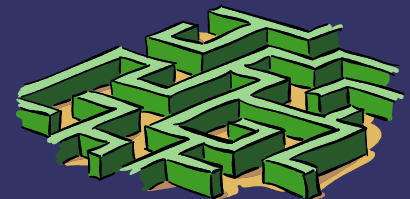


***EL ÁCIDO LÁCTICO
EN EL
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
DE LAS MIOPATÍAS
METABÓLICAS***

*Pilar Carrasco Salas
R2 Análisis Clínicos*



Introducción

- ⇒ El ácido láctico es uno de los productos finales de la glucólisis

Metabolismo de la glucosa

- ⇒ Se degrada en varias etapas:

1º Glucólisis

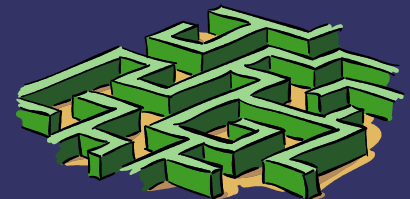
2º Ciclo de Krebs

- ⇒ Procede:

- Dieta

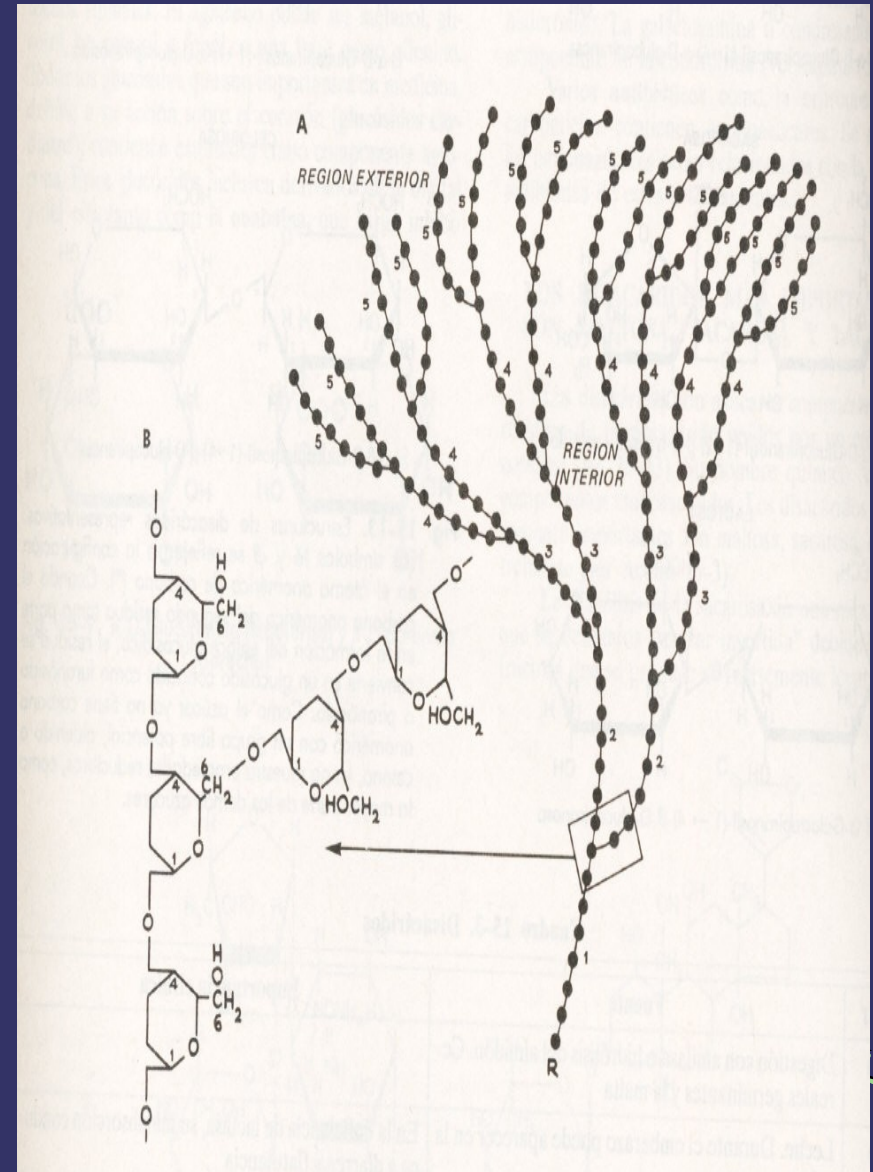
- Glucogenolisis

- Gluconeogénesis



Glucógeno

- ⇒ Polisacárido formado por glucosas unidas por enlaces α 1-4 (mayoritariamente) y enlaces α 1-6 (ramificaciones)
- ⇒ Síntesis y almacenamiento:
 - Hígado: mantiene la glucemia
 - Músculo: proporciona energía para la contracción muscular



Síntesis y degradación del glucógeno

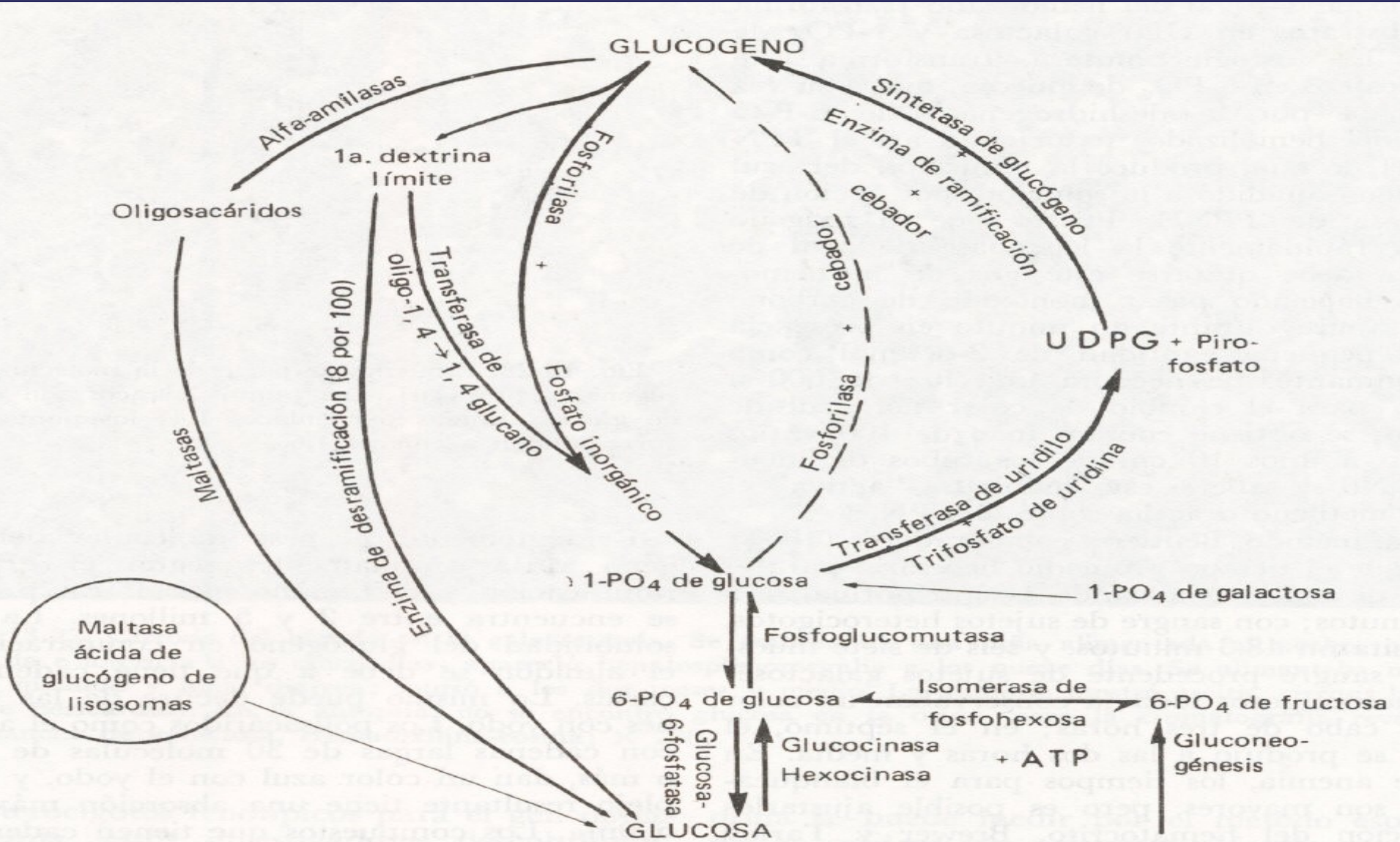
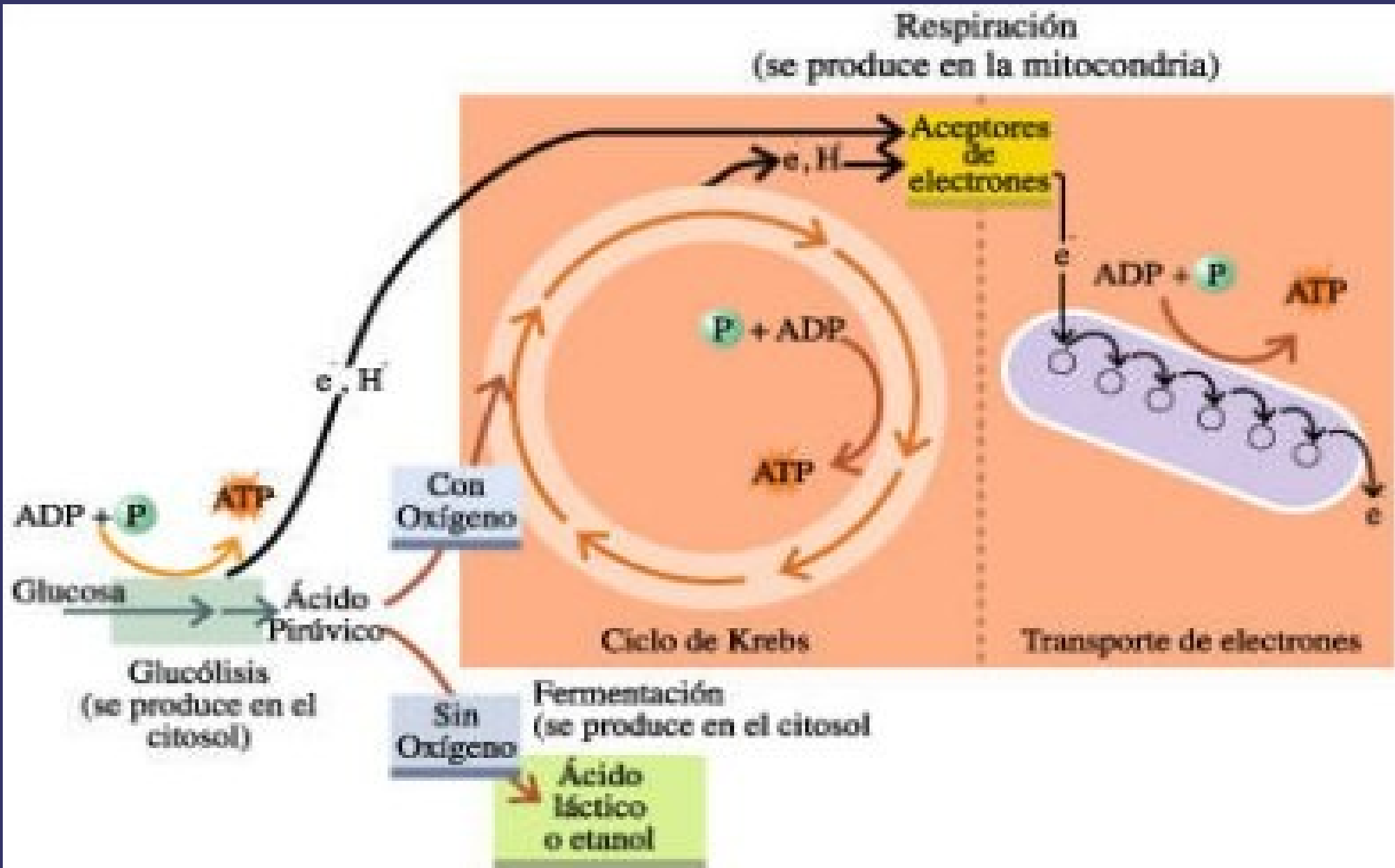


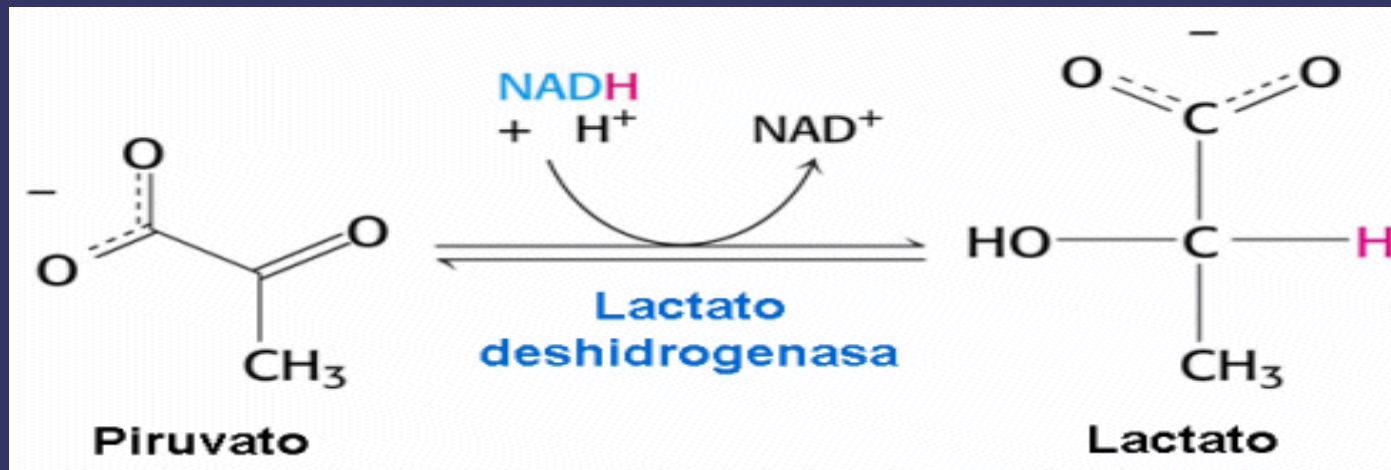
FIG. 13-29. Síntesis (derecha) y desdoblamiento (izquierda) del glucógeno.

Metabolismo de hidratos de carbono



Ácido láctico

- ➔ Se forma como alternativa a la entrada de piruvato en el ciclo de Krebs (= producto final de la glucólisis)
- ➔ Permite la producción de NAD necesario para que continúe la vía glucolítica
- ➔ Procede del pirúvico:



Determinación de ácido láctico en HGCR

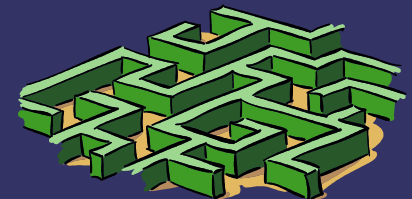
➔ Laboratorio de Urgencias

- Analizador: Gem Premier 3000 y 4000
- Método: enzimático, amperometría
- Tipo de muestra: sangre total



➔ Laboratorio de Bioquímica

- Analizador: Advia 2400
- Método: enzimático, colorimétrico
- Tipo de muestra: plasma



Ácido láctico

- ➔ El \uparrow [lactato] es un indicador de metabolismo anaeróbico
- ➔ El ácido láctico es un ácido fuerte ($pK_a= 3,9$)
- ➔ Cuando se acumula puede provocar una importante disfunción celular, orgánica y global del sistema
- ➔ La acidosis láctica es un trastorno ácido-base consecutivo a la acumulación de ácido láctico



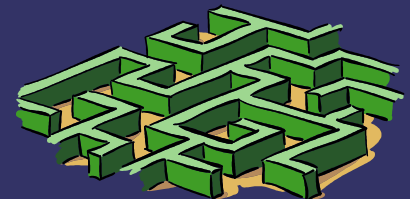
Causas comunes de acidosis láctica

→ Con hipoxia tisular (tipo A)

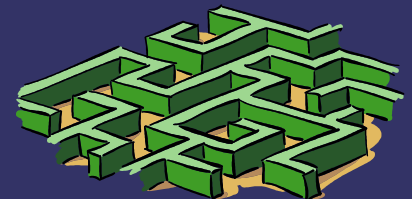
- Shock
- Hipoperfusión localizada
- Anemia grave
- Insuficiencia respiratoria
- Monóxido de carbono

→ Causas metabólicas sin hipoxia tisular (tipo B)

- Diabetes mellitus mal controlada
- Insuficiencia hepática
- Fármacos: Biguanidas (metformina), zidovudina, salicilatos
- **Errores innatos del metabolismo: miopatías metabólicas**
- Etanol
- Metanol
- Deficiencia de tiamina



MIOPATÍAS METABÓLICAS

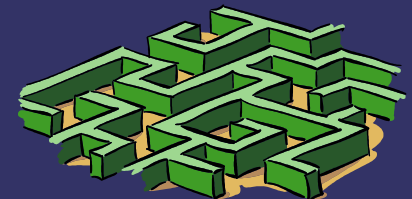
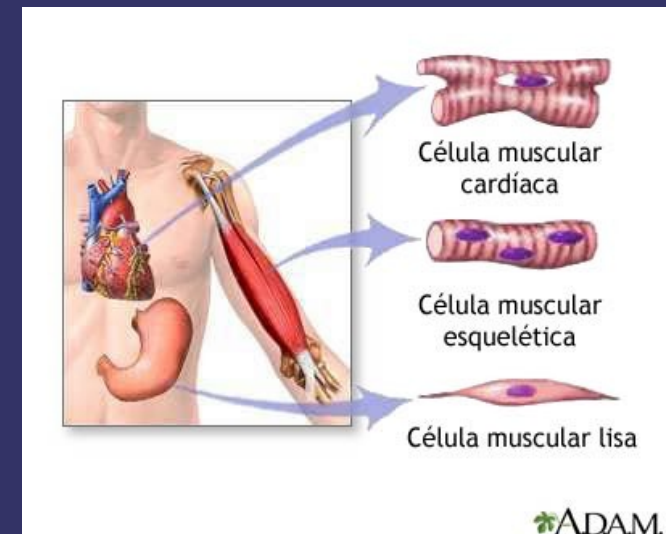


Definición y características generales de las miopatías

⇒ Enfermedades que afectan a músculos de fibra estriada (esqueléticos)

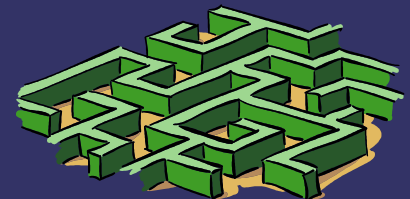
⇒ Características clínicas:

- debilidad muscular
- mialgias, calambres y rigidez
- hipertrofia de músculos



Definición y características generales de las miopatías

- ➔ Existen distintos tipos de miopatías: hereditarias, metabólicas, endocrinas, etc.
- ➔ Evaluación de laboratorio:
 - Enzimas séricas
 - Estudios electrodiagnósticos
 - Análisis de DNA
 - Prueba del ejercicio con el antebrazo
 - Biopsia muscular

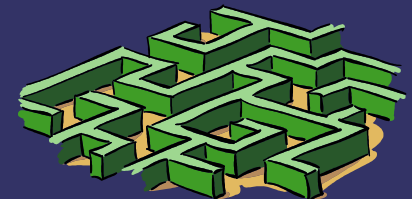
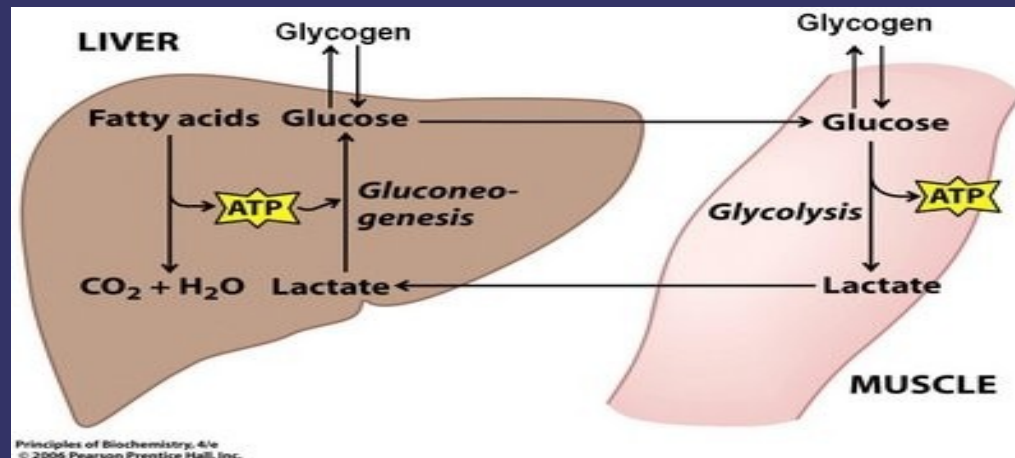


Prueba del ejercicio con el antebrazo



Etapas de la contracción muscular:

- Fase inicial → déficit de O₂
- Fase tardía → ciclo de Cori

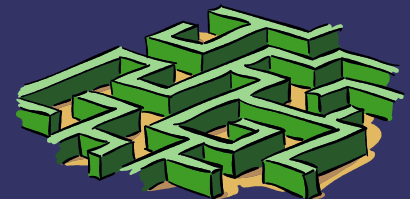


MIOPATÍAS METABÓLICAS

“ Enfermedades que afectan exclusiva o predominantemente al músculo esquelético, debidas a un déficit enzimático conocido, genéticamente determinado y causante de la enfermedad “

Clasificación:

1. Miopatías por alteraciones en el metabolismo del glucógeno (glucogenosis)
2. Miopatías por alteraciones en el metabolismo lipídico.
3. Miopatías debidas a deficiencias de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial



Glucogenosis

- ➔ Enfermedades producidas por acúmulo de glucógeno
- ➔ Trastornos hereditarios (transmisión autosómica recesiva, excepto tipo VII)
- ➔ Prevalencia: 1:20000-25000 nacidos vivos
- ➔ Pueden originarse por dos tipos de fallos enzimáticos:
 - Fallos en enzimas de síntesis, degradación o regulación del glucógeno
 - Fallos en algunos enzimas de la glucólisis (glucogenosis tipo VII)



Clasificación bioquímica de la glucogenosis

| Tipo | Denominación habitual | Enzima deficitario |
|------------|---|--|
| I | Enfermedad de VON GIERKE | Glucosa-6-fosfatasa |
| II | Enfermedad de POMPE | Maltasa ácida lisosómica |
| III | Enfermedad de FORBES-CORI (=dextrinosis) | Amilo- α -1,6-glucosidasa (=enzima desramificante) |
| IV | Enfermedad de ANDERSEN | Amilo 1,4 \rightarrow 1,6 glucosiltransferasa |
| V | Enfermedad de McARDLE | Fosforilasa muscular |
| VI | Enfermedad de HERS | Fosforilasa hepática |
| VII | Enfermedad de TAURI | Fosfofructoquinasa muscular |

Síntesis y degradación del glucógeno

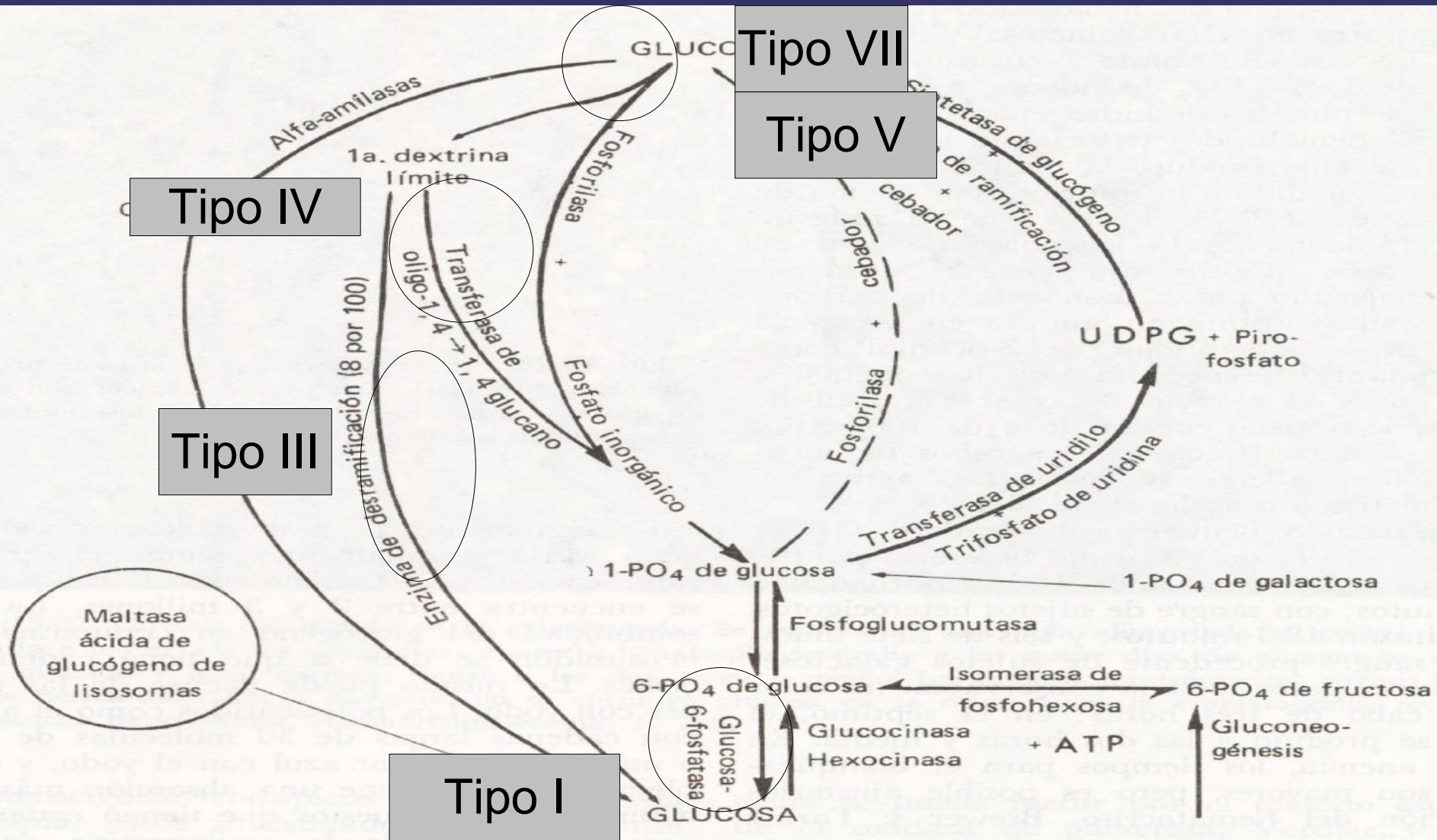
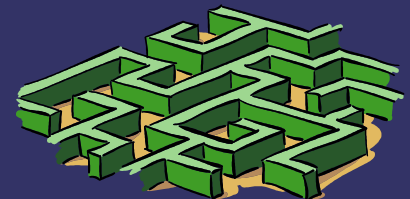


FIG. 13-29. Síntesis (derecha) y desdoblamiento (izquierda) del glucógeno.

Clasificación clínica de las glucogenosis

- ➔ Hepáticas: cursan con hepatomegalia e hipoglucemia, sin apenas hiperlactacidemia (tipos III, IV, VI y VIII)
- ➔ Musculares: miastenia tras ejercicio, mioglobinuria, mialgias (tipos V y VII)
- ➔ Generalizadas: manifestaciones predominantemente cardiovasculares (tipo II, muy grave).

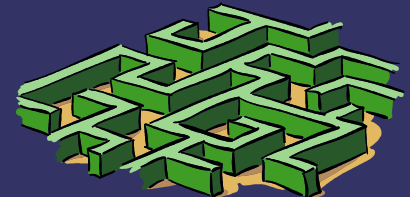


Clasificación clínica y bioquímica de las glucogenosis

| Tipo | Denominación habitual | Enzima deficitario | Hallazgos bioquímicos | Características clínicas |
|------------|---------------------------|---|--|---|
| I | Enf. de VON GIERKE | Glucosa-6-fosfatasa | Depósito de glucógeno en hígado y riñón | Hepatomegalia, hipoglucemia, neuropatía |
| II | Enf. de POMPE | Maltasa ácida lisosómica | Depósito de glucógeno en lisosomas de todos los órganos | Cardiomegalia, síntomas neurológicos, etc |
| III | Enf. de CORI | Amilo α 1,6-glucosidasa (enzima desramificadora) | Depósito de glucógeno altamente ramificado en hígado | Hepatomegalia hipoglucemia |
| IV | Enf. de ANDERSEN | Amilo glucosiltransferasa (enzima ramificadota) | Depósito de glucógeno anormalmente Estructurado | Hepatoesplenomegalia, cirrosis, disf.neurológica |
| V | Enf. de McARDLE | Fosforilasa muscular | Depósito de glucógeno en músc. esquelético, niveles de piruvato y lactato ? durante el ejercicio | Miastenia, tras ejercicio mialgias, mioglobinuria |
| VI | Enf. de Hers | Fosforilasa hepática | Depósito de glucógeno en hígado | Hepatomegalia, retraso en crec. |
| VII | Enf. de Tauri | FPK muscular | Depósito de glucógeno en músculo | Miastenia, tras ejercicio mialgias, mioglobinuria |

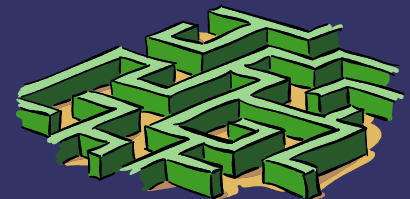
Enfermedad de Von Gierke (glucogenosis hepática, tipo II)

- ➔ Deficiencia de maltasa ácida (--> acúmulo de glucógeno lisosomal)
- ➔ Tres formas clínicas: lactante, infantil y adulto
- ➔ Manifestaciones clínicas: **debilidad muscular, cardiomegalia, hepatomegalia, IR**
- ➔ Laboratorio: ↑CK, ↑AST, ↑ALT, ↑LDH; EMG característico; **curva del ácido láctico es normal**
- ➔ Diagnóstico: biopsia muscular (confirmación bioquímica del déficit enzimático)



Enfermedad de McArdle *(glucogenosis muscular, tipo V)*

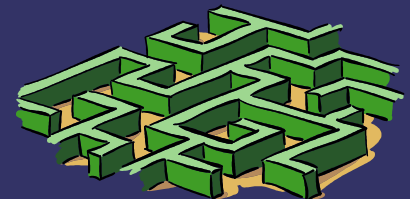
- ➔ Comienzo: adolescencia o juventud (casos excepcionales de forma infantil)
- ➔ Manifestaciones clínicas: **mialgias, calambres musculares, rigidez muscular (intolerancia al ejercicio), mioglobinuria tras ejercicio intenso (50% casos), IRA.**
- ➔ Laboratorio: ↑ CK, ↑AST, ↑ALT, ↑LDH; **test del ácido láctico presenta curva plana**
- ➔ Diagnóstico: biopsia muscular siempre diagnóstica (actividad de la miofosforilasa es nula)



Miopatías metabólicas

Clasificación:

1. Miopatías por alteraciones en el metabolismo del glucógeno (glucogenosis)
2. Miopatías por alteraciones en el metabolismo lipídico.
3. Miopatías debidas a deficiencias de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial (citopatías mitocondriales)



Citopatías mitocondriales

- ➔ Manifestaciones clínicas: trastorno multisistémico, ataxia cerebelosa, debilidad muscular e intolerancia al ejercicio, episodios neurológicos recurrentes, síndrome de talla baja, déficit de audición progresiva, etc.
- ➔ Diagnóstico:
 - EEG, EMG, TAC cerebral.
 - Estudio metabólico inicial
 - Pruebas de confirmación diagnóstica: biopsia muscular



Citopatías mitocondriales.

Diagnóstico (cont)

- Estudio metabólico inicial:

a) Ácido láctico en sangre tras maniobras de provocación

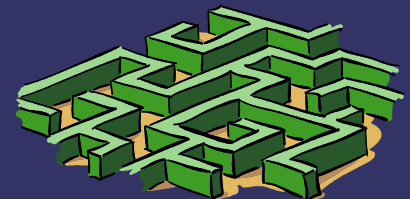
Condiciones normales: x3 valor basal

Citopatías mitocondriales: x10 valor basal

b) Relación láctico/pirúvico

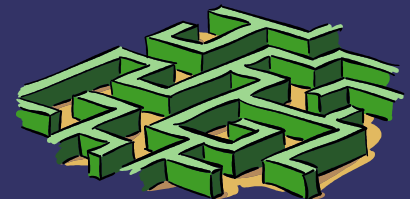
> 20-25: citopatías mitocondriales

< 20: otras enfermedades mitocondriales



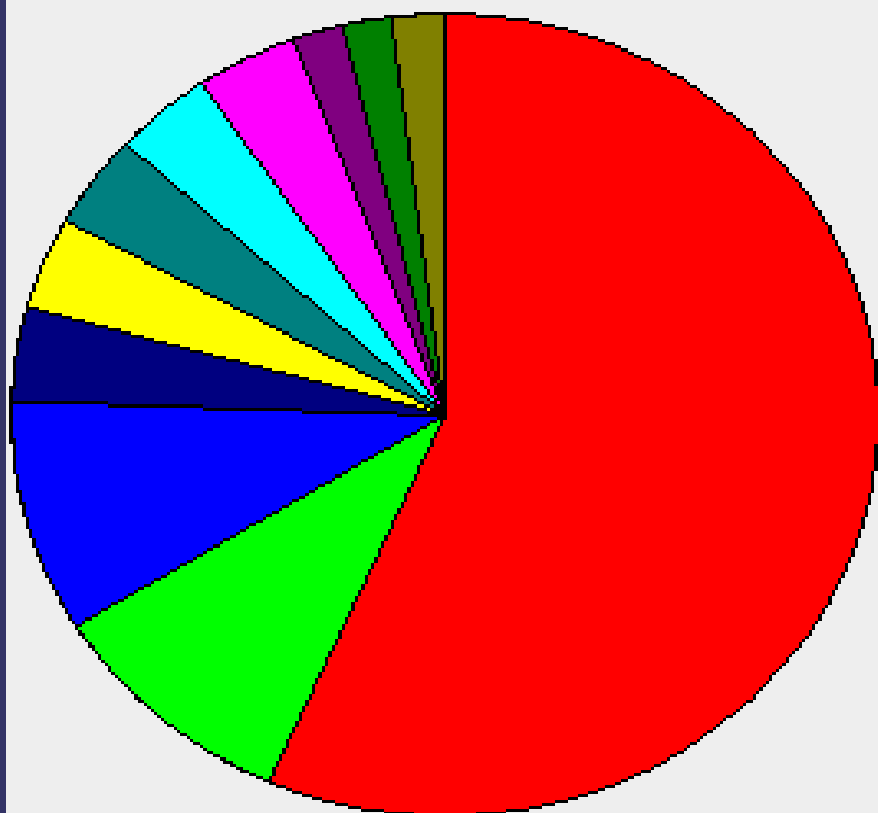
Conclusiones

- ➔ La determinación de ácido láctico ayuda al diagnóstico diferencial de miopatías metabólicas:
- Las glucogenosis musculares presentan curva de ácido láctico plana, mientras que en las glucogenosis hepáticas la curva del ácido láctico es normal.
- En las citopatías mitocondriales, el ácido láctico aumenta considerablemente tras maniobras de estimulación y la relación láctico/pirúvico es > 20 .



Número de peticiones de ácido láctico tras ejercicio por GFH (1er semestre 2008)

Distribución por Servicio (GFH)



| | |
|------------|--|
| 38 [56.6%] | NEUROLOGIA.- CONSULTA |
| 5 [9.4%] | NEUROLOGIA.- HOSPITALIZACION |
| 5 [9.4%] | REUMATOLOGIA CLINICA.- CONSULTA |
| 2 [3.8%] | REUMATOLOGIA CLINICA.- HOSPITALIZACION |
| 2 [3.8%] | PSIQUIATRIA CLINICA.- CONSULTA |
| 2 [3.8%] | PEDIATRIA.- CONSULTA |
| 2 [3.8%] | GINECOLOGIA CUPOS.-CONSULTA |
| 2 [3.8%] | DIGESTIVO.- CONSULTA |
| 1 [1.5%] | No especificada |
| 1 [1.5%] | ANESTESIA.- CONSULTA |
| 1 [1.5%] | Escala |

Total: 59

GRACIAS

