



El transporte y la utilización tisular de oxígeno de la atmósfera a la mitocondria

Juan Gabriel Posadas Calleja,¹ Alejandra Ugarte Torres,² Guillermo Domínguez Cherit³

RESUMEN. En órganos con grandes exigencias metabólicas como el corazón y el cerebro, la disminución sostenida del aporte de oxígeno a las células ocasiona daño irreversible. Uno de los mecanismos de defensa filogenéticamente heredado para prevenir la hipoxia tisular es el aumento en el transporte de oxígeno sistémico (p.ej. taquicardia en el ejercicio). El ejemplo del ejercicio fundamenta la hipótesis de que al incrementar el aporte de oxígeno a nivel sistémico se podría corregir la hipoxia celular; sin embargo existen reportes que contraponen esta hipótesis con resultados que muestran aumento de la mortalidad con las estrategias de aumento en el transporte de oxígeno. La ineficacia de las estrategias mencionadas sugiere que la conservación de un adecuado aporte energético a nivel celular durante el estado crítico, no depende únicamente del transporte de oxígeno sistémico y de la oxigenación a nivel celular, sino también de mecanismos complejos de transporte masivo, control microvascular y metabolismo bioenergético a nivel celular.

Palabras clave: Transporte de oxígeno, hipoxia tisular, aporte de oxígeno, consumo de oxígeno.

ABSTRACT. Lowering oxygen delivery may cause irreversible damage to organs with great metabolic demands (i.e. Heart and brain). Increasing the systemic oxygen transport (i.e. exercise tachycardia) is an important mechanism to revert tissue hypoxia. Perhaps increasing oxygen delivery may improve the cellular oxygenation and the changes during exercise supports this hypothesis; but there are contradictory reports with increased mortality using supernormal oxygen transport. Failure to achieve regular oxygen delivery to cell in critical illness by increasing the oxygen transport is because of many other mechanisms as microvascular control and cell bioenergetics.

Key words: Oxygen transport, tissue hypoxia, oxygen delivery, oxygen consumption.

INTRODUCCIÓN

El manejo del paciente críticamente enfermo requiere frecuentemente de la manipulación de la relación entre el aporte (DO_2) y el consumo (VO_2) de oxígeno.¹ Se han realizado diversos estudios experimentales^{2,3} básicos y clínicos con la finalidad de aumentar el conocimiento de estas relaciones tanto en el paciente sano, como en el paciente enfermo y obtener un beneficio en el pronóstico de los mismos, a pesar de lo cual, persiste un déficit importante de conocimiento por parte del personal médi-

co y paramédico a cargo del paciente crítico (comparable al demostrado en relación con el catéter de flotación pulmonar, en el rango de 40 al 50%) y un nivel elevado de controversia en cuanto a su utilidad, por lo que el objetivo del presente documento es presentar una revisión de las características que rodean el análisis de la relación DO_2/VO_2 desde el punto de vista fisiológico.

DE LA ATMÓSFERA AL ALVÉOLO

La evolución del transporte de O_2 a través del tiempo resulta apasionante: los primeros organismos aeróbicos aparecieron hace aproximadamente 1,500 millones de años, los cuales sobrevivieron con una concentración de O_2 ambiental de apenas 1%. El transporte de gases entonces se basaba únicamente en la utilización del método de difusión tanto de O_2 como de CO_2 a través de su membrana celular. Posteriormente aparecieron organismos capaces de utilizar el CO_2 de la atmósfera como combustible y eliminar O_2 a través de la fotosíntesis, este proceso permitió el aumento en la concentración de O_2 en la atmósfera y la proliferación de organismos multicelulares con mecanismos de transporte más complejos.

¹ Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

² Médico adscrito al Servicio de Infectología. Instituto Nacional de Cancerología.

³ Jefe del Servicio de Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Gabriel Posadas Calleja. Departamento de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Vasco de Quiroga Núm. 15, Sección XVI, Tlalpan, México D.F. Teléfono: (55) 54-87-09-00 Ext. 5020

E-mail: juangposadas@yahoo.com.

Actualmente sabemos que el transporte de O_2 desde la atmósfera hasta la mitocondria ocurre cuando menos a través de tres niveles diferentes: convección, reacción química y difusión celular.⁴

La proporción de O_2 que llega de la atmósfera al aire alveolar depende de la presión inspiratoria de O_2 , la cual es directamente proporcional a la presión barométrica (al nivel del mar es de 780 mmHg) y a la fracción inspirada de O_2 (FiO_2 que en el aire de la atmósfera terrestre es actualmente de 0.21) e inversamente proporcional a la concentración alveolar de CO_2 y de la presión de vapor de agua (convencionalmente de 47 mmHg).⁵

INTERFASE HEMATO-GASEOSA

Detalles de la difusión

Para que el oxígeno se difunda a través de la membrana alveolar hacia los capilares pulmonares depende de varios factores resumidos en la ley de Fick: *La cantidad de gas que atraviesa una membrana de tejido es directamente proporcional a la superficie de la membrana, al coeficiente de difusión del gas y a la diferencia de presión parcial del gas entre los dos lados, e inversamente proporcional al espesor de la membrana.*

Existen aproximadamente 300 millones de alvéolos en el pulmón humano adulto, con una proporción de 1,000 capilares por cada unidad alveolar; por lo tanto la superficie de la barrera hemato-gaseosa del pulmón es de aproximadamente 50 a 100 m^2 y su espesor en muchos sectores no llega a 0.3 μg , de tal manera que representa la barrera ideal para la difusión.⁶ También depende proporcionalmente de una constante de difusión supeditada a las características de la membrana y de cada gas en particular. La constante es directamente proporcional a la solubilidad del gas e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular; por lo tanto, el CO_2 difunde 20 veces más rápido que el O_2 a través de las membranas de los tejidos porque su solubilidad es mucho mayor sin diferencia importante en su peso molecular.⁷

La transferencia del O_2 desde el alvéolo hacia el capilar se encuentra limitada por dos mecanismos diferentes:

- Por difusión: en este caso, el gas que pasa al otro lado de la membrana, se une a un transportador (Hb en el caso del O_2) lo cual disminuye su concentración libre y permite que permanezca un gradiente transmembrana que favorece la difusión constante del gas. Un factor asociado es el grado de afinidad del transportador por la molécula, lo cual determinará la cantidad de gas disuelto y por lo tanto su presión parcial en el plasma (Ley de Henry).

- Por perfusión: aquí el mecanismo depende de la cantidad de sangre que pasa por la membrana alveolar, ya que el gas no se une a ningún transportador y se iguala casi inmediatamente la concentración en ambos lados de la membrana y por tal motivo, la difusión se detiene. El oxígeno utiliza los dos mecanismos.

Durante el ejercicio intenso el flujo sanguíneo pulmonar aumenta mucho y el tiempo que el glóbulo rojo permanece normalmente en el capilar (aproximadamente 0.75 seg) puede quedar reducido a sólo una tercera parte. Esto no tiene repercusiones en el sujeto sano debido a que la difusión de O_2 ocurre principalmente durante el tercio inicial del paso del eritrocito por el capilar alveolar, por lo que si no existen alteraciones en la barrera, ésta se llevará a cabo sin ningún problema; la situación es diferente si existe alguna patología que aumente el grosor de la membrana (fibrosis) o que disminuya su área total (enfisema), con lo cual la difusión sería más lenta y no alcanzaría a igualar la concentración de O_2 en el alvéolo y en el eritrocito, aumentando el gradiente alveolo-arterial (DA-a O_2).⁸

DEL CAPILAR PULMONAR A LOS TEJIDOS

Propiedades de la hemoglobina

La hemoglobina es una proteína compuesta por cuatro cadenas peptídicas ligadas a una molécula Hem mediante un enlace no covalente. Cada molécula de Hem contiene un átomo de hierro capaz de unirse de manera reversible con el oxígeno, la capacidad del hierro para unirse al O_2 depende de que se encuentre en estado ferroso (Fe^{2+}), situación que puede cambiar si agregamos ferrocianuro a la hemoglobina, con lo cual cambia a estado férrico (Fe^{3+}) generando metahemoglobina, la cual se liga de manera irreversible al O_2 .⁹ La unión del oxígeno a la hemoglobina sigue un patrón homotrópico en el cual el O_2 se comporta como modulador de la actividad catalítica y produce una curva de disociación sigmoidal (Figura 1).

Los factores más importantes que modifican el comportamiento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno son:

- La temperatura:** En presencia de hipertermia, el metabolismo celular aumenta, por lo que también aumenta la demanda de oxígeno y éste es el estímulo para desplazar la curva de disociación hacia la derecha, es decir, disminuye la afinidad y el oxígeno se desplaza hacia los tejidos. Lo contrario ocurre en casos de hipotermia.
- La $PaCO_2$ y el pH:** Tanto el aumento de la $PaCO_2$ como la disminución concomitante del pH representan condiciones celulares ávidas de O_2 , por lo que la curva de disociación se desplaza hacia la derecha.

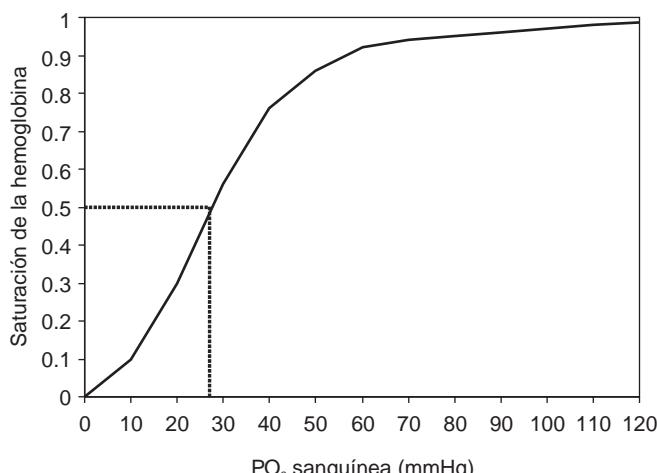


Figura 1. Curva de disociación de la hemoglobina.

c) **El 2,3-difosfoglicerato:** Producto de la glucólisis anaerobia, su elevación representa hipoxia tisular, por lo que se convierte en un estímulo para disminuir la afinidad de la Hb por el O₂ y desplazar la curva a la derecha.

Una molécula de Hb puede unirse en forma reversible a un máximo de 4 moléculas de O₂



Esta unión es de tipo cooperativo: la unión de la primera molécula de oxígeno provoca un cambio estructural en la molécula y esto hace que se produzca mayor afinidad.¹⁰

Esta mayor afinidad favorece la unión de la segunda molécula de oxígeno y así sucesivamente hasta que se completa la unión de la cuarta molécula de oxígeno, alcanzando el 100% de afinidad.

- 1) Para una presión parcial de oxígeno de 20 mmHg, la afinidad de unión a la Hb es del 25%. Hay unión de 1 molécula de oxígeno.
- 2) Cuando la presión parcial de oxígeno asciende a 40 mmHg, la afinidad es del 75%. Hay unión de 3 moléculas de oxígeno.
- 3) Cuando en el alvéolo pulmonar, la presión parcial de oxígeno alcanza los 100 mmHg, la afinidad es del 100% y se observa la unión de 4 moléculas de oxígeno.

Transporte de oxígeno por la hemoglobina

Para comprender el transporte de oxígeno por la hemoglobina de la sangre y su intercambio en los capilares es necesario considerar las siguientes leyes de los gases:

Ley de Boyle

La presión de un gas en un recipiente cerrado es inversamente proporcional al volumen del recipiente. Esto quiere decir que si el volumen del contenedor aumenta, la presión en su interior disminuye y, viceversa, si el volumen del contenedor disminuye, la presión en su interior aumenta.

Permite explicar la ventilación pulmonar, proceso por el que se intercambian gases entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares. El aire entra en los pulmones porque la presión interna de éstos es inferior a la atmosférica y por lo tanto existe un gradiente de presión. Inversamente, el aire es expulsado de los pulmones cuando éstos ejercen sobre el aire contenido una presión superior a la atmosférica.

Ley de Charles

Establece que el volumen de un gas es directamente proporcional a su temperatura absoluta, asumiendo que la presión se mantiene constante. Esto quiere decir que en un recipiente flexible que se mantiene a presión constante, el aumento de temperatura conlleva un aumento del volumen.

Se aplica en la respiración cuando el aire entra en los pulmones, generalmente más calientes que el ambiente, éstos se expanden aumentando el volumen pulmonar.

Ley de Dalton

En una mezcla de gases cada gas ejerce su presión como si los restantes gases no estuvieran presentes. La presión específica de un determinado gas en una mezcla se llama presión parcial. La presión total de la mezcla se calcula simplemente sumando las presiones parciales de todos los gases que la componen. Por ejemplo, la presión atmosférica es:

Presión atmosférica (760 mmHg) = pO₂ (160 mm) + pN₂ (593 mmHg) + pCO₂ (0.3 mmHg) + pH₂O (alrededor de 8 mmHg).

Ley de Henry

La solubilidad de un gas en un líquido es proporcional a su presión parcial y a su coeficiente de solubilidad, asumiendo que la temperatura permanece constante.

Explica, por ejemplo, la narcosis nitrogenada, o intoxicación que se manifiesta en los buceadores que respiran aire en botellas cuando la presión por la profundidad disuelve grandes cantidades de nitrógeno en la sangre. La elevación de la concentración de este gas produce un efecto narcotizante. Además, también explica porqué al

retornar a la superficie los buceadores deben subir escalonadamente para permitir que el nitrógeno disuelto en la sangre se libere al disminuir la presión. De no hacerlo así, el buceador corre el riesgo de experimentar los síntomas de la descompresión, resultantes de las burbujas de gas que se desprenden de la sangre al retornar a la presión atmosférica.

Aproximadamente el 99% del oxígeno transportado por la sangre está unido a la hemoglobina y sólo un 1% se encuentra en el plasma. Por lo tanto, la cantidad de moléculas de oxígeno (contenido de oxígeno de la sangre), depende de la concentración de hemoglobina y de la PaO_2 , ya que, a medida que sube ésta, aumenta el contenido.¹¹

En la *figura 1* se muestra la relación entre concentraciones crecientes de oxígeno y el grado de saturación de la hemoglobina, la llamada curva de disociación de la hemoglobina. La forma de la curva es sigmoidea debido al carácter cooperativo de la hemoglobina y refleja la unión del oxígeno con el grupo hemo de manera secuencial como se mencionó anteriormente.

DEL ERITROCITO A LA CÉLULA

A nivel celular la presión parcial de oxígeno es muy baja, alrededor de los 40 mmHg, debido al consumo de este gas para llevar a cabo los distintos procesos metabólicos. Este gradiente de presiones permite la difusión pasiva del oxígeno desde los capilares tisulares a través del espacio intersticial hasta las células.¹² Como consecuencia de esta difusión la presión parcial de oxígeno disminuye paulatinamente hasta 40 mmHg. Con esta presión la Hb cede el oxígeno unido debido que, con este nivel de presión, la afinidad es muy baja.

Al regresar a los pulmones la presión parcial de O_2 de la sangre es de 40 mmHg. En los capilares pulmonares tiene lugar el proceso inverso. En los alvéolos la presión parcial de oxígeno es de 100 mmHg por lo tanto el oxígeno se difunde desde los alvéolos hacia los capilares alveolares hasta que la presión parcial de oxígeno en el capilar alveolar alcance los 100 mmHg.

Una alta concentración de H^+ y de CO_2 en los tejidos, favorece la liberación de O_2 por la hemoglobina; este fenómeno se denomina efecto Bohr y sucede debido a que en la deoxihemoglobina existen sitios de unión afines para protones que en la oxihemoglobina y a que el CO_2 se une a los grupos amino primarios de las cadenas polipeptídicas para formar carbamatos cargados negativamente, que favorecen la conformación de deoxihemoglobina.¹³ En los pulmones, donde la concentración de O_2 es relativamente alta y la de CO_2 y H^+ es baja, este proceso se revierte y la hemoglobina puede enlazar nuevamente al O_2 . El 2,3-disfoglicerato (2,3-BPG) es una molécula producto del metabolismo anaerobio presente en los eritrocitos.

Esta molécula facilita la disociación del O_2 disminuyendo la afinidad de la hemoglobina por el O_2 .¹⁴ El 2,3-BPG se une en una pequeña cavidad en el centro de las cuatro subunidades. En la oxihemoglobina, esta cavidad es muy pequeña para que se pueda unir, mientras que en la molécula de deoxihemoglobina se puede acomodar una molécula de 2,3-BPG.

EL APORTE (DO_2) Y EL CONSUMO DE O_2 (VO_2)

La relación entre el DO_2 y el VO_2 puede ser estudiada de formas diversas: incrementando la demanda o el consumo (ej. el ejercicio), disminuyendo la producción (ej. hemorragia pulmonar progresiva o hipoxia) o bien aumentando el DO_2 (ej. transfusión o inotrópicos).¹⁵

En sujetos sanos sometidos a ejercicio, se observa que, conforme aumenta el ejercicio, incrementa el DO_2 hasta 5 veces como consecuencia del incremento del gasto cardiaco tanto por aumento de la frecuencia como por el volumen latido, mientras que el consumo de O_2 incrementa de manera progresiva hasta aproximadamente 10 veces su basal, para alcanzar las demandas de los músculos en ejercicio en los que la extracción de oxígeno incrementa. Los mecanismos fisiológicos encargados de cubrir estas necesidades son principalmente el aumento de la captación de O_2 por el pulmón, con incremento de la ventilación, del flujo sanguíneo pulmonar y del acoplamiento ventilación-perfusión (V/Q); se requiere además de aumentar el gasto cardiaco mediante el aumento en la frecuencia cardiaca.¹⁶ El producto final de estas acciones es el aumento del flujo sanguíneo regional mediante la vasodilatación local y el incremento en la extracción celular de O_2 . Todos estos eventos continúan hasta que se alcanza el punto máximo de ejercicio; sin embargo cerca del 40 al 60% del ejercicio máximo, el aporte de O_2 disminuye y se requiere del metabolismo anaerobio para suplir las demandas posteriores.

En animales sanos sometidos a una disminución progresiva del DO_2 , se observa una relación bifásica entre el DO_2 y el VO_2 , ya que mientras la DO_2 disminuye, la VO_2 se mantiene relativamente constante a expensas de un incremento de la extracción tisular de oxígeno, pero al llegar a un determinado punto de caída de DO_2 , comienza la *dependencia fisiológica* entre el DO_2 y el VO_2 ; a la cantidad de DO_2 desde donde comienza este fenómeno se le ha denominado *punto de aporte crítico de O_2* (cDO_2).¹⁷ Por otro lado se le conoce como la *dependencia patológica* del DO_2/VO_2 a la relación que ocurre en circunstancias especiales, tales como el enfermo con sepsis, en donde el cDO_2 ocurre con niveles significativamente mayores de DO_2 con incremento concomitante de la tasa de extracción de O_2 , situación que inclusive se ha interpretado como la posibilidad de poder incrementar la VO_2 a través

del aumento del DO_2 a niveles suprafisiológicos y se ha intentado con diversos agentes, incluyendo infusión de inotrópicos,¹⁸ carga de volumen¹⁹ y transfusión de paquetes globulares^{20,21} con resultados no concluyentes.

El acoplamiento matemático

Obedece principalmente al uso compartido de variables para el cálculo de ambos elementos. Como se ha mencionado, el DO_2 es producto de la combinación de dos factores importantes: el gasto cardíaco y el contenido arterial de oxígeno, el cual a su vez depende de la concentración de hemoglobina y del oxígeno diluido en el plasma. Por otro lado el VO_2 depende del gasto cardíaco y de la diferencia arteriovenosa de oxígeno ($\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$) por lo que existen elementos comunes como el gasto cardíaco y la concentración de hemoglobina que, al modificarse en el aporte, también modifican el consumo de oxígeno. Una manera de evitar el acoplamiento matemático es el uso de métodos independientes para medir el DO_2 y el VO_2 .²²

La relación regional de VO_2 - DO_2 tiene un valor científico importante en la investigación básica de estos enfermos debido a la falta de sensibilidad de la medición de la oxigenación global en la detección de hipoxia regional en el enfermo crítico y el papel de la hipoxia tisular en el desarrollo de la disfunción multiorgánica.²³

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA MEJORAR EL DO_2

En un paciente en estado de choque, el incremento del DO_2 es un elemento clave y universalmente aceptado para el tratamiento. Existen diversas estrategias para incrementarlo.

Infusión de volumen

El incremento de la precarga a través de la infusión de líquidos favorece el aumento del gasto cardíaco mediante el mecanismo de Frank-Starling. Sin embargo la sobrecarga hídrica puede producir edema tisular que empeora el intercambio de gases y nutrientes entre la sangre y los tejidos. También se ha demostrado que la expansión de volumen puede mejorar el gasto cardíaco pero no necesariamente el DO_2 debido al efecto dilucional y por lo tanto la disminución del CaO_2 .¹⁸

Transfusión de hemoderivados

Debido a las limitaciones asociadas con la manipulación del gasto cardíaco, el enfoque principal de las investigaciones se dirige hacia la modificación de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

La anemia desencadena una serie de mecanismos adaptativos que favorecen el mantenimiento del DO_2 aun con niveles bajos de hemoglobina.²⁴ La anemia se asocia con el incremento del gasto cardíaco debido a la reducción de la viscosidad y al incremento del tono adrenérgico. La disminución de la viscosidad está asociada con menos interacciones inflamatorias entre las plaquetas activadas y el endotelio.²⁵ La vasoconstricción selectiva promueve el flujo de sangre hacia órganos críticos, mientras que los tejidos con deprivación de oxígeno sufren cambios adaptativos inducidos por la hipoxia. La reducción del DO_2 hacia las células epiteliales del riñón es la señal que favorece la expresión de eritropoyetina y por lo tanto de la estimulación medular para la producción de eritrocitos; sin embargo, la respuesta inflamatoria asociada con el trauma o el estado de choque, bloquea la inducción de la expresión de eritropoyetina mediada por la hipoxia, atenúa la acción de la eritropoyetina sobre las células madre y favorece por lo tanto, un estado de depresión funcional de hierro. Cuando estos mecanismos adaptativos son insuficientes, es necesaria la transfusión de paquetes globulares. A pesar de los beneficios innegables en el transporte de oxígeno, la transfusión de eritrocitos conservados está asociada con efectos adversos inevitables. Un estudio clásico demostró la ausencia de mejoría en el VO_2 después de la transfusión de paquetes globulares en pacientes con sepsis, además de que los pacientes transfundidos con sangre conservada durante 15 o más días presentaron inesperadamente isquemia esplácnica.²⁶ Los investigadores atribuyeron este deterioro a la oclusión capilar por eritrocitos poco deformables, cambios en la viscosidad sanguínea y alteraciones en las resistencias vasculares sistémicas, efectos atribuibles a la transfusión de paquetes globulares viejos.

Vasopresores e inotrópicos

La dopamina estimula los receptores alfa, beta y dopamínergicos tipo 1 y 2 dependiendo de la dosis utilizada, de los tres efectos el más importante es el inotrópico y cronotrópico inducido por la estimulación beta, con lo cual incrementa el gasto cardíaco y por lo tanto la presión arterial. Durante años se ha evaluado la utilidad de la dopamina en la perfusión esplácnica y renal, sin embargo existe suficiente evidencia para no recomendar su uso para tales fines, ya que no tiene un efecto sobre la mortalidad ni sobre la progresión del daño renal.

La norepinefrina es un vasoconstrictor poderoso, utilizado con frecuencia para el manejo de la hipotensión refractaria a la infusión de volumen. Existe evidencia de que la norepinefrina mejora el flujo renal y esplácnico a través del incremento de la presión de perfusión orgánica.

La epinefrina es un inotrópico y vasoconstrictor potente que se reserva generalmente como última medida en pacientes con estado de choque refractario a otros agentes. Sin embargo, su uso está limitado por la evidencia de la disminución de la circulación esplácnica y por la producción de ácido láctico.

La dobutamina tiene efecto predominantemente beta por lo que tiene efecto inotrópico potente, además de producir vasodilatación periférica, por lo que disminuye las resistencias vasculares sistémicas, lo cual aunado al incremento de la frecuencia cardíaca acompañan un incremento del consumo miocárdico de oxígeno, situación a tomar en cuenta en circunstancias donde no es conveniente este efecto.

El uso de DO₂ supranormal

Es uno de los temas más controversiales en relación con el manejo del paciente en estado de choque. Un estudio observó que en enfermos con trauma severo en quienes se implementó una estrategia de aporte supranormal de oxígeno tenían índices de supervivencia mejores que aquéllos en quienes no se logró obtener esta respuesta.²⁷ El resultado de este estudio inicial marcó la pauta para el uso de las estrategias encaminadas a elevar el DO₂ en el paciente con choque, sin embargo, otro estudio del mismo grupo de investigadores no logró reproducir los resultados previos. Existen dos meta-análisis^{28,29} con respecto al uso del aporte supranormal de oxígeno en el paciente crítico, donde se demuestra que es más importante el tiempo de inicio del tratamiento, ya que en aquellos sujetos en quienes se iniciaban las medidas necesarias antes del desarrollo de falla orgánica mostraron un menor índice de mortalidad.

En resumen, el cuerpo de evidencia demuestra que el incremento del DO₂ por encima de los valores fisiológicos no ofrece un desenlace claro en relación con la mortalidad.

ALGUNAS DEFINICIONES, MEDICIONES Y CÁLCULOS

La realización de algunas mediciones y cálculos matemáticos nos permiten darle una expresión comprensible a los conceptos anteriores; las más comúnmente practicadas en el contexto del enfermo en estado crítico se resumen en el cuadro 1 y se explican a continuación:

Gasto cardíaco

El gasto cardíaco (GC) representa la cantidad de sangre que bombea el corazón en un minuto y es igual al producto del volumen latido (VL) por la frecuencia cardíaca (FC).

Cuadro 1. Medidas y cálculos.

Medida	Método
Gasto cardíaco	Método de Dye (indocianina) Método de Fick ($GC = VO_2 / [CaO_2 - CvO_2]$) Método de termodilución
Contenido arterial de O ₂ (CaO ₂)	$CaO_2 = [(SaO_2 \times 1.39 \times Hb) + (0.0031 \times PaO_2)]$
Contenido venoso mixto de O ₂ (CvO ₂)	$CvO_2 = [(SvO_2 \times 1.39 \times Hb) + (0.0031 \times SvO_2)]$
Aporte global de O ₂ (DO ₂)	$DO_2 = GC \times CaO_2$
Consumo de O ₂ (VO ₂)	Medición directa: $VO_2 = VE \times (FiO_2 - FeO_2)$ $VO_2 = GC \times (CaO_2 - CvO_2)$
Índice de extracción de O ₂ (% Ext O ₂)	$\% \text{ Ext } O_2 = [(CaO_2 - CvO_2) / (CaO_2)] \times 100$ (% Ext O ₂)

La medición del GC se puede realizar por las siguientes técnicas:

- Método de dilución de Dye.** Consiste en la administración de indocianina directamente a la aurícula derecha. Posteriormente se obtienen muestras de sangre arterial de un catéter periférico y se analizan mediante un espectrómetro. El GC se calcula mediante la curva de concentración de primer paso de indocianina. Desafortunadamente esta técnica puede producir reacciones alérgicas, en algunas enfermedades se obtienen mediciones inexactas y quizás su uso principal radica en el estudio de perfusión regional.
- Método de termodilución.** Esta técnica se realiza a través de la inserción y utilización de un catéter de flotación pulmonar y constituye la estrategia más común de medición del GC en la cama del enfermo. Consiste en la administración a través del extremo proximal del catéter hasta la aurícula derecha de un volumen conocido de solución fría o a temperatura ambiente y se mide el cambio de temperatura mediante un termostato situado en el extremo distal del catéter (aproximadamente 30 cm de distancia). El GC se calcula con la obtención de la curva de temperatura-tiempo. La validez de la medición depende de la aplicación correcta de la técnica, es operador dependiente y en algunas situaciones clínicas específicas como arritmias, defectos valvulares o septales, estados de bajo GC y el uso de ventilación con presión positiva, la validez y confiabilidad del resultado se ve afectado.
- Método de Fick.** Esta técnica está basada en el principio de que el GC está directamente relacionado con

la cantidad de oxígeno consumido por los tejidos y es inversamente proporcional a la diferencia arteriovenosa de O_2 (Da- vO_2):

$$GC = [VO_2, (CaO_2 - CvO_2)]$$

El consumo de O_2 se mide a través de un panel metabólico analizando los volúmenes y concentraciones de gas inhalado y exhalado. La Da- vO_2 se obtiene mediante la obtención de muestras arterial y venosa mixta.

Contenido arterial de oxígeno (CaO_2)

El CaO_2 incluye tanto el O_2 diluido en plasma como el unido a hemoglobina. La fórmula para su estimación es:

$$CaO_2 = [(SaO_2 \times 1.39 \times Hb) + (0.0031 \times PaO_2)]$$

Donde 1.39 representa el grado de saturación de O_2 por la hemoglobina y el rango descrito en la literatura va de 1.34 a 1.39 (es decir, cada gramo de hemoglobina saturada al 100% puede transportar de 1.34 a 1.39 g de O_2). 0.0031 representa la cantidad de O_2 diluido en el plasma por cada mmHg de PaO_2 .

Contenido venoso mixto de oxígeno (CvO_2)

Para su determinación, es necesario obtener una muestra de sangre venosa mezclada a través del extremo distal del catéter de flotación pulmonar y la fórmula es la similar a la del CaO_2 :

$$CvO_2 = [(SvO_2 \times 1.39 \times Hb) + (0.0031 \times PvO_2)]$$

La diferencia arteriovenosa de O_2 es el resultado de la resta del CaO_2 y la CvO_2 .

Aporte global de oxígeno (DO_2)

Es el volumen de oxígeno que se aporta desde el corazón hacia los tejidos cada minuto y es igual al producto del CaO_2 y el GC:

$$DO_2 = CaO_2 \times GC$$

Consumo de oxígeno (VO_2)

Es la cantidad de O_2 utilizado por los tejidos cada minuto. Existen dos métodos para determinarlo: el análisis directo de gases y el cálculo indirecto utilizando el método con la fórmula reversa de Fick.

La medición directa requiere de un panel metabólico y se calcula mediante la ventilación minuto (VE) y la diferencia entre la fracción inspirada y espirada de O_2 :

$$VO_2 = [VE \times (FiO_2 - FeO_2)]$$

Esta técnica está sujeta a error con FiO_2 elevadas, niveles altos de presión positiva en la vía aérea al final de la inspiración (PEEP) y con ventilación minuto elevada.

El método reverso de Fick requiere de la medición del GC a través de la técnica de termodilución y la obtención

de gases arterial y venoso mixto.⁹ Puede existir error en la medición del GC, los gases sanguíneos y los niveles de Hb; además solamente estima el VO_2 sistémico excluyendo el VO_2 pulmonar, lo cual puede no tener importancia en ausencia de enfermedad pulmonar donde el VO_2 es bajo, sin embargo en pacientes con SDRA u otras enfermedades inflamatorias pulmonares, el VO_2 puede ser mucho mayor.

Otra situación es el hecho de que en la determinación del consumo y del aporte de O_2 las fórmulas comparten elementos, lo cual hace factible el *acoplamiento matemático* y por lo tanto, se comparte también el error de medición.

CONCLUSIONES

La utilización de oxígeno en la mitocondria requiere de una serie de eventos que comienzan con el sistema respiratorio (la ventilación y la captación de O_2 por el pulmón) y posteriormente la participación del sistema cardiovascular en el transporte de O_2 a través del gasto cardíaco y la distribución hacia la microvasculatura, la difusión del O_2 desde los capilares hacia las células y finalmente, la captación del mismo por el sistema celular especializado. El metabolismo y la integridad celular dependen de la capacidad de la célula para generar energía, lo cual a su vez depende de la disponibilidad del sustrato y el oxígeno para el metabolismo aeróbico. La fosforilación oxidativa es el mecanismo más eficiente para la producción de energía y se constituye como la fuente principal de consumo de O_2 (VO_2) del cuerpo.

REFERENCIAS

1. Alia I, Esteban A, Gordo F, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest* 1999; 115: 453-461.
2. Bacher A, Mayer N, Rajek AM. Acute normovolaemic haemodilution does not aggravate gastric mucosal acidosis during cardiac surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 313-321.
3. Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996; 171: 221-226.
4. Banner TE. Invasive cardiac output measurement technology. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR: *Critical Care*. 2nd Ed. Edit. Philadelphia, JB Lippincott, 1992: 271-282.
5. Barquist E, Kirton O, Windsor J, et al. The impact of antioxidant and splanchnic-directed therapy on persistent uncorrected gastric mucosal pH in the critically injured trauma patient. *J Trauma* 1998; 44: 355-360.

6. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, et al. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 17-25.
7. Bihari D, Smithies M, Gimson A, et al. The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med* 1987; 317: 397-403.
8. Boyd O, Grounds M, Bennett M, et al. The dependency of oxygen consumption on oxygen delivery in postoperative patients is mimicked by variations in sedation. *Chest* 1992; 101: 1619-1624.
9. Bowton D, Scuderi P. Monitoring of mixed venous saturation. In: Tobin MJ. *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*. Edit McGraw-Hill 1998: 303-315.
10. Chittock DR, Ronco J, Russell JA. Monitoring of oxygen transport and oxygen consumption. In: Tobin MJ. *Principles and Practice of Intensive Care Monitoring*. Edit McGraw-Hill 1998: 317-343.
11. Choi PT, Yip G, Quiñonez L, et al. Crystalloid vs colloids in fluid resuscitation : A systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-210.
12. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 223-224, 235-240.
13. Elizalde JI, Hernández G, Llach J, et al. Gastric intramucosal acidosis in mechanically ventilated patients: Role of mucosal blood flow. *Crit Care Med* 1998; 26: 827-832.
14. Dantzker D. Transporte y utilización de oxígeno. En: Kvetan V, Dantzker D, editores. *Cuidados intensivos cardiopulmonares*. México; McGraw-Hill; 1999;735.
15. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 1037-1040.
16. Douzinas E, Tsidemiadou P, Pitaridis M, et al. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 53-59.
17. 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: 387-395.
18. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM, et al. Distribution of normal saline and 5% albumin infusion in septic patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 46-50.
19. Wells H, Blajchman MA, Marshall J, et al. A multicenter, randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-417.
20. Tighe D, Moss R, Heywood G, et al. Goal-directed therapy with doxapamine, dobutamine, and volume expansion: Effects of systemic oxygen transport on hepatic ultrastructure in porcine sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1997-2007.
21. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1686-1692.
22. Stratton H, Feustel P, Newell J. Regression of calculated variables in the presence of shared measurement error. *J Appl Physiol* 1987; 62: 2083-2093.
23. Hottchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992; 267: 1503-1510.
24. Hébert PC, Szick S. The anemic patient in the intensive care unit. How much does the heart tolerate? *Curr Opin Care* 2000; 6: 372-380.
25. Aird WC. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 869-881.
26. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024-3029.
27. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, et al. Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma Injury Infect Crit Care* 1995; 38: 780-787.
28. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? *Ann Surg* 2000; 232: 409-418.
29. Heyland DK, Cook DJ, King D, et al. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996; 24: 517-524.
30. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1686-1692.

