

# La disfunción mitocondrial como posible causa de la falla orgánica múltiple asociada a la sepsis severa

HÉCTOR JAVIER NAVA REYES\*

PEDRO ZAMUDIO CORTÉS\*

YUVICELA QUIROZ CABAÑAS\*

IMELDA MARTÍNEZ RAMÍREZ\*

ARELI ESPINOSA PÉREZ\*

ANDREA GARCÍA CRUZ\*

EMIRET DIANA DOMÍNGUEZ DIOS†

\* Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

† Laboratorio Clínico, INER.

Trabajo recibido: 30-IX-2008; aceptado: 05-II-2009

Conflicto de intereses: Ninguno

## RESUMEN

La sepsis es definida como un fenómeno inflamatorio sistémico descontrolado y es una importante causa de morbilidad y mortalidad alrededor de todo el mundo. Existen varios puntos importantes en la patogénesis del fenómeno séptico. Primero, la respuesta del huésped, más

**Palabras clave:** Sepsis, hipoxia, falla orgánica múltiple, respiración mitocondrial.

**Key words:** Sepsis, hypoxia, multiple organ dysfunction, mitochondrial respiration.

que la naturaleza o tipo de infección, aparece como un determinante crítico en el pronóstico del paciente. Segundo, los monocitos y las células endoteliales juegan un papel central iniciando y perpetuando la respuesta del huésped. Tercero, la sepsis está claramente asociada con la activación simultánea de las cascadas inflamatoria y de coagulación y la mayoría de sus componentes son marcadores o mediadores de la respuesta del huésped. Como conclusión, el esfuerzo para vencer y eliminar los patógenos puede generar daño colateral en tejidos normales, resultando en disfunción orgánica y muerte. En el escenario más exagerado, la disfunción vasorregulatoria y la microagregación dificultan el flujo microvascular, creando una hipoxia local, la cual daña la respiración celular. El debilitamiento en la liberación y utilización de oxígeno conduce a una hipoxia tisular total y fracaso en la respiración mitocondrial.

## ABSTRACT

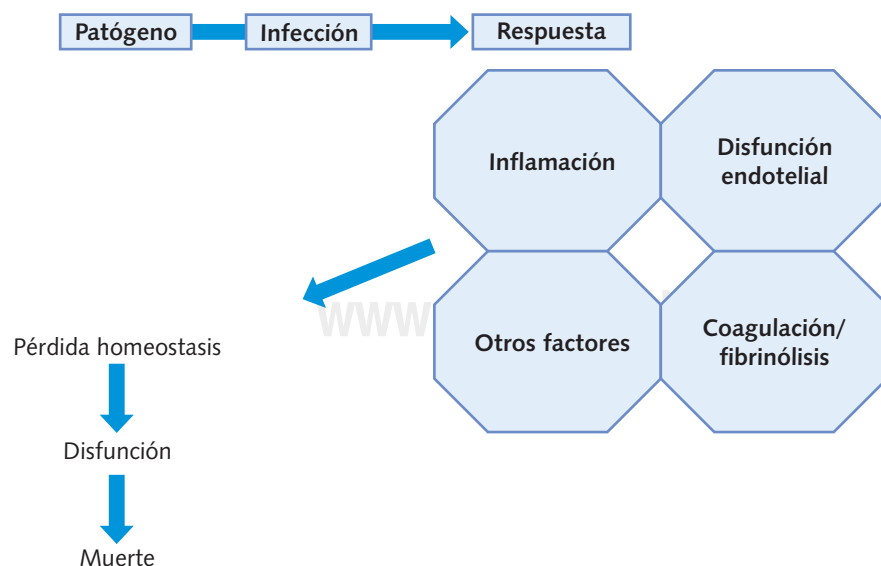
Sepsis is defined as an uncontrolled systemic inflammatory phenomenon and it is an important cause of morbidity and mortality all around the world. There are several important issues in the pathogenesis of septic phenomenon. First, the host response, more than the nature or type of infection, appears as a critical determinant in patient prognosis. Second, monocytes and endothelial cells play a central role in initiating and perpetuating the host response. Third, sepsis is clearly associated with the simultaneous activation of the inflammatory and coagulation cascades, and most of their components are markers or mediators of the host response. As corollary, the effort to defeat and eliminate pathogens may generate collateral damage on normal tissues, resulting in organ dysfunction and death. In the most exaggerated scenario, vasoregulatory dysfunction and microaggregation impair microvascular flow, creating local hypoxia, which may deteriorate cellular respiration. Impairment of oxygen delivery and utilization leads to global tissue hypoxia and mitochondrial respiration failure.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es definida como un fenómeno inflamatorio sistémico descontrolado, secundario a una infección grave, se caracteriza desde el punto de vista clínico por taquicardia, taquipnea, alteraciones en la regulación de la temperatura, disminución de la resistencia vascular sistémica, leucocitosis o leucopenia. Esa inflamación sistémica puede derivar en variantes de mayor complejidad y peor pronóstico como la sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple.<sup>1</sup> Es una de las principales complicaciones sistémicas de infecciones bacterianas y frecuentemente se presenta en pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos. Ésta es una de las principales causas de muerte de pacientes en estos servicios clínicos y corresponden al 60% del total de fallecimientos. El aumento en la incidencia del choque séptico puede atribuirse a varios factores, tales como: un mayor número de pacientes inmunodeprimidos, aumento de procedimientos de diagnósticos invasivos y mayor resistencia de los microorganismos a los antibióticos.<sup>2-5</sup> La sepsis se desarrolla como resultado de la respuesta del huésped a una infección. Cuando esta respuesta progresa puede llevar a una disfunción orgánica que culmina en falla orgánica múltiple y la muerte (Figura 1).

La patogénesis de la sepsis es el resultado de un proceso complejo en cuya iniciación las endotoxinas, un constituyente de la pared celular de los gramnegativos, han sido propuestas como las principales pero no las únicas responsables. Las endotoxinas y otros componentes de la pared celular como el ácido teicoico, los peptidoglicanos, las exo y enterotoxinas de los grampositivos, desencadenan una respuesta inflamatoria generalizada que involucra la inmunidad innata y los sistemas humoral y celular con la generación de múltiples mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Bajo condiciones normales, los mediadores involucrados en la actividad biológica de la sepsis están bajo estricto control de inhibidores específicos, pero este balance está alterado en la sepsis por lo que se crea un síndrome de desequilibrio proinflamatorio y antiinflamatorio.

El endotelio vascular es el blanco principal de los eventos inducidos en la sepsis y la cantidad de daño de sus células explica la patología del choque séptico. Las células del endotelio vascular son las primeras células constitutivas e inmóviles del cuerpo que entran en contacto con las bacterias circulantes, perpetuando la expresión de mediadores inflamatorios. La manifestación hemodinámica más grave de la sepsis es el choque hiperdinámico, caracterizado por un incremento del gasto cardíaco y una pérdida de la resis-



**Figura 1.** Respuesta del huésped a la infección y los eventos progresivos que provocan la muerte.

cia vascular periférica, acompañados de una deficiente distribución del flujo sanguíneo en la microcirculación y de un incremento del cortocircuito arteriovenoso. La hipoperfusión es un hallazgo común, aun en presencia de gasto cardíaco normal o aumentado y está íntimamente relacionada con la disfunción de múltiples órganos y sistemas que caracterizan a la sepsis grave.<sup>6-8</sup>

Los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo del daño orgánico son multifactoriales y todavía no bien conocidos. En algunas circunstancias la disfunción orgánica es atribuible a la hipoxia tisular como consecuencia del deterioro hemodinámico y disminución de la perfusión o isquemia tisular. Sin embargo, el papel de la hipoxia tisular ha sido cuestionado como mecanismo exclusivo del fallo orgánico en la sepsis. Así, en ausencia de un compromiso hemodinámico demostrable, como puede ocurrir en los estados hiperdinámicos del choque séptico, resulta cuestionable atribuir directamente el fracaso orgánico a la hipoxia tisular. No obstante, aún es posible que puedan ocurrir trastornos de la distribución del flujo sanguíneo y alteraciones graves en la microcirculación que comprometan la perfusión tisular efectiva.<sup>9</sup>

La célula eucariótica genera adenosina trifosfato (ATP) primeramente a través del metabolismo oxidativo de la glucosa obtenida de carbohidratos del alimento. La glucosa es convertida a piruvato por la ruta glicolítica en el citoplasma celular. Estas moléculas de piruvato son convertidas en dióxido de carbono y un grupo acetil que se combina con la coenzima A para formar acetil-CoA, la cual entra al ciclo de Krebs mitocondrial, generando el dador de electrones nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADH) que dona sus electrones durante el proceso de fosforilación oxidativa. Los electrones pasan a través de una serie de citocromos resultando en la generación de un gradiente de protones que sirven como fuerza protón-motriz para la síntesis de ATP. En este último proceso implica el consumo de oxígeno ( $O_2$ ) por la citocromo oxidasa con la generación de ATP.

En condiciones normales, la mayoría de  $O_2$  consumido por la célula es utilizado por la mitocondria en la generación de ATP durante la fosforilación oxidativa. Esto guía a la generación de

niveles suficientes de ATP celular para facilitar las funciones fisiológicas normales. Cuando el abastecimiento de  $O_2$  hacia los tejidos se ve comprometido ocurre una situación donde niveles insuficientes de ATP previenen a la célula para sostener su función normal, guiando a un estado de crisis metabólica. El estrés hipóxico ocurre en múltiples condiciones que pueden ser agudos o crónicos. La hipoxia tisular está presente en diversos desórdenes clínicamente relevantes.<sup>10</sup>

En la actualidad, la medicina ya no sólo debe ver la fisiopatología de los pacientes desde el punto de vista clínico, sino todo médico que maneja pacientes debe entender que las manifestaciones clínicas de las enfermedades son el reflejo de las alteraciones intracelulares. Conocer los mecanismos de lesión intracelular desencadenados por los fenómenos inflamatorios sistémicos descontrolados ayuda a explicar la aparición de lesión de orgánulos (mitocondrias, núcleos, ácido desoxirribonucleico [DNA], etc.) y de esta manera, demostrar la forma de aparición de complicaciones y disfunción de órganos en los pacientes críticos.

## TRANSPORTE Y UTILIZACIÓN DE OXÍGENO

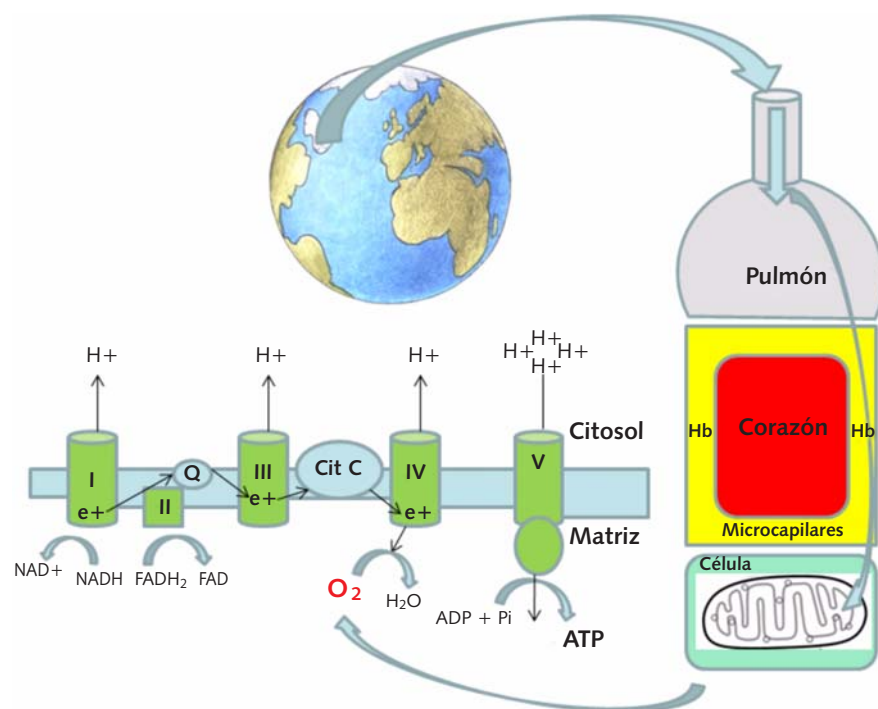
La evolución del transporte de  $O_2$  a través del tiempo resulta apasionante: los primeros organismos aeróbicos aparecieron hace aproximadamente 1,500 millones de años, los cuales sobrevivieron con una concentración de  $O_2$  ambiental de apenas 1%. El transporte de gases se basaba únicamente en la utilización del método de difusión, tanto de  $O_2$  como de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) a través de su membrana celular. A nivel celular la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) es muy baja, alrededor de los 40 mmHg, debido al consumo de este gas para llevar a cabo los distintos procesos metabólicos.<sup>11</sup> En condiciones normales, la sangre que llega a los tejidos periféricos tiene una  $pO_2$  elevada de 95 mmHg, lo que permite un gran gradiente de  $pO_2$  entre la sangre y la mitocondria. La  $pO_2$  en el tejido es la expresión del balance entre la cantidad de  $O_2$  transportado al tejido por la sangre y la utilización del mismo por parte de las células. Sin embargo, la distancia desde los capilares hasta las células no es uniforme. En condiciones normales, la  $pO_2$  media se ha

determinado en 23 mmHg. Pues bien, la  $pO_2$  celular necesaria para que se pueda realizar normalmente la fosforilación oxidativa es sólo de 1 a 3 mmHg.<sup>12</sup>

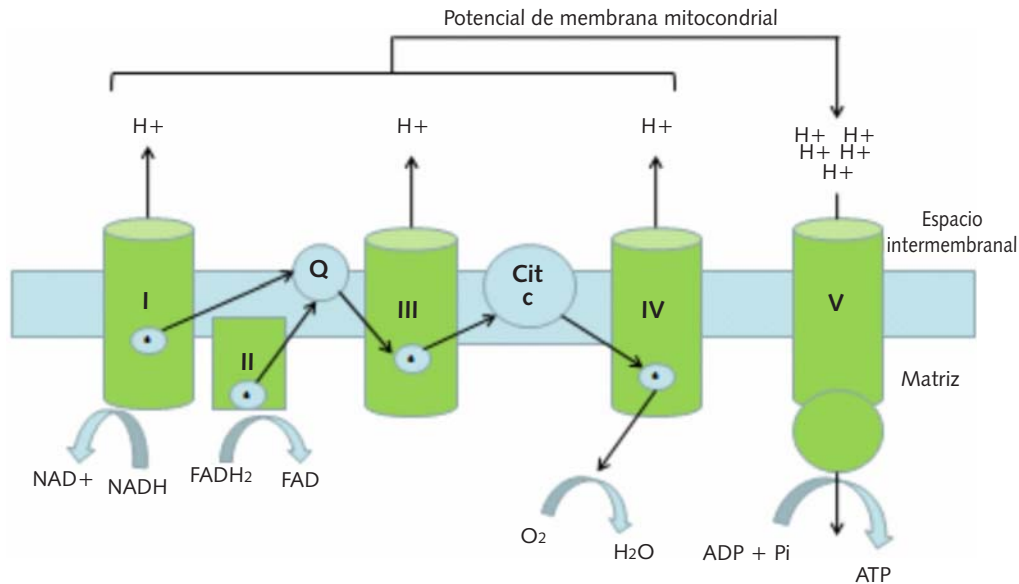
Todas las células requieren de  $O_2$  para el metabolismo aerobio para mantener la función celular normal. El transporte de  $O_2$  desde la atmósfera a las células de los órganos sigue una ruta física relativamente simple involucrando la convección, la difusión y la combinación química con la hemoglobina (Hb). Durante la inspiración, el  $O_2$  es transportado desde la atmósfera por flujo convectivo (ventilación) hacia el alvéolo, donde difunde en la sangre y se une rápidamente a la Hb dentro del eritrocito (captación de  $O_2$ ). El  $O_2$  unido a la Hb es transportado en el eritrocito por un proceso convectivo (gasto cardíaco) hasta los tejidos, allí el  $O_2$  se disocia de la Hb, difunde bajo un gradiente de concentración dentro de la célula y finalmente busca la mitocondria (liberación de  $O_2$ ), y el volumen del  $O_2$  de aproximadamente 90% es consumido (Figura 2). Estos mecanismos de transporte de gas usan procesos físicos de convección (entre atmósfera y pulmón, entre pulmón y tejidos), difusión (entre pulmón y sangre,

entre sangre y tejidos) y reacciones químicas (entre  $O_2$  y Hb).<sup>13-15</sup>

Aproximadamente el 90% del  $O_2$  consumido por el cuerpo es usado por enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, citocromo oxidasa, como el aceptor electrónico terminal en la fosforilación oxidativa.<sup>16</sup> Uno de los parámetros fundamentales que la célula sana puede mantener es un alto contenido de ATP. La disponibilidad limitada de  $O_2$  se considera como un deterioro en la respiración mitocondrial bajo condiciones de hipoxia o isquemia. Las mitocondrias son la principal fuente de fosfatos de alta energía en células normales. La cadena de transporte de electrones mitocondrial utiliza una serie de reacciones redox, desde un donador NADH o flavín adenín dinucleótido reducido ( $FADH_2$ ) hasta un aceptor final como el  $O_2$ . Los electrones transferidos por medio de la cadena de electrones generan un gradiente de protones a través de la membrana interna mitocondrial que es usado por la ATP sintasa para generar energía, fosforilando ADP; este proceso es conocido como fosforilación oxidativa (Figura 3). Estudios en mitocondrias aisladas han mostrado que el principal efecto de una disminución en



**Figura 2.** Flujo del oxígeno ambiental a través de la cascada respiratoria y hacia la cadena respiratoria mitocondrial.



**Figura 3.** Esquema de los diferentes complejos que utiliza la mitocondria para la síntesis de ATP. La cadena de transporte de electrones permite la liberación de una gran cantidad de energía química almacenada en el NAD<sup>+</sup> reducido (NADH) y FAD reducido (FADH<sub>2</sub>). La energía liberada es capturada en la forma de un ATP (3 ATP por NADH y 2 ATP por FADH<sub>2</sub>).

la disponibilidad de O<sub>2</sub> durante la respiración mitocondrial es la inhibición de la cadena respiratoria.<sup>17-20</sup>

### DETERIORO DE LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL EN SEPSIS

Las mitocondrias son orgánulos celulares presentes en todos los organismos eucariotes, cuya función principal es suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. En promedio, hay unas 2,000 mitocondrias por célula, pero las células que desarrollan trabajos intensos como las musculares, tienen un número mayor que las poco activas, como p. ej., las epiteliales. Las mitocondrias presentan una estructura con dos compartimentos bien definidos: matriz y espacio intermembranal delimitados por dos membranas, interna y externa con características morfológicas y funcionales muy diferentes. En la matriz se localizan varias copias del genoma circular mitocondrial, los ribosomas y numerosos complejos enzimáticos necesarios tanto para las funciones energéticas como para la ex-

presión y la replicación de genes. En el espacio intermembranal se localizan las enzimas que median el tránsito de sustancias entre la matriz mitocondrial y el citosol, algunos de estos complejos presentan actividad cinasa; del mismo modo, sus membranas también ofrecen diferencias significativas. La membrana interna se caracteriza morfológicamente por presentar unas invaginaciones denominadas crestas con multitud de complejos enzimáticos (los componentes de la cadena transportadora de electrones [CTE], la ATP sintasa) y proteínas que regulan el paso de metabolitos, como el traslocador de nucleótidos de adenina (ANT, del inglés *adenine nucleotide translocator*). La membrana mitocondrial interna resulta especialmente impermeable a iones gracias a su alto contenido en el fosfolípido cardiolipina, característica esencial que le permite soportar un gradiente electroquímico necesario para el desempeño de la función energética. Por el contrario, la membrana externa carece de crestas mitocondriales y, en condiciones fisiológicas, es permeable al paso de iones y de metabolitos con pesos moleculares inferiores a 6,000 daltones

debido a la presencia de la proteína porina, conocida en la actualidad como canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC, del inglés *voltage dependent anion channel*).<sup>21,22</sup> Las mitocondrias juegan un papel importante en la supervivencia celular; en este sentido, las anomalías en la función y estructura de las mitocondrias se han encontrado con mayor frecuencia asociadas a enfermedades cardiovasculares.<sup>23</sup> Los procesos de enfermedad en los cuales la disfunción mitocondrial ha sido identificada y tiene un importante papel, generan una lista que crece rápidamente. El daño mitocondrial en células  $\beta$ -pancreáticas causa diabetes, las mitocondrias sufren daño durante la isquemia y aún más durante la reperusión de un tejido. Además, la disfunción mitocondrial ha sido implicada en la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas –Parkinson, Alzheimer, enfermedad motoneuronal–, y la acumulación de defectos mitocondriales es señalada como un mecanismo de envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad.<sup>24</sup>

La respiración es una de las principales funciones de los organismos vivos, por medio de ésta se producen reacciones de oxidación que liberan energía y que utilizan los seres vivos para poder realizar su metabolismo. La mayoría de los organismos vivos utilizan el  $O_2$  para su respiración.<sup>25</sup> El organismo tiene una respuesta temprana y otra tardía a la sepsis, la primera de las cuales es una consecuencia vital de adaptación constituida por un estado hiperdinámico donde se incrementa el consumo de  $O_2$ , y existe una capacidad normal para extraerlo de las células, así como también para utilizarlo. A medida que la sepsis empeora, el transporte de  $O_2$  se modifica y con ello se dificulta sustancialmente el metabolismo celular, pues tanto en la llamada fase hiperdinámica como en la más avanzada, la hipodinámica, la oxigenación no cumple su ciclo normal por anomalías que ocurren en la distribución del flujo sanguíneo a diferentes órganos específicos y a nivel microcirculatorio atribuibles a la sepsis. También existen otras condiciones que propician la inadecuada extracción de  $O_2$  de forma simultánea o sucesiva, como un aumento en el metabolismo oxidativo mitocondrial, la anaerobiosis, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y el uso del  $O_2$  extramitocondrial. La función celular alterada

coincide con la disminución en la producción de ATP y la carga energética en varios tejidos durante el choque e hipoxia.<sup>26,27</sup>

Algunos factores pueden comprometer la liberación del  $O_2$  hacia los tejidos de pacientes con sepsis; entre éstos, cabe señalar el daño agudo al pulmón, el cual cursa con hipoxemia arterial, además, la pérdida en la deformabilidad eritrocitaria presente en estos pacientes contribuye al deterioro del flujo sanguíneo microvascular. Varios investigadores han señalado la existencia de trastornos del metabolismo energético celular en la sepsis; el mismo, estaría en la base de la disfunción y muerte celular y por tanto, sería responsable también de la disfunción orgánica múltiple. El término hipoxia citopática ha sido acuñado para referirse a esta situación donde el daño o el bloqueo de pasos metabólicos intracelulares desempeña un papel fundamental. Un número de diferentes, pero compatibles mecanismos pueden promover el desarrollo de hipoxia citopática bajo condiciones patológicas. Estos mecanismos incluyen la disminución en la liberación de piruvato dentro del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC), la inhibición de enzimas clave que están implicadas en el ciclo del ATC o en la CTE, y la activación de la enzima Poly-ADP-ribosa polimerasa-1.

El producto final de la glicólisis es el ácido pirúvico que es reducido a ácido láctico, o bien entra al ciclo ATC y finalmente es oxidado a agua y dióxido de carbono. En los mamíferos la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDH) se regula, en parte, por la interconversión entre una forma activa (no fosforilada) y una inactiva (fosforilada). Esta interconversión es catalizada por la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK) y la piruvato deshidrogenasa fosfatasa (PDP), que responden a diferentes señales metabólicas. La PDK se activa por NADH y acetyl-CoA, y se inhibe por piruvato, coenzima A y nicotinamín adenín dinucleótido (NAD), mientras que la PDP se activa por  $Ca^{++}$  y se inhibe por NADH. El piruvato se convierte en acetyl-CoA por el complejo enzimático de la PDH; la PDH, está estrictamente regulada. Se han caracterizado dos tipos de regulación. En primer lugar, dos productos de la reacción acetyl-CoA y NADH inhiben el complejo de manera competitiva (compiten con el  $NAD^+$  y con el CoA); al mismo tiempo, la PDH (E1) existe en dos

formas, una activa, desfosforilada y otra inactiva, fosforilada (solamente en sistemas eucarióticos). La regulación de la fosforilación/desfosforilación es el punto más importante de la regulación del complejo PDH. El acetil-CoA y el NADH, productos de la reacción, inhiben la forma desfosforilada, activa y, al mismo tiempo, estimulan la quinasa, dando lugar a la forma fosforilada, inactiva. Además, el CoA y el NAD<sup>+</sup> inhiben la proteína quinasa. También el piruvato, el sustrato de la enzima, es un potente inhibidor de la proteína quinasa y, por lo tanto, en presencia de grandes cantidades de piruvato la quinasa se inhibirá y el complejo será activo.

Debido a que la inactivación de PDH limita el flujo de sustrato a través de ciclo ATC, el exceso de piruvato se acumula en la célula y finalmente conduce a la producción de lactato. Por lo tanto, la hiperlactatemia en sepsis no evidencia necesariamente el fallo en la liberación de O<sub>2</sub>, pero sí los efectos combinados de la inhibición de la PDH y un transporte acelerado de glucosa dentro de la célula.

La sepsis está asociada con la inducción de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y a un incremento en la producción de señalamientos y moléculas efectoras como el radical libre óxido nítrico (NO•). A concentraciones aproximadamente de 1 µM, el NO• inhibe reversiblemente a la citocromo oxidasa el complejo terminal de la CTE mitocondrial. La inhibición del consumo de O<sub>2</sub> mitocondrial mediada por NO• es el resultado de la competición por los dos gases (NO• y O<sub>2</sub>) por el mismo sitio de enlace en el complejo enzimático, guiando a una respiración celular reducida.

Bajo condiciones adecuadas el NO• reacciona rápidamente con el radical libre anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-•</sup>) para formar peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), el cual es un potente agente oxidante y nitrosante. Las condiciones apropiadas para la producción de ONOO<sup>-</sup> están presentes durante una variedad de condiciones inflamatorias agudas, incluyen daño por isquemia-reperusión y sepsis. Además, pequeñas cantidades de O<sub>2</sub><sup>-•</sup> están siendo producidas por la mitocondria a nivel de tres complejos enzimáticos interactuando con Q<sub>10</sub>. La mitocondria es capaz de generar NO• y O<sub>2</sub><sup>-•</sup>, y por consiguiente una gran cantidad de ONOO<sup>-</sup> es potencial-

mente tóxico. La producción de ONOO<sup>-</sup> ha sido implicada como factor principal que debilita la respiración mitocondrial en algunos tejidos, como en el diafragma de rata.

La poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) es una enzima nuclear que participa en una variedad de funciones celulares, como la reparación y replicación del ADN nuclear y en la muerte celular. La PARP-1 se activa principalmente en respuesta a daños en el ADN generados por radicales libres, agentes ionizantes, así como por estímulos de infección y estrés. La PARP-1 cataliza la transferencia de ADP-ribosa procedentes del sustrato NAD<sup>+</sup> sobre los residuos carboxílicos de glutámico y aspártico de una serie de proteínas nucleares. Simultáneamente la poli-ADP ribosa es degradada por varias enzimas nucleares, especialmente la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa. La acción simultánea de PARP-1 y de la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa constituyen el equivalente funcional de una nicotinamida adenina dinucleotidasa. En estados de inflamación aguda, las especies reactivas incluyendo el ONOO<sup>-</sup> pueden inducir el rompimiento de la cadena simple en el ADN y activar la PARP-1. Como una consecuencia, el contenido de NAD<sup>+</sup>/NADH en la célula puede ser depletado. Debido a que el NADH es el principal agente reductor usado para mantener la fosforilación oxidativa, la activación de PARP-1 puede provocar una debilitada habilidad de la célula para utilizar el O<sub>2</sub> y sostener la síntesis de ATP; en otras palabras, la hipoxia citopática.<sup>28,29</sup>

La hipoxia se inicia cuando sobreviene el desequilibrio entre la provisión y la demanda de O<sub>2</sub> tisular, midiéndose por medio del consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) que realizan los tejidos. El VO<sub>2</sub> es la diferencia entre el O<sub>2</sub> descargado hacia los tejidos y el que vuelve desde ellos. Bajo condiciones fisiológicas, las células extraen aproximadamente 25% del O<sub>2</sub> disponible en el medio que las rodea. De aquí que la sangre venosa que vuelve hacia el corazón desde la periferia se encuentra normalmente saturada por O<sub>2</sub> en una proporción de 70 a 75%. La extracción constante de O<sub>2</sub> permite a los tejidos sintetizar por medios aerobios, una cantidad suficiente de enlaces fosfato de alta energía, es decir, ATP para conservar la homeostasia celular. Cuando el incremento del gasto cardiaco es insuficiente para

restablecer la descarga de  $O_2$ , las células empiezan a extraer un porcentaje más elevado del contenido en la sangre circulante. Si no se corrige el problema, la diferencia entre la provisión y la demanda de  $O_2$  seguirá ampliándose con lo que se creará la llamada deuda de  $O_2$  y por último la hipoxia celular. Conforme empeora la hipoxia celular y se agotan las reservas disponibles de ATP, las células convierten su metabolismo en anaerobio a fin de conservar la homeostasia, fenómeno conocido como "Efecto Pasteur". Sin embargo, el metabolismo anaeróbico produce sólo una octava parte de la energía y es menos eficaz que el metabolismo aeróbico.<sup>30</sup>

Trabajos recientes sugieren que la disfunción mitocondrial juega un papel importante produciendo las anormalidades bioquímicas que son características del síndrome de sepsis. Por ejemplo, estudios de Crouser *et al.*,<sup>31,32</sup> demostraron evidencias en la alteración en el consumo de  $O_2$  tisular durante el desarrollo de sepsis, las cuales se correlacionan con evidencias histológicas del daño mitocondrial. Con estas evidencias se afirma que las alteraciones en el metabolismo mitocondrial, son las principales causas de las anormalidades en la extracción y consumo de  $O_2$ , así como la generación de lactato generando, con ello, la disfunción de órganos en el síndrome de sepsis. Además, encontraron que la sepsis produce alteraciones significantes en ultraestructura mitocondrial. Varios autores<sup>33,34</sup> han reportado alteraciones en la utilización de  $O_2$  a nivel mitocondrial y han descrito diferencias en la sensibilidad de algunos órganos durante la sepsis experimental. En humanos, la disfunción mitocondrial del músculo esquelético ha sido relacionada con la severidad de la sepsis y con la mortalidad. En seres humanos, Brealey *et al.*,<sup>34</sup> mostraron una clara asociación entre disfunción mitocondrial e intensidad del choque séptico. Estos autores estudiaron biopsias de músculo esquelético en un grupo de pacientes sépticos midiendo la respiración mitocondrial y los resultados se compararon contra biopsias de una población de sujetos no sépticos, encontrando disminución de la actividad de la cadena respiratoria, descenso de concentraciones intracelulares ATP, descenso de glutatión intracelular y aumento de concentración de nitritos/nitratos productos finales de la descomposición del óxido nítrico (NO) en los sujetos sép-

ticos. Se ha demostrado que el daño mitocondrial se correlaciona fuertemente con un deterioro en el metabolismo del  $O_2$  y deterioro de la respiración mitocondrial en órganos sistémicos durante la fase aguda de sepsis. El daño agudo a la mitocondria, el primer consumidor de  $O_2$  y la principal fuente de energía de la célula, es una característica común del daño orgánico sistémico durante la sepsis, específicamente la mitocondria sufre un hinchamiento potencialmente irreversible y presenta una débil actividad respiratoria. Además, una fuerte correlación entre daño ultraestructural mitocondrial y cambios en el metabolismo de  $O_2$  han sido demostrados en el tracto gastrointestinal durante la endotoxemia. El hinchamiento mitocondrial es una característica normal de la respiración mitocondrial causado por el movimiento de solutos a través de la membrana interna durante la fosforilación oxidativa; además, acoplado a la respiración es de baja amplitud, reversible y asociado con una adecuada función mitocondrial. Bajo condiciones patológicas, la mitocondria se hincha en respuesta a la apertura de poros que están localizados en la membrana interna mitocondrial, una condición referida como permeabilidad transitoria mitocondrial (PTM). Los cambios inducidos por PTM en la permeabilidad mitocondrial causan la disminución del gradiente electroquímico con la consecuente bajada en los niveles de ATP, permitiendo el movimiento de los solutos en el interior, lo cual favorece el hinchamiento de alta amplitud mitocondrial y el daño irreversible de la membrana. El hinchamiento de alta amplitud, el daño a la membrana y el fallo de la función respiratoria son características del daño mitocondrial durante la sepsis.<sup>35</sup>

#### ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN Y REVERSIÓN TEMPRANA DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

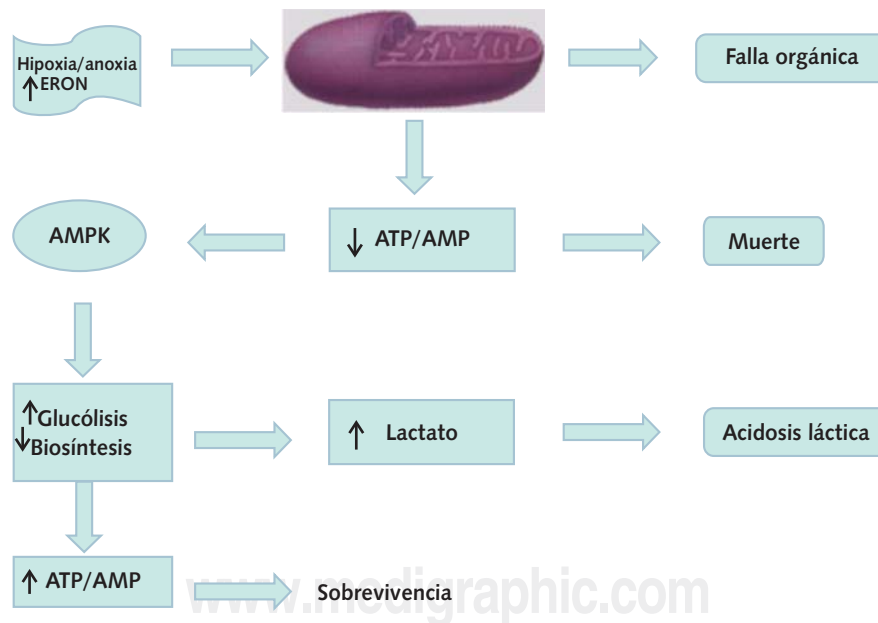
La mitocondria produce más del 90% de nuestra energía celular mediante la fosforilación oxidativa. La producción energética resulta de dos procesos metabólicamente coordinados, el ciclo del ATC conocido como ciclo de Krebs y la cadena de transporte electrónico (CTE). El ATC convierte los carbohidratos y grasas en algunos ATP, pero su principal trabajo es producir las coen-

zimas NADH y  $\text{FADH}_2$  de modo tal que éstas entren en la CTE. El NADH y el  $\text{FADH}_2$  transportan electrones a la CTE, la cual está embebida en la membrana interna mitocondrial y consiste de una serie de cinco complejos enzimáticos, designados por I-V. Los electrones donados por NADH y  $\text{FADH}_2$  fluyen a través de los complejos de la CTE creando una fuerza protón-motriz, capaz de fosforilar el adenosina difosfato por la ATP sintetasa a ATP. El funcionamiento apropiado del ATC y de la CTE requiere de todos los nutrientes involucrados en la producción de enzimas y de todos los cofactores necesarios para activar a las enzimas.<sup>36</sup>

La mitocondria es parte importante de la vida y la muerte celular. Es esencial para mantener la entropía necesaria para sustentar la vida. Es la mitocondria quien provee la energía necesaria para casi todos los procesos celulares que finalmente

permiten llevar a cabo funciones tales como, contracción muscular, mantener los gradientes iónicos para poder llevar a cabo acumulación y secreción de hormonas y neurotransmisores, además, participa de manera importante en la muerte celular por el mecanismo de apoptosis. Por estas razones, resulta evidente que alteraciones en la función mitocondrial pueden conducir a enfermedades, provocando desde alteraciones en su metabolismo hasta la muerte celular.<sup>24</sup>

La reducción en el consumo energético por deficiencia en la disponibilidad de ATP implica una alteración del metabolismo celular, lo cual se manifiesta clínicamente como disfunción orgánica. Resultados preliminares han mostrado una asociación entre la mejoría en la respiración mitocondrial, y la funcionalidad de los órganos en pacientes que han sobrevivido un episodio de choque séptico. Algunas estrategias que ayu-



**Figura 4.** Modificaciones metabólicas asociadas a la disfunción mitocondrial. Ante la condición de falla mitocondrial, muchas células tienen la capacidad de activar su metabolismo anaeróbico (glucólisis) y con ello, compensar su deficiencia energética ( $\downarrow \text{ATP/AMP}$ ) y sobrevivir. Este ajuste metabólico se da por medio de la activación de la proteína cinasa activada por AMP, conocida como AMPK. Modificada de la figura 8, referencia 38.

den en la prevención o reversión de esta disfunción mitocondrial y falla multiorgánica celular, pueden representar una opción terapéutica en el tratamiento de la sepsis. Otra posible estrategia que puede ser aplicada para mejorar la producción de energía mitocondrial es reducir el gasto energético celular. Es concebible que durante la sepsis una "hibernación" inducida puede proteger al organismo de la prolongada falla energética y ser capaz de recuperarse del daño por el proceso inflamatorio.

La biogénesis de mitocondrias dañadas probablemente están controladas a nivel transcripcional, pero las rutas de señalización de este proceso aún necesitan ser dilucidadas. Se ha sugerido que el NO juega un papel principal. La exposición de bajas concentraciones de NO a largo plazo, interrumpe la expresión de factores transcripcionales que regulan la proliferación mitocondrial y significativamente incrementa la masa mitocondrial en diferentes cultivos celulares. La inducción regulada de un estado hipometabólico semejante a la hibernación puede ayudar a la célula contra una capacidad reducida para generar energía. La estimulación de la actividad y biogénesis mitocondrial durante la fase tardía de sepsis puede acelerar el proceso de recuperación.<sup>37</sup> La mayoría de las células poseen la capacidad de realizar modificaciones en su metabolismo con el propósito de compensar la deficiencia energética producida por la disfunción mitocondrial. Estas modificaciones metabólicas, fundamentalmente consisten en la activación del metabolismo anaeróbico (principalmente por glucólisis) y en una disminución de aquellas vías metabólicas que consumen energía (p. ej., las vías biosintéticas). Con este ajuste ahorativo de energía, las células que tienen esta capacidad pueden sobrevivir en la condición de disfunción mitocondrial (Figura 4). Recientemente se ha demostrado que en este proceso participa de manera fundamental la enzima conocida como proteína cinasa activada por AMP (AMPK), la cual funciona como un sensor del estado energético celular. Por la importancia que este hecho tiene, recientemente ha surgido el interés de estudiar a la AMPK en diversas patologías, así como las posibles implicaciones farmacológicas, ya que medicamentos antidiabéticos como la metformina tienen un efecto activador de este sistema enzimático.<sup>38</sup>

## CONCLUSIÓN

Existen muchos blancos celulares para el daño, pero generalmente estos mecanismos convergen y producen una respuesta celular común. La muerte celular seguirá mecanismos similares independientemente de que la causa del daño sea de naturaleza química, física o biológica. Las mitocondrias juegan un papel importante en la supervivencia celular, son los orgánulos donde se lleva a cabo la producción de ATP y la respiración celular. La disfunción mitocondrial observada durante la sepsis puede ser un desencadenante importante en el desarrollo de la falla multiorgánica. La inducción regulada de un estado hipometabólico que se asemeje a la hibernación, puede ayudar a la célula en cara a su capacidad reducida para generar energía. La estimulación de la actividad mitocondrial y la biogénesis durante la fase tardía de la sepsis puede acelerar el proceso de recuperación.

## REFERENCIAS

- Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. *Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis*. J Leukoc Biol 2008;83:536-545.
- Hotchkiss RS, Karl IE. *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med 2003;348:138-150.
- Briceño I. *Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos*. Medcrit 2005;2:164-178.
- Gullo A, Iscra F, Di Capua G, et ál. *Sepsis and organ dysfunction: an ongoing challenge*. Minerva Anesthesiol 2005;71:671-699.
- Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. *Novel strategies for the treatment of sepsis*. Nat Med 2003;9:517-524.
- Rodríguez TFA, Henao LAI, Osorno USC, Jaimes BFA. *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis en el Servicio de Urgencias de Adultos*. Iatreia 2007;20:223-243.
- Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. *Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity*. CMAJ 2005;173:1054-1065.
- Tomicic FV, Guerrero PJ. *Endotelio y sepsis*. Med Intensiva 2005;29:142-150.
- Hurtado BFJ, Nin VN, Rubbo AH. *Estrés oxidativo y nitrosativo en la sepsis*. Med Intensiva 2005;29:159-165.
- Taylor CT, Pouyssegur J. *Oxygen, hypoxia, and stress*. Ann N Y Acad Sci 2007;1113:87-94.
- Posadas CJG, Ugarte TA, Domínguez ChG. *El transporte y la utilización tisular de oxígeno de la atmósfera a la mitocondria*. Neumol Cir Torax 2006;65:60-67.

12. Ward J. *Oxygen delivery and demand*. Surgery (Oxford) 2006;24:354-360.
13. Huang YC. *Monitoring oxygen delivery in the critically ill*. Chest 2005;128(5 Suppl 2):554S-560S.
14. Treacher DF, Leach RM. *Oxygen Transport-1. Basic Principles*. BMJ 1998;317:1302-1306.
15. Leach RM, Treacher DF. *The pulmonary physician in critical care \*2: oxygen delivery and consumption in the critically ill*. Thorax 2002;57:170-177.
16. Nathan AT, Singer M. *The oxygen trail: tissue oxygenation*. Br Med Bull 1999;5:96-108.
17. Michiels C. *Physiological and pathological responses to hypoxia*. Am J Pathol 2004;164:1875-1882.
18. Giaccia AJ, Simon MC, Johnson R. *The biology of hypoxia: the role of oxygen sensing in development, normal function, and disease*. Genes Dev 2004;18:2183-2194.
19. Solaini G, Harris DA. *Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion*. Biochem J 2005;390(Pt 2):377-394.
20. L'Her E, Sebert P. *A global approach to energy metabolism in an experimental model of sepsis*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(8 Pt 1):1444-1447.
21. Navarro A, Boveris A. *The mitochondrial energy transduction system and the aging process*. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C670-C686.
22. Gottlieb RA. *Mitochondria: execution central*. FEBS Lett 2000;482:6-12.
23. Pascual PP. *Estudio de la muerte celular inmediata por reperfusión en cardiomiocitos en cultivo (tesis)*. Barcelona:Universidad Autónoma de Barcelona;2004.
24. Duchon MR. *Roles of mitochondria in health and disease*. Diabetes 2004;53(Suppl 1):S96-S102.
25. Gnaiger E, Lassnig B, Kuznetsov A, Rieger G, Margreiter R. *Mitochondrial oxygen affinity, respiratory flux control and excess capacity of cytochrome C oxidase*. J Exp Biol 1998;201(Pt 8):1129-1139.
26. Jardines AA, Toledo CF. *Alteraciones de la oxigenación en la sepsis severa*. MEDISAN 2001;5:58-61.
27. Pérez CR. *La importancia de la energía en el estado de choque y sepsis*. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int 2002;16:165-169.
28. Fink MP. *Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia*. Crit Care 2002;6:491-499.
29. Fink MP. *Cytopathic hypoxia: is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration?* Crit Care Clin 2002;18:165-175.
30. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. *Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis –hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide*. Crit Care 2003;7:359-373.
31. Callahan LA, Supinski GS. *Sepsis induces diaphragm electron transport chain dysfunction and protein depletion*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:861-868.
32. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. *Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity*. Crit Care Med 2002;30:276-284.
33. Porta F, Takala J, Weikert C, et al. *Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function*. Crit Care 2006;10:R118.
34. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. *Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock*. Lancet 2002;360:219-223.
35. Crouser ED, Julian MW, Huff JE, et al. *Abnormal permeability of inner and outer mitochondrial membranes contributes independently to mitochondrial dysfunction in the liver during acute endotoxemia*. Crit Care Med 2004;32:478-488.
36. Pieczenik SR, Neustadt J. *Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease*. Exp Mol Pathol 2007;83:84-92.
37. Protti A, Singer M. *Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure*. Crit Care 2006;10:228.
38. Guzmán GAM, Velázquez GA, Sierra VMP. *Óxido nítrico, estrés nitrosante y función mitocondrial*. Rev Endocrinol Nutr 2006;14:227-232.

**Correspondencia:**

QFB. Héctor Javier Nava Reyes,  
 Departamento de Farmacología.  
 Instituto Nacional de Enfermedades  
 Respiratorias Ismael Cosío Villegas.  
 Calzada de Tlalpan Núm. 4502,  
 colonia Sección XVI. México,  
 D.F., 14080  
 Conmutador: 54 87 17 00  
 extensión 5256  
 Correo electrónico:  
 hectornavamx@yahoo.com.mx

www.medigraphic.com