

Oxigenación tisular y sepsis

F. BAIGORRI-GONZÁLEZ^a Y J.A. LORENTE BALANZA^b

^aCentre de Crítics. Hospital de Sabadell. Sabadell. España.

^bServicio de Cuidados Intensivos y Grandes Quemados y Unidad de Investigación.
Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

La función del sistema cardiovascular es proporcionar continuamente nutrientes y oxígeno a los tejidos para el mantenimiento de la función celular normal. La disfunción celular en condiciones de shock se explica, al menos en parte, por la presencia de hipoperfusión e hipoxia tisulares (hipoxia por bajo flujo, disminución de la disponibilidad de oxígeno a nivel mitocondrial). En condiciones de shock resucitado, el efecto de ciertos compuestos (como el peroxinitrito, formado a partir del anión superóxido y del óxido nítrico, ambos formados en exceso en el shock y la sepsis) sobre la respiración mitocondrial explica la disfunción celular (hipoxia citopática, causada por un empeoramiento en la capacidad de utilizar el oxígeno más que por una disminución en su disponibilidad).

La monitorización de la oxigenación tisular sistémica puede hacerse mediante el estudio de la relación entre el consumo (VO_2) y el transporte (TO_2) de oxígeno. Una relación dependiente entre ambas variables (aumento del VO_2 cuando se eleva el TO_2) indica, asumiendo que la demanda tisular de oxígeno no varía, una situación de hipoxia tisular. La monitorización del lactato y de la acidosis durante las fases agudas del shock también permite determinar la persistencia de hipoxia tisular. La hiperlactatemia en el shock resucitado se debe a una fisiopatología más compleja (por ejemplo, aumento de la producción de lactato en ausencia de anaerobiosis y disminución del metabolismo hepático).

Estudios en modelos animales y en pacientes con sepsis han demostrado que pueden obser-

varse signos de hipoxia tisular regional en ausencia de signos sistémicos. La elevación de la pCO_2 tisular o venosa permite un abordaje del diagnóstico de hipoxia a nivel tisular. Modelos teóricos apoyan el concepto de que la hipercarbia tisular (medida, por ejemplo, mediante tonometría intragástrica) se explica mejor por disminución del flujo sanguíneo que por hipoxia (disminución de la disponibilidad de oxígeno a nivel mitocondrial).

Diversos metaanálisis han demostrado que el tratamiento del enfermo con shock dirigido a aumentar el gasto cardíaco mejora la supervivencia en enfermos quirúrgicos y traumatizados (aquellos enfermos en los que el tratamiento se puede iniciar de forma precoz tras el insulto), mientras que no cambia el pronóstico en enfermos médicos (aquellos en los que la duración del insulto es desconocida, y el tratamiento se inicia probablemente transcurrido largo tiempo desde el momento del insulto). Un ensayo clínico reciente ha demostrado que la atención precoz a la restauración del balance entre el consumo y el transporte de oxígeno como criterio terapéutico, simplemente midiendo la saturación venosa central de oxígeno, mejora marcadamente la supervivencia de enfermos con shock grave.

PALABRAS CLAVE: sepsis, transporte de oxígeno, consumo de oxígeno, hipoxia tisular.

TISSUE OXYGENATION AND SEPSIS

The function of cardiovascular system is to provide continually nutrients and oxygen to tissues for normal cellular function maintenance. Cellular dysfunction in shock conditions is explained, at least partly, by the presence of tissue hypoperfusion and hypoxia (low flow hypoxia, reduction of oxygen availability in mitochondria). In recurrent shock conditions, the effect of certain

Correspondencia: Dr. F. Baigori.
Centro de Crítics.
Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: fbaigori@cspt.es

compounds (as peroxyxynitrite, formed from anion superoxide and nitric oxide, both formed in excess in shock and sepsis) on mitochondrial breathing explains the cellular dysfunction (cytopathic hypoxia, due to a worsening in the capacity for oxygen utilization not to a reduction in its availability).

Monitoring of systemic tissue oxygenation can be carried out through the study of the relationship between oxygen consumption (VO_2) and transportation (TO_2). Assuming that tissue oxygen demands does not show variations, the existence of a dependency relationship between two variables (increment of VO_2 when TO_2 increases) represents a situation of tissue hypoxia. Monitoring of lactate and acidosis during shock acute phases also makes possible establish the persistence of tissue hypoxia. Hyperlactacidemia in recurrent shock has more complex physiopathology (e.g., increase of lactate production in absence of anaerobiosis and reduction of liver metabolism).

Studies in animal models and in patients with sepsis have showed that signs of regional tissue hypoxia can be observed in the absence of systemic signs of hypoxia. The elevation of tissue or venous pCO_2 makes possible an approach of hypoxia diagnosis at tissue level. Theoretical models support the concept that tissue hypercarbia (measured, for example, through intragastric tonometry) is explained better by reduction of the blood flow than by hypoxia (reduction of oxygen availability at mitochondrial level).

Some meta-analyses have demonstrated that treatment of shock patient to increase cardiac output improves the survival in surgical and injured patients (those patients in which the treatment can be initiated early after the injury), while the increase of cardiac output does not improve the prognosis of patients with medical conditions (those in which the duration of the injury is unknown, and the treatment probably begins long time since the moment of the injury). A recent clinical trial has showed that early restoration of balance between oxygen consumption and transport as therapeutic criterion (simply measuring central venous oxygen saturation) improves markedly the survival in patients with severe shock.

KEY WORDS: *sepsis, oxygen delivery, oxygen consumption, tissue hypoxia.*

INTRODUCCIÓN

La función del sistema cardiovascular es proporcionar un aporte continuo de nutrientes a los tejidos, fundamentalmente sustratos oxidativos y oxígeno, para mantener la vida. El mantenimiento de las funciones vitales celulares (como los gradientes electroquímicos de la membrana, la síntesis de macromoléculas o la contracción cardíaca) requiere la síntesis de adenosin trifosfato (ATP). Puesto que el ATP no

se almacena, si el oxígeno falta se agota el ATP necesario para mantener la integridad estructural y funcional de la célula. La falta de oxígeno también puede causar daño indirectamente durante la reperfusión, debido a la formación de productos citotóxicos durante el período de disoxia.

El mantenimiento de la función normal de los órganos y de los tejidos exige un balance adecuado entre la demanda de oxígeno y la cantidad de oxígeno que se oferta. Este balance se consigue gracias a la regulación del sistema circulatorio, tanto a nivel central como local.

Los factores centrales inducen una redistribución del flujo sanguíneo entre órganos mediante cambios en el tono vasoconstrictor simpático y otros sistemas neurohumorales. Esto permite que el flujo se desplace de aquellos órganos con un aporte relativamente alto para sus necesidades y con capacidad, por tanto, de aumentar la extracción a aquellos que ya operan en una situación de menor reserva.

A nivel local, frente a la falta de oxígeno del tejido, una serie de procesos de autorregulación conducen a la liberación de sustancias vasodilatadoras locales que producen un aumento del porcentaje de capilares perfundidos. A este respecto, las células endoteliales se comportan como sensores funcionales de oxígeno, liberando potentes vasodilatadores como la prostaciclina, el óxido nítrico o el factor hiperpolarizante dependiente del endotelio, en respuesta al descenso de la tensión de oxígeno.

Es necesario el acoplamiento de ambos mecanismos para conseguir un óptimo aprovechamiento del oxígeno disponible en situación de hipoxia. Precisamente, el desequilibrio entre el tono vasoconstrictor y el vasodilatador parece ser la base del defecto de extracción de oxígeno que caracteriza al shock séptico, probablemente en relación con la afectación del endotelio vascular. Las alteraciones del flujo microvascular son frecuentes en modelos animales de sepsis y pueden observarse en pacientes, siendo más graves en aquéllos con peor pronóstico.

Las técnicas de monitorización actuales nos ofrecen cada vez más posibilidades para determinar las presiones parciales de los gases en los tejidos. La miniaturización de los electrodos, la transmisión por fibra óptica y la espectrofotometría son algunos de los avances tecnológicos que lo han hecho posible. Puesto que la hipoxia tisular parece desempeñar un papel importante en el desarrollo del fracaso orgánico en el paciente crítico, es de esperar que estos avances nos ayuden notablemente para precisar los objetivos del tratamiento en nuestros pacientes y evaluar sus resultados. Revisaremos los conceptos básicos sobre la detección de la falta crítica de oxígeno a la luz de las nuevas técnicas actualmente disponibles para la valoración, a pie de cama, de la reperfusión tisular y la oxigenación.

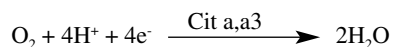
RESPIRACIÓN CELULAR

En condiciones normales, la sangre que llega a los tejidos periféricos tiene una presión parcial de

oxígeno (pO₂) elevada (95 mmHg) lo que permite un gran gradiente de pO₂ entre la sangre y la mitocondria. De esta forma, la pO₂ en el capilar disminuye rápidamente y cuando la sangre llega a las venas, desde el tejido, la pO₂ se ha igualado prácticamente con la del intersticio (unos 40 mmHg). La pO₂ en el tejido es reflejo del balance entre la cantidad de oxígeno transportado al tejido por la sangre y la utilización del mismo por parte de las células. Sin embargo, la distancia desde los capilares a las células no es uniforme. Es más, en ocasiones, esta distancia de difusión puede ser considerable de forma que la pO₂ en las células puede variar desde tan baja como 5 mmHg hasta tan elevada como 40 mmHg.

Debido a esta falta de homogeneidad, las medidas de oxígeno tisular con electrodos de oxígeno, que abarcan un área de medida muy limitada, se determinan en múltiples puntos, mediante una batería de electrodos aplicados sobre una superficie o con medidas repetidas a diferente profundidad del tejido. Estas medidas dan lugar a histogramas de la distribución de las pO₂. La forma y la media de estos histogramas pueden ser usadas para interpretar la heterogeneidad de la oxigenación de la microcirculación y los tejidos. En condiciones normales, la media se ha determinado en 23 mmHg. Pues bien, la pO₂ celular necesaria para que se pueda realizar normalmente la fosforilación oxidativa es sólo de 1 a 3 mmHg. Esto hace que algunos autores se planteen si la medida directa de la pO₂ tisular individual es útil, ya que el bajo nivel de oxígeno requerido para la normal operación de las células convertiría cualquier cambio de la pO₂ tisular en demasiado sutil para ser usado como indicador de un problema corregible. Ciertamente, lo que pretendemos a través de las medidas de pO₂ es conocer el grado de bienestar de las células del tejido, esto es, si tienen suficiente O₂ para su proceso de creación de energía.

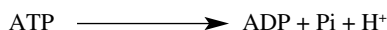
Los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas son digeridos parcialmente en el citoplasma celular y entran en las mitocondrias donde son oxidados en el ciclo del ácido tricarbóxico (ciclo de Krebs). Podemos entender este proceso como un progresivo desprendimiento de CO₂ y energía potencial. Esta energía potencial se manifiesta como flujo de electrones que se deslizan en una "cascada" de pares de productos reducidos/oxidados, cada vez menos energéticos (la cadena de transporte de electrones): NADH/NAD, NAD deshidrogenasa reducida/oxidada, citocromo c reducido/oxidado y citocromo a,a3 reducido/oxidado. Así, el citocromo a,a3 cataliza la reacción final en la que los electrones se transfieren al oxígeno para formar agua.



Por lo tanto, el estado de reducción/oxidación del citocromo a,a3 está determinado por el flujo de electrones a través de la cadena de transporte y por la

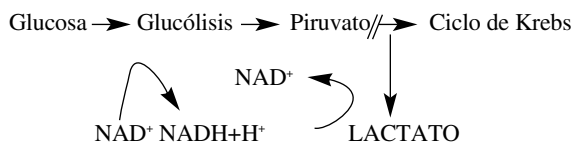
disponibilidad de oxígeno, reflejando la actividad global del metabolismo oxidativo de la célula. Cuando el oxígeno se hace progresivamente escaso, el valor de reducción/oxidación de cada una de las parejas de la cadena de transporte de electrones aumenta. Este aumento es el reflejo del alto "voltaje" de electrones, estimulado por el requerimiento de energía, que no pueden fluir a través de la cadena de transporte y producir ATP a causa de la "resistencia" producida por la disminución de la disponibilidad de oxígeno.

Una segunda consecuencia de la falta de oxígeno es la acidosis metabólica intracelular. Este fenómeno parece que representa la hidrólisis del ATP que no puede ser revertida.



Notablemente, esta acidosis puede ocurrir en ausencia de lactato. La acidosis celular en el contexto de hipoxia no se debe, pues, a la formación de lactato sino a la formación de hidrogeniones en la hidrólisis del ATP.

El lactato se produce durante el metabolismo anaeróbico a causa del bloqueo del ciclo de Krebs en ausencia de oxígeno. Puesto que, en estas condiciones, el NAD⁺ no se puede regenerar a partir de NADH, no hay NAD⁺ disponible para la glucólisis. Puesto que la glucólisis requiere el aporte constante de NAD⁺, el piruvato se convierte en lactato en el citosol produciéndose una molécula de NAD⁺.



El lactato producido vuelve a la circulación y es reconvertido en piruvato y glucosa en el hígado. Se entiende así que el lactato se acumula en la sangre en los estados de bajo flujo y cuando disminuye el aclaramiento hepático. Sin embargo, los niveles de lactato también pueden elevarse por otros mecanismos no hipóxicos, principalmente en la sepsis¹. Así, en modelos de sepsis se ha observado disfunción de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH), la enzima encargada de convertir el piruvato en oxalacetato para su entrada en el ciclo de Krebs. También por déficit de tiamina, ya que la tiamina es un cofactor para la enzima piruvato deshidrogenasa. La glucólisis aeróbica acelerada es otra de las causas que llevan a un aumento de lactato y que puede darse en la sepsis, ya que la endotoxina favorece la síntesis de una proteína transportadora de glucosa. Así mismo, el aumento de la degradación de proteínas en el paciente crítico conduce a la conversión de los aminoácidos a piruvato y lactato.

OBJETIVOS DE LA MONITORIZACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE HIPOXIA TISULAR

En la figura 1 se resumen las posibilidades de monitorización a la luz de los conceptos anteriormente expuestos.

Transporte de oxígeno global

El transporte de oxígeno, determinado como el producto del flujo y el contenido arterial de oxígeno, es un indicador comúnmente utilizado en la clínica para valorar la oxigenación tisular. Estudios ya clásicos durante los años 70 en modelos animales demostraron una relación bifásica entre el transporte (TO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2)². Esto es, en tanto el TO_2 global permanece por encima de un determinado valor conocido como TO_2 crítico ($TO_{2\text{ crit}}$) el VO_2 se mantiene constante (asumiendo una demanda de oxígeno constante) a expensas de un aumento progresivo de la extracción de oxígeno. Por debajo de ese nivel $TO_{2\text{ crit}}$, la extracción no puede seguir aumentando proporcionalmente y el VO_2 comienza a descender. El lactato en sangre también permanece constante en animales hasta alcanzar este punto, a partir del cual incrementa linealmente. Hablamos entonces de una situación de "dependencia fisiológica del VO_2 con respecto TO_2 ". El valor de $TO_{2\text{ crit}}$ está entre 5-10 ml/kg/min^{2,6}.

Sin embargo, en el paciente grave se observa con frecuencia que, al incrementar el transporte de oxígeno durante la reanimación, el VO_2 calculado continúa aumentando, aun para valores de TO_2 superiores al $TO_{2\text{ crit}}$ ⁷⁻¹⁰. Esto se interpretó como evidencia de una situación de "dependencia patológica" entre el VO_2 y el TO_2 , que indicaría la necesidad de continuar la resucitación hasta alcanzar valores superiores de transporte de oxígeno, para los cuales el VO_2 dejara de aumentar con ulteriores cambios en el TO_2 ¹¹⁻¹⁴.

Estos estudios que demuestran una relación de dependencia anormal entre el TO_2 y el VO_2 en la sepsis se realizaron midiendo el TO_2 mediante un catéter de Swan-Ganz, y el VO_2 mediante la ecuación de Fick revertida, es decir, utilizando el valor del gasto cardíaco proporcionado por la técnica de termodilución. Este hecho condujo a la cuestión de si la relación lineal entre el TO_2 y el VO_2 observada en la sepsis no podría indicar un acoplamiento matemático entre ambas variables (ya que en el cálculo de ambas se utilizan variables compartidas: el gasto cardíaco y la saturación arterial de oxígeno), más que una situación de hipoxia tisular.

Investigaciones en las que se midió el VO_2 de forma independiente del TO_2 , mediante análisis de los gases respirados (utilizando calorimetría indirecta), no confirman el fenómeno de la dependencia patológica entre el TO_2 y el VO_2 ¹⁵.

La relación VO_2 y TO_2 , midiendo el VO_2 mediante análisis de gases espirados, se ha analizado en pacientes críticos en situación terminal en los que no se consideraba indicada la prolongación de las me-

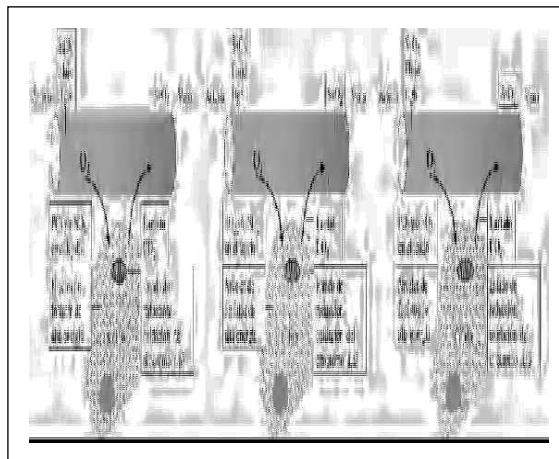


Figura 1. Posibles objetivos de la monitorización para la valoración de la perfusión y oxigenación celular.

didias de soporte vital¹⁶. En ese estudio, compararon pacientes con y sin sepsis mientras se retiraban progresivamente las medidas de soporte vital y pudo observarse una relación bifásica normal en ambos grupos, sin diferencias en el nivel crítico de transporte de oxígeno, y no se comprobó la existencia de una relación patológica entre el TO_2 y el VO_2 . El valor del $TO_{2\text{ crit}}$ era de 4 ml/kg/min y la extracción de oxígeno en ese punto (extracción crítica de oxígeno) era de 0,6.

Permanece la duda de si esos hallazgos, observados en pacientes en los que se retira el soporte vital, se pueden aplicar a enfermos durante la fase aguda de sepsis o durante la resucitación¹⁷. También hay que considerar que un transporte global de oxígeno "adecuado" (es decir, en un rango en el cual la disminución del TO_2 no se acompaña de disminuciones del VO_2) no indica necesariamente la ausencia de tejidos hipoperfundidos e hipóxicos.

En general, podríamos afirmar que, en condiciones en las que la regulación microvascular está intacta (en una teórica situación de shock hipovolémico puro), podríamos esperar que restaurar la hemodinámica global y el transporte de oxígeno conduciría a una adecuada oxigenación tisular.

Sin embargo, la sepsis se acompaña de inflamación sistémica, con la consiguiente activación de la coagulación, formación de trombos en la microcirculación, alteraciones de la reactividad vascular (hiporreactividad vascular a agentes vasodilatadores dependientes de endotelio y a agentes vasoconstrictores) y cambios metabólicos (como inactivación de la PDH)¹⁸⁻²⁰. Estos cambios hacen que la resucitación en la sepsis no se acompañe necesariamente de restauración de la perfusión y oxigenación tisulares. Consiguientemente, mediciones aisladas de TO_2 y VO_2 no permiten asegurar el éxito de la resucitación.

La medición de la saturación venosa de oxígeno en la sangre central (aurícula derecha) ($SvcO_2$) no está exenta de las críticas previamente detalladas como parámetro indicativo de la oxigenación tisular.

Proporciona únicamente información del balance global de TO_2 y VO_2 , sin informar del estado de tejidos con diferentes umbrales para la hipoxia. No obstante, este parámetro proporciona más información que la derivada de la medición de variables hemodinámicas invasivas. Además, aun cuando se desconozca el valor concreto de TO_2 y VO_2 , la SvcO_2 permite valorar el balance global entre el TO_2 y el VO_2 . Un valor de $\text{ScvO}_2 < 60$ indica que el transporte de oxígeno no es adecuado, ya sea por insuficiente gasto cardíaco, concentración de hemoglobina o hipoxia intensa (estos últimos no compensados por aumento del gasto cardíaco), o un excesivo VO_2 no satisfecho por aumentos compensatorios en el TO_2 . Un valor normal de ScvO_2 no excluye, sin embargo, hipoxia tisular.

De forma interesante, se ha demostrado en un ensayo clínico que la resucitación de enfermos con shock séptico atendiendo a la SvcO_2 (por ejemplo, implementando medidas para aumentar el TO_2 o disminuir el VO_2 si la ScvO_2 está disminuida), mejora de manera importante el pronóstico en comparación con un manejo convencional (atendiendo únicamente a la diuresis, la presión arterial y la presión venosa central)²¹.

Lactato

Como se comentó con anterioridad, una de las consecuencias de la hipoxia tisular es el desarrollo de acidosis metabólica, frecuentemente acidosis láctica. La determinación de los niveles de lactato, que es fácil de medir repetidamente, es un buen indicador pronóstico. Sin embargo, hay que considerar que existen múltiples causas de hiperlactacidemia ajenas a la hipoxia tisular, especialmente en la sepsis (por ejemplo, inactivación de la piruvato deshidrogenasa, aumento del ritmo de la glucólisis, disminución del aclaramiento hepático de lactato).

A este respecto, la relación lactato/piruvato (L/P) podría ser de ayuda. La elevación de la *ratio* L/P indicaría metabolismo anaeróbico. La hiperlactacidemia acompañada de una *ratio* L/P normal indicaría aumento de la formación de lactato debido a una excesiva formación de piruvato (glucólisis acelerada) o a una disfunción de la PDH. La utilidad de la *ratio* L/P ha sido recientemente valorada en una serie de pacientes críticos. Se observó que la especificidad del lactato como marcador pronóstico podía incrementarse con la determinación simultánea de la *ratio* L/P. La hiperlactacidemia de los pacientes con sepsis no se asoció con aumento de la *ratio* L/P, apoyando el concepto de que la hiperlactacidemia en pacientes estables con sepsis posiblemente no se deba a hipoxia tisular sino a cambios en el metabolismo intermediario. Desafortunadamente, el piruvato es técnicamente difícil de medir.

Tonometría gástrica

Al referirnos a la evaluación de la oxigenación a nivel de órganos y tejidos individuales, la mucosa

intestinal merece una consideración especial. En primer lugar, las características de la anatomía microvascular de la mucosa intestinal la hacen particularmente susceptible a la hipoxia. La distribución microvascular en las microvellosidades intestinales cumple los criterios de un sistema de intercambio contracorriente, y las arteriolas que nutren las microvellosidades se ramifican en ángulo recto llevando a un descenso del hematocrito efectivo. En segundo lugar, el nivel crítico de transporte de oxígeno para la mucosa intestinal es más alto que para otros órganos. Finalmente, la isquemia intestinal incrementa la permeabilidad intestinal pudiendo llevar a la absorción de endotoxina e incluso translocación de bacterias. Pequeñas cantidades de endotoxina son suficientes para provocar importantes efectos hemodinámicos, además de alterar la función pulmonar y metabolismo, pudiendo ser un elemento importante en el desarrollo de fracaso multiorgánico.

En este contexto, la tonometría gástrica surgió como una técnica relativamente poco invasiva para valorar la perfusión y oxigenación gastrointestinales mediante la detección de acidosis de la pared. Básicamente, esta técnica, que requiere la colocación de una sonda nasogástrica modificada, permite determinar la presión parcial de CO_2 (pCO_2) intraluminal (en el interior del estómago) que se supone en equilibrio con la pCO_2 de la mucosa gástrica (del interior celular). Las particularidades de esta determinación han sido extensamente revisadas^{22,23}.

La presión parcial de CO_2 en un tejido no indica sino el ritmo del metabolismo aerobio. En condiciones de anaerobiosis, el ATP degradado y no regenerado (por la ausencia de oxígeno) da lugar a la formación de hidrogeniones que, al reaccionar con el bicarbonato, originan CO_2 y H_2O . Este exceso de CO_2 se puede medir e indica un aumento del metabolismo anaerobio. El índice utilizado para valorar el grado de hipoxia tisular es la diferencia entre la pCO_2 arterial y la pCO_2 del tejido (en el caso de la tonometría, la pCO_2 en el tonómetro, que está en equilibrio con la pCO_2 intracelular de la mucosa gástrica).

La tonometría ha sido validada en modelos de reducción progresiva del flujo y se ha constatado como un indicador precoz de oxigenación intestinal inadecuada. Se ha demostrado que existe una correlación entre las mediciones obtenidas mediante capnometría sublingual y las obtenidas mediante tonometría gástrica.

Estudios en una variedad de pacientes críticos han mostrado que la presencia de acidosis intramucosa es un fenómeno frecuente a pesar de la aparente estabilidad de la hemodinámica sistémica. La acidosis intramucosa intestinal se asocia con mayor mortalidad y con el desarrollo de fracaso multiorgánico^{24,25}. Estos hallazgos han conducido al concepto de "shock oculto", para referirse a aquella situación en la que los enfermos se encuentran aparentemente estables, en ausencia de signos macrohemodinámicos o bioquímicos globales de hipoxia o de hipoperfusión tisulares, aun cuando mediciones regionales

(por ejemplo la tonometría gástrica) indican la presencia de hipoxia tisular.

Sin embargo, en algunos modelos de sepsis en animales, se ha constatado la presencia de acidosis intramucosa en ausencia de evidencia de hipoxia de la mucosa. Además, recientemente, se ha podido evidenciar que la administración de volumen no modifica la acidosis intramucosa de pacientes sépticos. Estas observaciones llevan a plantearse si la acidosis intramucosa observada en la sepsis es debida a deterioro de las vías de producción de energía de la célula o está realmente motivada por una redistribución patológica del flujo, lo que provocaría áreas de hipoxia ocultas junto a unidades bien perfundidas. A este respecto, la monitorización de la pO_2 subcutánea podría llegar a ser una técnica complementaria en la resucitación del paciente crítico. El tejido subcutáneo es fácilmente accesible y, mediante el uso de sensores de respuesta rápida a ese nivel y en el fleón en un modelo animal de shock hemorrágico progresivo, se ha observado que la pO_2 subcutánea responde más rápidamente que la pCO_2 luminal y el lactato arterial. Más aún, hubo una estrecha concordancia entre la pO_2 subcutánea y la pO_2 y pCO_2 luminal. Antes se comentó que la elevación aislada de la pCO_2 no permite distinguir si el problema subyacente es séptico o isquémico. Sin embargo, la pO_2 desciende en la isquemia y frecuentemente aumenta en la sepsis. Por lo tanto, la combinación de las dos medidas podría ser útil para distinguir ambas situaciones.

Espectroscopia

La espectroscopia con longitudes de onda de 700 a 1.000 nm puede ampliar las posibilidades de monitorización de la adecuación de la oxigenación tisular permitiendo la evaluación de la saturación de la oxihemoglobina y la oximioglobina, además de la posibilidad de determinación del estado de oxidación del citocromo a,a3. Cada citocromo en la cadena de transporte de electrones tiene una banda de absorción de luz característica que varía con su estado de reducción/oxidación. Esta técnica se basa en la capacidad de la luz de estas longitudes de onda de pasar a través de materiales biológicos, como la piel, el músculo y el hueso, con menor dispersión de la que ocurre con longitudes de onda más cortas. Se usa una cantidad conocida de luz incidente para iluminar el tejido de interés. La cantidad de luz recuperada después de que los fotones han pasado a través del tejido depende de la cantidad de luz absorbida por los cromóforos en el tejido y el grado de luz dispersado en el tejido. Los únicos cromóforos importantes cuyo espectro de absorción se conoce que depende del oxígeno son la hemoglobina, la mioglobina y el citocromo a,a3. Sin embargo, no podemos llegar a conocer concentraciones absolutas a causa de variables biofísicas de difícil cuantificación. Por consiguiente, esta técnica continúa siendo semicuantitativa. La mayoría de los estudios referentes a esta técnica se han realizado en

situaciones clínicas y experimentales después de diferentes causas de hipoxia, centradas en el cerebro y el músculo.

Otra posibilidad es la espectroscopia de resonancia magnética con P^{31} que permite determinar los niveles de fosfato de alta energía. Los datos obtenidos con esta técnica se muestran como "picos" de los diferentes compuestos. Desafortunadamente, esta técnica tiene importantes limitaciones para su aplicación en el paciente crítico.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

La búsqueda de nuevos indicadores precoces para la identificación de la hipoxia tisular puede ser trascendente para el manejo del enfermo crítico, como sugieren los escasos estudios de que se dispone al respecto.

La comunidad clínica ha adoptado la idea de que los diferentes ensayos clínicos en los que se ha comparado el tratamiento dirigido a "optimizar" (o, erróneamente denominado, "supranormalizar") las variables de transporte de oxígeno con un tratamiento estándar no han demostrado beneficio. Sin embargo, un estudio detallado de estos ensayos clínicos permite concluir que aquéllos realizados en enfermos quirúrgicos han demostrado una disminución significativa de la mortalidad asociada al tratamiento diseñado para optimizar el transporte de oxígeno. Por otra parte, los estudios realizados en enfermos médicos no han demostrado beneficio. Esta observación ha sido desarrollada en tres metaanálisis²⁶⁻²⁸. Se ha sugerido que la razón de estos hallazgos es que en los enfermos quirúrgicos es posible identificar concretamente el momento en el tiempo en el que se produce el insulto, e iniciar el tratamiento de forma precoz o incluso preventiva, conduciendo a un resultado beneficioso. Sin embargo, en los enfermos médicos, en los que no es posible identificar el momento en el cual se inició la hipoxia tisular, el tratamiento para corregir la hipoxia tisular no se asocia con ningún beneficio por iniciarse de forma tardía.

Gutiérrez et al²⁹ realizaron un interesante estudio en enfermos críticos en general en el que se comparó la resucitación de acuerdo con los valores indicados por la tonometría gástrica con un tratamiento estándar. Globalmente, el tratamiento no produjo efectos en la supervivencia. Sin embargo, en un análisis de subgrupos, aquellos enfermos que ingresaban sin signos de hipoxia tisular (evaluada por la tonometría) mostraban una menor mortalidad si subsiguientemente se trataban siguiendo las mediciones del tonómetro, en comparación con el tratamiento estándar. Estos resultados, en conjunción con los previamente comentados, apoyan el concepto de que el tratamiento precoz de la hipoxia tisular, aumentando el TO_2 , conduce a una mejor supervivencia en el shock.

El concepto de que el tratamiento de los enfermos con shock atendiendo al balance entre el transporte y el consumo de oxígeno mejora la supervivencia si se administra de forma precoz ha sido más reciente-

mente apoyado por el ensayo clínico, comentado más arriba, en el cual se resucitó a enfermos con shock séptico de acuerdo con los valores de $SvcO_2$ ²¹.

Ciertamente, lo que actualmente conocemos sobre los mecanismos de apoptosis celular, iniciados por la falta crítica de oxígeno, y del daño por isquemia/reperusión, junto a la aún limitadísima capacidad para actuar sobre estos fenómenos, favorecería esta perspectiva.

La monitorización actual para la valoración de la oxigenación tisular durante la reanimación del paciente crítico sigue principalmente basada en los parámetros de transporte y consumo de oxígeno derivados de la hemodinámica global. Aunque son bien conocidas las limitaciones de estos parámetros para detectar la falta crítica de oxígeno a nivel de órgano individual, se ha demostrado su beneficio cuando se utilizan tempranamente en la resucitación de los pacientes sépticos.

Existe un número creciente de técnicas que se están incorporando a los recursos disponibles en la práctica clínica para detectar la falta crítica de oxígeno a nivel de órganos individuales. De entre estas técnicas, la estimación del estado de reducción/oxidación y la valoración de la producción de ácido son las que parecen particularmente prometedoras.

BIBLIOGRAFÍA

- Russell JA, Baigorry F. Is measuring serum lactate clinically useful? *Critical Care Alert*. 1995;3:14-6.
- Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 1977;42:228-34.
- Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizzarri DV. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med*. 1983;11:640-3.
- Gutiérrez G, Warley AR, Dantzker DR. Oxygen delivery and utilization in hypothermic dogs. *J Appl Physiol*. 1986;63:1487-92.
- Komatsu T, Shibutani K, Okamoto K, Kumar V, Kubal K, Sanchala V, et al. Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1987;15:194-7.
- Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O_2 uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol*. 1988;64:2410-9.
- Danek SJ, Lynch JP, Weg JG, Dantzker DR. The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:387-95.
- Haupt MT, Gilbert EM, Varlson RW. Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:387-95.
- Kaufman BS, Rackow EC, Falk JL. The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock. *Chest*. 1984;85:336-40.
- Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of O_2 uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol*. 1987;63:1487-92.
- Shoemaker WC, Chang P, Czer L, Bland R, Shabot MM, State D. Cardiorespiratory monitoring in postoperative patients: I. Prediction of outcome and severity of illness. *Crit Care Med*. 1979;7:237-42.
- Lorente JA, Landín L, De Pablo R, Renes E, Rodríguez-Díaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med*. 1993;21:1312-8.
- Lorente JA, Landín L, de Pablo R, Renes E. The effects of prostacyclin on oxygen transport in adult respiratory distress syndrome. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:641-5.
- Lorente JA, Renes E, Gómez-Aguinaga MA, Landín L, de la Morena J, Liste D. Oxygen delivery-dependent oxygen consumption in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1991;19:770-5.
- Mira JP, Fabre JE, Baigorry F, Coste J, Annat G, Artigas A, et al. Lack of oxygen supply dependency in patients with severe sepsis. A study of oxygen delivery increased by military antishock trouser and dobutamine. *Chest*. 1994;106:1524-31.
- Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA*. 1993;270:1724-30.
- Baigorry F, Russell JA. Oxygen delivery in critical illness. *Crit Care Clin*. 1996;12:971-3.
- Tejedor C, Lorente JA, Delgado MA, Fernández-Segoviano P, De Paula M, Tobalina R, et al. Interaction between hemoglobin and glutathione in the regulation of blood flow in normal and septic pigs. *Crit Care Med*. 2002;30:2493-500.
- García-Avello A, Lorente JA, César-Pérez J, García-Frade LJ, Alvarado R, Arévalo JM, et al. Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Thromb Res*. 1998;89:59-64.
- Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest*. 1993;103:1536-42.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
- Baigorry F, Calvet X, Joseph D. Gastric intramucosal pH measurement. *Crit Care*. 1997;1:61-4.
- Arévalo JM, Lorente JA, Esteban A. The balance between oxygen supply and demand in the intestine can be assessed by measuring the difference between arterial and intramucosal PCO_2 ($[P(t-a)CO_2]$), estimated by means of a gastric tonometer. *J Trauma*. 1998;44:569.
- Lorente JA, Ezpeleta A, Esteban A, Gordo F, de la Cal MA, Diaz C, et al. Systemic hemodynamics, gastric intramucosal PCO_2 changes, and outcome in critically ill burn patients. *Crit Care Med*. 2000;28:1728-35.
- Gutiérrez G, Bismar H, Dantzker DR, Silva N. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1992;20:451-7.
- Chittock D, Baigorry F, Russell J. Randomized controlled trials (RCT's) of increased oxygen delivery (DO_2) in critical illness: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A466.
- Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med*. 1996;24:517-24.
- Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2002;30:1686-92.
- Gutiérrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet*. 1992;339:195-9.