

FISIOPATOLOGIA DEL SHOCK. NUEVAS PERSPECTIVAS

MIGUEL A. JORGE, CELICA L. IRRAZABAL

División Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires

Resumen La actividad metabólica puede modificarse mediante la regulación de la población mitocondrial en distintas enfermedades críticas. A través de observaciones y ensayos clínicos examinamos esta adaptación metabólica en el shock cardiogénico, hemorrágico y séptico. La caída de la disponibilidad de O_2 (DO_2) llevaría a una reducción de la población mitocondrial y consecuentemente a una disminución del consumo de O_2 (VO_2). Esta secuencia permite atenuar y aun evitar la adquisición de una deuda de O_2 , considerada hasta hoy base fundamental de la fisiopatología del shock. El costo de esta adaptación mitocondrial es menor energía disponible y el déficit energético resultante ha sido relacionado con la falla orgánica múltiple (FOM), importante complicación de diversos procesos inflamatorios agudos y estados de shock. La FOM es mejor tolerada que el metabolismo anaeróbico y es potencialmente reversible si se revierten las causas desencadenantes y se reestablece el nivel energético por medio de la biogénesis mitocondrial. El desacople de la fosforilación oxidativa mitocondrial ocurre tanto en diversos modelos experimentales de shock como así también en el shock séptico en el hombre. Esta alteración mitocondrial puede ser detectada por un aumento desmesurado del VO_2 en respuesta al incremento terapéutico de la DO_2 . Este aumento de la actividad metabólica puede ser equívocamente interpretado como la fase de repago de una deuda de O_2 .

Palabras clave: consumo de oxígeno, shock, metabolismo energético, enfermedad mitocondrial, enfermedad crítica

Abstract *Pathophysiology of shock. New perspectives.* Metabolic activity can be down-regulated throughout the reduction of mitochondrial population. Lowering O_2 demand in cardiogenic, hemorrhagic and septic shock is here examined through clinical observations and trials. A decrease in the availability of O_2 will be followed by reductions in mitochondrial population and, therefore, in a decrease in O_2 demand. This response may lessen or prevent the acquisition of an O_2 debt; until now, cornerstone in the pathophysiology of shock. The cost of this adaptation is less energy production, and the resulting energy deficit has been linked to multiple organ failure (MOF), a complication of acute inflammatory processes and shock. MOF is better tolerated than anaerobic metabolism and is potentially reversible if the triggering causes are reversed and the energy level is re-established through mitochondrial biogenesis. Decoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation occurs in both experimental models and in clinical septic shock. In critical patients this phenomenon may be detected by an inordinate increase in VO_2 in response to a therapeutically increased DO_2 . This hipermetabolic stage can be mistakenly interpreted as the repayment phase of an O_2 debt.

Key words: oxygen consumption, shock, energy metabolism, mitochondrial disease, critical illness

Hace más de dos décadas, en una editorial de esta revista se propuso que la disminución del nivel metabólico podría ser considerada una estrategia de adaptación para la conservación de energía en el paciente crítico¹. Este concepto se enfrentaba con la premisa fisiológica que la actividad metabólica de los tejidos era considerada independiente de las variaciones de la disponibilidad de O_2 (DO_2), mientras no se superara determinado nivel crítico ($DO_{2\text{ crítico}}$). Sin embargo, este principio que resultaba válido tanto para el individuo normal como el enfermo, no se adecuaba a lo observado en pacientes graves².

La generación de ATP por fosforilación oxidativa mitocondrial es responsable del 90-95 % del consumo de O_2 (VO_2); en consecuencia, una disminución aguda de la disponibilidad de oxígeno, durante la cual la demanda supere la disponibilidad, llevaría rápidamente a una crisis metabólica grave, amenazando las funciones fisiológicas y la misma viabilidad celular.

Hoy se sabe que la actividad metabólica puede modificarse mediante la regulación de la población mitocondrial³. El número, estructura y función mitocondrial dependen del programa celular de biogénesis mitocondrial, que ajusta la producción de energía mediante la síntesis de nuevas organelas o sus componentes y es intermediario en las interacciones entre las mismas organelas^{3, 4}. Las mitocondrias juegan un rol central en la homeostasis energética, ya que su número puede

Recibido: 1-VI-2011

Aceptado: 5-VIII-2011

Dirección postal: Dr. Miguel A. Jorge, División Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5950-9088

e-mail: mialjorge@yahoo.com

aumentar o disminuir en respuesta a variaciones en las demandas celulares. Una mayor demanda de O_2 de los músculos en ejercicio se suple aumentando el número de mitocondrias mediante el proceso de biogénesis mitocondrial³; mientras que una limitada disponibilidad de sustratos energéticos durante la inanición, lleva a la disminución de la población mitocondrial mediante el proceso de autofagia⁵. El control de estas adaptaciones mitocondriales se logra normalmente a nivel de circuitos de regulación transcripcional³; sin embargo, la homeostasis de la población mitocondrial se modifica abruptamente en las enfermedades críticas⁶.

La remoción de mitocondrias con componentes dañados se realiza vía autofagia (mitofagia), eliminándose aquellos sectores mitocondriales que son la principal fuente de especies reactivas de oxígeno (iones de O_2 , radicales libres, peróxidos) que pueden dañar las estructuras celulares (estrés oxidativo). Los componentes mitocondriales que funcionan normalmente pueden ser reciclados⁷.

En la sepsis, además de la disminución del número de mitocondrias, otros mecanismos contribuyen al desarrollo de disfunción mitocondrial, destacándose entre ellos el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α) como regulador clave en la homeostasis del oxígeno celular en condiciones de hipoxia⁸⁻¹⁰. La disfunción mitocondrial ha adquirido hoy relevancia en la patogénesis de numerosas enfermedades, en el proceso de envejecimiento y en el novedoso concepto de fragilidad (*frailty*) en el paciente crítico^{11, 12}.

La respuesta mitocondrial ante una disminución de la DO_2 induce a vislumbrar cambios significativos en la comprensión del *shock* y, probablemente, en un futuro inmediato genere nuevas perspectivas terapéuticas. El objetivo de este análisis es examinar la respuesta metabólica ante situaciones de baja disponibilidad de oxígeno, con especial referencia a la detección clínica de este fenómeno en pacientes críticos o en estado de *shock*.

Falla orgánica múltiple (FOM)

Ocurre como consecuencia de insultos inflamatorios agudos (sepsis, pancreatitis) y como complicación del *shock*, hoy se presume su relación causal con un déficit en la generación de energía celular¹³, ya que las alteraciones hemodinámicas y microculatorias no alcanzan a explicar por sí mismas su patogénesis. La FOM se encuentra asociada a disfunción inmunológica, metabólica, endocrina y cardiovascular^{14, 15}. Esta última puede culminar con distintos grados de reducción de la DO_2 , que es a la vez una de las causas desencadenantes de FOM.

Como respuesta al proceso inflamatorio o a la alteración hemodinámica que genera la FOM, se reduce la población mitocondrial y el déficit energético resultante

puede ejercer secundariamente un rol importante en su mantenimiento¹³. Es por ello que la recuperación funcional de los órganos dañados no sólo dependería de revertir las causas desencadenantes sino también de la recuperación de la población mitocondrial, ya que si el oxígeno que llega no puede ser energéticamente utilizado, los esfuerzos terapéuticos (catecolaminas, inotrópicos) para incrementar la DO_2 resultarán innecesarios y hasta perjudiciales¹⁶. Se ha demostrado que los sobrevivientes de enfermedades críticas responden más precozmente con biogénesis mitocondrial, defensa antioxidante y restitución del status energético, que los que no sobrevivirán¹⁷. Es de destacar que tanto autofagia como biogénesis mitocondrial son procesos que requieren tiempos evolutivos (no bien precisados en el terreno clínico) que podrían ser importantes en la evaluación y terapéutica del paciente.

Desacople mitocondrial

Esta alteración mitocondrial consiste en la disipación del gradiente electroquímico a través de la membrana interna mitocondrial, lo cual disminuye la producción de ATP, inhibiendo la actividad de la ATPasa. El transporte de electrones y el consumo de oxígeno se aceleran porque se pierde el control ejercido por el ADP, y la utilización de ATP excede su síntesis. Desde la década del 70 se conoce que el desacople de la fosforilación oxidativa puede ocurrir tanto en el *shock* endotóxico¹⁸ y hemorrágico¹⁹ experimentales, como en el *shock* séptico en el humano²⁰. Este fenómeno parece expresarse en la clínica de algunos pacientes críticos por un aumento desmesurado del VO_2 al incrementarse terapéuticamente la DO_2 . Como veremos más adelante, esta fase hipermetabólica puede ser equivocadamente interpretada como debida al pago de una deuda de O_2 .

Deuda de O_2 y sus correlatos: lactato y EB

El concepto de deuda de O_2 es propio de la fisiología del ejercicio anaeróbico, pero se aplica como piedra angular en la fisiopatología del *shock* a partir de trabajos experimentales pioneros que demuestran la estrecha correlación existente entre deuda de O_2 e irreversibilidad del *shock* hemorrágico²¹. La deuda de O_2 es la diferencia integral entre el nivel de VO_2 previo al *shock* y los niveles que transcurren durante este periodo. No se la determina en la práctica clínica, ya sea por desconocerse los valores previos al *shock*, por dificultades que conlleva el registro permanente del VO_2 y por la equívoca necesidad de asumir que la demanda de O_2 se mantiene inalterable durante el *shock* con respecto a los valores basales. Es por ello que se estima la existencia de deuda

de O_2 cuando se incrementan los niveles de lactato y EB, ambas mediciones llamadas por ello correlatos de deuda de O_2 . La normalidad de la lactacidemia excluye la deuda de O_2 , en cambio, tanto el incremento del lactato como del EB no siempre expresarían anaerobiosis ya que también pueden elevarse en procesos sépticos y en la insuficiencia renal, respectivamente. De todos modos, por su dinámica relación con el *shock* y la anaerobiosis, siempre resulta útil monitorear la variación conjunta de ambos correlatos.

Hoy podemos señalar que el concepto de deuda de O_2 se debería reservar para el campo experimental y algunas situaciones clínicas catastróficas (paro cardiorrespiratorio, hemorragia masiva, etc.) que cursan con *shock*, hiperlactacidemia y grave acidosis metabólica. Quienes sobreviven a estas crisis, en la fase de recuperación, pueden aumentar el VO_2 por pago de deuda de O_2 . Pero en la mayoría de los pacientes con *shock* el curso evolutivo suele ser más tórpido y el desarrollo de deuda de O_2 dependería de la efectividad de la adaptación mitocondrial para disminuir la demanda de O_2 . Si esta disminuye, la deuda se atenuaría o evitaría, y la fase de pago será difícil de detectar o pasaría inadvertida²².

Una interpretación distinta prevaleció en la década del 80 cuando Bihari²³ extendió el concepto de deuda de O_2 a pacientes con dependencia patológica del VO_2 al DO_2 . Esta publicación, de gran repercusión en su momento, no fue confirmada por trabajos posteriores que comprobaron un resultado opuesto al postulado; en lugar de mayor mortalidad en los pacientes que incrementaban su VO_2 , como sostenía Bihari, la mayor mortalidad correspondió a quienes no lo aumentaron²⁴⁻²⁶.

Debe destacarse que la deuda de O_2 puede transcurrir con valores de VO_2 normales, bajos o altos. El binomio de valores bajos de VO_2 asociado a valores normales de lactato y EB no expresan deuda sino disminución de la demanda de oxígeno²⁷. Por otra parte, pueden coexistir valores altos de VO_2 con lactato elevado cuando la demanda de oxígeno es aún mayor que la consumida, como es el caso de pacientes no sobrevivientes del IAM, que más abajo comentamos²⁸.

Relación VO_2/DO_2

En la década del 80 se comprobó en el síndrome de distrés respiratorio del adulto que la relación VO_2/DO_2 no era bimodal (como anteriormente se sostenía) sino lineal²⁹. Con posterioridad a este estudio la mayor parte de los trabajos clínicos comprueban que la dependencia (patológica) del VO_2 al DO_2 es más frecuente que la respuesta bimodal (característica de estudios experimentales). Una explicación plausible para estas diferencias es que podrían deberse a lo abrupto de la alteración de la DO_2 en el campo experimental en contraposición con

el curso más tórpido en la mayoría de las situaciones clínicas, incluyendo la terapéutica. Este periodo (pre *shock*) permitiría poner en marcha la adaptación mitocondrial y disminución de la actividad metabólica en correspondencia con la disminución de la DO_2 , dando lugar a que se produzca el paralelismo y correlación en la relación VO_2/DO_2 .

Curvas evolutivas del *shock*

Como síntesis de lo expuesto, se examinarán en la Fig. 1 curvas teóricas evolutivas del VO_2 demostrativas de las distintas circunstancias que se pueden presentar en el *shock*. Las magnitudes utilizadas son arbitrarias; pero se diferencian los procesos que duran minutos de los que se establecen durante días (Fig. 1):

a) *Shock* con fase anaeróbica precoz y pago de deuda de O_2 : ocurre en el campo experimental³⁰ ante caídas abruptas de la DO_2 y en situaciones clínicas catastróficas (paro cardiorrespiratorio, hemorragia masiva, politraumatismo grave, etc.) En los pacientes en que se resuelve la causa (por ej. resucitación exitosa, transfusión masiva o cirugía en el *shock* hemorrágico) se puede observar durante la recuperación hemodinámica una fase de repago de la deuda de O_2 , Hofland et al, analizaron el VO_2 en 10 pacientes luego de someterlos a la oclusión simultánea de la aorta torácica y vena cava inferior y posterior liberación de la circulación (procedimiento utilizado para la perfusión hipóxica de quimioterapia en el cáncer de páncreas). Durante la fase oclusiva se observa la adquisición de una deuda de oxígeno seguida por una fase de repago luego de liberada la oclusión³¹.

b) *Shock* con VO_2 constante y anaerobiosis final: ocurre casi exclusivamente en el campo experimental ante caídas de la DO_2 más progresivas que en el punto a. Esta respuesta también se denomina de VO_2 independiente del transporte de O_2 .

c) *Shock* con disminución de la demanda de oxígeno y lenta recuperación: Esta curva fue descrita recientemente en pacientes sobrevivientes de sepsis grave¹⁷; puede observarse también en el infarto agudo de miocardio²⁷ y en el *shock* hemorrágico²².

d) Desacople mitocondrial: es expresión de grave alteración metabólica caracterizada por aumento desproporcionado del VO_2 al incrementarse la DO_2 . Se asocia a elevada tasa de mortalidad, por lo que fue equivocadamente interpretado como correspondiente a la fase de pago de una deuda de O_2 .

IEO_2/DO_2 : familia de curvas de isoconsumo de O_2

Para examinar los cambios que se producen en las variables IDO_2 , IVO_2 e índice de extracción de O_2 (IEO_2 ,

en forma conjunta, resulta demostrativo utilizar un nomograma de curvas de isoconsumo de O_2 donde el eje de las X representa el IDO_2 , el eje de las Y el IEO_2 . El IVO_2 puede leerse en el punto de intersección del IDO_2 con el IEO_2 sobre una de las hipérbolas paralelas que representa respectivamente valores de 100, 110, 120, 130, 140 y 150 $ml/min/m^2$. La construcción de estas curvas está basada en la ecuación: $IEO_2 = IVO_2 / IDO_2$. En condiciones de

metabolismo estable, los cambios del IDO_2 no producen cambios del IVO_2 sino del IEO_2 movilizándose estos valores sobre la misma curva de IVO_2 . De producirse un desplazamiento hacia otra curva de IVO_2 se puede presumir que ha ocurrido un cambio en el status metabólico²⁷.

A título de ejemplo, en la Fig. 2, se proyecta sobre el nomograma de curvas de isoconsumo de O_2 , la curva de correlación IEO_2/IDO_2 correspondiente a pacientes con

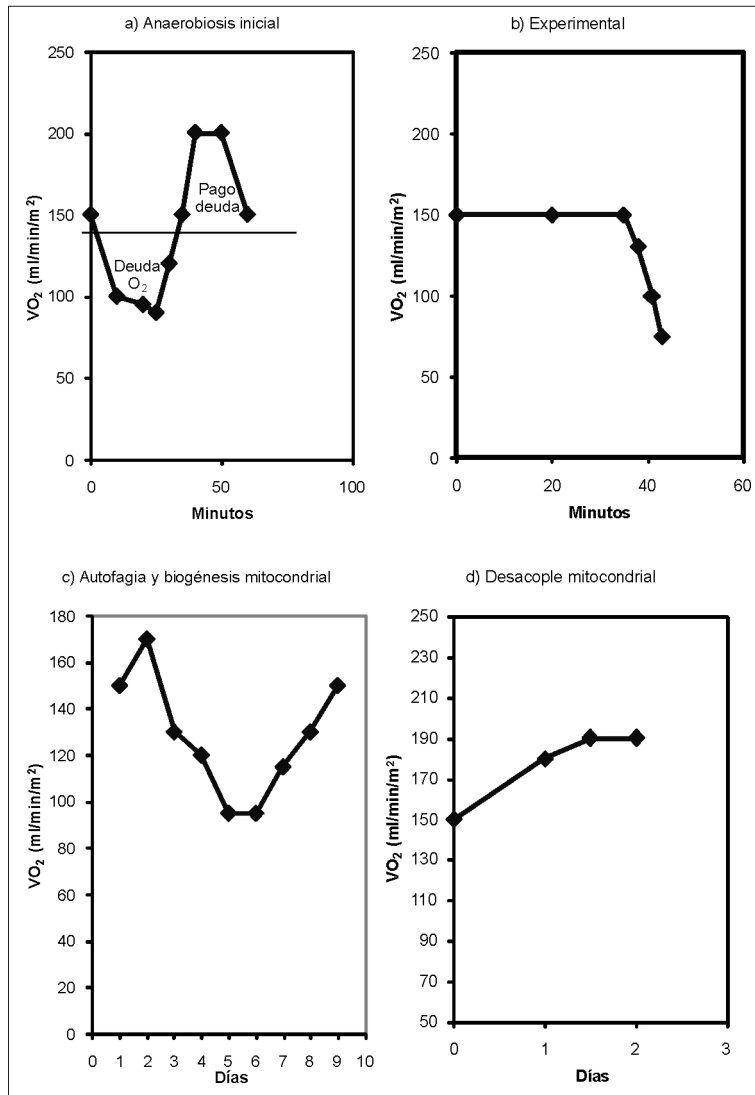


Fig. 1.— a) Shock con fase anaeróbica precoz y fase hipermetabólica de pago de deuda de O_2 . Transcurre en minutos y se caracteriza por la rápida caída del IDO_2 y del IVO_2 , durante la recuperación hemodinámica puede observarse una fase rápida de pago de deuda de O_2 en espejo. b) Shock con VO_2 constante y anaerobiosis final. Clásica curva bimodal que se presenta en la investigación experimental y rara vez en pacientes en estado crítico. Este proceso transcurre más lentamente que el de anaerobiosis precoz. El IVO_2 se mantiene debido al aumento del IEO_2 , hasta que finalmente se produce su caída al llegar el IDO_2 a su nivel crítico. c) Shock con disminución de la demanda de oxígeno y lenta recuperación. Variaciones del VO_2 que frecuentemente se presentan en pacientes sobrevivientes de sepsis¹⁷; pero pueden ocurrir en otras patologías (shock hemorrágico o cardiogénico). Este patrón expresa la adaptación del paciente a situaciones de baja DO_2 . La primera parte de la curva corresponde a un cierto grado de hipermetabolismo vinculado con aumento de catecolaminas por el estrés inicial de la enfermedad aguda; luego, al caer el IDO_2 se produce una disminución de la demanda metabólica. En los pacientes que sobreviven, el bajo nivel metabólico comienza a normalizarse mediante el proceso de biogénesis mitocondrial d) Desacople mitocondrial. Se presenta en pacientes con grave compromiso hemodinámico y se caracteriza por un aumento del VO_2 superando valores normales, como respuesta al incremento terapéutico de la DO_2 .

infarto agudo de miocardio²⁷; se puede observar como se produce un cambio en el status metabólico al intersectar la curva de tendencia las hipérbolas del IVO_2 en forma descendente a medida que disminuye el IDO_2 . Los mecanismos de disminución de la demanda de O_2 en los diversos cuadros de *shock* se examinarán utilizando esta graficación.

Shock cardiogénico y demanda de O_2 . Casos testigo

El infarto agudo de miocardio (IAM), es la causa más frecuente de *shock* cardiogénico. Recientemente realizamos una revisión de las variables del metabolismo del oxígeno en el IAM²⁷ donde se seleccionaron 12 publicaciones que incluyen 453 pacientes y 989 conjuntos de mediciones. Entre las series analizadas se destaca la de Sumimoto²⁸ con 119 pacientes consecutivos, estudiados dentro de las primeras 24 horas del IAM. Este estudio es señero en demostrar que el VO_2 se reduce precozmente sin que aumente el lactato en pacientes que sobrevivirán al IAM. Para representar estos datos hemos transportado las ecuaciones de las regresiones lineales de IVO_2/IDO_2 de sobrevivientes y no sobrevivientes al gráfico de curvas de isoconsumo de O_2 , incorporando los valores iniciales de lactato (Fig. 3). Este estudio respalda el concepto que la disminución de la demanda de O_2 es un mecanismo adaptativo que se inicia tempranamente y facilita la supervivencia. También confirma que niveles bajos de VO_2 no determinan la existencia de deuda de O_2 , ni que niveles altos la excluyan.

El mismo fenómeno observado en los pacientes de Sumimoto se reproduce en el conjunto de las series, como lo demuestra la curva de tendencia de la relación IDO_2 IEO_2 construida con los valores medios de todas las series con sus respectivos subgrupos ($n = 24$). Esta correlación resultó altamente significativa ($p < 0.001$) en mostrar la reducción de la actividad metabólica a medida que caen los niveles del IDO_2 (Fig. 2).

En otra de las series examinadas observamos un posible ejemplo de desacople mitocondrial en la respuesta al tratamiento de los pacientes no sobrevivientes de Inoue³². Este autor subdivide sus pacientes ($n = 14$) con avanzado fallo de bomba en eventuales sobrevivientes ($n = 6$) y no sobrevivientes ($n = 8$), ambos grupos reciben igual tratamiento que produce similares incrementos en el IDO_2 . Pero mientras que los sobrevivientes no modifican sus IVO_2 , los no sobrevivientes lo incrementan significativamente (Fig. 4), interpretando el autor esta respuesta como debida al pago de una eventual deuda de O_2 , tal como propone Bihari. Sin embargo, se puede apreciar que los puntos A (pre-tratamiento) de ambos grupos no difieren significativamente entre sí, por lo que resulta difícil aceptar que los no sobrevivientes presentaran mayor deuda de oxígeno

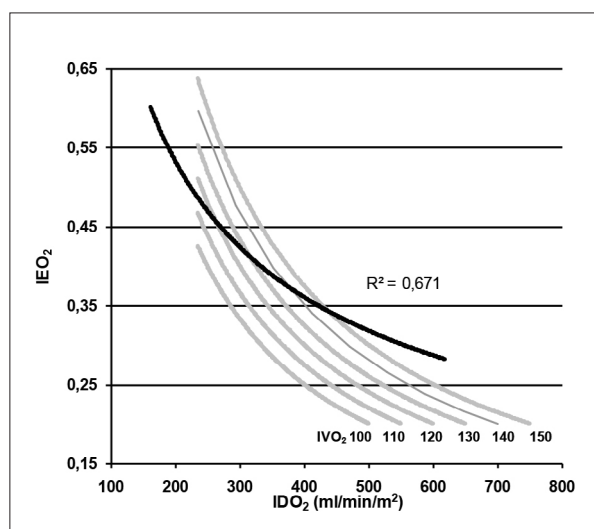


Fig. 2.— Nomograma de curvas de isoconsumo de O_2 en el infarto agudo de miocardio (IAM): El índice de disponibilidad de O_2 (IDO_2) se representa en el eje de las X y el índice de extracción de O_2 (IEO_2) en el eje de las Y. La familia de hipérbolas paralelas constituyen curvas de índice de consumo de O_2 (IVO_2) de 100, 110, 120, 130, 140 y 150 $ml/min/m^2$; que se construyeron de acuerdo a la ecuación: $IEO_2 = IVO_2 / IDO_2$. La significativa relación potencial IEO_2 / IDO_2 ($p < 0.001$) se determinó usando los valores medios obtenidos de las series y subgrupos de IAM ($n = 24$) analizadas²⁷. La línea de tendencia de los IAM intersecta a la familia de hipérbolas constantes con tendencia descendente siguiendo la disminución del IDO_2 .

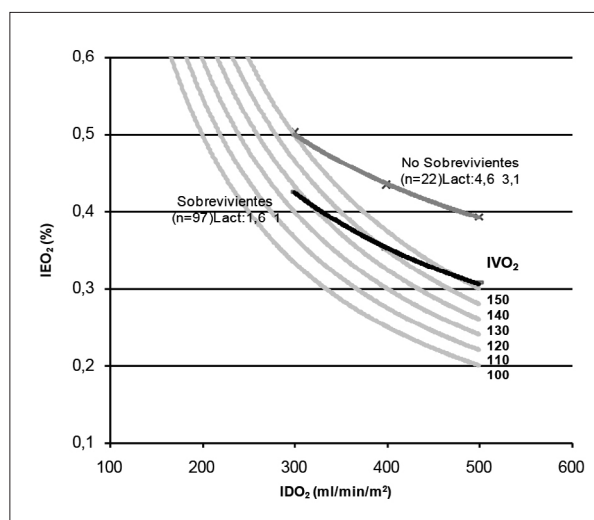


Fig. 3.— IVO_2 en el IAM. Pacientes estudiados por Sumimoto²⁸ dentro de las primeras 24 h del IAM ($n = 119$), subdivididos en eventuales sobrevivientes y no sobrevivientes. Existe una correlación positiva significativa entre IDO_2 e IVO_2 en ambos grupos. En el análisis de covarianza ambas curvas se diferencian significativamente entre sí ($p < 0.001$). Las curvas de tendencia de ambos grupos de pacientes se construyeron trasladando las ecuaciones de la relación IDO_2/IVO_2 que figuran en el trabajo original.

que los sobrevivientes. El desmesurado aumento del IVO_2 sugiere más bien desacople mitocondrial en este grupo de pacientes que fallecen en su totalidad. La serie de Creamer, con una mortalidad relativamente baja (28%), muestra un aumento moderado del IVO_2 (que no supera el rango de normalidad) en respuesta al aumento del IDO_2 ³³.

En la revisión realizada, algunos pacientes pertenecientes a distintas series presentaban la asociación de disminución del IVO_2 con niveles normales de lactato y/o EB^{2, 34-36}. Esta patente metabólica probablemente refleja una disminución de la demanda sistémica de O_2 ²⁷. Esta respuesta anticipa y relega el comienzo del metabolismo anaeróbico³⁷.

Shock hemorrágico y demanda de O_2 . Caso testigo

En 1991, Dunham establece con mayor precisión el concepto de deuda de O_2 analizando la tasa de mortalidad en relación con la deuda de O_2 que se genera en forma acumulativa durante 60 minutos en un modelo de *shock*

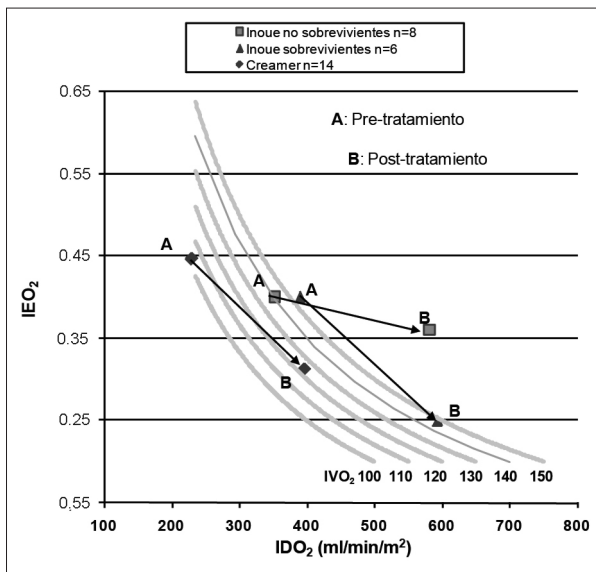


Fig. 4.— Respuesta al tratamiento del *shock* cardiogénico: La serie de Creamer³³ y los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes de Inoue³² se representan en el nomograma de curvas de isoconsumo de O_2 , donde A representa los valores pre-tratamiento y B post-tratamiento. Los sobrevivientes de Inoue responden al aumento del IDO_2 (390 ± 593 a 593 ± 132 ml/min/m², $p < 0.001$) sin modificar el IVO_2 (consumo independiente de la disponibilidad) debido a que el IEO_2 se redujo significativamente (40 ± 6 a $25 \pm 3\%$, $p < 0.001$). Los no sobrevivientes respondieron a un similar incremento del IDO_2 con un aumento proporcional del IVO_2 (138 ± 4 a 198 ± 34 ml/min/m², $p < 0.01$). Los pacientes de Creamer, con una mortalidad del 29% mostraron una respuesta intermedia al aumento significativo del IDO_2 , con IVO_2 más parecidos al grupo de sobrevivientes de Inoue (103 ± 31 a 124 ± 22 ml/min/m², $p < 0.049$), sin sobrepasar los valores normales.

hemorrágico canino³⁸. Se establece también que mientras la hiperlactacidemia y el exceso de base negativo expresan la gravedad de la injuria, otros parámetros habitualmente considerados en el campo experimental (volumen minuto, tensión arterial, volumen de sangre perdido, etc.) no la reflejan³⁹.

El EB es una variable predictiva de mortalidad como lo demuestra un estudio que selecciona pacientes con *shock* post traumático que ingresan al Departamento de Emergencias con EB de -6 mmol/l (nivel que corresponde a una tasa de mortalidad del 25%). Se observó que si este nivel se mantenía o empeoraba en el tiempo transcurrido hasta su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), la tasa de mortalidad se incrementaba al 45%³⁹.

La reducción de la demanda de oxígeno es una importante respuesta adaptativa en el *shock* hemorrágico en el hombre. Debido a que esta condición constituye una emergencia médico-quirúrgica donde la rápida intervención terapéutica pospone la realización de mediciones hemodinámicas, existen pocos trabajos publicados que analicen las variables del metabolismo del oxígeno en el *shock* hemorrágico. Recientemente hemos publicado el caso de una paciente de 64 años que ingresa a UCI en el postoperatorio de un aneurisma sangrante de la arteria esplénica, en estado de *shock*, a pesar de haber sido transfundida durante el pre e intra-operatorio²². En el nomograma de la Fig. 5 se representa la curva de

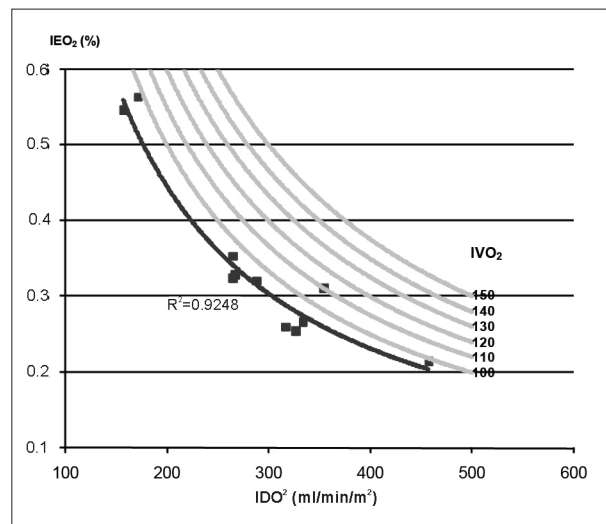


Fig. 5.— *Shock* hemorrágico²². Cada punto de la relación IEO_2/DO_2 con los que se construye la línea de tendencia también corresponden a determinaciones de: diferencia artero-venosa de O_2 , lactato y EB. A su ingreso (A) Lactato: 7.2 mmol/l; EB: -14 mEq/l. A las 72 h (B): Lactato 1.7 mmol/l; EB: -0.7 mEq/l. La línea de tendencia de la relación potencial IEO_2/IDO_2 ($R^2: 0.9248$; $n = 11$; $p = 0.000$) resulta paralela a la curva de isoconsumo de 100 ml/min/m², destacándose la ausencia de repago de la deuda de O_2 durante la recuperación.

tendencia de la relación IDO_2/IEO_2 desde su admisión (A) hasta el punto (B) a las 72 horas de su ingreso. Los 11 puntos graficados representan las mediciones realizadas. Sus valores iniciales fueron IDO_2 157 ml/min m^2 , IVO_2 86 ml/min/ m^2 , lactato 7.2 mmol/l y EB -14 mEq/l. A pesar de la normalización del IDO_2 , lactato y EB con el tratamiento, el IVO_2 no se recupera, no observándose fase hipermetabólica correspondiente al pago de la deuda de O_2 . La correlación entre lactato y EB en el curso de su evolución es altamente significativa (r^2 : 0.94). Se interpreta que durante el período hemorrágico se habría producido una disminución de la demanda de O_2 , pese a lo cual se contrae deuda, aunque seguramente de menor magnitud. La baja demanda de oxígeno se mantiene durante la recuperación motivando lo poco ostensible de la fase de repago metabólico. La correlación observada entre lactato y EB al normalizar sus valores en respuesta a la corrección hemodinámica es destacable, ya que no suele observarse correlación entre ambas variables en poblaciones críticas heterogéneas.

Shock séptico y demanda de O_2 . Serie testigo

En un grupo de pacientes críticos heterogéneos con predominio de pacientes sépticos se analizaron las diferencias entre las primera y última medición de las variables del metabolismo del O_2 ocurridas durante el período de descompensación en el que los pacientes permanecieron con monitoreo hemodinámico⁴⁰ (Fig. 6). La edad promedio fue de 69 ± 15 años, los días de internación en UCI de 12 ± 12 días, y el número de mediciones hemodinámicas por paciente de 4.9 ± 2.4 . La tasa de mortalidad global fue de 61%. No se observaron diferencias entre la primera y última medición en el IDO_2 tanto en sobrevivientes como en no sobrevivientes. El IVO_2 , en cambio, se redujo en

la última medición de los sobrevivientes mientras que aumentó en los no sobrevivientes, lo que resultó en diferencias significativas entre ambos grupos. El IEO_2 tuvo un comportamiento similar al IVO_2 .

Llama la atención la inexistencia de diferencias entre la primera y la última medición de IDO_2 en ambos grupos, si tenemos en cuenta que la terapéutica estaba dirigida precisamente a aumentar esta variable. El IVO_2 se reduce en los sobrevivientes a diferencia de los no sobrevivientes y expresaría que ha tenido lugar el mecanismo de reducción de la demanda y que este fenómeno de adaptación se asocia a un mejor pronóstico.

En conclusión, en el *shock* debe diferenciarse el proceso hemodinámico que lo caracteriza del proceso adaptativo que suele acompañarlo. Ambas etapas son difíciles de diferenciar porque se suceden sin solución de continuidad. Se puede detectar, sin embargo, un momento evolutivo en que se produce una disminución del VO_2 generalmente acompañada por una reducción del lactato y EB. Estos cambios se asocian a mayor estabilidad clínica y hemodinámica; pero no suelen ser reconocidos en la práctica. La patente de la disminución de la demanda de O_2 (VO_2 disminuida con lactato y EB en descenso) no debe confundirse con la de anaerobiosis de los procesos hiper agudos (VO_2 variable pero con lactato elevado). El seguimiento evolutivo del lactato aclarará si el paciente supera la fase anaeróbica, como se ejemplifica en el caso arriba descrito de *shock* hemorrágico²².

El concepto de deuda de O_2 como sustento del estado de *shock* puede transformarse o asociarse a déficit energético, al ser amortiguada la caída de la DO_2 por reducción de la demanda de O_2 . El costo de esta adaptación pareciera ser causante del mantenimiento de la FOM, mejor tolerada que el metabolismo anaeróbico y potencialmente reversible por medio de la biogénesis mitocondrial.

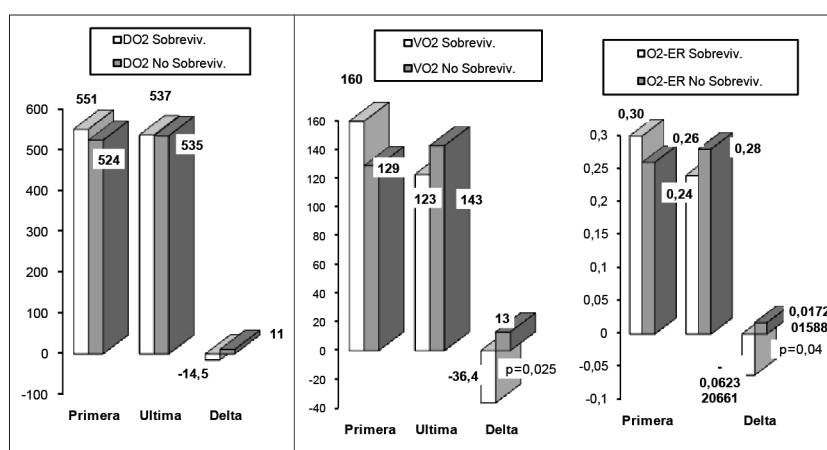


Fig. 6.— Pacientes críticos heterogéneos: No se observaron diferencias entre la primera y última medición en el IDO_2 , tanto en sobrevivientes como en no sobrevivientes. El IVO_2 en cambio se redujo en la última medición de los sobrevivientes mientras que aumentó en los no sobrevivientes, lo que resultó en diferencias significativas entre ambos grupos. El índice de extracción de oxígeno (IEO_2) tuvo un comportamiento similar al IVO_2 ⁴⁰.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés respecto de esta publicación.

Bibliografía

- Jorge MA, Giniger R. Disminución de la actividad metabólica en el paciente grave. ¿Una estrategia para la conservación de energía? *Medicina (B Aires)* 1990; 50: 377-8.
- Jorge MA. Lowering metabolic activity. A strategy for energy conservation in critically-ill patients. In: Aochi O, Amaha K, Takashita H, eds. *Intensive and Critical Care Medicine: Proceedings of the 5th World Congress on Intensive and Critical Care Medicine*. Amsterdam, Elsevier, 1990, p 359-62.
- Hock MB, Kralli A. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 177-203.
- Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes Dev* 2004; 18: 357-68.
- Glick D, Barth S, MacLeod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 2010; 221: 3-12.
- Crouser ED. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ Coactivator- α . Master regulator of mitochondrial biogenesis and survival during critical illness? *Am J Respir and Crit Care Med* 2010; 182: 726-8.
- Gottlieb RA, Carreira RS. Autophagy in health and disease: V. Mitophagy as a way of life. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 299:C203-C210.
- Crouser ED, Julian MW, Huff JE, Struck J, Cook CH. Carbamoyl phosphate synthase-1: a marker of mitochondrial damage and depletion in the liver during sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 2439-46.
- Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 768-77.
- Regueira T, Andresen M, Djafarzadeh S. Mitochondrial dysfunction during sepsis, impact and possible regulating role of hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) *Med Intensiva* 2009; 33: 385-92.
- Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem* 2010; 47: 69-84.
- McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Critical Care* 2011; 15: 301-5.
- Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007; 35: S441-S448.
- Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:2408-16.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
- Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock. Current concepts and improving outcomes. *Circulation* 2008; 117: 686-97.
- Carré JE, Orban JC, Re L, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir and Crit Care Med* 2010; 182: 745-51.
- Mela L, Miller LD, Diaco DF, Sugerman HJ. Effect of *E. coli* endotoxin on mitochondrial energy linked functions. *Surg Forum* 1970; 68: 541-8.
- Shumer W, das Gupta TK, Moss GS. Effect of endotoxemia on liver cells mitochondria in man. *Ann Surg* 1970; 171: 875-82.
- Poderoso JJ, Boveris A, Jorge MA, et al. Función mitocondrial en el shock séptico. *Medicina (B Aires.)* 1978; 38: 371-7.
- Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1964, 206: 313-6.
- Jorge MA, Irrazabal CL "Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment". Letter to the Editor. *Shock* 2011; 35: 100-2.
- Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J. The effects of vasodilators with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *New Engl J Med*, 1987; 317: 397-403.
- Chopin C, Vallet B, Medhaoui H. Relation between oxygen delivery and consumption during septic states. Value of an early dobutamine test. *Chirurgie* 1992; 118: 621-7.
- Vallet B, Chopin C, Curtis SE, et al. Prognostic value of the Dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1868-75.
- Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Bennett ED. A prospective study of the use of dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 2361-6.
- Jorge MA, Tavella M, Irrazabal CL, Peralta JG, Capdevila AA. Interrelationship between oxygen-related variables in patients with acute myocardial infarction: an interpretative review. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30: 381-8.
- Sumimoto T, Takayama Y, Iwasaka T, et al. Mixed venous oxygen saturation as a guide to tissue oxygenation and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 27-33.
- Danek SJ, Lynch JP, Weg JG, et al. The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 387-95.
- Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR: Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock* 2010; 33: 113-22.
- Hofland J, Tenbrinck R, Eggermont AMM, van Eijck CHJ, Gommers D, Erdmann W. Effects of simultaneous aortocaval occlusion on oxygen consumption in patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23: 275-81.
- Inoue T, Morooka S, Sakai Y, et al. Oxygen demand-supply relationship in peripheral tissues as a therapeutic indicator in acute myocardial infarction with advanced heart failure. *Cardiology* 1995; 82: 30-5.
- Creamer JE, Edwards JD, Nightingale P. Hemodynamic and oxygen transport variables in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction, and response to treatment. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1297-300.
- da Luz PL, Cavanilles JM, Michaels S, Weil MH, Shubin H. Oxygen delivery, anoxic metabolism and hemoglobin-oxygen affinity (P50) in patients with acute myocardial infarction and shock. *Am J Cardiol*, 1975; 36: 148-55.
- Yang SC, Puri VK, Raheja R. Oxygen delivery and consumption and p50 in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 73: 1183-85.
- Lim N, Dubois MJ, DE Baker D, Vincent JL. Do all non-survivors of cardiogenic shock die with a low cardiac output? *Chest* 2003; 124: 1885-91.
- Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B, Falk JL, Weil MH. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1988, 16: 655-8.
- Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, et al. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991, 19: 231-43.
- Rixen D, Siegel JH. Bench-to bedside review: Oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and posttraumatic shock. *Critical Care* 2005, 9: 441-53.
- Tavella M, Jorge MA, Capdevila AA, Irrazabal CL, Viciconte A, Ramundo MF. Análisis del comportamiento de variables hemodinámicas y del metabolismo del O₂ en pacientes críticos en shock. (Resumen) *Medicina (B Aires)* 2008; 68 (Supl. 1): 29-30.