

## NUEVOS CONCEPTOS EN SHOCK: DISOXIA SILENTE, ¿COMO MEDIRLA?

Luis Eduardo Sarria \*

**E**l shock, cualquiera que sea su apellido (cardiogénico, hipovolémico, obstructivo, distributivo) o la mezcla de ellos, implica un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno a nivel hístico, con todas las consecuencias que a diario se observan en las Unidades de Medicina Crítica: disfunción de múltiples órganos, infección y muerte tisular. Los últimos treinta años han sido testigos de los innumerables esfuerzos hechos por investigadores y clínicos para desentrañar la fisiología celular y molecular de este síndrome nosológico. Sin embargo, y pese a los adelantos tecnológicos y terapéuticos, muchos pacientes críticamente enfermos siguen falleciendo a consecuencia del shock y/o de las complicaciones generadas por el mismo. Las razones por las cuales la morbimortalidad del shock continua siendo tan elevada son múltiples; una de ellas es el hecho de no tener la capacidad para medir acertada y tempranamente el sufrimiento hístico, para actuar en forma eficiente y expedita.

El gran inconveniente que tienen muchas de las mediciones empleadas hasta la fecha es que su "globalidad" no permite diferenciar, sistema a sistema, los efectos de la privación de oxígeno. Así, los parámetros derivados de las mediciones hemodinámicas, gasto cardíaco, transporte, consumo y extracción de oxígeno,

son mediciones de todo el organismo. Si bien existen formas de detectar insultos específicos -en órganos que tienen actividad eléctrica medible como el corazón y el cerebro, o en órganos de fácil acceso invasivo, como en la canulación del bulbo de la yugular-, ésta no es la regla para todo el organismo y el clínico debe someterse a la medición bioquímica, que en la mayoría de los casos está informando de un hecho ya establecido, con pocas posibilidades terapéuticas de ser revertido. Tal es el caso del aumento de azoados, cuando la falla renal aguda ya se ha producido, o la elevación de transaminasas, cuando ya hay necrosis hepática.

El tracto gastrointestinal, hasta hace unos quince años olvidado, hoy hace parte importante de las teorías fundamentales de la disfunción multiorgánica secundaria al shock. Muy probablemente su isquemia, secundaria a la derivación de flujos nutricios hacia órganos indispensables en la sobrevivencia, sea uno de los principales actores de la disfunción multiorgánica, gracias a un proceso todavía no bien demostrado en humanos -pero si en estudios experimentales- de Translocación Bacteriana, que generaría bacteremias y/o liberación de endo y exotoxinas capaces de disparar las cascadas de citoquinas (TNF, Interleukinas) como respuesta "descontrolada" a la noxa inicial.

\* Luis Eduardo Sarria. Médico Anestesiólogo, Intensivista. Profesor Ocasional, Departamento de Anestesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Estos órganos "silenciosos", sin actividad eléctrica medible y de difícil acceso, causantes de buena parte de las complicaciones del shock son, en los últimos años, objeto de investigación en la detección de la disoxia silente.

## METABOLISMO ENERGÉTICO Y DEPRIVACIÓN DE OXÍGENO

Las células deben sintetizar continuamente enlaces de alta energía para mantener su integridad estructural y funcional. Los carbohidratos, las grasas y las proteínas son digeridas parcialmente en el citosol, entrando posteriormente a las mitocondrias, en donde gradualmente son convertidas a CO<sub>2</sub>, agua y electrones de alto poder energético. Estos electrones van a una cadena de transporte donde fluyen a través de parejas de óxido-reducción progresivamente menos potentes: nicotinadenina dinucleótido (NADH/NAD), NADH deshidrogenasa reducida/oxidada, citocromo C reducido/oxidado y citocromo aa<sub>3</sub> reducido/oxidado. Este último cataliza la reacción final donde los electrones son transferidos al oxígeno para formar agua. El flujo de electrones generado deja atrás un gradiente protónico a través de la membrana mitocondrial que provee la energía necesaria para la conversión de ADP en ATP. En la medida en que el oxígeno se torna progresivamente más escaso, el valor de óxido-reducción (reducido/oxidado) de cada pareja se aumenta, lo que refleja un alto "voltaje" de electrones estimulado por las demandas energéticas que no puede fluir por la cadena de transporte mitocondrial para producir ATP por la "resistencia" producida por la disminución en la disponibilidad de oxígeno. Una segunda consecuencia de lo anterior es la generación de acidosis metabólica intracelular, que puede ocurrir sin la presencia de lactato y se asocia con la disminución en la producción neta de ATP, lo cual ha hecho pensar a muchos investigadores que represente la consecuencia de hidrólisis de ATP no revertida (esto es, ATP = ADP + Pi + H).

## EL CONCEPTO DE DISOXIA

Término acuñado por Robin (1), que simplemente dice que la demanda excede la disponibilidad de oxígeno: disponibilidad crítica de oxígeno. Si la tensión celular de oxígeno (pO<sub>2c</sub>) se reduce progresivamente, la célula inicialmente sufre una "adaptación" a este estado,

en donde la captación de oxígeno (y por ende, la producción de ATP) se mantiene mediante un aumento en el voltaje electrónico, manifestado por un aumento en la reducción de NAD. Cuando la pO<sub>2c</sub> disminuye a valores críticos, este mecanismo de defensa para la producción de ATP se agota, pasando a un estado de disoxia, pero todavía con funcionalidad celular conservada (lo que se observa en el aplanamiento del EEG cuando el flujo cerebral disminuye por debajo de 18 ml/min/100 gr, sin que signifique muerte cerebral). En este estado, la rata de producción de ATP se mantiene a pesar del consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) disminuido, mediante glucólisis anaerobia (y ya con formación de lactato). Sin embargo, si la pO<sub>2c</sub> se disminuye aun más, la célula pasa a un estado de disoxia con alteración de la funcionalidad e integridad celular, ya que la glucólisis anaerobia es ineficiente para la producción de ATP. Lo anterior sugiere que la disoxia puede detectarse por cambios en el pO<sub>2c</sub> que se acompañen de cambios paralelos en el VO<sub>2</sub>, siempre y cuando la demanda se mantenga constante (algunas células, por ejemplo las de los animales hibernantes o las del músculo esquelético fatigado, responden a disponibilidades de oxígeno disminuidas con disminución en su demanda, fenómeno llamado "conformidad de oxígeno". En este caso, la disminución de consumo significa disminución de la demanda, y no un estado de disoxia). Ya que la reducción mitocondrial puede tomarse como evidencia de que la disponibilidad está disminuida con respecto a la demanda, la observación simultánea de una disminución del consumo y una reducción progresiva de la capacidad transportadora de electrones (medida por la relación NAD/NADH) es una evidencia de disoxia.

Hay varios ejemplos (2) en donde el daño tisular resulta de situaciones en las que la demanda excede la disponibilidad de oxígeno, sugiriendo que la disoxia puede tomarse como evidencia de lesión tisular en curso. Las células tubulares de riñones perfundidos aisladamente mueren en minutos, si se perfunden con medios hipóxicos. Sin embargo, si se adiciona furosemida, que disminuye en forma importante los requerimientos energéticos para reclamar NaCl, el daño tubular es mínimo. De igual forma, las células de hipocampo cultivadas sometidas a medios hipóxicos, cuando se añade magnesio a la perfusión -que suprime las despolarizaciones espontáneas- viven mas tiempo, sugiriendo nuevamente que la disoxia es la responsable de la muerte celular. Un ejemplo más familiar al clínico, es la utilización de potasio en la cardioplejia del bypass cardiopulmonar. Si se adiciona suficiente

potasio a la mezcla -y si ésta se distribuye homogéneamente en el miocardio- la funcionalidad miocárdica permanece intacta, permitiendo que el cirujano efectúe los puentes coronarios requeridos. Si el tiempo de cardioplejia es excesivo o si la misma se maldistribuye, la funcionalidad miocárdica posquirúrgica empeorará.

La disoxia, entonces, es capaz de ocasionar lesión tisular, mucho más si se toman en cuenta otras variables como la duración de la misma, la capacidad de cada célula individual para "resistir" la disoxia, la concentración de creatin fosfato, la generación inoportuna de catalíticos como la xantino-oxidasa -con producción de radicales libres de oxígeno durante la reperfusión-, etcétera.

### DETECCION DE DISOXIA EN ORGANOS SILENTES

Como se dijo antes, la medición de los parámetros hemodinámicos y sus derivaciones calculadas, el lactato sérico, etcétera, no son específicos para la detección de lesión tisular orgánica, debido a su carácter "global", lo cual no los invalida para el manejo del paciente críticamente enfermo, pero sí les impide hacer diagnóstico de disoxia en diferentes órganos individuales. Sin embargo, existen ciertas posibilidades, potencialmente aplicables a los pacientes críticamente enfermos: la relación de cuerpos cetónicos y la tonometría intestinal, son algunas de ellas.

### DETERMINACION DE DISOXIA HEPATICA POR LA RELACION DE CETONAS

La enzima B-hidroxibutírico deshidrogenasa se encuentra fundamentalmente en la mitocondria hepática y cataliza la oxidación reversible de los cuerpos cetónicos B-hidroxibutirato (BOHB) a acetoacetato (AcAc), que mostraría indirectamente el estado de oxidoreducción del NADH/NAD mitocondrial hepático (3), siendo razonablemente buena la correlación entre el BOHB/AcAc producido en el hígado y los niveles arteriales sistémicos de los mismos (4). Un problema potencial en la interpretación de esta relación es que ella también puede aumentarse en condiciones de lipólisis elevada, tales como ayuno prolongado, cetoacidosis alcohólica y cetoacidosis diabética. El otro

inconveniente, es que la técnica de laboratorio es dispendiosa y difícil.

### TONOMETRIA INTESTINAL

Un "tonómetro" es un instrumento que equilibra tensiones de gases entre dos compartimientos. El tonómetro intestinal es un balón de Silastic lleno de solución salina que equilibra la pCO<sub>2</sub> entre la pared intestinal y la solución salina contenida en el balón. Si se asume que el HCO<sub>3</sub> arterial es el mismo de la célula intestinal, el pH intramural del intestino puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$pHi = 6.1 + \log\left(\frac{[HCO_3a]}{[tpCO_2 \cdot 0.0031]}\right)$$

Numerosos artículos publicados recientemente han convalidado la utilización del pHi en la reanimación del paciente en shock de diversas etiologías. De hecho, el pHi intestinal (bien sea gástrico o de intestino grueso) disminuye antes de que los valores de ácido láctico comiencen a demostrar lesión tisular isquémica global, lo cual lo califica como un indicador temprano de shock o de shock con reanimación inadecuada.

Las ventajas del mismo incluyen su facilidad en la medición y su poca invasividad (requiere de la inserción de una sonda con el balón en el estómago o en el intestino grueso). Las desventajas del mismo: debe tener un tiempo mínimo de equilibrio entre las partes, la disoxia sería detectada solamente en el segmento de intestino donde se encuentra la sonda y el costo relativo del tonómetro. Algunos investigadores han argumentado que la presunción de que el HCO<sub>3</sub> intramural es el mismo que el medido en sangre arterial falsea los datos obtenidos y que, por tanto, debería utilizarse no el pHi sino la medición del pCO<sub>2</sub> intramural como indicador de disoxia (5). Sin embargo, en un estudio realizado con pacientes en shock séptico en los que se demostraba niveles de HCO<sub>3</sub> arterial y valores de pHi bajos, la infusión de HCO<sub>3</sub> corregía los valores de HCO<sub>3</sub> arterial mas no los valores obtenidos de pHi, medidos después de 2 horas de la infusión de HCO<sub>3</sub> (Villamizar C, Sarria LE, Besso J, et al; datos no publicados).

### CONCLUSIONES

El arsenal diagnóstico disponible para el shock todavía se basa en mediciones que indican disbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno en todo el orga-

nismo. Los órganos eléctricamente silenciosos, que son los primeros en sufrir la desviación de flujos nutricios en beneficio de sistemas con más importancia en la supervivencia del organismo, no informan fácilmente de su disfunción: la medición bioquímica de ellos solamente sirve para constatar la lesión celular irreversible. La investigación en este campo es promisoría y la tonometría intestinal, específicamente, puede ser una de las respuestas al problema del shock y de sus complicaciones.

## BIBLIOGRAFIA

1. Robin DE. Disoxia. Abnormal tissue oxygen utilization. *Arch Intern Med* 1977; 137:905-910
2. Hochachka PW. Defense strategies against hypoxia and hypothermia. *Science Washington DC* 1986; 213:14-24
3. Schlichtig R, Kliens HA, Kramer DJ, et al. Hepatic dysoxia commences during O2 supply dependence. *J Appl Physiol* 1992; 72:1499-1505
4. Ozawa K, Chance B, Tanaka A, et al. Linear correlation between acetoacetate/B-hidroxibutirate in arterial blood and oxidized flavoprotein/reduced pyridine nucleotide in freeze-trapped human liver tissue. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1138:350-352
5. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1184-1196
6. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, et al. A prospective randomized study of end points of resuscitation after mayor trauma: Global oxigen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 145-154.
7. Brown SD, Gutierrez G. Does gastric tonometry work? Yes, *Crit Care Clin.* 1996; 12(3):569-585.
8. Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Splacnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(9)1 1697-1710
9. Dantzker DR. Monitoring tissuc oxigenation-the search for the grail. *Chest* 1997; 111 (1); 12-14
10. Chang MC, Meredith JW. Cardiac preload, splachnic perfusion, and their relationship during resucitation in trauma patients. *J Trauma* 1997; 42(4):577-584.
11. Kirton OC, Civetta JM. Splacnic flow and resucitation. Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, eds. *Critical Care*. New York, NY: Churchill Livingstone, Inc.; 1996.
12. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxigenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339(8787):195-199.
13. Gutierrez G, Brown SD. Gastrointestinal tonometry: A monitor of regional dysoxia. *New Horizons* 1996; 4(4):413-419.
14. Carpati CM, Astiz ME, Rackow EC. Optimizing gastric mucosal perfusion: All catecholamines may non be created iqual. *Crit Care Med* 1997; 25(10):1624-1625.
15. Boyd O, Bennct ED. Enhancement of perioperative tissue perfusion as a therapeutic strategy for major surgery. *New Horiz* 1996; 4:453-465
16. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxigen debt in the development of organ failure, scpsis and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992; 102:208-215.
17. Durham RM, Ncunaber K, Mazuski JE, et al. The use of oxigen consumption and delivery as end points for resucitation in critically ill patients. *J Trauma* 1996; 41:32-48.
18. Yu M, Levy MM, Smith P, et al. Effect of maximizing oxigen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21: 830-838.
19. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, et al. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993; 35:584-588.
20. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJ. Tissue-arterial pCO2 difference is a better marker of ischemia than intramural pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. *J Crit Care* 1996; 11:51-56.
21. Ruffolo DC. Gastric tonometry: Early warning of tissue hypoperfusion. *Crit Care Nurs Quart.* Gaithersburg; Nov 1998;21(3): 26-32
22. Elliot D. An evaluation of the end points of resucitation. *J Am Coll Sur* 1998; 187(5): 536-554.