



Acceso abierto

Citación

Vélez-Páez J. et al. Lactato: fisiología, bioquímica y metabolismo de la producción energética celular. Revista científica INSPILIP. 2021. Vol. 5, Número 1.

DOI:

<https://doi.org/10.31790/inspili.p.v5i1.6>

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, DIS, Medio Ambiente, entre otros. Además la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier

Artículo de revisión:

Lactato: fisiología, bioquímica y metabolismo de la producción energética celular*Lactate: physiology, biochemistry and metabolism of cellular energy production*

Vélez-Páez Jorge Luis ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6956-4475>, jlvelez@uce.edu.ec;
Aguayo-Moscoso Santiago Xavier ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4919-5497>,
drsaguayo@gmail.com;

Montalvo-Villagómez Mario ¹, <https://orcid.org/0000-0003-2987-7095>,
marpatmontvill@gmail.com

Jara González Fernando ¹, <https://orcid.org/0000-0003-2132-7187>,
fernandogarag@gmail.com

Vélez-Páez Pablo Andrés ¹, <https://orcid.org/0000-0002-6392-3895>,
pablomh2586@hotmail.com

Velarde-Montero Gustavo ¹, <https://orcid.org/0000-0002-6530-1280>,
dcgustavoldu@hotmail.com

Rueda-Barragán Fernando Enrique ², <https://orcid.org/0000-0003-2132-7187>;
fernandogarag@gmail.com

Torres-Cabezas Pedro ^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0003-0554-2135>
drpedrotorrescab@gmail.com

Correspondencia: Jorge Luis Vélez Páez Email: jlvelez@uce.edu.ec

1.Hospital Pablo Arturo Suárez. Ecuador

2.Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Central del Ecuador. Ecuador

3.Facultad de Ciencias de la Salud – Universidad Técnica del Norte. Ecuador

4.Hospital General Ibarra – Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Ecuador

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (**JV, SA, MM, FJ, GV, PV, PT, FR**), diseño del estudio (**JV, FR**), recolección de datos (**JV, SA, MM, FJ, GV, PV, PT, FR**), análisis de datos (**JV**), redacción del borrador y redacción del artículo (**JV, SA, MM, FJ, GV, PV, PT, FR**).

Fecha de Ingreso: 09/09/2020

Fecha de aprobación: 27/01/2021

Fecha de Publicación: 01/04/2021

RESUMEN

El ácido láctico o lactato es un marcador bioquímico cuyo rol biológico se ha acrecentado a medida que se incrementa el conocimiento acerca de su comportamiento bioquímico, fisiológico, metabólico y

fisiopatológico. Precedentemente descrito como un sustrato nocivo y luego de a poco entendido como una vía vital de supervivencia celular y sustrato energético en condiciones extremas y aún normales (sistema nervioso central).

Al momento, la monitorización de variables como el lactato representa un objetivo de resucitación hemodinámica, tan importante, que su descenso o ascenso luego de reanimación hemodinámica predice mortalidad en los enfermos graves. En esta revisión se representa el metabolismo del lactato y por ende de la glucosa, sustancias que comparten paralelismos bioquímicos y metabólicos. Además, se destaca la relevancia del hígado y del músculo esquelético, así como la necesidad de obtener enfoques traslacionales sobre la presente temática.

Palabras claves: Lactato, Metabolismo anaeróbico, Biomarcador.

ABSTRACT

Lactic acid or lactate is a biochemical marker whose biological role has increased as knowledge about its biochemical, physiological, metabolic and pathophysiological behavior increases. Previously described as a harmful substrate and then little understood as a vital pathway for cell survival and substrate

energetic in extreme and still normal conditions (central nervous system). At the moment, the monitoring of variables

such as lactate represents a goal of hemodynamic resuscitation, so important that its decrease or increase after hemodynamic resuscitation predicts mortality in critically ill patients. This review represents the metabolism of lactate and therefore glucose, substances that share biochemical and metabolic parallels. In addition, the relevance of the liver and skeletal muscle is highlighted, as well as the need to obtain translational approaches on the present subject.

Keywords: Lactate, Anaerobic metabolism, Biomarker.

INTRODUCCIÓN

El lactato (2-hydroxypropanoate) es un ácido hidroxicarboílico presente en el cuerpo humano como 2 esteroisómeros Lactato-L y Lactato-D, el primero de importancia fisiológica, siendo su principal fuente la glucosa y la alanina a través de su conversión en piruvato (1-2).

En 1950 Von Muralt describió 4 etapas en el desarrollo de la química muscular (3): Etapa pre lactato, ácido láctico, fosforilación y mioglobina, y hace una visión retrospectiva describiendo que

desde 1808 Berzelius refirió la presencia de cantidades elevadas de ácido láctico en ciervos cazados lo que abrió la puerta para que varios científicos continúen aportando al conocimiento referente al lactato, uno de los principales avances en este campo fue el reporte de Meyerhof en 1920 , que demuestra que el glucógeno es el precursor del lactato, y alrededor de los años 1940 describe el ciclo Embem-Meyerhof.

En cuanto a su aplicación médica, se conoce que desde el año 1970 (4) el lactato es considerado un metabolito indicador de mortalidad (5) que resulta de la hipoxia muscular y desde entonces se han descrito varias teorías de su contribución a la mortalidad y gravedad en el paciente crítico (6-7-8).

En los siguientes párrafos se describe los resultados de una búsqueda estructurada con las palabras clave: lactato, metabolismo anaeróbico, biomarcador en inglés y en español, en las bases Medline, Scopus, WoS, LILACS y LATINDEX.

GLUCOSA Y SU METABOLISMO

La glucosa, es el sustrato energético de preferencia en nuestro metabolismo corporal, haremos un esquema rápido en fases que intentará explicar su camino desde que ingresa al organismo mediante

la dieta, hasta como se absorbe, metaboliza, almacena y utiliza en nuestro organismo.

FASE I

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

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

De esta forma todos los hidratos de carbono terminarán a nivel intestinal como maltosa, sacarosa y lactosa (DIZACÁRIDOS); sobre estos sustratos actuarán la MALTASA y alfa-DEXTRINASA; la SACARASA y la LACTASA (DIZACARIDASAS) respectivamente que son enzimas intestinales cuyo fin será descomponer estos azúcares en monosacáridos fácilmente absorbibles como la glucosa (>80%) y la galactosa y fructuosa (menos del 10%) (9).

FASE II

Ya absorbidos la glucosa fundamentalmente y la pequeña

proporción de galactosa y fructuosa (que a nivel hepático se harán glucosa), deben ingresar a la célula para generar energía (el 90% o más de los hidratos de carbono se utilizan para este propósito), y en nuestro organismo la energía fundamentalmente se basa en la generación celular-mitocondrial de fosfatos de alta energía llamados adenosin trifosfato (ATP) (9-10).

Para este fin la glucosa debe ingresar a la célula, y lo hace mediante un proceso denominado 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 transmembrana transportadora de glucosa (GLUTs). Entonces la glucosa entra al citoplasma celular mediante DIFUSIÓN FACILITADA (9-11-12)

Ya dentro del citosol, su carbono 6 (recordemos que la fórmula química de la glucosa es $C_6H_{12}O_6$) se fosforilará generando un compuesto denominado GLUCOSA 6 FOSFATO, esto se debe a la acción enzimática de la GLUCOCINASA (en el hígado) y a la HEXOCINASA (en los otros tejidos); de ésta forma la glucosa ya no puede salir de la célula, ya que la unión con el radical fosfato es irreversible, excepto a

nivel hepático, epitelio tubular renal y células epiteliales intestinales en dónde la enzima GLUCOSA FOSFATASA es capaz de romper la unión con el radical fosfato y permitir la salida celular de la glucosa (9-10).

CICLOS BIOQUÍMICOS PARA GENERACIÓN DE ATP

Ya en el citosol la glucosa tendrá básicamente tres procesos que terminarán en la generación mitocondrial de 38 moles de ATP.

Éstas fases son:

1. Glucólisis o vía de EMBDEN MEYERHOF.
2. Ciclo del ácido cítrico, ciclo de los ácidos tricarbónicos o ciclo de KREBS.
3. Cadena de transferencia de electrones o fosforilación oxidativa.

GLUCÓLISIS (EMBDEN MEYERHOF)

Citosólica, la GLUCOSA ($C_6H_{12}O_6$), convertida en GLUCOSA 6-FOSFATO, gracias a la fosforilación del carbono 6 por las enzimas HEXOCINASA o GLUCOCINASA; será dividida en dos moléculas de ácido pirúvico ($C_3H_6O_3$) mediante varias enzimas, la enzima FOSFOFRUCTOCINASA, es la más

importante, éste proceso es no dependiente de O₂, sin embargo las fases posteriores mitocondriales si lo son; por lo que la acumulación de ácido pirúvico en condiciones de anaerobiosis (PASO LIMITANTE) pararía la maquinaria energética celular; esto hace que la célula en éstas condiciones desfogüe (efecto desagüe) el ácido pirúvico convirtiéndolo en ácido láctico (lactato) mediante la enzima LACTATO DESHIDROGENASA (LDH), permitiendo de ésta forma la sobrevivencia celular en condiciones extremas, como ya veremos más adelante. En esta reacción se generan a más de las moléculas de piruvato, 2 ATPs y 4 átomos de hidrógeno a ser oxidados posteriormente para formar energía (ecuación 1) (9-11).

Ecuación 1. Resumen Glucólisis	
PRODUCTO FINAL: 2 PIRUVATO + 2 ATP + 4H	

En la Tabla 1, se resume la glicólisis en 10 pasos fundamentales, cada uno con una enzima responsable, como ya se indicó en líneas previas la FOSFOFRUCTOCINASA tiene un rol preponderante en su regulación. Desde el paso 6 se evidencia liberación de energía.

Tabla 1. Pasos de la Glicólisis.			
Pasos		Enzimas	ATP
Paso 1	Un grupo fosfato se transfiere del ATP a la glucosa y la transforma en glucosa-6-fosfato .	Hexocinasa Glucocinasa	
Paso 2	La glucosa-6-fosfato se convierte en su isómero, la fructosa-6-fosfato .	Fosfoglucosa isomerasa	
Paso 3	Un grupo fosfato se transfiere del ATP a la fructosa-6-fosfato y se produce fructosa-1,6-bifosfato .	Fosfofructocinasa	
Paso 4	La fructosa-1,6-bifosfato se rompe para generar dos azúcares de tres carbonos: la dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y el gliceraldehído-3-fosfato . Son isómeros, pero solo el gliceraldehído-3-fosfato puede continuar directamente con los siguientes pasos de la glucólisis.	Fructosa bifosfato aldolasa.	
Paso 5	La DHAP se convierte en gliceraldehído-3-fosfato .	Triosa fosfato isomerasa	
Paso 6	Dos semirreacciones ocurren simultáneamente: 1) la oxidación del gliceraldehído-3-fosfato , y 2) la reducción del NAD en NADH + H. La reacción es exergónica y libera energía para fosforilar la molécula y formar 1,3-bifosfoglicerato .	Gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa	
Paso 7	El 1,3-bifosfoglicerato dona un fosfato al ADP, y lo transforma en una ATP y en el proceso se convierte en 3-fosfoglicerato .	Fosfoglicerato cinasa	1
Paso 8	El 3-fosfoglicerato se convierte en su isómero, el 2-fosfoglicerato .	Fosfoglicerato mutasa	
Paso 9	El 2-fosfoglicerato pierde una molécula de agua y se transforma en fosfoenolpiruvato (PEP) . El PEP es una molécula inestable, lista para perder su grupo fosfato en el paso final de la glucólisis.	Enolasa	
Paso 10	PEP de inmediato dona su grupo fosfato al ADP, y se forma la segunda molécula de ATP. Al perder su fosfato, PEP se convierte en piruvato , el producto final de la glucólisis.	Piruvatocinasa	1

PEP= fosfoenolpiruvato, DHAP= dihidroxiacetona fosfato, ATP= adenosín trifosfato

CONVERSIÓN DEL ÁCIDO PIRÚVICO EN ACETIL CO-A.

Luego de generado el piruvato (2 moléculas); este se unirá a la coenzima A y formará un compuesto denominado acetil coenzima A (2 moléculas) gracias a la acción de la PIRUVATO DESHIDROGENASA, fundamental para el inicio del ciclo de Krebs. En esta reacción generará además CO₂ y fundamentalmente 4 átomos de hidrógeno (4H), que se oxidarán más adelante para formar ATP (ecuación 2) (9-13).

Ecuación 2. Resumen generación Acetil CoA.

PRODUCTO FINAL:
2 ACETIL CoA + 2 CO₂ + 4H

CICLO de KREBS

Se produce en la membrana externa mitocondrial, en donde el ácido oxalacético (oxalacetato) se combina con la acetil CoA para formar el ácido cítrico y luego una sucesión de compuestos (oxalacetato-citrato-cisacetonitato-isocitrato-succinato-alfacetoglutarato-succinil CoA-fumarato-malato-oxalacetato) que terminan en neoformación de

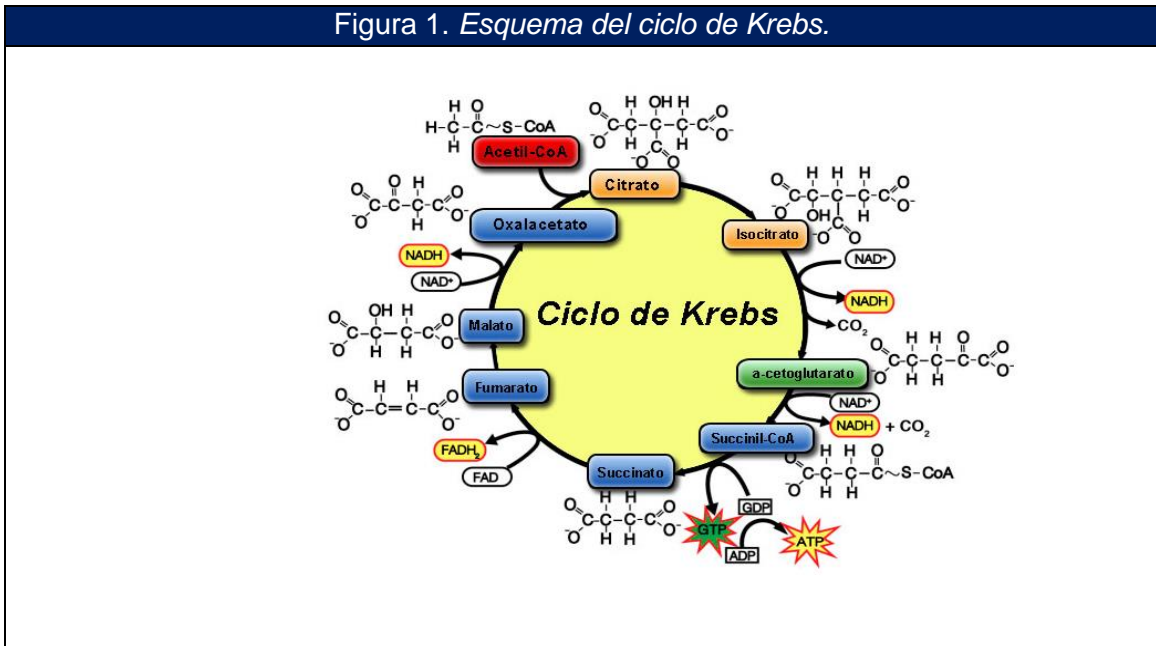
oxalacetato y reinicio por ende del ciclo (9-10) (Figura 1).

Lo trascendente en cuanto a este ciclo es que, aunque se forma poco ATP (2 moléculas, 1 por cada piruvato), se generan 16 átomos de hidrógenos (16H), que al igual que las reacciones anteriores a posteriori generarán ATP (ecuación 3) (9-10).

Ecuación 3. Resumen de producción del ciclo de Krebs.

PRODUCTO FINAL:
4CO₂ + 2CoA + 2 ATP + 16H

Figura 1. Esquema del ciclo de Krebs.



Fuente: (modificado de <https://nucleovisual.com/ciclo-de-krebs-funcion-pasos-e-importancia/>)

FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Hasta aquí hemos observado proceso metabólicos complejos, que involucran una cantidad importante de enzimas y generan varios compuestos de nombres difíciles de memorizar, pero la producción de energía expresada en cantidades de ATP es pobre, apenas 4 moléculas, dos en la glucólisis y dos en el ciclo de Krebs. Esta carencia energética aparente, se suplirá utilizando los 24 átomos de hidrógenos que se produjeron en las fases previas, éstos se oxidarán en un proceso mitocondrial llevado a cabo en la membrana interna, llamado FOSFORILACIÓN OXIDATIVA. En éste proceso, se oxidan los átomos de H mediante enzimas mitocondriales, lo cual genera

de cada H un electrón y un hidrogenión, los electrones se combinarán con O₂ para formar el radical oxidrilo que luego de acoplará al hidrogenión y formará agua (H₂O), en éste proceso la generación de energía es inmensa, y el proceso especializado que lo logra se denomina MECANISMO QUIMIOSMÓTICO, el punto final de éste proceso será que los hidrogeniones con carga positiva pasen por una gran ATPasa y ésta energía hará que el ADP se convierta en ATP, el mismo deberá llegar al citosol pasando por un proceso de difusión facilitada a través de la membrana mitocondrial interna y de difusión simple a través de la membrana mitocondrial externa (9-10-14). Acotando la parte enzimática, la

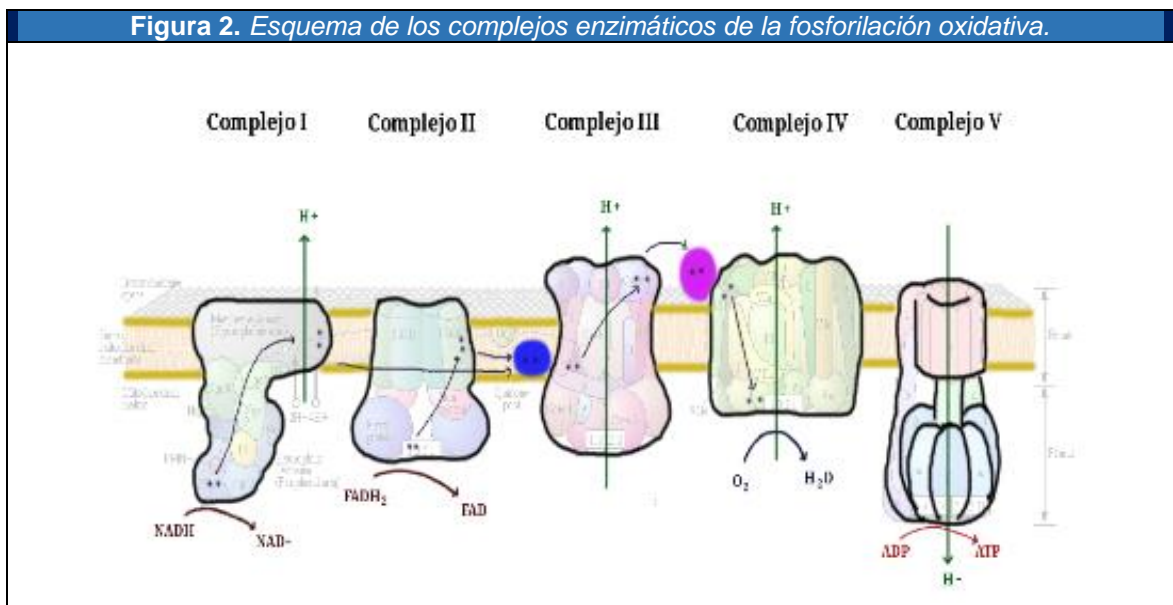
fosforilación oxidativa tiene cinco complejos enzimáticos (Figura 2), que son:

- **Complejo I:** *NADH ubiquinona oxidoreductasa.*
- **Complejo II:** *Succinato ubiquinona oxidoreductasa.*

• **Complejo III:** *Ubiquinol oxidoreductasa citocromo C.*

• **Complejo IV:** *Citocromo oxidasa.*

• **Complejo V:** *ATP sintetasa.*



Fuente:(modificado de <https://www.pinterest.es/pin/814377545107603982/>)

De estos complejos, solo el complejo II es sintetizado por ADN nuclear; el resto por ADN mitocondrial, por ello defectos del genoma mitocondrial producen disfunción de estos organelos que generan enfermedades raras como los síndromes MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) (15-16) y MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios

parecidos al accidente vascular encefálico). Además, procesos inflamatorios/infecciosos como la SEPSIS pueden inhibir complejos enzimáticos en cualquier punto de la generación energética (glucólisis, ciclo de Krebs, fosforilación oxidativa) y hacer que la célula pese a presencia de glucosa y oxígeno sea incapaz de generar energía, situación que se denomina

HIPOXIA CITOPÁTICA (17-18-19). También tóxicos como el cianuro de potasio/tiocianatos producen un bloqueo agudo y mortal del complejo IV de la fosforilación oxidativa (citocromo oxidasa), lo que lleva a una parálisis energética celular y muerte en tiempo corto (9-11).

RESUMEN DE LA PRODUCCIÓN ENERGÉTICA AERÓBICA.

- Glucólisis 4 ATPs, dos se consumen en fosforilación inicial de la glucosa (formación de glucosa 6-P); por ende, generación neta de 2 ATPs.
- Ciclo de Krebs genera 1 molécula de ATP por vuelta, glucosa se divide en dos moléculas de piruvato, por ende, se generan dos vueltas, producción neta 2 ATPs.
- Moléculas de H generadas 24 (4 en glucólisis, 4 en conversión a acetyl CoA y 16 en ciclo de Krebs). De éstos 20 H se oxidan por mecanismo quimiosmótico; entonces cada par de H dará como resultado 3 ATPs (30 ATPs en total).
- Los 4 H restantes producirán luego de oxidarse 2 moles de ATP cada par (4 ATPs) luego del

primer paso en la fosforilación oxidativa.

- MOLES TOTALES de ATP producidos: 38.
- De este modo se almacena 456000 calorías en forma de ATP, de 686000 posibles, el excedente se libera en forma de calor y la eficiencia porcentual del proceso es de 66%.

LIBERACIÓN ANAERÓBICA DE ENERGÍA

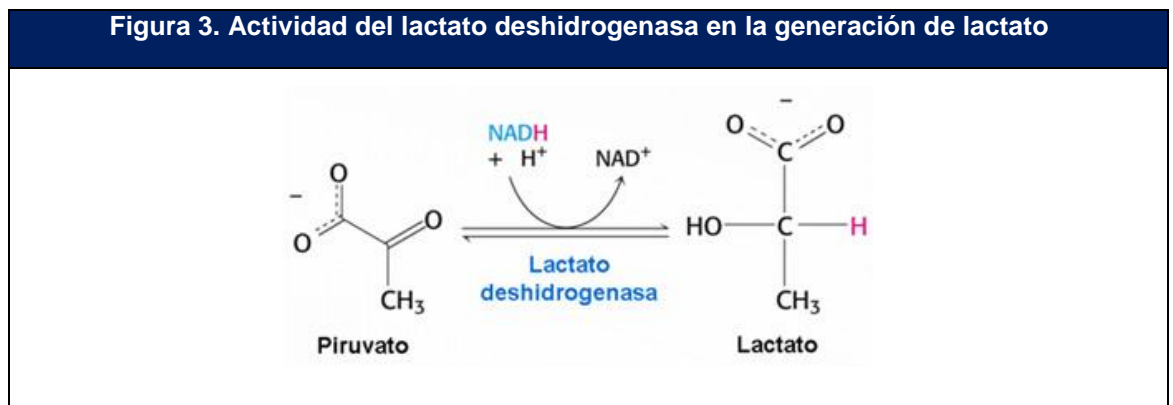
A lo largo de los tiempos los mamíferos han evolucionado bajo diferentes presiones metabólicas, siempre teniendo el riesgo de inanición lo que podría condicionar un consumo energético total, como se ha mencionado el lactato es una fuente alterna de energía, por lo que no los mamíferos no lo excretan completamente. (20)

En ausencia de oxígeno, se inutilizan las vías mitocondriales de generación de energía, por ende sólo se realiza la glucólisis con la producción de piruvato, como ya se apuntó esta reacción no necesita oxígeno pero es extremadamente ineficiente ya que sólo utiliza 24000 calorías para la síntesis de ATP por cada molécula de glucosa metabolizada (3% de la energía total que contiene una molécula de glucosa); sin

embargo éste proceso permite la supervivencia celular por unos minutos en condiciones anaeróbicas.

Ahora, recordando la ley de acción de masas, la cual dice que “a menudo que se acumulan los productos finales de una reacción química, la velocidad de la reacción disminuye aproximándose a 0”; entonces si los productos finales de la glucólisis son el piruvato y los átomos de hidrógeno (que se combinan con el NAD para formar $\text{NADH}^+ + \text{H}$), la acumulación de cualquiera de éstos

sustratos conducirá a la parálisis energética celular y por ende la muerte; por ésta razón el ácido pirúvico generado se metaboliza hacia ácido láctico, proceso catalizado por la enzima DESHIDROGENASA LÁCTICA (Figura 3), entonces, la producción de lactato lejos de ser nociva se vuelve necesaria y otorga un desfogue celular, evitando la acumulación de piruvato.



Fuente: (Modificado de Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 12^a ed. Madrid: Elsevier; 2011)

La estrategia anterior genera expectativas claras con respecto al flujo metabólico de los mamíferos: el consumo de glucosa en los tejidos debe superar con creces el consumo de lactato, y la tasa de producción de lactato en todo el cuerpo debe ser aproximadamente igual al uso de lactato por parte del hígado y los riñones para apoyar la

gluconeogénesis, lo que hace pensar en que la producción rápida de lactato debe compensarse con un consumo relativamente rápido. (20). Recientemente (21) se ha demostrado el destino del lactato, mediante la marcación del mismo con C13, dónde se determinó que es fundamental en ciclo del ácido tricarboxílico, estando presente

en todos los tejidos del cuerpo, incluso en pacientes con tumores.

Algo a mencionar es que la vía que se comentó no es la única forma de producir lactato, se ha documentado (1) que la enzima ALT (alanina aminotransferasa) cataliza una transaminación reversible de L-alanina y α cetoglutarato lo que termina produciendo glutamina y piruvato, este último es reducido a L lactato por la LDH.

Un rol muy importante en anaerobiosis e hipoxia tiene el factor inducible por hipoxia, cuyo papel lo describiremos a continuación.

FACTOR INDUCIBLE POR LA HIPOXIA (HIF).

El **Factor Inducible por la Hipoxia-1** (Hypoxia Inducible Factor, HIF-1), descubierto por [Semenza y Wang en 1992](#), regula los cambios inducidos por la hipoxia.

El Factor Inducible por la Hipoxia-1 es un heterodímero compuesto por 2 subunidades: HIF-1a y HIF-1b. En normoxia, HIF-1a se degrada por hidroxilación y es destruido, sin embargo, en situación de hipoxia, HIF-1a no se degrada y se une a HIF-1b formando HIF-1, el mismo que activa diferentes genes convirtiéndose en un regulador transcripcional de la respuesta adaptativa a la hipoxia. La disminución

de la concentración de O₂ tisular va a elevar de forma exponencial y no lineal la concentración de HIF-1. HIF1-alfa regula la apoptosis mediada por hipoxia, la proliferación celular y la angiogénesis tumoral.

Se ha demostrado que la producción de HIF-1 interactúa con enzimas y factores de transcripción para controlar la vascularización y crecimiento de tejido (22).

El HIF-1 se lo encuentra prácticamente en todos los tejidos humanos (cerebro, corazón, pulmones, hígado, músculo esquelético).

PRINCIPALES GENES REGULADOS POR EL HIF-1

Bajo condiciones hipóxicas, HIF-1 activa la transcripción de más de 40 genes, de ellos la mayoría están relacionados con la adaptación a la hipoxia, y por ende con patología crítica y medicina deportiva, su actuación está enfocada básicamente en cuatro funciones:

Transporte de oxígeno:
Eritropoyesis y metabolismo del Hierro.

➤ Eritropoyetina (EPO).
Eritropoyesis

- Transferrina. *Transporte de Hierro*
- Receptor de Transferrina. *Absorción de Hierro*

Transporte de oxígeno:
Regulación vascular.

- Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF). Angiogénesis, formación de vasos sanguíneos
- iNOS. Producción de Óxido Nítrico
- Endotelina 1. Regulador del Tono vascular

Metabolismo Anaeróbico:
Absorción y Transporte de Glucosa y Glucólisis.

- Transportador de Glucosa 1. Absorción de Glucosa
- Fosfofructoquinasa L y C. Glucólisis
- Lactato Deshidrogenasa A. Glucólisis
- Aldolasa A y C. Glucólisis

Proliferación Celular.

- Factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2).

- Proteínas transportadoras 1 y 3 del IGF-2.

En patología humana, la sobre expresión de HIF1a se asocia con el desarrollo de carcinoma renal no papilar.

Se ha demostrado el rol de HIF-1 en la inflamación, Cramer y cols (23), identificaron que el HIF-1 es necesario para el metabolismo de las células mieloides, es así que la sobreexpresión de este factor resulta en un aumento local de la respuesta inflamatoria (24), mientras que una pérdida del mismo va a aminorar la respuesta de las células mieloides para mitigar la respuesta bactericida.

Se ha establecido que HIF-1 puede prevenir el daño al miocardio generado por la isquemia, así mismo su sobreexpresión se ha vinculado con angiogénesis (25 y por ende incremento de la oxigenación en el área isquémica (26-27), esto podría indicar que se podría usar el HIF-1 como base para la terapéutica médica.

En 2019, el premio Nobel de Medicina y Fisiología, fue otorgado a William Kaelin, Gregg Semenza y Peter Ratcliffe, quienes mediante trabajo combinado demostraron que la respuesta por expresión génica a la hipoxia, está directamente acoplada a los niveles de oxígeno en la célula, lo que

permite que se produzcan respuestas celulares inmediatas a la baja concentración de oxígeno a través de la acción del factor de transcripción HIF.

RECONVERSIÓN DEL ACIDO LÁCTICO EN PIRUVATO

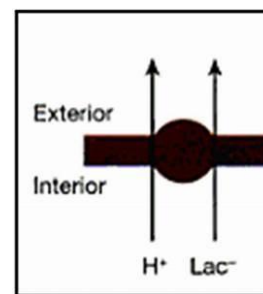
Tras la restitución del aporte de oxígeno, el metabolismo anaeróbico cesa, el ácido láctico se convierte en piruvato e inicia la cadena de reacciones ya descritas previamente. Este proceso, aunque no únicamente, se produce a nivel hepático. Hay que hacer una mención especial con respecto al miocardio, este órgano posee la capacidad de convertir el ácido láctico en pirúvico en condiciones de anaerobiosis y por ende seguir siendo eficiente energéticamente; este suceso se da ya que este órgano está acostumbrado a situaciones similares generadas por el ejercicio intenso, por ejemplo.

En ejercicio intenso, es importante indicar que el transporte del lactato a través del sarcolema muscular se da por tres mecanismos:

TRANSPORTADORES DE MONOCARBOXILATO

1. Proteínas monocarboxiladas o transportadores (lanzaderas) de monocarboxilato (MCT), las cuales 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 4).
2. Un intercambiador aniónico que intercambia lactato por cloro (Cl) o bicarbonato (HCO_3).
3. Difusión de lactato no dissociado.

Figura 4. Mecanismo de transporte de lactato hacia fuera la membrana muscular mediante las proteínas transportadoras monocarboxiladas (MCT).

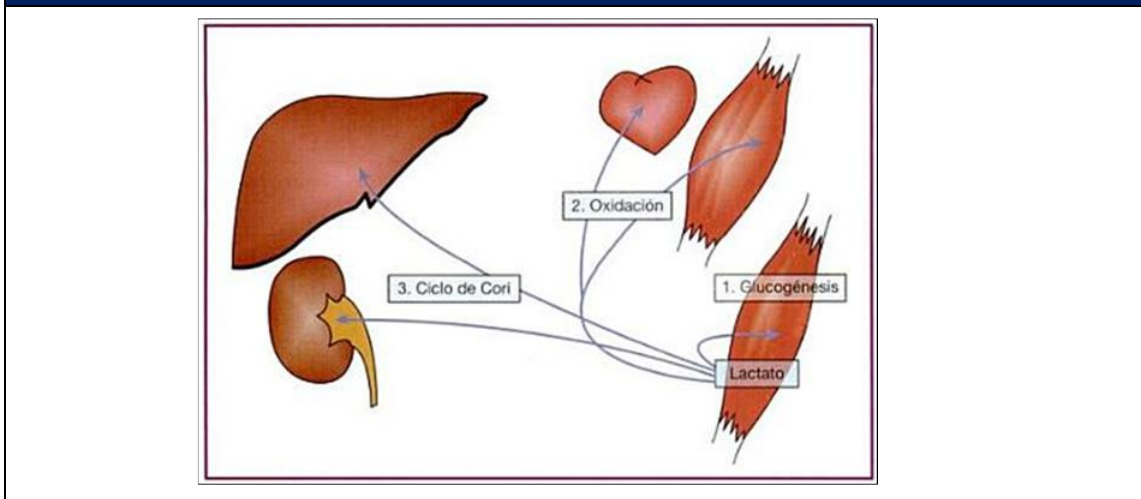


Este mecanismo, juntamente a otros, es además un sistema de regulación del pH a nivel muscular (Modificado de Chicharro&Vaquero, 2006).

Los MCTs se han estudiado ampliamente en Medicina Deportiva, se han identificado 14 isoformas (MCT1 a MCT14). Se ubican en el tejido muscular (músculo esquelético MCT1/ MCT4; músculo cardíaco MCT1). En ejercicio intenso la función de éstos transportadores es interiorizar directamente el lactato a la mitocondria (transporte intracelular) (28) sin haberse convertido en piruvato,

para convertirlo en piruvato a éste 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 5) (29-30).

Figura 5. 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) y 3: formación de glucógeno en el ciclo de Cori. (Extraído de Chicharro&Vaquero, 2006).

Aunque los MCTs han sido investigados en 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 en un fuerte predictor de mortalidad (10-29)

ENFOQUE TRASLACIONAL

A continuación, enunciaremos algunas utilidades derivadas de lo escrito en éste artículo que tendrán aplicación

traslacional, trasladando los conocimientos en ciencias básicas hacia la atención clínica y terapéutica.

- Dizacaridasas: la inhibición de algunas de estas enzimas retarda la hidrólisis de los hidratos de carbono, 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 glicosilada en 0.7 a 1%. Las proteínas transportadoras transmembrana de glucosa (GLUTs), sobre todo el tipo 4, se halla alterado en la diabetes tipo II generando insulínresistencia, se ha convertido en blanco farmacológico, por ejemplo, la rosiglitazona, un activador de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPARs), modula y regula la insulínresistencia, sin embargo, sus efectos cardiovasculares la han vuelto controversial.
- Cualquier inhibición enzimática en las rutas citosólicas (glucólisis), o mitocondriales (ciclo de Krebs, fosforilación oxidativa) harán que pese a la existencia de adecuada cantidad de oxígeno y glucosa no se pueda producir una producción adecuada de ATP, por ende hay acumulación de piruvato y formación de lactato en condiciones

aeróbicas, situación particular denominada HIPOXIA CITOPÁTICA, que puede responder a etiologías diversas como la SEPSIS, la intoxicación por cianuro de potasio/tiocianatos, trastornos genéticos como la encefalomiopatía mitocondrial (MELAS), entre otras.

- El ácido láctico, aunque es un desfogue que impide la parálisis energética celular, cuando se eleva prolongadamente y no se consigue depuración en las 6 primeras horas tras la resucitación de un enfermo, se convierte en un predictor de mortalidad fiable, con nivel de evidencia importante en las guías de la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis (33).
- De lo revisado en este artículo y en la literatura mundial (33-36), la elevación del ácido láctico podría deberse a hipoxia, ausencia de oxígeno y posterior glucólisis anaeróbica; sin embargo, en presencia de la ya explicada hipoxia citopática la producción de lactato puede darse con situaciones de adecuada oxigenación y perfusión. A esto actualmente lo llamamos acidosis láctica tipo A (flujo dependiente) y acidosis láctica tipo B (flujo independiente) respectivamente.
- Estudios recientes experimentales en ratones sobre miocitos cardíacos,



➤ demostraron que luego de inducir daño, el poder de regeneración de estas células es superior cuando sus mitocondrias utilizan glucólisis aneróbica y no su fuente usual energética, los ácidos grasos. Es decir, la regeneración es superior en ausencia de fosforilación oxidativa y consecuente formación de radicales libres, pese a que ésta vía es altamente eficiente. Con base en el conocimiento de que la enzima piruvato deshidrogenasa quinasa 4 (PDK4), inhibe la oxidación de la glucosa y facilita el aprovechamiento de ácidos grasos. Delecionaron el gen que codifica

esta enzima, e indujeron cardiopatía isquémica; notaron que en ausencia de la PDK4 en 6 meses aproximadamente luego de inducida la noxa, hubo notable mejoría de la función sistólica. Entonces diremos que esta diana terapéutica es un potencial blanco de estudio para mejorar la recuperabilidad miocárdica en pacientes con infarto agudo de miocardio. (30)

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Fuente de financiamiento:

Autofinanciado.

Bibliografía

1. Adeva-Andany, M., López-Ojén, M., Funcasta-Calderón, R., Ameneiros-Rodríguez, E., Donapetry-García, C., Vila-Altesor, M., & Rodríguez-Seijas, J. (2014). Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*, 17, 76–100. doi:10.1016/j.mito.2014.05.007
url to share this paper: sci-hub.tw/10.1016/j.mito.2014.05.007
2. Lerverve XM. Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:165 – 9.
3. Gladden L. B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of physiology*, 558(Pt 1), 5–30. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058701>
4. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2 Pt 2):S35-S40.
doi:10.1164/arrd.1984.129.2P2.S35
5. Bakker, J., Postelnicu, R., & Mukherjee, V. (2019). Lactate. *Critical Care Clinics*. doi:10.1016/j.ccc.2019.08.009
url to share this paper: sci-hub.tw/10.1016/j.ccc.2019.08.009
downloaded on 2019-10-22
6. Monnet X, Delaney A, Barnato A. Lactate-guided resuscitation saves lives: no. *Intensive Care Med* 2016;42(3):470–1.
7. Bloos F, Zhang Z, Boulain T. Lactate-guided resuscitation saves lives: yes. *Intensive Care Med* 2016;42(3):466–9.
8. Bakker J, de Backer D, Hernandez G. Lactate-guided resuscitation saves lives: we are not sure. *Intensive Care Med* 2016;42(3):472–4.
9. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 12ª ed. Madrid: Elsevier; 2011
10. Liberman M, Ricer R. *Bioquímica, Biología Molecular y Genética*. 6ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2015.
11. Constanzo L. *Fisiología*. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2014.
12. Harrison, *Principios de Medicina Interna*, parte 15 capítulo 338, pg 2275, 17ma Ed, McGrawHill; 2008
13. Lerverve X, Mustafa I, Peronnet F. Pivotal role of lactate in aerobic metabolism. In: Vincent J, editor. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
14. Patel, K.P., O'Brien, T.W., Subramony, S.H., Shuster, J.,

- Stacpoole, P.W., 2012. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol. Genet. Metab.* 106 (3), 385–394.
15. Lorenzoni, Paulo José, Scola, Rosana Herminia, Kay, Cláudia Suemi Kamoi, Silvado, Carlos Eduardo S., & Werneck, Lineu Cesar. (2014). When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis?. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(10), 803-811. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140124>
16. Miranda NG, Ortega PFEE. Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas. *Rev Mex Neuroci.* 2010;11(3):243-245.
17. Bolton JD. Clinical use of lactate testing in shock states. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and pain.* 2007;26:35–9.
18. D. DB. Lactic acidosis. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine* 2012:111–114.
19. Chertoff, J., Chisum, M., Garcia, B. et al. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *j intensive care* 3, 39 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0105-4>
20. Rabinowitz, J.D., Enerbäck, S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. *Nat Metab* 2, 566–571 (2020). <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0243-4>
21. Cantor, J. R. et al. Physiologic medium rewires cellular metabolism and reveals uric acid as an endogenous inhibitor of UMP synthase. *Cell* 169,258–272.e17 (2017).
22. Ziello, J. E., Jovin, I. S., & Huang, Y. (2007). Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *The Yale journal of biology and medicine*, 80(2), 51–60
23. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell.* 2003;112:645-57.
24. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol. Med.* 2001c; 7:345–350. [PubMed: 11516994]
25. Vincent, K. A., Shyu, K.-G., Luo, Y., Magner, M., Tio, R. A., Jiang, C., ...

- Isner, J. M. (2000). Angiogenesis Is Induced in a Rabbit Model of Hindlimb Ischemia by Naked DNA Encoding an HIF-1 /VP16 Hybrid Transcription Factor. *Circulation*, 102(18), 2255–2261. doi: 10.1161/01.cir.102.18.2255 url to share this paper: sci-hub.tw/10.1161/01.cir.102.18.2255
26. Ho TK, Rajkumar V, Ponticos M, et al. Increased endogenous angiogenic response and hypoxia-inducible factor-1 α in human critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2006;43:125-33.
27. Rebar EJ. Development of pro-angiogenic engineered transcription factors for the treatment of cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:829-39
28. Lin, R.Y., Vera, J.C., Chaganti, R.S., Golde, D.W., 1998. Human monocarboxylate transporter 2 (MCT2) is a high affinity pyruvate transporter. *J. Biol. Chem.* 273 (44), 28959–28965.
29. Masferrer D. Transportadores MCT. 2014. Link: <http://g-se.com/es/entrenamiento-de-la-resistencia/blog/transportadores-mct>.
30. Gerlinger, M., Santos, C.R., Spencer-Dene, B., Martinez, P., Endesfelder, D., Burrell, R.A., Vetter, M., Jiang, M., Saunders, R.E., Kelly, G., Dykema, K., Rioux-Leclercq, N., Stamp, G., Patard, J.J., Larkin, J., Howell, M., Swanton, C., 2012. Genome-wide RNA interference analysis of renal carcinoma survival regulators identifies MCT4 as a Warburg effect metabolic target. *J. Pathol.* 227 (2), 146–156.
31. Cardoso A, Lam N , Savla J, et al. Mitochondrial substrate utilization regulates cardiomyocyte cell-cycle progression. *Nature Metabolism* | VOL 2 | February 2020 | 167–178 | www.nature.com/natmetab.
32. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255
33. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al; Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-1815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z



34. Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016;20(1):257.
doi:[10.1186/s13054-016-1403-5](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1403-5)
35. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE Study Group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):752-761.
doi:[10.1164/rccm.200912-1918OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1918OC)