

Acidosis láctica en pediatría

E. Pallarés Querol, M. Migueláñez Díaz, J. Rubí Cervino, E. Ripoll Sevillano y M. Martínez Pardo*

Resumen

Hemos realizado una revisión de los casos de acidosis láctica encontrados en nuestro laboratorio, en pacientes pediátricos remitidos por la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Servicio de Pediatría de nuestro hospital.

De los 65 pacientes con concentraciones elevadas de lactato, el 14% han sido falsos positivos, debido a una mala extracción de la muestra o por un estado de irritabilidad del niño en el momento de la extracción.

Presentamos 20 casos clínicos, en los cuales hemos querido valorar la utilidad de las pruebas funcionales realizadas. Hemos llegado a las siguientes conclusiones: la prueba de ayuno es de gran ayuda en los trastornos de la gluconeogénesis; la sobrecarga de glucosa en las enfermedades mitocondriales; la prueba de ejercicio aerobio en las miopatías mitocondriales y la sobrecarga de galactosa si se sospecha glucogenosis tipo 1 b (1 no a).

Palabras clave: acidosis láctica, prueba de ayuno, sobrecarga de glucosa, prueba de ejercicio, sobrecarga de galactosa

Introducción

El ácido láctico se produce y elimina mediante una única reacción a través del piruvato, catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.27) presente en el citoplasma de la mayoría de las células.

La acidosis láctica se desencadena por acumulación de lactato en sangre como consecuencia de un aumento de su síntesis, falta de catabolismo o ambos procesos. La causa más común es una alteración en el metabolismo oxidativo.

La presencia de un lactato elevado es el marcador diagnóstico más valioso para la detección de alteraciones en el metabolismo mitocondrial energético. No obstante, su concentración en sangre puede aumentar en muchas situaciones, bien secundariamente (infecciones severas, sepsis, estado catabólico avanzado, hipoxia tisular, deshidratación, intoxicación) bien de forma primaria (aciduria orgánica, defectos de la cadena respiratoria y en el ciclo de Krebs, defectos de la gluconeogénesis, enfermedades por depósito de glucógeno, deficiencia de la piruvato deshidrogenasa, defectos de la oxidación de ácidos grasos) (1-8). También se pueden encontrar elevaciones en la concentración de lactato debidas a dificultades en la extracción de la muestra, muy frecuentes en los pacientes pediátricos (9-11).

Una concentración de lactato aislada dentro de los límites de referencia no excluye la existencia de una enfermedad mitocondrial de carácter primario.

Summary

We have done a revision of lactic acidosis found in our laboratory, from paediatric patients who were remitted from the Metabolic Unit of Paediatric of our hospital. Out of 65 patients with high lactate concentrations, 14% were false positives, due to a wrong sampling extraction or an irritability state in the extraction moment.

We want to value the utility of the functional test used taking into account 20 clinic cases. We conclude that the following test are of great use: the fasting test for gluconeogenesis disorders; the glucose loading test for mitochondrial diseases; aerobic exercise test for mitochondrial myopathies and galactose loading test if there is glycogen storage disease type 1 b (1 no a) suspicion.

El diagnóstico de acidosis láctica en situación basal a veces es difícil, debido a que es una magnitud que se debe medir en el momento metabólico adecuado, por lo que es de gran utilidad recurrir a las pruebas funcionales (12) como son la sobrecarga oral o intravenosa (IV) de glucosa (13), la prueba de ejercicio (14) o la prueba de ayuno (15).

Hemos realizado una revisión de los casos de acidosis láctica encontrados en nuestro laboratorio de pacientes pediátricos remitidos por la unidad de Enfermedades Metabólicas del Servicio de Pediatría de nuestro hospital.

Material y métodos

Pacientes

De los 65 pacientes con concentraciones de lactato elevadas, hemos seleccionado 20 con edades comprendidas entre 12 días y 21 años, en los cuales hemos intentado ver la utilidad de las pruebas funcionales que se les realizaron en relación con el diagnóstico definitivo.

En la tabla I se detallan sus diagnósticos: deficiencias en la gluconeogénesis, deficiencias en la piruvato deshidrogenasa y deficiencias de los complejos de la cadena respiratoria.

Todos los pacientes se diagnosticaron mediante la medida de magnitudes bioquímicas (deficiencias enzimáticas) o mediante pruebas genéticas (mutaciones y delecciones).

Métodos

Para la determinación de lactato se utilizó un tubo eppendorf con fluoruro de EDTA o bien un tubo con heparina de litio en

Servicios de Bioquímica Clínica y Pediatría*. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Recibido: 6-8-01
Aceptado: 25-4-02

Tabla I. Diagnósticos

A. Deficiencias en la gluconeogénesis
Caso 1. Glucogenosis 1 b (16-22).
Caso 2. Glucogenosis 1 b.
Caso 3. Deficiencia piruvato carboxilasa.
Caso 4. Deficiencia fructosa 1-6 bifosfatasa (23-24).
Caso 5. Deficiencia fructosa 1-6 bifosfatasa.
B. Deficiencias en la piruvato deshidrogenasa (PDH)
Caso 6. Deficiencia E1 PDH + deficiencia complejo I de cadena respiratoria.
Caso 7. Deficiencia E1 PDH.
C. Deficiencias de complejos de cadena respiratoria (CR)
Caso 8. Deficiencia complejo IV CR (Encefalomiopatía).
Caso 9. Deficiencia complejo IV CR (Síndrome de Alpers).
Caso 10. Deficiencia complejo IV CR (Miocardiopatía + encefalopatía).
Caso 11. Deficiencia complejos I y IV CR (Miopatía).
Caso 12. Deficiencia complejos III y IV CR (Severa encefalopatía, suave miopatía).
Caso 13. Deficiencia complejo I CR (Miopatía).
Caso 14. Deficiencia complejo IV (OPE/ MELAS. Miopatía).
Caso 15. Deficiencia multienzimática de complejos II, III y IV CR (Miopatía).
Caso 16. Deficiencia complejos I y IV CR (Miopatía).
Caso 17. Síndrome de Kearns-Sayre (Miopatía).
Caso 18. Deficiencia complejos III y IV CR (Miopatía).
Caso 19. Deficiencia complejo IV CR (Miopatía).
Caso 20. Deficiencia complejo IV CR (Miopatía).

hielo para poder medir otras magnitudes biológicas (piruvato, acetoacetato, β -hidroxibutirato y amonio). Los ácidos grasos y la L- carnitina se determinaron en suero.

Se realizaron las siguientes determinaciones:

– Lactato (25): método de Marbach and Weil modificado.
 Amonio (26): método enzimático de Anken and Schiphorst.
 Ambas determinaciones se realizaron en un analizador ACA IV (Du Pont).

– Piruvato (27): método enzimático (Roche: ref 124982).

– β -hidroxibutirato (28): método enzimático (Sigma Diagnostics: ref 310-A; Acetoacetato (29-30): método enzimático a pH = 7,2 y tampón fosfato. Ambas determinaciones se realizaron en un analizador Cobas Mira (Roche).

– Ácidos grasos no esterificados: método enzimático ACS-ACOD (Waco Chemicals, EEUU: ref 994-75409). La determinación se realizó en un analizador Cobas Mira (Roche).

– L-carnitina: método de Marquis and Fritz (31); la desproteinización de las muestras se realizó según Rodríguez Segade (32). La determinación se realizó en un analizador Cobas Mira (Roche).

Pruebas funcionales

– Prueba de ejercicio: se determinó lactato y piruvato en condiciones basales y después de 30 minutos de ejercicio (subir y bajar escaleras) siempre adaptado a las condiciones de cada paciente. Ningún control tuvo una concentración de lactato post ejercicio superior a 3,5 mmol/ L. En esta prueba tienen valor diagnóstico una concentración de lactato post ejercicio ≥ 4 mmol/ L así como un valor de la relación lactato/ piruvato > 20 .

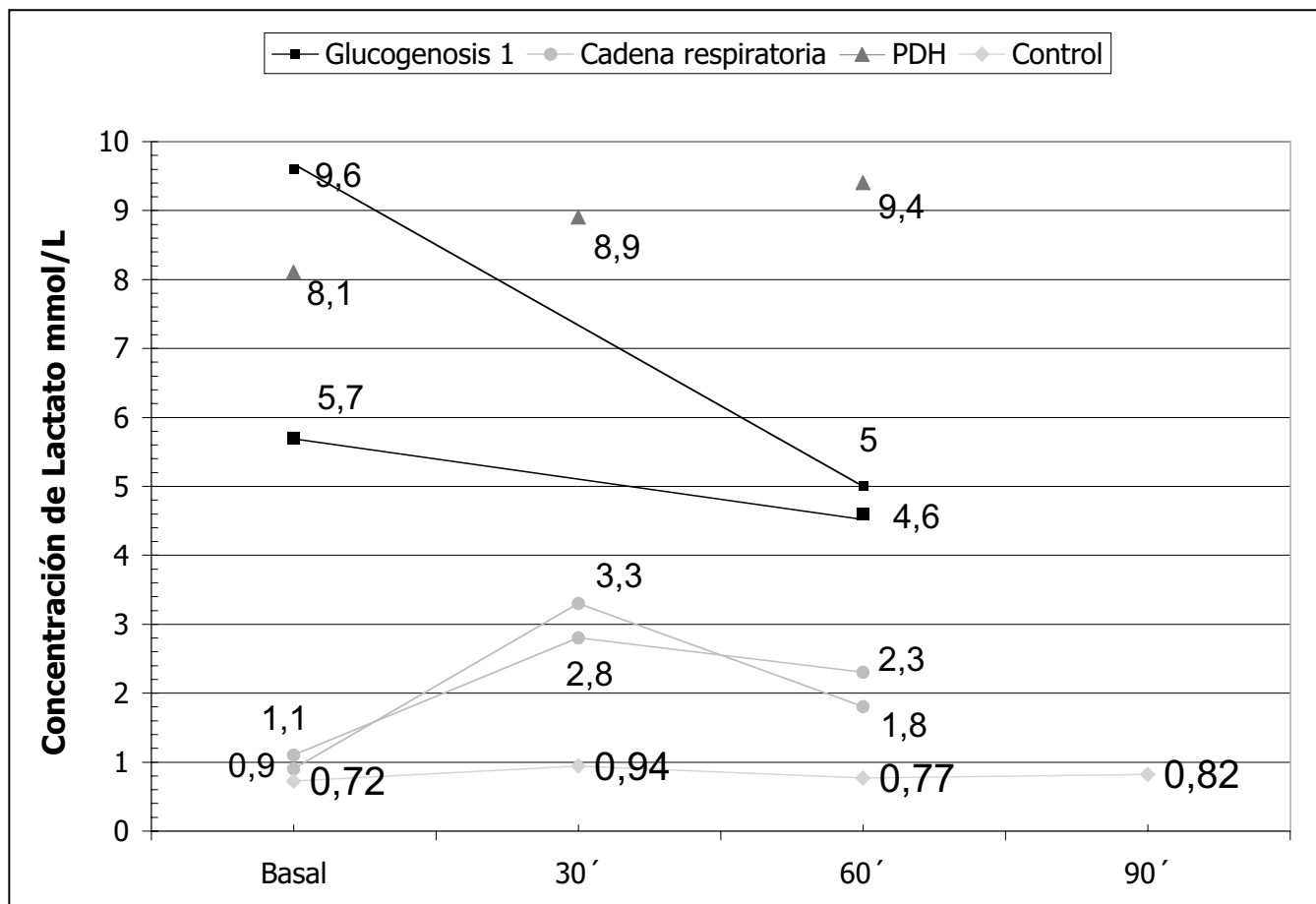


Figura 1. Sobrecarga de glucosa IV (1g/Kg)

Tabla II. Prueba de ejercicio (miopatía mitocondrial)

Pacientes (n= 9)						
	Lactato (mmol/L)	Lactato 30' (mmol/L)	Piruvato (mmol/L)	Piruvato 30' (mmol/L)	Lac/ Pir	Lac 30'/ Pir 30'
caso 11	0,8	6,5	0,085	0,280	12,35	23
caso 13	0,73	4,43	0,063	0,165	11,6	26,8
caso 14	4,38	11,64	0,09	0,11	48,7	105,8
caso 15	0,6	2,7	0,043	0,1	14	27
caso 16	3,55	11,39	0,129	0,241	27,5	47,3
caso 17	1,58	3,91	0,048	0,103	32,9	38
caso 18	2,26	9,65	0,054	0,12	41,9	80,4
caso 19	0,83	6,71	0,055	0,178	15,1	37,7
caso 20	0,89	9,08	0,059	0,138	15,1	65,8
Media	1,74	7,4	0,069	0,159	24,35	50,2
s	1,30	3,26	0,03	0,06	15,38	26,64
Controles (n = 32)						
Media	0,71	1,32	0,06	0,08	12,77	16,68
s	0,38	0,8	0,02	0,04	3,74	4,38

– Sobrecarga de glucosa IV: consiste en administrar 1 g de glucosa por Kg de peso en un periodo comprendido entre 15 y 20 minutos. Se realizan determinaciones de glucosa y lactato en el momento basal y a los 30, 60 y 90 minutos después de la administración. El punto de corte se sitúa en 0,8 mmol/ L de aumento en la concentración de lactato.

– Prueba de ayuno: se mantiene al paciente en ayuno 24 horas realizándose extracciones en situación basal y a las 15, 20 y 24 horas. La prueba se suspende si durante este periodo la glucosa es < 2 mmol/ L, aparece acidosis o el paciente permanece somnoliento.

– Sobrecarga de galactosa: se administran 2 g de galactosa al 10 % por Kg de peso. Se realizan extracciones para la determinación de glucosa y lactato cada 15 minutos durante 2 horas.

– Sobrecarga de glucagón: se realiza en hipoglucemia con concentraciones de glucosa iguales o inferiores a 2,5 mmol/ L. Se administran 0,03 µmol de glucagón por kg de peso con una dosis máxima de 1 µg. Las extracciones para glucosa y lactato se realizan cada 15 minutos durante 2 horas.

Resultados

De los 65 pacientes con concentraciones elevadas de lactato el 14% han sido falsos positivos, debido a una mala extracción de la muestra o por un estado de irritabilidad del niño en el momento de la extracción. En estos casos hemos encontrado una media de concentración de piruvato de $0,074 \pm 0,020$ mmol/ L, pero sobre todo determinaciones posteriores de lactato han resultado normales así como las pruebas funcionales realizadas.

Al igual que otros autores, el mayor número de casos de acidosis láctica lo hemos encontrado en deficiencias de la cadena respiratoria mitocondrial.

A continuación se exponen en la figura 1 y las tablas II a VI los resultados de las pruebas realizadas en los 20 pacientes seleccionados.

Discusión

El diagnóstico de las enfermedades mitocondriales resulta con frecuencia complejo ya que presentan un conjunto de signos y

síntomas variados e inespecíficos. Ante la sospecha de una de estas enfermedades existen dos pruebas que podrían ayudar al diagnóstico. Una de estas pruebas es la sobrecarga intravenosa de glucosa (figura 1). En periodos postabsortivos se requiere más NAD⁺ para llevar a cabo la glucólisis y sin embargo cuando existe una anomalía en la fosforilación oxidativa lo que se produce es un acúmulo de NADH. Con esta prueba hemos observado un aumento de lactato significativo en las enfermedades mitocondriales así como una disminución del mismo en los casos de glucogenosis, como está descrito por otros autores (13); podría ser una prueba que ayudara en el diagnóstico diferencial entre ambas patologías (enfermedades mitocondriales y glucogenosis). La otra prueba que resulta de ayuda en el diagnóstico de las miopatías mitocondriales es la prueba de ejercicio (tabla II) en la cual se observa un aumento de lactato tras el ejercicio superior a 4 mmol/L así como un aumento de la relación láctico/ pirúvico que pasa a ser patológica (> 20) tras el ejercicio. Esto es debido al mal funcionamiento del metabolismo energético mitocondrial que produce un aumento de la concentración de NADH que desplaza la reacción de la lactato deshidrogenasa hacia la producción de lactato a expensas del piruvato.

En aquellas enfermedades mitocondriales en las que existe afectación neurológica resulta también de gran utilidad la determinación de lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) (tabla III). Se observa que el lactato está mucho más elevado en el LCR que en el plasma de estos pacientes, con concentraciones superiores a 4 mmol/ L. El lactato del LCR se considera que procede de la glucólisis de las células cerebrales más que del paso del mismo desde el plasma a través de la barrera hemato-

Tabla III. Estudio en líquido cefalorraquídeo (LCR)

Diagnóstico	Pla-Lactato (mmol/L)	LCR-Lactato (mmol/L)
Deficiencia de PDH (caso 7)	3,5	6
Deficiencia CR comp. III y IV (caso 12)	2,73	6,15

PDH: Piruvato deshidrogenasa
CR: Cadena respiratoria

encefálica y sería un indicador del metabolismo cerebral.

La prueba de ayuno controlado (tabla IV) representa una primera aproximación al estudio de las glucogenosis. La presencia de hipoglucemia y acidosis láctica tras un periodo de ayuno sugiere la presencia de una enfermedad de depósito del glucógeno. Presentamos los resultados de dos pacientes (casos 4 y 5). Vemos como el primer paciente cursa con hipoglucemia a las 32 horas de ayuno mientras que el segundo lo hace a las 12 horas, lo cual es debido a la diferencia de edad entre ellos (el paciente nº 4 tiene 11 años y nº 5 tiene 2,6 años) y pone de manifiesto como esta prueba debe adaptarse a las características y estado de cada paciente. Se observa también como el lactato aumenta en ayuno coincidiendo con la cetonuria y como se produce hiperuricemia en hipoglucemia.

La actividad *in vivo* de la glucosa 6 fosfatasa, que en la glucogenosis I b está afectada, la valoramos con la sobrecarga de galactosa y la sobrecarga de glucagón. La sobrecarga de galac-

tosa (tabla V) pone de manifiesto que la galactosa no se puede convertir en glucosa, pero sí en lactato, por lo que funcionalmente la glucosa 6 fosfatasa no tiene actividad enzimática. La glucosa 6 fosfatasa en hígado congelado es normal, ya que se encuentra en forma de vesículas microsomales en cuya membrana existe un transportador de glucosa 6 fosfato; cuando por la congelación del tejido rompemos el microsoma, la glucosa 6 fosfatasa queda libre y puede funcionar. En la tabla VI vemos cómo la glucosa sérica no respondió al glucagón con 1 hora 15 minutos de ayuno y la respuesta al glucagón demostró aumento de lactato (de 5 a 11 mmol/L) y aumento de cetosis. Confirmó hipoglucemia normocetósica con hiperlactacidemia.

Las conclusiones a las que llegamos para el diagnóstico de acidosis láctica son las siguientes: a) es necesario realizar una buena extracción (sin hipoxia). b) se deben valorar los resultados en el momento metabólico adecuado (diferente para cada enfermedad). c) valoración del lactato en LCR (si el lactato en

Tabla IV. Prueba de ayuno en defectos de la gluconeogénesis

		Horas de ayuno				Observaciones
		Basal	10	12	32	
Glucosa (mmol/L) (N>2,5)	Caso 4	5,66	5,13	4,8	1,9	Hipoglucemia a 32 h Hipoglucemia a 12 h
	Caso 5	6,3		1,5		
Lactato (mmol/L) (N<2)	Caso 4	1,8	1,3	1,8	6,0	Lactato comienza a ↑ cuando comienza la cetonuria
	Caso 5	1,8	3,8	8,3		
Cuerpos cetónicos (mmol/L) (3 hidroxibutirato+ Acetoacetato)	Caso 4	0,23			2,0	En ambos hay cetosis en hipoglucemia
	Caso 5	0,12		3,0		
Acidos Grasos Libres (FFA) (mmol/L)	Caso 4				2,8	Lipólisis comienza si FFA>0,4 mmol/L
	Caso 5			3,2		
Urato (μmol/L)	Caso 4	192,8			505,6	Hiperuricemia en hipoglucemia
	Caso 5	238		547,2		
Cetonuria (Labstix)	Caso 4	(-)	(-)	(-)	(+++)	
	Caso 5	(-)	(+)	(+++)		

(Deficiencias de Fructosa 1,6 bifosfatasa): casos 4 y 5

Tabla V. Sobrecarga de galactosa

	Basal	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min
Glucosa (mmol/L)	5,8	4,3	3,5	3,3	2,7	2,4	2,1
Lactato (mmol/L)	4,9	7,1	7,2	8,0	7,8	8,5	9,6

Caso 1: glucosa-6-fosfatasa (en hígado congelado) normal.

Tabla VI. Sobrecarga de glucagón

	Basal (ayuno)	10 min	20 min	40 min	60 min	Observaciones
Glucosa (mmol/L)						
Caso 1	1	0,7	0,6	0,5	0,4	Asintomático
Caso 2	1,2	1,1	1,0			Sintomático
Lactato (mmol/L)						
Caso 1	5				11	
Caso 2	9,3		13,5			

Casos 1 y 2

LCR es mayor que en sangre sugiere una deficiencia de piruvato deshidrogenasa o una citopatía mitocondrial). d) con las pruebas funcionales realizadas vemos que la prueba de ayuno es de gran utilidad para los trastornos de la gluconeogénesis; la sobrecarga de glucosa en los trastornos mitocondriales; la prueba de ejercicio aerobio en los trastornos mitocondriales musculares y la sobrecarga de galactosa si sospechamos una gluconeogénesis 1 b. e) la confirmación de la sospecha diagnóstica se realizará mediante estudio de la actividad enzimática (en tejidos diana) y si es posible mediante el estudio del gen afectado.

Correspondencia:
E. Pallarés Querol
Servicio de Bioquímica Clínica
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar Km 9,100
28034 Madrid
e-mail: epallares@hrc.insalud.es

Bibliografía

- Robinson BH. Lactic acidemia (disorders of pyruvate carboxylase, pyruvate dehydrogenase). En Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle A. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Mc Graw-Hill 1995; 1479-99.
- Merinero B, Pérez Cerdá-C, Ugarte M Investigation of enzyme defects in children with lactic acidosis. J Inher Metab Dis 1992; 15, 696-706.
- Di Mauro S, Bonilla E, Zeriani M, Nakagawa M, Devivo DC. Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 1985; 17: 521-38.
- Cornelio F, Didonato S. Myopathies due to enzyme deficiencies. J Neurol 1985; 232:329-40.
- López de Munain A. Clasificación de las enfermedades mitocondriales. Rev Neurol 1998; 26 (supl 1): S9-S14.
- Rubio JC, Martín MA, del Hoyo P, de Bustos F, Campos Y, Arenas J. Déficits de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. Rev Neurol 1998; 26 (supl 1): S15-S20.
- Guerrero A, Castro M, Martín Estefanía C. Aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. Rev Neurol. 26 (supl 1): S50-S60.
- Atkin B. Carrier detection of pyruvate carboxylase deficiency in fibroblasts and lymphocytes. Pediatr Res 1979; 13:1101-4.
- Braybrooke J, Lloyd B, Natrass M, Alberti KGMM. Blood sampling techniques for lactate and pyruvate estimation: A reappraisal. Ann Clin Biochem 1975; 12:252-4.
- Goodarzi M, Shier NH, Ogden JA. Physiological changes during tourniquet use in children. J Pediatr Orthop 1992; 12:510-3.
- Aono J, Ueda W, Manade M. Alteration in glucose metabolism by crying in children. N Engl J Med 1993; 329:1129.
- Artuch R, Pineda M, Vilaseca MA, Briones P, Ribes A, Colomer J et al. Deficiencias de la cadena respiratoria y del metabolismo del piruvato en pacientes pediátricos: evaluación de las pruebas bioquímicas de selección. Rev Neurol 1998; 26:38-42.
- Ching-Shiang C, Suk-Chun M, Wen Jye Shian, Chao Huei Chen. Oral glucose lactate stimulation test in mitochondrial diseases. Pediatr Neurol 1992; 8:445-9.
- Dengler R, Wohlfarth K, Zierz S, Jobges M, Schubert M. Muscle fatigue, lactate and pyruvate in mitochondrial myopathy with progressive external ophthalmoplegia. Muscle and Nerve 1996; 19:456-62.
- Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, Lombes A, Coude M, Paterneau-Jouas M, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo and hyper ketotic states. Eur J Pediatr 1990; 150:80-5.
- Chen YT, Burchell A. Glycogen storage disease. En the metabolic and molecular bases of inherited disease. Ed Mc Graw 1995; 935-65.
- Shin YS. Diagnosis of glycogen storage disease. J Inher Metab Dis 1990; 13:419-34.
- Schroten H, Roester J, Breidenbach T, Wendel U, Elsner J, Schweitzer S et al. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type 1 b. J Pediatr 1991; 119:748-54.
- Wendel U, Schorten H, Burdach S, Wahn V. Glycogen storage disease type 1 b: infectious complications and measures for prevention. Eur J Pediatr 1993; 152(supl 1): S49-51.
- Pronicka E, Rowinska E, Miloszewska E. Tubular function of kidney after galactose loading in two patients with glycogen storage. J Inher Metab Dis 1987; 10:270.
- Dunger DB, Leonard JV. Value of the glucagon test in screening for hepatic glycogen storage disease. Arch Dis Child 1982; 57:384-9.
- Waddill ID, Hume R, Burchell A. A direct method for the diagnosis of human hepatic type 1 b and 1 c glycogen storage disease. Clin Sci 1989; 76:573.
- Saudubray JM, de Lonlay P, Touati G et al. Genetic hypoglycaemia in infancy and childhood: pathophysiology and diagnosis. J Inher Metab Dis 2000; 23:197-214.
- Herzog B, Morri AAM, Saunders C, Eschrich K. Mutation spectrum in patients with fructose 1,6 biphosphatase deficiency. J Inher Metab Dis 2001; vol 24, n° 1:85-7.
- Marbach EP, and Weil MH. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate. Clin Chem 1967; 13: 314-25.
- Van Anken HC, and Schiphorst ME. A kinetic determination of ammonia in plasma. Clin Chim Acta 1974; 56: 151-7.
- Czok R and Lamprecht W. En Bergmeyer H.U. Methoden der enzymatischen Analyse, 3ª ed tomo II, Verlag Chemie Weinheim 1974, p 1491.
- Williamson DH, Mellanby J, Krebs HA. Enzymatic determination of D (-) b- hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. Biochem J 1962; 82:90.
- Ronald J. Maughan. A simple, rapid method for the determination of glucosa, lactate, pyruvate, alanine, 3 hydroxybutyrate and acetoacetate on a single 20 ml blood sample. Clin. Chim Acta 1982; 122:231-40.
- López Sañudo S, Pallarés E, Ripoll E. Determinación semiautomática de los niveles de acetoacetato para pediatría. Química Clínica 1996; 15 : 237.
- Marquis NR, Fritz IB. Enzymological determination of free carnitine concentrations in rat tissues. J. Lipid R 1964; 5: 184-7.
- Rodríguez- Segade S, Alonso C, Paz JM, del Río R. Determination of L-carnitine in serum, and implementation on the ABA-100 and centrifichem 600. Clin Chem 1985; 31: 754-7.