

Disfunción mitocondrial como explicación del síndrome de disfunción orgánica múltiple en la sepsis

Jesús Duarte-Mote,¹ Irene Domínguez H,² Cristina Vega H,³ Víctor Lee Eng C,⁴ Socorro Romero F,⁵ Rogelio Espinosa L,⁶ Graciela Sánchez R⁷

RESUMEN

La sepsis sigue siendo la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos. El nuevo abordaje terapéutico basado en metas ha logrado disminuir el índice de mortalidad; sin embargo, continúa siendo alto. Durante la evolución del proceso séptico, las respuestas inflamatoria sistémica y metabólica al traumatismo conforman las dos principales respuestas de tipo compensatorio con las que el organismo hace frente a la sepsis. Las diferentes fases de la respuesta metabólica al traumatismo denotan diferentes etapas de adaptación orgánica, que muchas veces evolucionan primero a una fase de disfunción orgánica múltiple y luego a una franca insuficiencia orgánica múltiple. El gasto energético basal de los pacientes con sepsis disminuye de manera importante en la etapa de disfunción orgánica múltiple. Las alteraciones funcionales son secundarias a disoxia y menor producción energética en la mitocondria. Esta fase de disfunción puede ser adaptativa del organismo para preservar la citoestructura orgánica. En este artículo se revisan las alteraciones mitocondriales durante la fase de disfunción orgánica múltiple, su relación con el abordaje terapéutico y la importancia en la mortalidad.

Palabras clave: sepsis, insuficiencia orgánica múltiple, disfunción mitocondrial.

ABSTRACT

Sepsis is still the leading cause of death in intensive care units. New therapeutic approach based on goals achieved to reduce the mortality rate, however continues to be high. During the evolution of the septic process, the systemic inflammatory response and metabolic response to trauma form the two main responses of compensatory type with which the organism is faced with sepsis. The different phases of the metabolic response to trauma denote different stages of organic adaptation, which often first evolves to a phase of multiple organ dysfunction and then a multiple organic failure. Basal energy expenditure in patients with sepsis is greatly diminished at the stage corresponding to multiple organ dysfunction. At this stage, the functional alterations that are observed are secondary to disoxia and decrease in the production of energy at the mitochondrial level. This phase of dysfunction is thought to be an adaptive phase of the body with the purpose of preserving the organic cell structure. In this article, we reviewed the mitochondrial alterations that are observed during the phase of multiple organ dysfunctions, its relationship with the therapeutic approach and the importance in mortality of these patients.

Key words: sepsis, multiple organ failure, mitochondrial dysfunctions.

- ¹ Jefe de la División de Medicina Interna.
- ² Residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna.
- ³ Residente de segundo año de la especialidad de Anestesiología.
- ⁴ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.
- ⁵ Doctora en Investigación Clínica, Instituto Politécnico Nacional. Coordinación en Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.
- ⁶ Director médico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho, PEMEX. México, DF.
- ⁷ Unidad Pediátrica de Pacientes Quemados.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte-Mote
s/n, Toluca 50010, Estado de México
hgnsjduarte@yahoo.com.mx

Recibido: 20 de febrero 2013
Aceptado: mayo 2013

Este artículo debe citarse como: Duarte-Mote J, Domínguez HI, Vega HC, Lee Eng CV, Romero FS, Espinosa LR, Sánchez RG. Disfunción mitocondrial como explicación del síndrome de disfunción orgánica múltiple en la sepsis. Med Int Mex 2013;29:504-512.

La sepsis es un problema de salud pública que un año sólo en Estados Unidos causa la muerte de entre 200,000 y 250,000 personas.¹ En los últimos años la tasa de mortalidad ha disminuido gracias a la implantación de una serie de pasos críticos en el tratamiento de pacientes con sepsis grave y choque séptico; sin embargo, la mortalidad aún es alta, de alrededor de 40-60%. A raíz de la implementación del tratamiento del choque séptico basado en metas, iniciado desde el ingreso hospitalario del paciente, la mortalidad ha disminuido, sobre todo cuando el mismo esquema se continúa después que el paciente se encuentra en una unidad de cuidados intensivos.^{2,3}

Los pacientes en estados críticos experimentan ajustes metabólicos importantes, necesarios para hacer frente al gran estrés que sufren. Los pacientes con sepsis son uno de los grupos con mayor estrés que ingresan a la unidad de cuidados intensivos, circunstancia que los predispone a un estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo importantes. La finalidad de este tipo de respuesta es un intento por localizar y aislar la lesión y mantener un aporte de sustratos adecuado a los órganos con más gasto energético, además de las células encargadas de hacer frente al proceso lesivo, también favorecer los procesos de reparación tisular.^{4,5}

En la segunda etapa de la respuesta metabólica al traumatismo, luego que el paciente supera la fase de choque y entra en etapa de recuperación, tiene lugar el ajuste metabólico que modifica la utilización de energía y proteínas, con la finalidad de conservar la función orgánica y favorecer la reparación del tejido dañado. En esta fase sobrevienen los estados hipermetabólicos e hipercatabólicos característicos de los pacientes críticos. Se incrementa de manera importante el consumo de oxígeno y la producción de CO₂ y la pérdida de nitrógeno en la orina. Esto último por la utilización de proteínas constitucionales para la obtención de energía.⁶

Cuando el paciente no supera esta fase, sobre todo por agresiones persistentes, se pasa a la etapa de reactivación, en donde los procesos hipercatabólicos e hipermetabólicos se mantienen, el consumo proteico se intensifica y se inicia un proceso de disfunción orgánica, donde se intenta mantener la estructura orgánica a expensas de la función. Luego del inicio de este proceso se llega a la última fase de la respuesta metabólica al traumatismo (disfunción orgánica múltiple) que, de no

resolverse, culmina en síndrome de insuficiencia orgánica múltiple y la muerte del enfermo.⁷

La disoxia (alteraciones en el consumo de oxígeno, pese a que el aporte es adecuado) es un estado característico de pacientes con sepsis. Cuando existen problemas en el metabolismo del oxígeno, el índice de producción de energía se afecta. Sin embargo, gracias a los últimos descubrimientos al analizar las fases de producción de energía por medio de transporte de electrones a nivel mitocondrial, los problemas de disoxia y disfunción orgánica son un estado de adaptación y no un resultado *per se* primario en el consumo de oxígeno producido por la sepsis. Esta nueva interpretación de las alteraciones funcionales mitocondriales (hibernación mitocondrial) abre las puertas para tratar de identificar este estado y adecuar los esfuerzos terapéuticos para evitar la evolución de un estado de hibernación mitocondrial, donde la función de los órganos se sacrifica tratando de conservar íntegra su estructura; si los problemas de perfusión, generación de radicales libres y de citocinas no se corrigen, este estado culminará en un franco estado de insuficiencia orgánica y muerte del paciente.⁸⁻¹⁰

Respuesta inflamatoria sistémica

La respuesta inflamatoria sistémica constituye un mecanismo de defensa que procura hacer frente a estímulos lesivos graves. Los criterios a los que se recurre son altamente sensibles pero poco específicos, lo que genera grandes limitantes en su uso sin que se tenga en mente el contexto clínico del paciente. La generación de citocinas, las alteraciones en el sistema de óxido-reducción y la disfunción endotelial son la base en la génesis del síndrome. Durante la evolución de la sepsis, la respuesta inflamatoria sistémica se vuelve un punto decisivo para el abordaje diagnóstico del proceso, además de un punto clave en la terapéutica indicada y guarda también una relación importante con el pronóstico del paciente.^{11,13}

La intensidad en la presentación, pero sobre todo la duración del síndrome, se han asociado con el pronóstico, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que no es posible limitar mediante la reanimación del paciente con choque séptico es un marcador de riesgo de disfunción orgánica múltiple que culmina en insuficiencia orgánica múltiple y la muerte del paciente.^{14,15}

La producción de IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa es fundamental para el inicio del síndrome

de respuesta inflamatoria sistémica. El grado de producción está relacionado con la severidad del proceso y su duración; la mortalidad se incrementa, incluso, 46% en los pacientes con criterios diagnósticos de respuesta inflamatoria sistémica y estado de choque.^{16,17} En general, pueden distinguirse tres fases diferentes durante el inicio de la respuesta inflamatoria sistémica:

Fase de liberación local de citocinas para la inducción local de la respuesta inflamatoria, reparación tisular y reclutamiento de células del sistema retículo endotelial.

En la fase de liberación sistémica de citocinas, con una respuesta inflamatoria sistémica y potente, se estimulan macrófagos, monocitos, polimorfonucleares y plaquetas. El proceso proinflamatorio se cambia por un estado antiinflamatorio que modula la respuesta inflamatoria que favorece la cicatrización tisular. Sin embargo, si el proceso lesivo no es resuelto en esta fase, entonces se inicia la tercera etapa, en la que se mantiene la producción de citocinas proinflamatorias, además de sintetizarse los factores angiopoyéticos, especialmente el de tipo 2 (ang 2) con efectos proinflamatorios, que favorece la expresión de moléculas de adhesión, la permeabilidad capilar, se perpetúa la activación del sistema retículo endotelial, se intensifican las alteraciones microcirculatorias y se inician los problemas funcionales y estructurales orgánicos.

De lo anterior se concluye que la respuesta inflamatoria sistémica puede tomar tres diferentes rutas, según la evolución del paciente.

- 1) Respuesta antiinflamatoria manifiesta con inmunoparálisis como máxima manifestación.
- 2) Respuesta proinflamatoria que clínicamente se expresa como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción orgánica múltiple.
- 3) Respuesta equilibrada con un estado inflamatorio modulado, en estas condiciones las posibilidades que el paciente sobreviva son las máximas.^{12,18-20}

Función mitocondrial y afección en la sepsis

En los últimos años, la investigación de la fisiopatología de la sepsis se ha centrado en los procesos celulares y subcelulares afectados. En la actualidad, existe evidencia importante relacionada con la aparición de un estado de producción de energía limitado durante la evolución de la sepsis, sobre todo se encuentra una producción limitada de

ATP que evidencia las alteraciones en el funcionamiento mitocondrial.²¹

La producción de energía celular se inicia en el citoplasma mediante diferentes reacciones bioquímicas que conforman a la glucólisis aeróbica o anaeróbica. La cantidad de energía producida es muy diferente si existe oxígeno durante el proceso. Cuando es así la producción de energía es mayor, las moléculas de piruvato se convierten en acetato y mediante la participación de la acetil coenzima A y el oxalacetato se forma citrato. Cuando el citrato entra en el ciclo de Krebs (reacciones enzimáticas ocurridas dentro de la matriz mitocondrial) se forma una serie de compuestos reducidos y almacenados como dihidro-dinucleótido-adenin nicotinamida e hidrodinucleótido-adenin flavina o coenzima Q. Estos compuestos sirven para mantener el transporte de electrones que, finalmente, culminará con la síntesis de ATP por enlaces de alta energía.

Las reacciones llevadas a cabo en los complejos proteicos I, III y IV mantienen el movimiento de electrones hasta culminar en la formación de ATP y agua.

Mediante la liberación de citocromo al citoplasma la mitocondria favorece la apoptosis; no obstante, este fenómeno no parece participar en la evolución de la sepsis, a diferencia de la apoptosis ocasionada por las alteraciones en la membrana mitocondrial, provocada por la expresión de proteínas que favorecen el incremento en la permeabilidad de la membrana mitocondrial. Este edema mitocondrial interfiere en el funcionamiento de la cadena respiratoria porque disminuye la generación de ATP y, finalmente, promueve la apoptosis.⁸ Figura 1

El proceso de biogénesis, por el que se generan nuevas mitocondrias, mantiene la función celular; sin embargo, se ha observado que durante la sepsis este proceso está limitado.²¹ Más que los fenómenos apoptóticos, que son evidentes durante el inicio de la insuficiencia orgánica múltiple, donde existen cambios estructurales orgánicos importantes e irreversibles, las alteraciones funcionales observadas durante la evolución de la sepsis parecen deberse a la disfunción mitocondrial, sin llegar a la generación de procesos apoptóticos.²²

La disfunción endotelial se basa en las alteraciones en la utilización de oxígeno ocasionadas, a su vez, en las alteraciones importantes de la perfusión en la microcirculación. Estas alteraciones son ocasionadas por las alteraciones regionales de la producción de óxido nítrico y las alteraciones en el estado de óxido-reducción ocurridas al mismo nivel microcirculatorio.

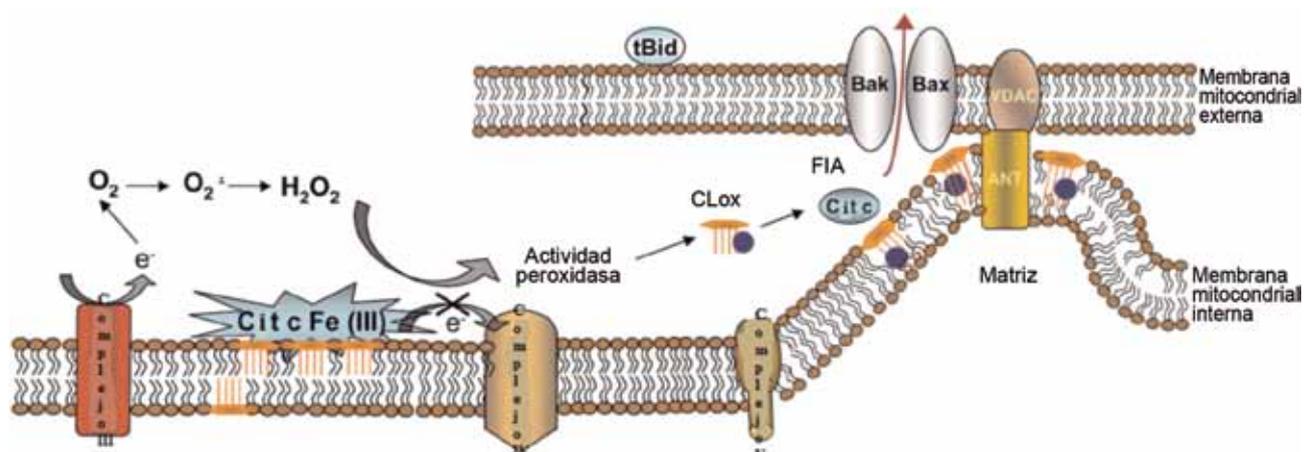


Figura 1. Mecanismos de producción de energía mitocondrial y promoción de apoptosis. Adaptada de la referencia 45.

Las alteraciones en la microcirculación se han puesto en duda. En un estudio de Fink (2001)⁶ se menciona que las alteraciones en la utilización de oxígeno, como base para la disfunción mitocondrial (hipoxia citopática), que incluye alteraciones en la entrega de piruvato, inhibición de las enzimas involucradas en el ciclo de Krebs y alteraciones en el transporte de electrones y activación de la poli (ADP) ribosilpolimerasa y falla en el mantenimiento del gradiente de protones trans-mitocondriales en el acoplamiento de la síntesis de ATP. Las alteraciones mitocondriales se han ubicado a nivel de los complejos I/III y IV; estos mismos complejos también favorecen la producción de radicales libres que incrementa las alteraciones en la génesis de energía y favorecen la apoptosis.^{6,23}

Estos datos demuestran la clara participación de la disfunción mitocondrial en la fisiopatología de la sepsis. La disfunción mitocondrial y las alteraciones en la biogénesis tienen un efecto deletéreo en la evolución de la sepsis; sin embargo, las alteraciones funcionales mitocondriales observadas en las fases iniciales de la sepsis pueden tener una finalidad diferente, en vez de constituir un riesgo de mortalidad de los pacientes sépticos, pudiera ser un evento adaptativo con una finalidad protectora.

En los modelos de isquemia-reperusión en el tejido miocárdico, las células entran en un periodo de metabolismo reducido referido como estado de hibernación, cuyo fundamento es claramente adaptativo. Este estado limita las lesiones ocasionadas por la reperusión.

Durante la sepsis es posible que un efecto similar (hibernación mitocondrial) se efectúe con fines adaptativos

protectores, provocando una disminución importante del metabolismo, lo que a su vez disminuye la función orgánica a expensas de conservar la estructura. La producción de óxido nítrico, monóxido de carbono y algunos otros radicales libres que se unen a la molécula Hem del complejo IV de la cadena respiratoria, inhibe de forma reversible la generación de ATP.^{24,25}

El óxido nítrico, junto con las citocinas, tienen una función directa en la afección en la cadena respiratoria, con las alteraciones consecuentes en el metabolismo del oxígeno; de hecho, desacopla la respiración, es decir, desequilibra la relación entre las concentraciones de ADP y ATP.

Este desacoplamiento observado por la afección de fases específicas de reacciones en la cadena respiratoria, demostrada en las células musculares en pacientes sépticos, ha dado pauta para sospechar que este desacoplamiento, con la disminución en la producción de energía y la limitación de la función de los distintos órganos, sobre todo los que tienen una tasa de funcionamiento alto como: el intestino, hígado y riñón, represente la base de la hibernación mitocondrial y que, a su vez, representan un estado adaptativo.^{26,27}

Las alteraciones en el aporte, distribución y consumo de oxígeno constituyen la base fisiopatológica de los diferentes estados de choque. La disoxia constituye, por sí misma, un estado particular en las alteraciones del consumo de oxígeno, propias de la sepsis.^{11,28}

La hipoxia tisular global que se manifiesta durante la sepsis, está presente incluso cuando la disponibilidad de oxígeno y consumo de oxígeno son normales; sin embargo,

la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta (SvO_2) representa un parámetro fisiológico de fácil monitoreo, que se encuentra elevado (normal 70-75%) y constituye un marcador indirecto de hipoxia tisular al demostrar un estado disóxico del paciente. En este aspecto, la elevación de la SvO_2 tiene relación con la disfunción orgánica y el aturdimiento mitocondrial.^{29,30,31}

Disfunción mitocondrial

La mitocondria es el principal organelo intracelular productor de energía, en donde realmente tiene lugar el metabolismo del oxígeno para la producción de energía, por medio de la cadena respiratoria al realizar el transporte de electrones entre el oxígeno y los diferentes tipos de citocromos. Durante los estados de hipoperfusión, donde el aporte de oxígeno se ve afectado, los órganos que se afectan en primera instancia son los que tienen una tasa metabólica más alta.²²

La cadena transportadora de electrones mitocondrial está formada por cinco complejos multiméricos (del I al V). El transporte entre los complejos I a IV está acoplado a la extrusión de protones de los complejos I, III, IV en el espacio intermembrana, lo que crea un gradiente electroquímico a través de la membrana mitocondrial interna. Este movimiento genera una matriz alcalina y un espacio intermembranal ácido. Finalmente, los protones fluyen a

través del complejo V (ATP sintetasa) que utiliza la energía generada para sintetizar ATP a partir de ADP.^{32,33} Figura 2

Puesto que el oxígeno molecular es el principal aceptor terminal de electrones en la cadena de transporte mitocondrial para generar energía, se evalúa la función mitocondrial a través del consumo de oxígeno.

El metabolismo del oxígeno en la cadena respiratoria depende de la cantidad de ADP; su fosforilación a ATP (se conoce como respiración acoplada) representa la fase III en la serie de reacciones en la cadena respiratoria. Cuando las concentraciones de ADP disminuyen, la tasa de metabolismo del oxígeno regresa a un estado basal (etapa IV).²¹

En condiciones de enfermedad disminuye la fase III y aumenta la fase IV; varios componentes pueden inhibir la respiración celular y bloquear diferentes componentes de la cadena transportadora de electrones. Un pequeño grupo de compuestos, llamados no acoplados, ocasiona un consumo de oxígeno sin restricciones en ausencia de ADP, nada de la energía producida en este proceso es captada, sino que se disipa como calor.^{24,34}

Un componente importante de la cadena de electrones es la citocromo C, que se encuentra en el espacio intermembrana y transporta electrones del complejo III al IV, el citocromo C juega un papel crítico en la activación de las caspasas durante la apoptosis. La liberación de cito-

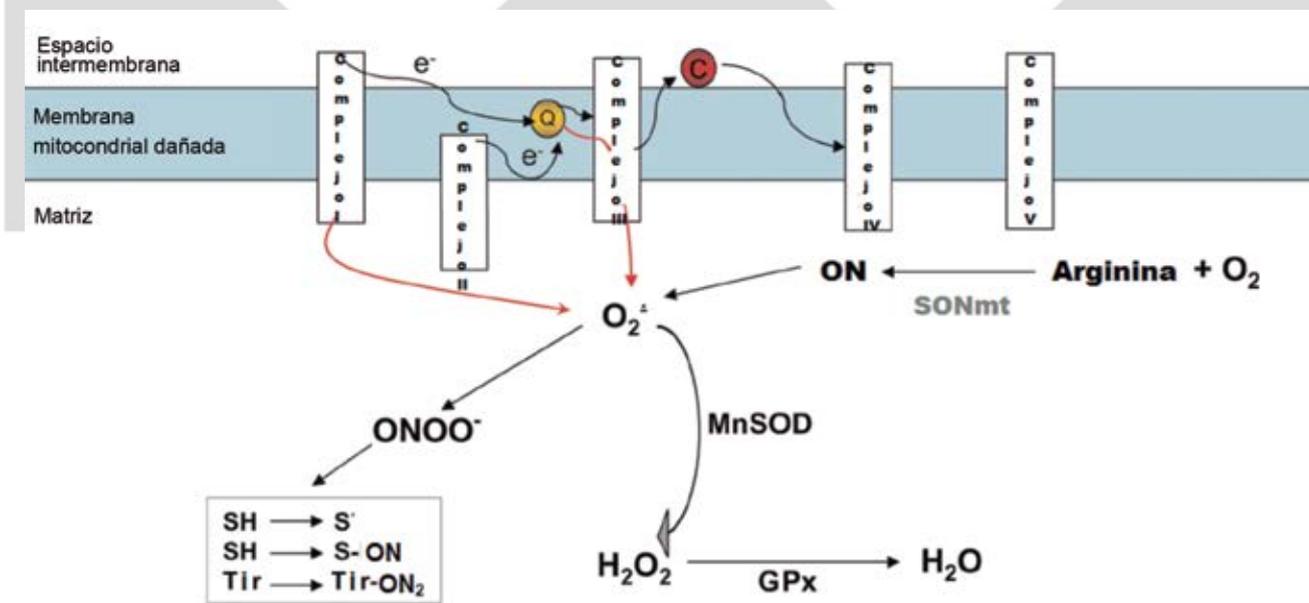


Figura 2. Cadena respiratoria. Modificado de la referencia 45.

romo C de la mitocondria es una de las etapas iniciales del programa apoptótico marcado como punto sin retorno en la desintegración celular.^{24,35,36}

Disfunción mitocondrial en enfermedades graves

Las enfermedades críticas modifican el gasto energético basal en relación con la gravedad del proceso, así como según el periodo de la respuesta metabólica al traumatismo en el que se encuentran, además del tipo de tratamiento implementado, específicamente en relación con el uso de aminos vasoactivas.

En el caso de la sepsis, cuando no existe insuficiencia orgánica, el gasto energético basal se incrementa incluso en 60%, mientras que cuando hay choque séptico, el gasto energético basal disminuye a niveles comparables con los basales normales.³⁷ En 2001 Zauner³⁸ demostró una relación inversa entre el gasto energético basal y la severidad del cuadro séptico. La nutrición enteral o parenteral incrementa el gasto energético basal en una magnitud similar a lo que se observa con las aminos. Los bloqueadores musculares, betabloqueadores y sedantes, además de la ventilación mecánica, disminuyen el gasto energético basal.³⁹

Los cambios observados en el gasto energético basal durante la evolución de una enfermedad grave pueden dividirse en tres fases, lo que recuerda la evolución de la respuesta metabólica al traumatismo y que, de hecho, van muy de la mano.

La primera fase (fase aguda) es básicamente catabólica, con incremento importante del consumo de oxígeno. La segunda fase (de estabilización) es contraria a la fase aguda y se caracteriza por la respuesta antiinflamatoria (fase de inmunoparálisis), en contraparte a la respuesta proinflamatoria de la fase aguda. Además, diversos órganos disminuyen su funcionamiento, sin que exista evidencia de lesión estructural. Esta fase simula un estado de hibernación celular que, sin embargo, puede evolucionar (de no resolverse el problema inicial) a un estado donde los procesos apoptóticos se incrementan y se inicia el estado de insuficiencia no sólo funcional sino estructural que culmina en la muerte del paciente. En esta fase el gasto energético basal disminuye mucho.^{40,41}

En la tercera fase (de recuperación) se recupera la disfunción orgánica, se incrementa el gasto energético para hacer frente al incremento importante de las demandas orgánicas por la recuperación celular. Durante esta fase

el paciente séptico incrementa incluso en 160% el gasto energético basal.³⁷

Durante la evolución de la sepsis y, sobre todo en la fase de estabilización, se verifica la aparición de la disfunción orgánica, la producción de energía se mantiene baja a pesar de que exista un aporte adecuado de oxígeno y un estado perfusorio normal, sobre todo cuando existe la evidencia de disfunción orgánica.

Mongardon, en 2010,⁴² propuso el término de hibernación mitocondrial como explicación a este comportamiento metabólico del paciente con sepsis. La primera fase de respuesta metabólica la explica como una fase donde el organismo se prepara para hacer frente al estímulo lesivo, se prepara para la lucha, de no lograr que el proceso se resuelva satisfactoriamente, entonces pasa a una segunda fase donde los requerimientos energéticos disminuyen.

Existen problemas con el consumo de oxígeno y sobreviene un estado de disfunción orgánica. Esta fase, que realmente es a la que el autor se refiere como hibernación mitocondrial, es donde se sacrifica el gasto energético relacionado con la función de diversos órganos para mantener la estructura intacta de estos órganos. Esto se ha demostrado mediante la falta de confirmación de lesiones estructurales en pacientes con insuficiencia renal que han cursado esta fase, con recuperación total de su función, luego de resolverse el problema de base.

Esta hibernación mitocondrial se caracteriza por disminución importante en el aporte de energía, esto a través de la combinación de una inhibición directa en la producción de energía en la mitocondria, consecuencia de los radicales libres, citocinas y óxido nítrico, además de la disminución de la biogénesis; sin embargo, esta fase, potencialmente adaptativa, no garantiza la supervivencia del paciente, sobre todo cuando el proceso lesivo no se ha resuelto. Si la lesión mitocondrial y la disminución de energía persisten, la capacidad de recuperación de la función mitocondrial se ve seriamente afectada, lo que culmina en la evolución a un estado de franca insuficiencia orgánica y en la muerte del paciente.

La posibilidad de supervivencia depende de la duración de esta fase de hibernación, la resolución del problema que dio origen a la sepsis y la capacidad de recuperación energética. Brealey,⁴³ en 2002, encontró una relación estrecha entre las concentraciones de ATP muscular y la supervivencia en pacientes con choque séptico. Antes, en 1994, Hayes⁴⁴ demostró mayor porcentaje de supervivencia

en pacientes con capacidad de incrementar el consumo de oxígeno mediante inotrópicos, que ahora suponemos se debe a la mayor capacidad de recuperación de la función mitocondrial. La producción de dióxido de carbono se asocia con mejor tasa de supervivencia en pacientes capaces de incrementar su producción, como consecuencia de una mejoría en la función de la cadena respiratoria mitocondrial.

La disfunción mitocondrial se ha documentado en pacientes críticamente enfermos en las unidades de cuidados intensivos. Se ha demostrado la disminución de la actividad mitocondrial y de la producción de ATP. En pacientes con choque séptico, en las primeras 24 horas de ingreso a una unidad de cuidados intensivos, se asoció el grado de disfunción mitocondrial muscular con la severidad de la enfermedad. La actividad de la fase I es inversamente proporcional a los requerimientos de norepinefrina y las concentraciones de nitrito-nitrato. La patogénesis de la disfunción mitocondrial en sepsis es compleja y multifactorial.

El óxido nítrico tiene efecto inhibitorio en la cadena de transporte de electrones, aunque se ha demostrado que a bajas concentraciones el óxido nítrico estimula la proliferación mitocondrial, lo que sugiere que los efectos del óxido nítrico en la función mitocondrial en la sepsis dependen de su concentración y del momento de su liberación.

Una idea alternativa propuesta por algunos investigadores es que la disfunción mitocondrial en la sepsis puede deberse a una estrategia de adaptación celular para reducir el gasto energético celular, similar a la hibernación.⁴⁵

CONCLUSIONES

La sepsis sigue siendo una de las primeras causas de ingreso a las unidades de cuidados críticos. La mortalidad sigue siendo inaceptablemente alta y la aparición del síndrome de insuficiencia multiorgánica es el sello característico de los pacientes que mueren a causa de la sepsis. Desde los primeros reportes en el decenio de 1970 por Shoemaker, en relación con los problemas en la utilización de oxígeno y la deuda de oxígeno, se intentó incrementar el aporte de oxígeno mediante la persecución de metas supra fisiológicas de tratamiento, lamentablemente el comportamiento de los pacientes no fue constante e, incluso, en pacientes con sepsis demostró ser deletéreo. En la actualidad sabemos

que el problema en el metabolismo del oxígeno no sólo está en el aporte, sino de forma aún más importante está en su utilización. La generación de citocinas y radicales libres, además del aumento en el estímulo no uniforme de la óxido nítrico sintetasa inducible (NOSi) con la síntesis no homogénea de óxido nítrico a través de la economía favorecen la aparición de cortos circuitos y los problemas de perfusión; sin embargo, las alteraciones observadas en la utilización del oxígeno a través de la cadena respiratoria de la mitocondria con la consecuente disminución en la producción de energía ha dado pauta a una reestructuración en el abordaje terapéutico, no sólo médico sino nutricio de este tipo de pacientes. Ahora concebimos que esta fase de disminución funcional de la mitocondria es un estado adaptativo protector, del que es importante rescatar al enfermo séptico si el proceso lesivo no es corregido, si este periodo de disfunción mitocondrial y orgánica no se limita, la culminación será la aparición del síndrome de insuficiencia multiorgánica y la muerte del paciente. Este síndrome es producto de una lucha perdida contra la sepsis y es la traducción del agotamiento completo del organismo al hacer frente a una lesión persistente y grave.

REFERENCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
3. Dellinger RP, Levy MM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.
4. Ait-Oufella H. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis - *Intensive Care Med* 2010; 36(8):1286-98.
5. Namas R, Zamora R. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J Crit Care* 2012;27:314.e1-314.e11
6. Fink MP. Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001;17:219-237.
7. Lavery GG, Glover P. The metabolic and nutritional response to critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2000;6:233-238.
8. Balestra GM. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:184-90.

9. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetics failure in sepsis. *JAMA* 1992;267:1503-1510.
10. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, et al. Mitochondrial dysfunction in a long term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Phys* 2004;286:R491-497.
11. Lopez LC, Escames G, Ortiz F, et al. Melatonin restores the mitochondrial production of ATP in septic mice. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27: 623-630.
12. Shapiro NI, Howell MD, Bates DW et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 583-90.
13. Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. *Adv Sepsis* 2001; 1: 42-48.
14. Lemieux C, Maliba R, Favier J et al. Angiopoietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses. *Blood* 2005; 105: 1523-1530.
15. Rangel-Frausto M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
16. Hennein HA, Ebba H, Rodríguez JL et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626-35.
17. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: S92-S96.
18. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283: 749-755.
19. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
20. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-1642.
21. Ruggieri AJ. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin* 2010;26:567-575.
22. Elbers PW, Ince C. Bench-to bedside review: mechanisms of critical illness classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care Clin* 2006;10: 221-227.
23. Fink MP. Bench-to bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care Clin* 2002; 6: 491-99.
24. Brealey D, Brand M, Hargreaves L, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-223.
25. Clementi E, Brown GC, Feelisch M, et al. Persistent inhibition of cell respiration by nitric oxide: crucial role of S-nitrosylation of mitochondrial complex I and protective action of glutathione. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 7631-7636.
26. Verma R, Huang Z, Deutschman CS, et al. Caffeine restores myocardial cytochrome oxidase activity and improves cardiac function during sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 1397-1402.
27. Zivadinovic D, Marjanovic M, Andjus RK. Some components of hibernation rhythms. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1048: 60-68.
28. Barcroft H, Allen WJ, Anderson DP, et al. Circulatory changes during fainting and coma caused by oxygen lack. *J Physiol* 1946; 104: 426-434.
29. Casserly B, Read R, Levy M. Hemodynamic monitoring in sepsis. *Crit Care Clin* 2009;25: 803-823.
30. Bauer P, Reinhart K, Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill. *Med Intensiva* 2008; 32:134-142.
31. Polonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, et al. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:1052-1059.
32. Kantrow SP, Tatro LG, Piantidosi CA. Oxidative stress and adenine nucleotide control of mitochondrial permeability transition. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:251-260.
33. Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock* 2007; 28: 24-28.
34. Hoffman DL, Brookes PS. Oxygen sensitivity of mitochondrial reactive oxygen species generation depends on metabolic conditions. *J Biol Chem* 2009;284:236-245.
35. Levy RJ, Vijayasathy C, Raj NR, et al. Competitive and noncompetitive inhibition of myocardial cytochrome C oxidase in sepsis. *Shock* 2004; 21:110-114.
36. Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigard K, et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis induced multiple organ failure. *Am J Phys* 2006; 291: E1044-45.
37. Kreyman G, Grosser S, Buggisch P, et al. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1012-1019.
38. Zauner C, Schuster BI, Schneeweiss B. Similar metabolic responses to standardized total parenteral nutrition of septic and nonseptic critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 265-270.
39. Hoher JA, Zimmermann Teixeira PJ, Hertz F, et al. A comparison between ventilation modes: how does activity level affect energy expenditure estimates? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 176-183.
40. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 1-13.
41. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 2004; 23: 273-280.

42. Mongardon N. The evolutionary role of nutrition and metabolic support in critical illness. *Crit Care Clin* 2010;26: 443-450.
43. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-223.
44. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-1722.
45. Baylr H, Kagan V. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis-there is nothing more practical than a good theory. *Critical Care* 2008; 12:206-217.

