente tiene que emparejarse con un protón para ser transportados por gradiente electroquímico e intercambiarse; por cada anión se transporta un protón (**Figura 1**).^{17,18}

Como hemos podido apreciar a lo largo de esta revisión, el proceso de aclaramiento del lactato es dinámico y en él intervienen múltiples factores, y en si la medida de las concentraciones de lactato es un camino para hacer visible el equilibrio entre la tasa de producción y la tasa de remoción de lactato, determinadas por la cinética de la glucólisis, la lactato deshidrogenasa y la respiración mitocondrial.⁶

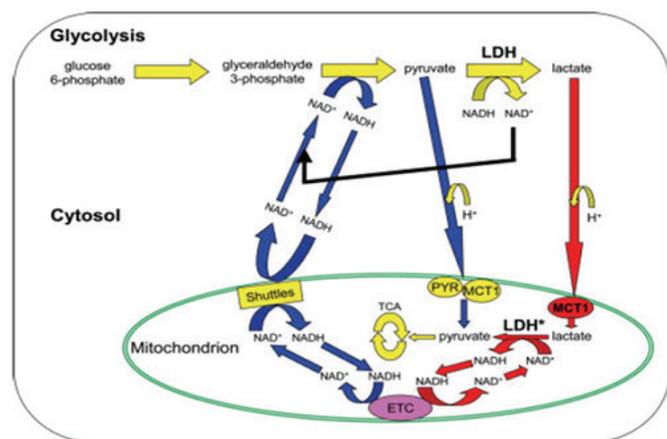


Figura 1. Lanzadera de lactato intracelular. Tomado de Gladden, 2004.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ACLARAMIENTO DEL LACTATO EN EL PACIENTE CRÍTICO

El paciente crítico es la expresión de la disrupción de la homeostasis cuyo equilibrio interno y la integridad de los sistemas falla por distintas causas que, al final, producen lesión tisular; su expresión más elocuente es el síndrome de disfunción multiorgánica que puede ser reversible o irreversible dependiendo de la severidad, de la rapidez del diagnóstico e instauración del tratamiento. Por tanto, es lógico entender que es indispensable disponer de herramientas sensibles y específicas que permitan la identificación precoz de la disrupción de la homeostasis y, por tanto, la instauración rápida y agresiva de terapéuticas encaminadas a minimizar el daño tisular y la disfunción multiorgánica que, en último término, determinará la supervivencia o no.

En esta búsqueda de herramientas surge el lactato, inicialmente ligado al concepto de hipoperfusión tisular, y visto como producto de desecho del metabolismo anaerobio; este concepto, como lo hemos precisado, es extremadamente simplista. Es mejor hablar de equilibrio reversible del lactato y entender que existen diferentes factores que favorecen la conversión de piruvato a lactato que conviene mencionarlos: 1.- Disfunción de la microcirculación, con la consiguiente hipoperfusión regional. 2.- Exceso de glicolisis que excede a la capacidad de acción de la piruvatodeshidrogenasa, causado por el incremento de la actividad del sistema beta-adrenérgico, incremento de la liberación de citoquinas, acumulación de leucocitos en el sitio de la infección, etcétera. 3.- Disminución de la actividad de la piruvatodeshidrogenasa, como se puede observar en el abuso de alcohol. 4.- Disfunción mitocondrial que impide la incorporación al ciclo de Krebs como acontece en la sepsis o en la toxicidad por fármacos.¹⁹

Una vez que hemos contextualizado de manera coherente los conceptos básicos, podemos incorporar al lactato como una herramienta tanto diagnóstica como pronóstica en la valoración de nuestros pacientes críticos; para el efecto, me permitiré realizar un recorrido a través de la historia del lactato y las implicaciones clínicas derivadas de los estudios más importantes realizados hasta la fecha cuya contribución ha derivado en el uso del lactato como una herramienta de tamizaje (“screening”).

Tal es así que, desde el descubrimiento del lactato por Karl Wilhelm Scheele en 1780 en la leche cortada, han sido grandes los aportes en la búsqueda de la incorporación del lactato como una herramienta de diagnóstico y pronóstico de severidad. Debemos mencionar aportes importantes como el de Trasaburo Araki que demostró que el lactato se incrementaba en los estados en los cuales es evidente el déficit de oxígeno. Pero fue el químico alemán Joseph Scherer que, en 1843, logró demostrar la presencia de lactato en la sangre humana de mujeres moribundas con fiebre puerperal. Siendo estos hallazgos quizá la mecha que encendió el fuego por la búsqueda constante de nuevas evidencias; es así como en posteriores investigaciones como las de Carl Folwarczny en 1858, encuentran asociación entre cáncer y niveles elevados de lactato en sangre específicamente de pacientes con leucemia; no menos importante fue el hallazgo descrito por Salomon, en 1878, que observó la asociación de niveles aumentados de lactato en enfermos con EPOC, neumonía, tumores sólidos y falla cardíaca. Casi 100 años después Fletcher describe cómo en condiciones anaeróbicas el músculo esquelético incrementa la producción de lactato el cual retorna a niveles normales cuando la disponibilidad de oxígeno es óptima.²⁰⁻²²

Ya en 1964 Broder y Weil reportan que los niveles de lactato mayores de 4 mmol/l al momento de la admisión hospitalaria se asocian con mayor riesgo de mortalidad.²³

Sin embargo, el estudio icono constituye el realizado en 1970 por Max H. Weil en 142 pacientes con diagnóstico de choque; en él determina que el lactato es el mejor marcador para discriminar la mortalidad, a la vez que permite una monitorización dinámica de los cambios de las concentraciones de lactato a lo largo de las 24 horas, y concluye que estos cambios dinámicos en la concentración de lactato tienen mayor valor pronóstico en los pacientes críticos. Este concepto ahora es conocido como clearance o depuración de lactato.²⁴

Hussain, en 2003, presentó una revisión de 137 pacientes hospitalizados en cuidados intensivos y concluyó que tanto el lactato medido al ingreso como el medido a las 24 horas estaba significativamente elevado en los pacientes que no sobrevivieron, en comparación con los sobrevivientes ($p=0.002$); el análisis realizado de subgrupos entre los pacientes con trauma y cirugía abdominal mayor determina similares resultados y quizás lo más interesante es el análisis de subgrupos que efectúa de acuerdo al tiempo de depuración y su asociación con la mortalidad: aquellos pacientes en los cuales el lactato se normalizaba en las primeras 24 horas la mortalidad alcanzaba 10%, el grupo cuya normalización ocurría entre 24 y 48 horas la mortalidad fue de 20%, en aquellos con depuración mayor de 48 horas la mortalidad fue de 23%, y en aquellos en los cuales el lactato nunca depuró la mortalidad alcanzó 67%.²⁵

En 2010, Soliman y colaboradores realizan un estudio en unidades de cuidados intensivos médico-quirúrgicas, reclutando 433 pacientes; definieron la hiperlactatemia con valores de lactato medido en sangre igual o mayor de 2 mmol/l. Sus resultados más importantes dan cuenta de

que 45% de los pacientes que intervinieron en el estudio tenían hiperlactatemia y establecieron que hay asociación directamente proporcional entre las concentraciones de lactato y la mortalidad. Así, pudo observarse que aquellos pacientes con concentraciones de lactato entre 2 a 4 mmol/l había una mortalidad de 17%, aquellos con concentraciones mayores de 8 mmol/l la mortalidad llegó a 67%. Unos aspectos interesantes en este estudio fueron, además, que se correlacionó con mayor estancia hospitalaria en UCI y que tenían scores de severidad (APACHE II Y SOFA) más altos.²⁶

En los últimos años la tendencia es monitorizar los cambios dinámicos del lactato; es así que en 2011 Alistair Nichol realiza un estudio prospectivo multicéntrico que abarcó 4 unidades de cuidados intensivos; su objetivo fue determinar la asociación entre los valores de lactato dinámico recolectados en las primeras 24 horas de la admisión a UCI y la mortalidad. Para el efecto, se reclutó 5.041 pacientes, obteniéndose 36.673 muestras en las primeras 24 horas, el promedio de lactato ponderado y el cambio de lactato en las primeras 24 horas y se los asoció con riesgo de muerte hospitalaria. Los 2 fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria de manera lineal; es decir que por cada incremento de unidad tanto en el lactato ponderado como en el cambio de lactato en las 24 horas, el riesgo de muerte se incrementa en 37% (OR 1.37, 1.29 a 1.45; $p < 0.0001$) y 15% (OR 1.15, 1.10 a 1.20; $p < 0.0001$), respectivamente. Además, se determinó que estos cambios dinámicos cuando se combinan con el Score APACHE II, mejoran la predicción pronóstica.²⁷

Como hemos podido apreciar a lo largo de este recuento de estudios, varios han sido los indicadores relacionados con el lactato que se han usado, sea lactato ponderado, cambio de lactato, depuración de lactato o lactato arteriovenoso; todos ellos, en su momento, han demostrado ser indicadores independientes de mortalidad en el paciente crítico; por tanto, la evidencia avala su uso, además de que tanto técnicamente como por costos es fácil realizarlo y la información diagnóstica y pronóstica que brinda es extremadamente útil, siendo actualmente incluido en las guías de manejo; v.gr.: campaña de sobrevida de la sepsis 2016, donde es usado como objetivo terapéutico. Quizá el tiempo y futuros estudios permitirán definir las implicaciones clínicas del aclaramiento del lactato en distintos estados patológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. **Brooks GA.** Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(4):790-799.
2. **Gladden LB.** Lactate metabolism: A new paradigm for the third millennium. *J Physiol.* 2004;558(1):5-30.
3. **Brooks GA.** The lactate shuttle during exercise and recovery. *Med Sci Sports Exerc.* 1986;18(3):360-368.
4. **Brooks GA.** Lactate: Link between glycolytic and oxidative metabolism. *Sport Med.* 2007;37(4-5):341-343.
5. **Galvis MD HM.** Importancia del uso del lactato. *Acta Colomb Med del Deport.* 1998;5(6).
6. **Weltman A.** The blood lactate response to exercise. *Human Kinetics.* 1995.
7. **Astrand-Rodahl.** Fisiología del trabajo físico. Editor Panam. 1992;3^o Edición:258-278.
8. **López Chicharro JL LJ.** Aspectos Fundamentales del Umbral Anaeróbico. Interamericana-McGraw-Hill. 1991;63-67.
9. **Stanley WC, Gertz EW, Wisneski JA, Neese RA, Morris DL, Brooks GA.** Lactate extraction during net lactate release in legs of humans during exercise. *J Appl Physiol.* 1986;60(4):1116-1120.
10. **van Hall G, Jensen-Urstad M, Rosdahl H, Holmberg H-C, Saltin B, Calbet JAL.** Leg and arm lactate and substrate kinetics during exercise. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 2003;284(1):E193-205. Available from: <http://ajpendo.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpendo.00273.2002>
11. **Gladden LB.** Lactate Transport and Exchange During Exercise. *Compr Physiol* [Internet]. 1996;(43):614-648. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.cp120114>
12. **Garcia CK, Goldstein JL, Pathak RK, Anderson RGW, Brown MS.** Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: Implications for the Cori cycle. *Cell.* 1994;76(5):865-873.
13. **Price NT, Jackson VN, Halestrap AP.** Cloning and sequencing of four new mammalian monocarboxylate transporter (MCT) homologues confirms the existence of a transporter family with an ancient past. *Biochem J* [Internet]. 1998;329 (Pt 2):321-328. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425115%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1219047/pdf/9425115.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425115%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1219047>
14. **Dubouchaud H, Butterfield GE, Wolfel EE, Bergman BC, Brooks GA.** Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2000;278(4):E571-579. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.2000.278.4.E571>
15. **Bonen A.** The expression of lactate transporters (MCT1 and MCT4) in heart and muscle. *Eur J Appl Physiol.* 2001;86(1):6-11.
16. **Brooks GA.** Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol.* 2009;587(23):5591-5600.
17. **Bonen, A., Baker, S. K., & Hatta H.** Lactate Transporters in Skeletal Muscle. *Can J Appl Physiol.* 1997;531-547.
18. **Juel C, Halestrap AP.** Lactate transport in skeletal muscle - role and regulation of the monocarboxylate transporter. *J Physiol* [Internet]. 1999;517 (Pt3):633-642. Available from: papers2://publication/uuid/B2898D2B-94BE-43BC-ACFC-B0F97C9EC690
19. **Dueñas C, Ortíz G, Mendoza R, Montes L.** El papel del lactato en cuidado intensivo. *Rev Chil Med intensiva.* 2016;31(1):13-22.
20. **Kompanje EJO, Jansen TC, Van Der Hoven B, Bakker J.** The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1967-1971.
21. **Carmelo Dueñas Castell, Ray Mendoza Franco, Manuel Álvarez Gaviria GOR.** Perfusión tisular en el paciente crítico. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2012;12(2):111-127.
22. **Levy B.** Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(4):315-321.
23. **Broder G, Weil MH.** Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science (80-).* 1964;143(3613):1457-1459.
24. **Max B, Weil H, Ph D.** Experimental and Clinical Studies on Lactate and Pyruvate; *Circulation* 1970.Pdf. 1970;
25. **Farah A, Husain, M.D.*, Matthew J. Martin, M.D., Philip S. Mullenix, M.D., Scott R. Steele, M.D., David C. Elliott MD.** Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg.* 2003;185(5):485-491.
26. **Soliman HM, Vincent J-L.** Prognostic Value of Admission Serum Lactate Concentrations in Intensive Care Unit Patients. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2010;65(3):176-181. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/acb.2010.037>
27. **Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al.** Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;15(5):R242. Available from: <http://ccforum.com/content/15/5/R242>