

Acidosis láctica asociada a neoplasia

Dra. Raquel Gerson Cwilich,* Dr. Alberto Serrano Olvera,† Dr. José Cabré Márquez,‡
Dr. Alberto Villalobos Prieto‡

RESUMEN

Objetivo. Reportar un caso de acidosis láctica secundaria a neoplasia pancreática.

Diseño. Reporte de caso.

Lugar. UCI de un hospital de tercer nivel de México.

Paciente. Mujer de 62 años de edad con carcinoma de páncreas.

Intervenciones. Quimioterapia (gemcitabina, 1000 mg/m²/semana).

Mediciones y resultados principales. Tomografía abdominal, biopsia de páncreas (1996). Un año más tarde la paciente ingresó a la UCI por dolor abdominal, vómito y taquipnea. Los exámenes de laboratorio revelaron pH 6.8, PaO₂ 132 mmHg, PaCO₂ 13 mmHg y ácido láctico 25.3 mg/dL. El tratamiento consistió en la infusión de bicarbonato de sodio (3 mEq/h) durante 11 horas. Al término de este tiempo los exámenes de laboratorio mostraron pH 7.5, PaO₂ 97 mmHg, PaCO₂ 42 mmHg y ácido láctico de 6.6 mg/dL. Fue egresada en buenas condiciones tres días después.

Conclusión. La acidosis láctica puede presentarse en pacientes con cáncer.

Palabras clave: Neoplasia, acidosis láctica, quimioterapia.

SUMMARY

Objective. To report a case of acute lactic acidosis due to pancreatic neoplasm.

Design. Case report.

Setting. ICU of tertiary care hospital of México City.

Patient. A 62-yr-old woman with pancreatic carcinoma.

Interventions. Chemotherapy (gemcitabine, 1000 mg/m²/week).

Measurements and main results. Abdominal CT scan, biopsy of pancreas (1996). A year later the patient was admitted to the ICU because she had severe abdominal pain, vomiting and tachypnea. Laboratory test revealed pH 6.8, PaO₂ 132 mmHg, PaCO₂ 13 mmHg and lactic acid 25.3 mg/dL. The treatment consisted in sodium bicarbonate infusion (3 mEq/h) during 11 hours. At the end of this time the laboratory tests showed pH 7.5, PaO₂ 97 mmHg, PaCO₂ 42 mmHg and lactic acid 6.6 mg/dL. She was discharged in good conditions three days later.

Conclusion. Lactic acidosis may be present in patients with cancer.

Key words: Neoplasm, lactic acidosis, chemotherapy.

El ácido láctico, producto intermedio de la glucólisis, es precursor y producto final del metabolismo de la glucosa. Con diversos grados, su producción se realiza en los tejidos corporales.¹ La acumulación de lactato puede resultar de un aumento en su producción o de disminución en su eliminación. Se considera que el grado de hiperlactatemia refleja la severidad de la hipoxia tisular, con expectativas pobres de sobrevida ante su presencia.^{1,2}

Existen diversas alteraciones que inducen la formación de acidosis láctica. Su asociación con neoplasias ha sido descrita primordialmente con leucemia, pero también se observa con cáncer de mama, pulmón y colon.³

La gemcitabina, 2'-2' difluorodeoxicitidina, análogo de las pirimidinas, se emplea en el tratamiento de diversas neoplasias, (páncreas, mama, ovario y células no pequeñas de pulmón).³ Su mecanismo de acción fundamental consiste en la inhibición de la síntesis del ADN, sin embargo, se le atribuyen otros mecanismos que inducen su autopotenciación, entre ellos, la inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa y del ARN. Los efectos tóxicos de mayor

* Jefe de la Unidad de Quimioterapia, Hospital General de México.

† Unidad de Quimioterapia, Hospital General de México.

‡ Departamento de Medicina Interna, Hospital ABC.

grado de intensidad que se asocian con la aplicación de este análogo son diversos, pero su frecuencia es baja; entre ellos leucopenia grado III, 6.1 a 6.8% y grado IV de 0 a 2.3%, neutropenia grado III de 18.2% a 23.3% y grado IV de 6.3 a 7%, alopecia grado III 2.3%, grado IV 0%, náusea, vómito y diarrea de 3.3% a 26.7%, infección asociada a neutropenia grado III 0% y grado IV en 2.3%; proteinuria, retención azoada y disnea grado I, de 1 a 11%.⁴ El aumento de transaminasas y trombocitopenia son poco frecuentes.

Se describe el caso de una paciente con carcinoma pancreático que desarrolló acidosis láctica.

MÉTODOS

Los niveles séricos de ácido láctico fueron determinados a través del método inmunoquímico, con valores de normalidad entre 0.6 y 2.2 mmol/mL (variación de 5%).

REPORTE DEL CASO

Una mujer caucásica, de 62 años, fue admitida al hospital por dolor abdominal y vómito. Tenía antecedentes de histerectomía total, apendicectomía y litiasis renoureteral derecha; se le diagnosticó hipertensión arterial en 1995 y recibía tratamiento con betabloqueadores y agentes tiazídicos.

Se detectó hiperglicemia 3 meses previos a su ingreso hospitalario la cual fue tratada con glibenclamida/metformina, 15 mg/día, manteniendo adecuado control glicémico.

En junio de 1996, se quejó de dispepsia, perdió 6 kg de peso en 14 días y notó dolor abdominal, sin respuesta a tratamiento sintomático. Mediante tomografía computada abdominal fue observada una imagen sólida en la cabeza del páncreas, sin cambios inflamatorios sobre la grasa peripancreática. En agosto de 1996, al realizar biopsia por laparoscopia, el estudio histopatológico mostró adenocarcinoma pancreático poco diferenciado y se documentaron metástasis hemáticas en los segmentos 2, 3 y 4.

El antígeno carcinoembrionario fue 0.6 mg/mL y el Ca sérico de 19.9 mg/mL. Se inició quimioterapia con gemcitabina a dosis de 1000 mg/m², semanalmente. La tolerancia fue adecuada, sin embargo se detectó trombocitopenia en varias ocasiones e intenso prurito.

En junio de 1997, el Ca sérico aumentó 141 mg/mL. Además, refirió dolor abdominal epigástrico leve, náusea persistente y adinamia, recibió terapia

sintomática con analgésicos y antieméticos mostrando pobre respuesta. Dos semanas después recibió la dosis número 38 de gemcitabina; tuvo dolor abdominal intenso y vómito de contenido gastrobiliar en 4 ocasiones, dos días antes de recibir la quimioterapia. Se hospitalizó encontrándose tensión arterial de 210/100 mmHg, frecuencia cardíaca 120/min, frecuencia respiratoria 29/min, piel marmórea, deshidratación grado II y dolor abdominal difuso. Los conteos hematológicos mostraron hemoglobina 16 g/L, hematócrito 48%, leucocitos 9,900/mm³, plaquetas 166,000/mm³; sodio 146 mEq/L, potasio 4.5 mEq/L, cloro 104 mEq/L, glucosa 271 mg/dL, nitrógeno ureico sanguíneo 33 mg/dL, creatinina sérica 2.2 mg/dL, TGP 49 UI/L, calcio 9.9 mg/dL, magnesio 1.6 mEq/dL, amonio 105 mm/L (normal 11 a 35 mm/L) y ácido láctico 25.3 mg/dL. Se inició terapia con infusión intravenosa de cristaloides, oxígeno suplementario, metoprolol, omeprazol y meperidina; el hipoglicemiantes fue suspendido.

A pesar de las medidas anteriores, aumentó el trabajo respiratorio, los gases arteriales mostraron pH 6.8, PaO₂ 132 mmHg, PaCO₂ 13 mmHg, por lo que la paciente fue admitida a la unidad de cuidados intensivos donde se inició infusión constante de bicarbonato de sodio a razón de 3 mEq/hora; después de 11 horas de tratamiento los gases arteriales mostraron pH 7.5, PaO₂ mmHg 97, PaCO₂ 42, HCO₃ 32 mEq/L y el ácido láctico disminuyó a 6.6 mg/dL.

La evolución clínica fue adecuada, no obstante, los conteos plaquetarios permanecieron bajos, 59,000 mm³. La TAC de abdomen no evidenció cambios en las lesiones hepáticas, bazo de tamaño normal, sin absceso intraabdominal; antígeno carcinoembrionario 4.7 mg/dL y Ca 19.9 mg/dL.

Endoscópicamente se documentó gastritis congestiva sin sangrado activo, se descartó coagulación intravascular diseminada. La biopsia de médula ósea reveló cambios megaloblásticos en la serie roja y fibrosis reticulínica grado I, se implementó tratamiento con hematínicos y se agregó antibióticoterapia a base de cefalosporina de tercera generación. Durante los siguientes 3 días, las cuentas plaquetarias aumentaron a 134,000/mm³. Los niveles de ácido láctico continuaron en rangos de normalidad. La paciente fue egresada en buenas condiciones generales.

Dos semanas después las pruebas de función hepática mostraron TGP 137 UI/L, TGO 8 UI/L, fosfatasa alcalina 235 mg/dL, DHL 454 mg/dL, la bilirrubina total ascendió de 9 a 18.6 mg/dL, la indirecta a

13.3 mg/dL y la directa 5.3 mg/dL; la albúmina descendió a 1.8 g/L; el antígeno carcinoembrionario fue de 15 mg/dL y el Ca de 19.9 mg/dL. La paciente rehusó tratamiento hospitalario y falleció 2 semanas más tarde.

DISCUSIÓN

El ácido láctico es un producto intermedio de la glucólisis, se le considera tanto precursor como producto final del metabolismo de la glucosa; 50% a 60% del total producido deriva del recambio de la glucosa, 20% de alanina y 30% del glucógeno o de otros aminoácidos; su concentración depende del piruvato citoplasmático, pH intracelular y del índice NADH/NAD⁺. Su síntesis se lleva a cabo en casi todos los tejidos corporales, los eritrocitos, el cerebro y el músculo estriado, son los sitios orgánicos de mayor producción de lactato y se metaboliza principalmente en el hígado, donde existe la capacidad de extraer hasta 3,400 mmol/día.^{3,5-7}

La acidosis láctica fue descrita en 1961 por Huckabee¹ quien la reconoció como una causa de acidosis metabólica. El acúmulo de ácido láctico puede ser secundario al aumento en su producción o disminución en la eliminación, representado por baja del metabolismo oxidativo del piruvato. La glucólisis anaerobia produce ácido láctico, ATP y agua, sin cambio en el número de hidrogeniones. La fuente de hidrogeniones (H⁺) en la acidosis láctica es el ATP, ya que al mezclarse con el agua se produce ADP3 y H⁺, bajo condiciones aerobias, el H⁺ es reutilizado para reconstituir ATP; la acidosis láctica se produce cuando disminuye la utilización de hidrogeniones por hidrólisis de ATP.

La gluconeogénesis amortigua la presencia de los H⁺, ante disminución de la misma aumenta la producción de ácido láctico.^{1-3,7-10}

El caso aquí presentado es un ejemplo de los criterios establecidos para el diagnóstico de acidosis láctica; se consideran pH < 7.35, ácido láctico > 5 mEq/L y ausencia de otras causas de acidosis.^{1,2}

Cohen y Woods clasificaron la acidosis láctica en tipos, los A y B. En la primera se incluyen diversas causas que condicionan pobre oxigenación tisular; mientras que en la segunda se engloban a las toxinas, fármacos o enfermedades que no inducen hipoxia tisular. Tiene alta incidencia entre pacientes diabéticos o con infecciones bacterianas por *E. Coli* o *Klebsiella*.^{1,2,7,8,11} Consideramos que el paciente, motivo de este reporte, cursó con trastorno metabólico tipo B ya que carecía de evidencia

de alteraciones de la perfusión tisular o condicionantes de hipoxia, por otra parte fue tratada con biguanidas y en presencia de neoplasia pancreática avanzada. Se detectaron síntomas gastrointestinales, de evolución subaguda, compatibles con intoxicación por biguanidas.¹¹

Se descartó infección ya que los cultivos fueron negativos. Comúnmente, la acidosis láctica se desarrolla en forma súbita manifestándose por estupor, coma o respiración de Kussmaull. El promedio de duración de la enfermedad a la presencia de acidosis láctica es de 6 días.^{7,8,11} La acidosis láctica induce disminución de la contractilidad miocárdica, del gasto cardíaco, tensión arterial, flujo hepático y renal y predispone a bradicardia, arritmias ventriculares y disminuye la capacidad de respuesta a catecolaminas.^{1,2,12}

El nivel sérico de lactato, documentado en este caso, es de mal pronóstico a corto plazo. Se considera que el grado de hiperlactatemia refleja la severidad de la hipoxia tisular, con cifras > 4.4 mEq/L, los índices de mortalidad aumentan de 18 a 73%; sólo 11% de los pacientes con cifras superiores a 4.4 mEq/L con choque séptico y 50% con intoxicación por biguanidas sobrevive.^{1,6,8,11-13}

En la alteración metabólica del caso reportado la hiperglicemia secundaria, ingesta de biguanida, carcinoma pancreático con metástasis hepáticas y, raramente, el tratamiento con gemcitabina, pudieron haber influido en su desarrollo. La asociación de acidosis láctica con neoplasias ha sido descrita primordialmente con leucemias. Sculier,³ describió 25 casos de acidosis láctica asociada a neoplasias, de ellos, 10 fueron leucemias, 9 linfomas y 6 tumores sólidos.

Entre las neoplasias sólidas 3 pulmonares, 2 mamarias y 1 de colon. Veinte mostraban metástasis hepáticas; los niveles séricos de ácido láctico oscilaron entre 8.2 y 42 mEq/L; solamente en 10 se corrigió la acidosis. El mecanismo fisiopatológico involucrado en este binomio no es claro.

Se considera que las neoplasias hematológicas utilizan vías metabólicas anaeróbicas; se ha observado que la producción de ácido láctico incrementa de 8 a 20 veces en células leucémicas bajo condiciones de anaerobiosis. Otro mecanismo involucrado en la génesis de esta acidosis es la viscosidad sanguínea.

Se ha observado que la severidad de la acidosis correlaciona con el conteo leucocitario y el porcentaje de blastos en la médula ósea, lo que puede aumentar la viscosidad, disminuir la microcircula-

ción e interferir con la perfusión tisular. En neoplasias sólidas, se atribuye la génesis de la hiperlactatemia a la disfunción hepática secundaria a metástasis de este órgano. No obstante, los tumores sólidos pueden tener producción endógena de ácido láctico, la cual depende del tipo de tumor y de la histología. Otro argumento considerado en neoplasias sólidas es la disminución de la oxigenación tisular por acelerado recambio celular.^{3,6,9,10,14}

En ausencia de terapias con biguanidas, los diabéticos cursan con alteraciones del metabolismo del ácido láctico, proponiéndose como explicación la participación de inadecuadas cantidades de insulina circulante y supresión mitocondrial de la enzima piruvato deshidrogenasa.^{1,11} El fenformin puede inducir acidosis láctica que se observa en uno de cada 4,000 pacientes que ingieren este fármaco y en uno de 40 a 80,000 que reciben otra biguanida. Estos medicamentos interfieren con la producción y eliminación del ácido láctico mediante diversos mecanismos, entre ellos, disminución del potencial redox, lo que aumenta la producción intracelular de ácido láctico; reducen el metabolismo hepático y crean acidosis intracelular, que inhibe la gluconeogénesis y la actividad de la piruvato-deshidrogenasa. Además, poseen un efecto inotrópico negativo lo que conduce a disminución del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático.

Otras causas que predisponen a la presencia de toxicidad por biguanidas son la disfunción cardiovascular, hepática, renal, pulmonar, nefrotoxinas, hipovolemia, ingesta de alcohol y edad avanzada.^{1,11}

La gemcitabina ha mostrado inducir diversos efectos adversos, entre los que destacan leucopenia, anemia, náusea y vómito en grados ligeros. No encontramos reportes que sugieran mayor predisposición a infecciones ni al desarrollo de acidosis láctica con este fármaco, hasta el momento.^{4,15-18}

Se reporta que el bicarbonato no debe ser empleado como medida terapéutica primaria ya que reduce aún más el pH, por acidificación paradójica a nivel intracelular y del líquido cefalorraquídeo pues disminuye el aporte de oxígeno tisular y eleva la permeabilidad de membranas a las biguanidas. Se considera que el bicarbonato debe ser empleado cuando el pH es menor a 7.2 o cuando el bicarbonato sérico se encuentra entre 10 y 12 mEq/L.^{1,3,11}

La eficiencia de la hemodiálisis por intoxicación secundaria a biguanidas depende de la cantidad ingerida y del fármaco consumido, el fenformin no es dializable.^{1-3,11}

En México, no se dispone actualmente de dicloroacetato, sin embargo, en otros reportes se ha establecido que activa a la piruvato deshidrogenasa, disminuye la producción de ácido láctico intracelular y aumenta la disponibilidad de ácido láctico. Se ha observado que su empleo no induce cambios clínicos importantes en las concentraciones de pH, sobrevida ni el comportamiento hemodinámico del paciente con acidosis láctica.^{1,2,11,12}

En los casos asociados a neoplasias el tratamiento de la lesión primaria mejora el desequilibrio metabólico, quienes no reciben tratamiento o no responden a la quimioterapia tienen pronóstico desfavorable.^{3,5}

CONCLUSIONES

La acidosis láctica resulta de un severo problema metabólico que se presenta también en pacientes con cáncer y que refleja comúnmente un pobre pronóstico de sobrevida. En el paciente con cáncer los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de dicha alteración incluyen alto recambio celular, producción incrementada de lactato y disfunción hepática. Su asociación con neoplasias es predominante con entidades hematológicas y se deberá descartar la presencia de otros factores promotores de hiperlactatemia para establecer un óptimo tratamiento que puede redundar en mejoría de las expectativas de sobrevida de estos pacientes. En pacientes con neoplasias malignas, avanzadas, en particular páncreas e hipercalcemia debería evitarse el uso de biguanidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mizock LA. Controversies in lactic acidosis: complications in critically ill patients. *JAMA* 1987;258:497-501.
2. Oliva PB. Lactic acidosis. *Am J Med* 1970;48:209-25.
3. Sculier JP, Nicaise C, Klatersky J. Lactic acidosis: a metabolic complication of extensive metastatic cancer. *Eur J Cancer Oncol* 1983;19:597-601.
4. Gerson R, Serrano A, Flores F, Villalobos A. Gemcitabina en cáncer avanzado: Estudio fase I. *Rev Inst Nac Cancerología* 1998;44:72-76.
5. Scheerer PP, Pierre RV, Schwartz DL et al. Reed-Sternberg Cell leukemia and lactic acidosis. *N Engl J Med* 1964;270:272-8.
6. Kachel RG. Metastatic reticulum cell sarcoma and lactic acidosis. *Cancer* 1975;36:2056-9.
7. Spechler SJ, Esposito AL, Koff RS et al. Lactic acidosis in oat cell carcinoma with extensive hepatic metastases. *Arch Intern Med* 1978;138:1663-4.
8. Tranquada RE, Grant WJ, Peterson CR. Lactic acidosis. *Arch Intern Med* 1966;117:192-202.
9. Roth GJ, Porte D. Chronic lactic acidosis and acute leukemia. *Arch Intern Med* 1970;125:317-21.

10. Evans TRJ, Stein RC, Ford HT et al. Lactic acidosis: A presentation of metastatic breast cancer arising in pregnancy. *Cancer* 1992;69:453-6.
11. Gan SC, Barr J, Arieff AL et al. Biguanide-associated lactic acidosis. *Arch Intern Med* 1992;152:2333-6.
12. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acid in adults. *N Eng J Med* 1992;327:1564-9.
13. Oliva PB, Schwartz HA. Survival of a patients with spontaneous lactic acidosis. *Ann Inter Med* 1969;71:587-91.
14. Fraley DS, Adler S, Bruns FK et al. Stimulation of lactate production by administration of bicarbonate in a patient with solid neoplasm and lactic acidosis. *N Engl J Med* 1980;303:1100-1102.
15. Tonato M, Moscony AM, Martin C. Safety profile of gemcitabine. *Anti Cancer Drugs* 1995;6 suppl 6:27-32.
16. Plunkett W, Huang P, Xu YZ et al. Gemcitabine: Metabolism, mechanism of action, and self potentiation. *Sem Oncol* 1995;22 Suppl 11:3-10.
17. Green M. Gemcitabine safety overview. *Semin in Oncol* 1996;23 Suppl 10:32-35.
18. Abratt R, Bezwoda W, Falkson G et al. Efficacy and safety profile of gemcitabine in Non-Small-Cell Lung Cancer. A Phase II Study. *J Clinic Oncol* 1994;12:1535-1540.

Correspondencia:

Dra. Raquel Gerson Cwillich
Dr. Balmis No. 148. Col. Doctores
C.P. 4346, México, D.F.
Fax (5)272 84-30; (5) 761-5353