

Research

# Facilitación del Consumo de Oxígeno por la Acción de la Acidosis Láctica durante el Ejercicio

Karlman Wasserman<sup>1</sup>, James E Hansen<sup>1</sup> y Darryl Y Sue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiratory and Critical Care Physiology and Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, 1000 W. Carson St., Torrance, CA 90509, USA.

## RESUMEN

El desarrollo de acidosis láctica es esencial durante performances de alta intensidad. El hidrogenión ( $H^+$ ) que se produce localmente con el lactato durante una inadecuada difusión de  $O_2$  a los tejidos, eleva la  $PO_2$  capilar y facilita la difusión de  $O_2$  a la mitocondria. Esto provee un mecanismo de control de retroalimentación (feedback) cuando existe un desbalance entre los requerimientos de  $O_2$  y su aporte. Hill y colegas (4) postularon que la formación de ácido láctico durante el ejercicio era inducida por una escasez de aporte de  $O_2$  y resultaba en la generación de energía anaeróbica en los músculos que estaban trabajando. Ellos relacionaron este efecto con la deuda de oxígeno durante el ejercicio. En aparente conflicto con este concepto clásico del fundamento de anaerobiosis que explica el aumento de la formación de lactato, se ha reportado que el lactato es producido por el músculo durante el ejercicio, a pesar de un normal estado red-ox en la mitocondria (5), e inclusive por encima de una  $PO_2$  en la célula muscular considerada crítica para el mantenimiento de la respiración mitocondrial (2). Compatibles con el concepto clásico, también son las observaciones que muestran que el nivel de acumulación de lactato crece en condiciones en que está reducido el aporte de  $O_2$  al músculo (14). Mientras el ácido láctico es, usualmente, considerado como un subproducto de la glicólisis anaeróbica durante el ejercicio intenso, el rol de su hidrogenión en la elevación y mantenimiento de la presión de oxígeno ( $PO_2$ ) capilar facilitando el consumo de  $O_2$  de las mitocondrias ha sido mal apreciado, siendo este un componente esencial para llevar a cabo ejercicios de alta intensidad. Este trabajo describe un rol especial del ácido láctico durante el ejercicio, más allá del postulado por Hill y cols., y también más allá de ser un subproducto de la glucólisis. Este rol especial postula que la producción de ácido láctico afecta la utilización de  $O_2$  por varios mecanismos posibles: 1) El efecto Bohr, 2) vasodilatación, 3) conversión alejada de lactato a piruvato, y 4) producción anaeróbica de fosfágenos. Sin embargo, hay evidencias de estudios simultáneos sobre consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) y dinámica de lactato durante ejercicios intensos (8) y el bajo consumo máximo de  $O_2$  ( $VO_2$  máx.) en pacientes con síndrome de Mc Ardle que sugieren que una modificación en la curva de saturación de la oxihemoglobina (Efecto Bohr) es necesaria para producir trabajo por sobre el umbral de acidosis láctica o el que ha sido conceptualmente denominado como el «umbral anaeróbico» (14). La producción local de ácido láctico actuaría consumiendo el bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) sanguíneo, mientras se produce un exceso de  $CO_2$ , en comparación con el  $CO_2$  formado por el metabolismo aeróbico (Figura 1). Esto puede causar un descenso profundo del pH local, aumentando el gradiente de difusión capilar de  $PO_2$  por efecto Bohr. Un mecanismo adicional por el cual el ácido láctico podría facilitar la utilización de  $O_2$  es por su efecto vasodilatador en el lecho vascular local de los músculos que producen ácido láctico. En tercer lugar, el lactato producido en células musculares relativamente pobres en  $O_2$ , podría ser transportado a células relativamente ricas en  $O_2$  para ser convertido en piruvato. El piruvato retornaría a los músculos en ejercicio, neutralizando la caída del estado red-ox en el citoplasma y proveería sustrato a la mitocondria sin cumplir con los pasos oxidativos en el citoplasma. Finalmente, el proceso y acumulación de ácido láctico resultaría en una alta cuota de energía de fosfágeno generada anaeróbicamente. A pesar de que este último mecanismo ha sido remarcado en el pasado, su beneficio es relativamente pequeño comparado con el rol de su hidrogenión promoviendo la difusión de  $O_2$  dentro de las células y su acción vasodilatadora sobre la microcirculación vascular local.

**Palabras Clave:** ácido láctico, estado red-ox, síndrome de mcardle

## RELACIONES ENTRE EL ESTADO RED-OX EN EL CITOPLASMA Y EN LA MITOCONDRIA CON LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL

---

El concepto desarrollado aquí es, que la misma cadena de transporte de electrones y la citocromooxidasa son responsables de la regulación del estado red-ox tanto del citoplasma como de la mitocondria. Mientras tanto, el estado red-ox de ambos compartimentos están determinados por la tasa relativa de reoxidación de la coenzimas oxidativas, tales como la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), solamente la NAD reducida (NADH) de la mitocondria tiene acceso directo a la cadena de transportes de electrones.

En contraste con esto, la reoxidación del NADH del citoplasma involucra la transferencia de su protón por el camino de un transportador de protones («H<sup>+</sup> shuttle») a través de la membrana mitocondrial para reducir el NAD de la mitocondria, reoxidación que puede, luego, tomar lugar a través de la cadena común de transporte de electrones. Por lo tanto, los pasos de la reacción de reoxidación del NADH del citoplasma son mayores en número comparados con los del NADH mitocondrial.

Además, hay un efecto de capacitancia para el transporte de los protones producidos en el citoplasma porque estos iones deben ser transferidos de un relativamente grande compartimiento NAD/diluido en el citoplasma a un más pequeño compartimiento NAD/concentrado en la mitocondria. De esta forma, una constante de mayor tiempo (1/resistencia x capacitancia) para la reoxidación del NADH en el citoplasma, en relación a la mitocondria, podría causar un estado red-ox más bajo en el citoplasma en comparación con el compartimiento mitocondrial durante condiciones de «no estado estable» (non steady-state conditions).

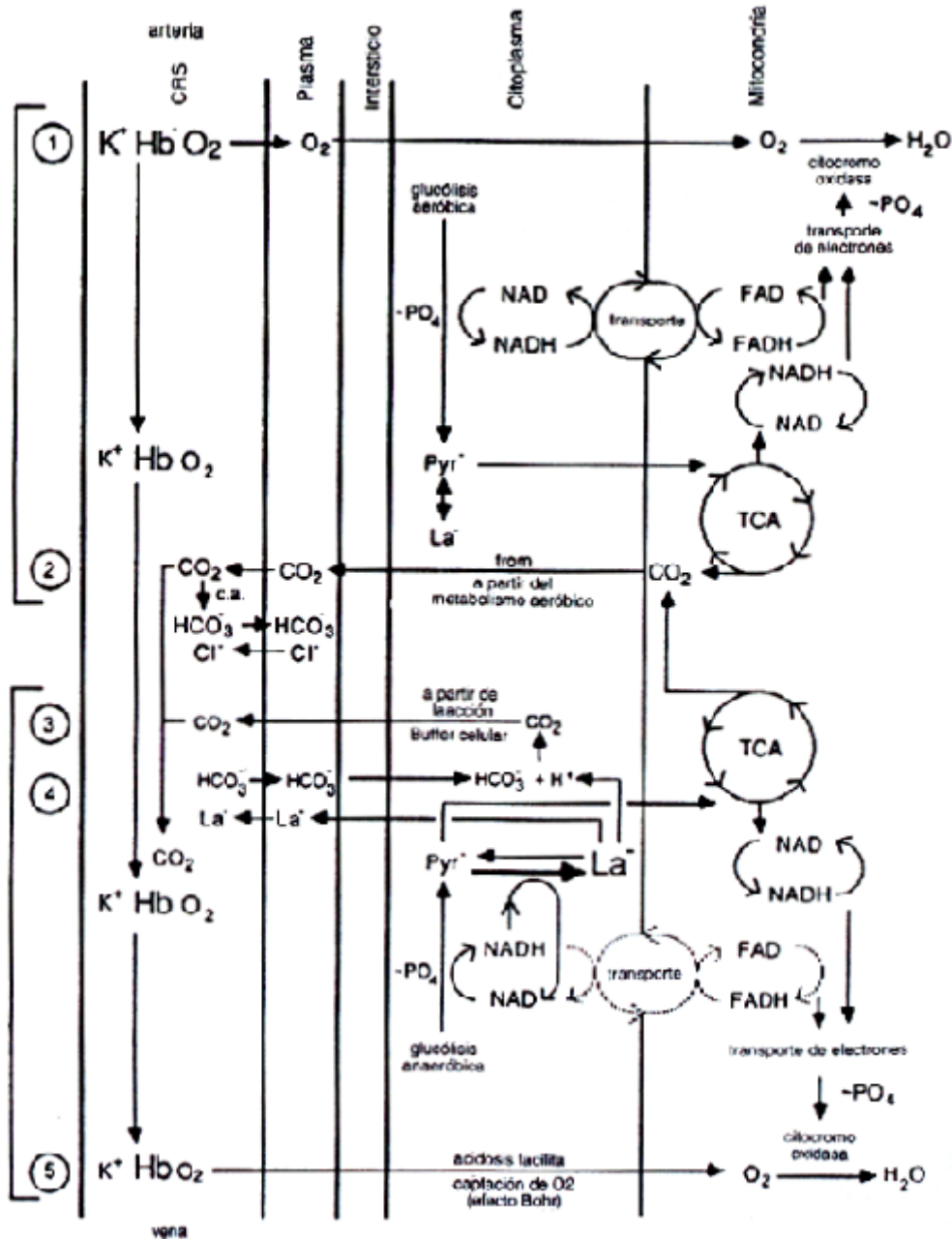
La consecuencia de un estado red-ox disminuido del citoplasma deviene en una acumulación de ácido láctico, el cual, por mecanismos a describir en detalle más adelante, aumentará la PO<sub>2</sub> capilar.

## IMPORTANCIA DEL BICARBONATO (HCO<sub>3</sub>) COMO NEUTRALIZADOR O «BUFFER» DEL ÁCIDO LÁCTICO

---

La Figura 1 muestra cómo la glucólisis anaeróbica podría sostener la respiración mitocondrial y la producción de energía a tasas de trabajo intenso. Cuando aumenta el ácido láctico en la célula muscular, CO<sub>2</sub> extra es producido por la célula como resultado de la acción buffer del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sobre el ácido láctico (Figura 1, paso 3). Debido a que el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> disminuye y el lactato aumenta en la célula, los gradientes de concentración desarrollados entre el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y el lactato de sangre y célula inducen intercambios de estos aniones (Figura 1, paso 4). Este mecanismo satura y rellena el sutil sistema buffer de la célula.

Tanto el aumento de la producción celular no aeróbica de CO<sub>2</sub>, como la disminución en sangre del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, sirven para incrementar la concentración del ion de hidrógeno ([H<sup>+</sup>]) en el capilar, modificando hacia la derecha la curva de disociación de la oxihemoglobina. Este mecanismo aumenta la PO<sub>2</sub> capilar y el potencial para difusión de O<sub>2</sub>, anticipando la anaerobiosis total y permitiendo una más completa extracción de O<sub>2</sub> de la sangre, que de otra manera no es posible (Fig. 1, paso 5). De este modo, en el Síndrome de Mc Ardle, cuadro patológico en el cual la acidosis láctica no se desarrolla (7), la liberación de O<sub>2</sub> por parte de la hemoglobina no está facilitada, y la diferencia arteriovenosa de O<sub>2</sub>, a niveles de máximo esfuerzo es patológicamente pequeña (alrededor de un 1/3 de lo normal)(6).



**Figura 1.** Pasos del intercambio de  $O_2$  y  $CO_2$  entre células musculares y capilar, y producción de fosfágeno por parte del metabolismo aeróbico, anaeróbico y del metabolismo aeróbico facilitado por el desvío hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina ( $Hb O_2$ ) inducida por la producción de  $H^+$  del ácido láctico (efecto Bohr) durante el ejercicio intenso. Mientras este esquema muestra cambios de la arteria a la vena, estos podrían ser también esquematizados como diferencias entre las relaciones cociente de alto flujo sanguíneo/consumo de  $O_2$  y bajo flujo sanguíneo/consumo de  $O_2$  por unidad muscular. En la llave más alta a la izquierda (incluye pasos 1 y 2): los cambios en niveles de  $O_2$  y  $CO_2$  sanguíneos, secundarios al metabolismo aeróbico. En la llave más baja a la izquierda incluye pasos 3, 4 y 5): cambios adicionales en los niveles sanguíneos de  $O_2$  y  $CO_2$ , secundarios al aumento de producción de ácido láctico. PASO 1: Descarga del  $O_2$  de la hemoglobina resultante de la disminución de la  $PO_2$  mitocondrial a consecuencia de la fosforilación oxidativa de ADP. PASO 2: Reacciones que involucran  $CO_2$  generadas por el metabolismo aeróbico. PASO 3: El  $CO_2$  generado por el  $HCO_3^-$  (Bicarbonato) celular a partir de la acción buffer por la acumulación de ácido láctico (1 meq  $HCO_3^- = 22.4$  ml  $CO_2$ ). El  $CO_2$ , desarrollado a partir de la neutralización de  $H^+$  con  $HCO_3^-$  causa un gran incremento de la  $PCO_2$  y un descenso del pH sanguíneo. Esto está en contraste con el  $CO_2$  producido por el metabolismo aeróbico para el cual, el concomitante descenso de la saturación de  $O_2$  de la Hb minimiza el ascenso en la  $PCO_2$  (efecto Christiansen-Douglas-Haldane) y el descenso del pH. PASO 4: El consumo de  $HCO_3^-$  sanguíneo por el ácido láctico producido por las células genera un intercambio equilibrado de lactato y  $HCO_3^-$  entre el plasma y la célula. PASO 5: la  $PO_2$  aumenta, aunque la saturación de  $O_2$  disminuya (desvío de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha), Esto ocurre por una disminución del pH en los glóbulos rojos, consecuente a una disminución del  $HCO_3^-$ , un aumento del  $CO_2$ , por la acción buffer de  $HCO_3^-$  sobre el ácido láctico en las células musculares y la no presencia del efecto

*Haldane disponible, para minimizar los cambios de pH por el CO<sub>2</sub>, generado por la acción buffer, en contraste con aquéllos del metabolismo aeróbico.*

**Siglas:** FAD=flavin-adenina-dinucleótido; FADH= FAD reducido (adiciona un H<sup>+</sup>); CRS = células rojas de la sangre (eritrocitos); La= ácido láctico; Pyr= piruvato; TCA= ciclo de los ácidos tricarboxílicos; NAD= nicotina-adenina-dinucleotido; NADH= NAD reducido (adiciona un H<sup>+</sup>).

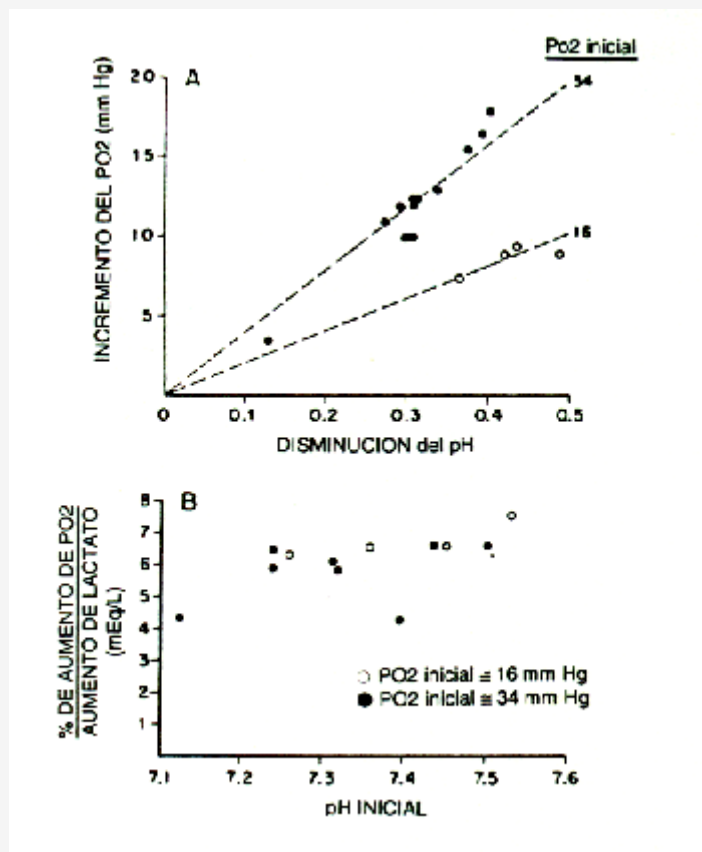
Los factores físico-químicos determinados por la constante disociación de ácido láctico (pK= 3.08) y el pH del citoplasma (~7,0) requieren que >99% del ácido láctico sea neutralizado (por buffer) inmediatamente después de su formación en la célula. La presión osmótica celular aumentará 17 mm Hg por aumento milimolar de lactato, a menos que un osmol, simultáneamente, desaparezca de la célula, a medida que el ácido láctico es neutralizado en ella. Esto está de hecho probado, porque el ácido láctico es neutralizado casi en su totalidad por la sustancia buffer volátil, el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. El incremento en la cantidad de enzimas en los músculos, hallada algunas veces ante ejercicios muy intensos, puede estar causada por el aumento de la presión osmótica celular, resultante de la neutralización de ácido láctico recientemente formado, a través de sustancias buffer no-inestables, cuando ya se depletó el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> celular.

## ¿CUÁNTO EFECTO TIENE EL AUMENTO DEL ÁCIDO LÁCTICO SOBRE LA PO<sub>2</sub> CAPILAR?

Nosotros podemos tomar sangre humana normal y ponerla en presencia de gases que contienen dos niveles de PO<sub>2</sub>, 35 y 15 mm Hg, y variados valores de PCO<sub>2</sub>, con el objeto de cambiar su pH, dentro de un rango que pudiese considerarse fisiológico. Luego, dividimos cada muestra tonometrada (es decir, cuantificada la presión parcial de gases), adicionando solución salina anaeróbicamente (3% por volumen) a una muestra, y un volumen igual de una solución de ácido láctico a otra muestra, y posteriormente, medimos las diferencias de PO<sub>2</sub>, pH y PCO<sub>2</sub> entre las muestras comparadas. Este estudio mostró que la PO<sub>2</sub> se incrementa en forma lineal con el descenso del pH, a dos niveles de PO<sub>2</sub> (Figura 2A) en una cantidad que fue cercanamente predicha por la propuesta de Severinghaus (11).

Mientras que el incremento de PO<sub>2</sub> fue menor para el decremento del pH, cuando la PO<sub>2</sub> inicial fue baja (Figura 2A), el % de incremento de la PO<sub>2</sub> por meq/l de lactato fue similar (Figura 2B). Dado que el incremento de lactato durante la parte más inclinada de la curva cinética de lactato puede ser de 6 meq/L/min o mayor, dependiendo de la tasa de trabajo, el aumento de la PO<sub>2</sub> causado por el aumento de concentración de ácido láctico, es relativamente grande comparado con la PO<sub>2</sub> capilar de los tejidos que están produciendo dicho ácido láctico.

Esto podría facilitar enormemente la difusión de O<sub>2</sub> bajo condiciones de alta demanda del mismo. El VO<sub>2</sub> con el cual este efecto comienza a hacerse evidente podría variar entre sujetos, dependiendo de su «umbral» láctacido (anaeróbico) o aptitud física para esfuerzos de endurance o resistencia. Además el ácido láctico producido por hipoxia, sirve para adaptarse a diferentes grados de hipoxia en los tejidos, haciendo posible rendir altos niveles de trabajo, aunque con tiempos de rendimiento en resistencia reducidos.



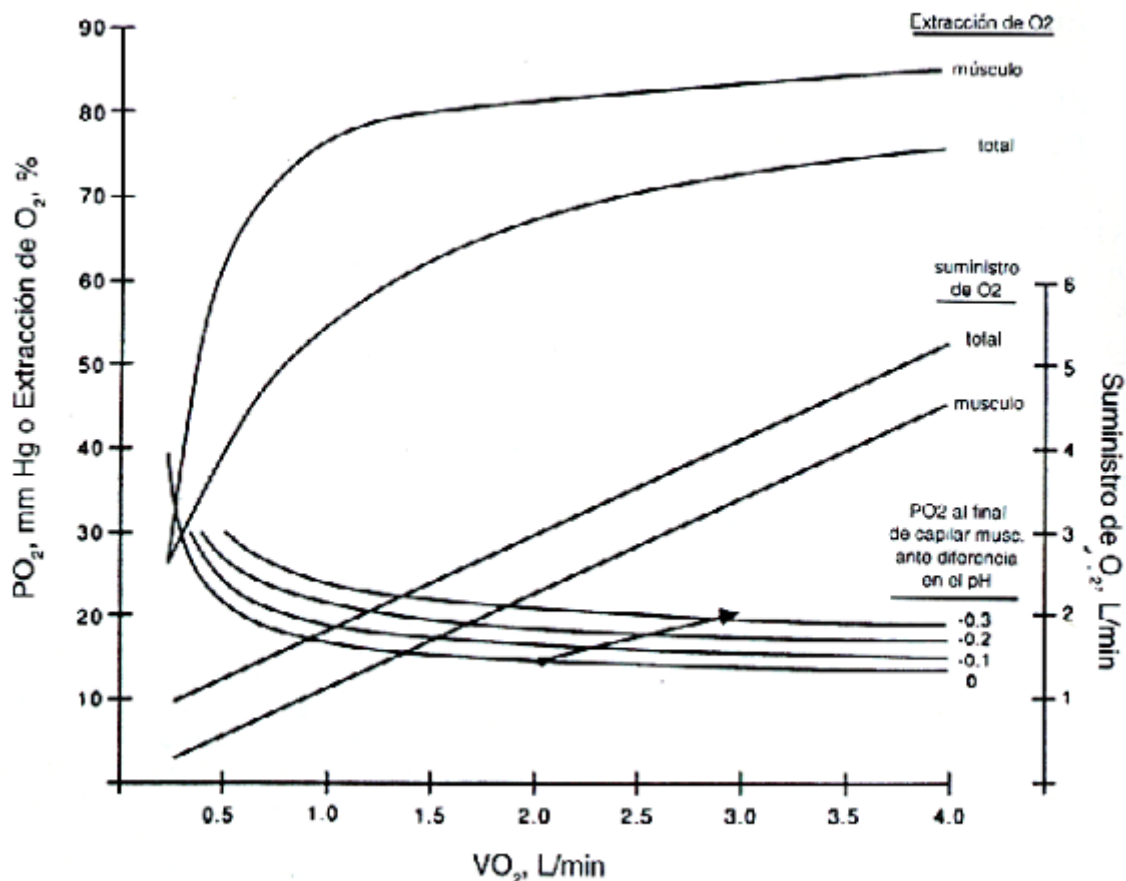
**Figura 2.** Medición del efecto Bohr a PO<sub>2</sub> de 34 y 16 mm Hg, respectivamente. Incrementos en la PO<sub>2</sub> causados por la adición anaeróbica de solución de ácido láctico (vs. solución salina normal) en muestras comparables de sangre humana fresca tonometrada. Parte A= aumento de PO<sub>2</sub> (y) inducido por la declinación del pH (x). Para una PO<sub>2</sub> inicial de 34 mmHg en 12 muestras,  $y = 39,6 \cdot x$ ,  $r = 0,655$ . Además, ante un incremento del pH de 0,30 unidades, el efecto Bohr aproxima en 12 y 6 mmHg la PO<sub>2</sub> inicial de 34 y 16 mm Hg, respectivamente. Parte B= el % de incremento de la PO<sub>2</sub>, por cada 1 meq/l de incremento de lactato en relación al pH inicial. A estos valores simulados de la PO<sub>2</sub> capilar, el efecto Bohr es aproximadamente de un 6% por cada meq/l de incremento de lactato, indistinto en relación a cualquier pH inicial.

## ¿POR QUÉ EL O<sub>2</sub> TRANSPORTADO A LAS CÉLULAS EN RESPUESTA AL EJERCICIO NECESITARÍA UN PROCESO DE FACILITACIÓN?

Esta pregunta estaría dirigida más específicamente a intensidades de trabajo elevado. A partir de la ecuación para difusión [ $VO_2 = k (P_c - P_m) A/L$ , donde: A es área de difusión, L es distancia de difusión, P<sub>c</sub> es PO<sub>2</sub> capilar, P<sub>m</sub> es la PO<sub>2</sub> mitocondrial y K es una constante que refleja la difusibilidad del O<sub>2</sub>], es evidente que el incremento de la masa de O<sub>2</sub> transferida que se necesita para regenerar ATP a tasas de trabajo progresivamente mayores requiere que el cociente entre numerador y denominador en la ecuación de difusión aumente en forma lineal con el consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>).

El aumento de la conductancia vascular es el mayor mecanismo en el incremento agudo del área de superficie de difusión y el decremento de la distancia de difusión. Sin embargo, como la conductancia en el sistema vascular no se incrementa en forma lineal con el aumento de la tasa de esfuerzo, sino lentamente por encima de tasas moderadas de trabajo (3), el mantenimiento, y eventualmente, el aumento en la diferencia de PO<sub>2</sub> entre el capilar y la mitocondria deberá ocurrir en conducir más O<sub>2</sub> hacia el interior de la mitocondria ante el requerimiento de una tasa incrementada de O<sub>2</sub>, necesaria para ejecutar un ejercicio intenso.

Mientras el suministro de O<sub>2</sub> (QO<sub>2</sub> = flujo sanguíneo x contenido arterial de O<sub>2</sub>) se incrementa, normalmente, en forma lineal con el VO<sub>2</sub> (consumo de O<sub>2</sub>) (Figura 3), el cociente entre QO<sub>2</sub> y consumo muscular de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> m) disminuye.



**Figura 3.** Relación entre el transporte de  $O_2$  total (volumen minuto  $\times$  contenido arterial de oxígeno) y el transporte de  $O_2$  muscular (flujo sanguíneo muscular  $\times$  contenido arterial de oxígeno), durante el ejercicio en función del consumo de  $O_2$ , extracción de  $O_2$  muscular y total, y  $PO_2$  en el final del capilar muscular. Véase el texto para conocer los datos utilizados para calcular las curvas. La flecha sobre las curvas de  $PO_2$  en el final del capilar, ilustran el aumento en  $PO_2$  (de 13 a 19 mmHg) como resultado del incremento de lactato sanguíneo en 6 meq/l, en la transición durante la cual el 1%  $O_2$  aumenta de 2 L/min a 3 L/min.

El decremento en la relación  $QO_2/VO_2$  determina un incremento de la extracción de  $O_2$  (Figura 3).

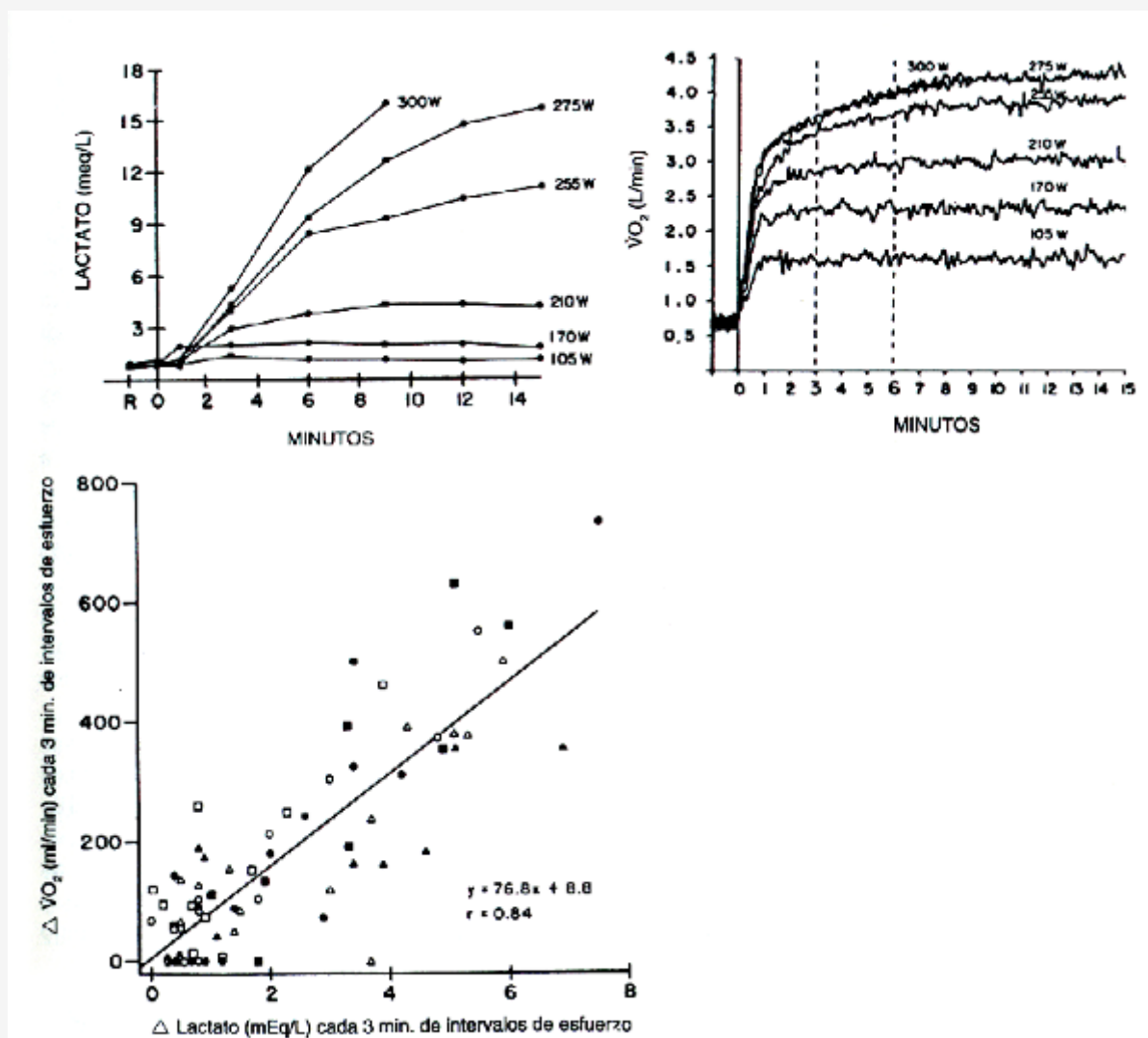
Dado que el contenido capilar de  $O_2$  en el final del tramo venoso desciende con el incremento del trabajo muscular, aun con la necesidad de regenerar ATP más rápidamente, el incremento del flujo en masa de  $O_2$  hacia la mitocondria por proceso de difusión, puede ocurrir solamente si la  $PO_2$  del capilar muscular es mantenida o incrementada.

A fin de ilustrar cuantitativamente el balance de los requerimientos de provisión de  $O_2$  y el cambio de la  $PO_2$  durante el ejercicio, para un varón normal de tamaño promedio, fue construida la Figura 3, asumiendo que el volumen minuto cardíaco se incrementa linealmente con el  $VO_2$ , con una pendiente de  $\approx 6$  (9), a una concentración de hemoglobina de 15 g/dl y a una saturación de  $O_2$  ( $SaO_2$ ) de 95 %.

Las presunciones son a partir de una tasa metabólica de reposo total del cuerpo de 0.250 l/min, con un volumen minuto cardíaco de 5 L/min, de los cuales 20 % contribuye a la irrigación de músculos esqueléticos, donde todo el incremento de  $VO_2$  y volumen minuto cardíaco durante el ejercicio, representa un incremento de circulación sanguínea y del metabolismo de los músculos en ejercicio. También, se asume, que la tasa neta metabólica y la circulación sanguínea de los restantes órganos del cuerpo permanecen sin cambios durante el ejercicio.

Si el sujeto realiza un ejercicio a un  $VO_2 = 2$  L/m (por ej.,  $VO_2 m = 1,8$  L/min), y no hay cambios en la  $SaO_2$  (saturación de  $O_2$  en sangre arterial) o en la concentración de hemoglobina, el flujo de  $O_2$  muscular podría ser de 2,2 L/min. Por lo tanto, la sangre al final del capilar en los músculos ejercitados sería saturada con  $O_2$ , solamente en un 18 %, y simultáneamente

la saturación de O<sub>2</sub> en sangre venosa mixta sería del 32 % (Figura 3). Si este trabajo fuese hecho sin acidosis láctica, la PO<sub>2</sub> al final del capilar en el músculo sería solamente 13-14 mm Hg (Figura 3, mirar final de la flecha) (10). Sin embargo, el sujeto realizó un ejercicio con una tasa de esfuerzo con un costo en VO<sub>2</sub> de 3 L/min, durante el cual el lactato aumenta 6 meq/l, como se ilustra en la Fig. 4 (parte superior), describiéndose la dinámica del lactato durante el mismo, la PO<sub>2</sub> al final del capilar se incrementaría en un ≈6 mmHg (Figura 3, flecha), o el 40 % (basados en el cambio de PO<sub>2</sub>, resultante de la adición anaeróbica de ácido láctico a la sangre venosa; (Figura 2).



**Figura 4.** Arriba: mediciones simultáneas de VO<sub>2</sub> y cinética del lactato en vena del brazo, relacionadas con el tiempo a varias velocidades de trabajo de bicicleta ergométrica realizado durante 15 min o hasta extenuación (datos de la Ref. 8). Abajo: relación entre el incremento de lactato cada 3 min de intervalo de esfuerzo, y el incremento de VO<sub>2</sub> en el mismo período de tiempo, en trabajos en cicloergómetro, realizados durante 15 minutos o hasta la extenuación. Los resultados pertenecen al sujeto ilustrado en el gráfico de arriba y de otros 5 sujetos normales, mientras realizaron algunos protocolos de ejercicio (datos de la Ref. 8).

Además, a pesar del bajo contenido de O<sub>2</sub>, la PO<sub>2</sub> al final del capilar en los ejercicios musculares, puede ser más alta aun VO<sub>2</sub> de 3 L/min que a un VO<sub>2</sub> de 2 L/min, como se observa en la Figura 3, creando una fuerza potencial para incrementar el flujo en masa de O, hacia el interior de los músculos.

Dado que una mitocondria aislada puede producir ATP a presiones parciales tan bajas como 1 mm Hg, algunos investigadores consideran que, en tanto que algo de O<sub>2</sub> pueda ser medido en los tejidos, la disponibilidad de O<sub>2</sub> raramente, limita la regeneración de ATP. Por supuesto, estas PO<sub>2</sub> estimadas son valores medios para un número de células y muchas mitocondrias (2), no tomándose en cuenta la heterogeneidad metabólica en tejidos de metabolización rápida, como fue

descrito por Chance (1). Si el  $O_2$  no puede alcanzar la mitocondria lo suficientemente rápido, la  $PO_2$  en algunas mitocondrias podría ser críticamente baja, a pesar de una  $PO_2$  tisular media  $>1$  mm Hg.

Para transportar  $O_2$  desde los capilares a la mitocondria debe haber siempre un gradiente de presión entre la fuente de  $O_2$  (el capilar) y el recipiente de  $O_2$  (la mitocondria). Después de una vasodilatación máxima durante un ejercicio intenso, a mayor necesidad de  $O_2$ , mayor debe ser el gradiente de  $PO_2$  entre capilares y mitocondria. Dado que altas presiones se requieren para mover una mayor masa de  $O_2$  por unidad de tiempo, el concepto de una simple  $PO_2$  capilar crítica es insostenible.

## **¿POR QUÉ CONSIDERAR QUE EL ÁCIDO LÁCTICO PUEDE TENER UN ROL ESPECIAL DURANTE EL EJERCICIO?**

---

La remarcablemente suave pendiente de 5 L/min (6), 6 L/min (9), para el incremento del volumen minuto cardíaco, en función del  $VO_2$  (L/min), en respuesta al ejercicio, indica que el índice  $QO_2/VO_2$  musculares bastante uniforme.

Asimismo, el relativamente constante umbral de ácido láctico en un individuo dado, al margen de la tasa a la cual el esfuerzo es incrementado (14), sugiere una remarcable uniformidad en la relación  $QO_2/VO_2$  y que, en un individuo dado, la mayoría de las células musculares en ejercicio desarrollan acidosis al mismo nivel de consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ). Sin embargo, cuando la relación muscular  $QO_2/VO_2$  regional se torna demasiado baja para obtener los requerimientos energéticos celulares, la generación regional de ácido láctico incrementa la  $PO_2$  local por el mecanismo mostrado en la Figura 1, y modula el efecto de la  $QO_2$ , relativamente baja, incrementando la extracción local de  $O_2$ .

## **¿DINÁMICA DEL CONSUMO DE OXÍGENO Y PRODUCCIÓN DE LACTATO: "CORRELACIÓN INOCENTE" O "RELACIÓN CAUSA Y EFECTO"?**

---

Como describimos previamente, el  $VO_2$  (consumo de  $O_2$ ) y la dinámica del lactato aparentan estar interrelacionadas durante el esfuerzo intenso. La Figura 4, gráfica comparativamente, varias concentraciones simultáneas de lactato tomadas de la vena antecubital, ante diferentes cargas de trabajo constante de 15 minutos de duración o a nivel de fatiga, para un solo sujeto.

Para el más bajo nivel de trabajo, el consumo ( $VO_2$ ) permanece estable por 3 minutos y no hay un sostenido crecimiento de la concentración de lactato. En tanto la tasa de trabajo se incrementa, el estado de equilibrio del  $VO_2$  se demora y el lactato aumenta.

El lactato parece alcanzar un valor constante solamente cuando el  $VO_2$  alcanza un valor constante. Esto está mostrado en la Figura 4 (abajo), donde se relacionan los cambios en concentración de lactato y el aumento del  $VO_2$ , cada 3 minutos de intervalo, durante ejercicios de 15 minutos de duración, con los que se evaluó al sujeto; esto se ilustra en la parte alta de la Figura 4; en la parte baja hay estudios similares en otros 5 sujetos.

Luego de cada período de 3 minutos, hay una buena correlación entre el aumento de  $VO_2$  y el de lactato, sin importar la duración del ejercicio ni la intensidad del trabajo. Nuestra hipótesis es que, después de 3 minutos de ejercicio, el incremento en el  $VO_2$  se hace posible por la producción de ácido láctico en las células hipóxicas. Esto sirve para desviar la curva de disociación de la oxihemoglobina a la derecha, aumentando la  $PO_2$  de los capilares, permitiendo a su vez, el aumento de  $VO_2$  en función de los requerimientos musculares.

Respecto a esto, el aumento de ácido láctico es responsable por el lento incremento de  $VO_2$  que se observa con tasas de trabajo por encima del umbral de acidosis láctica, y la correlación observada al pie de la Figura 4 es un mecanismo causa-efecto, y no una relación espuria. Además la acidosis láctica producida por anaerobiosis sirve para disminuir el estado anaeróbico.



## **MECANISMO POR EL CUAL LA FORMACIÓN A DISTANCIA DE PIRUVATO NEUTRALIZA EL ESTADO RED-OX EN EL CITOPLASMA EN MÚSCULOS BAJO UN PROCESO DE GLUCÓLISIS ANAERÓBICA**

---

La glucólisis puede ser aeróbica sin un cambio en el estado red-ox del citoplasma, cuando el transporte de protones de la membrana mitocondrial se mantiene en estado estable, por las coenzimas mitocondriales y la cadena de transporte de electrones (Figura 1, lado arterial o alto  $Q/VO_2$  m). Cuando el transporte de  $H^+$  no es adecuadamente reoxidado por los mecanismos oxidativos de la mitocondria, la glucólisis anaeróbica causa incremento del ácido láctico (Figura 1, lado venoso o bajo  $Q/VO_2$  m). Cuando aumenta el lactato, se difunde en la sangre donde es transportado a células con lactato relativamente bajo y un alto estado red-ox. Cuando el lactato entra a dichas células, será convertido a piruvato, apropiado al estado red-ox de esa célula. Por lo tanto, el piruvato de la sangre aumenta, pero tardíamente y a una tasa más lenta que el incremento de lactato (13).

Cuando este piruvato, recientemente generado, circula hacia los músculos en ejercicio, entra en células con bajo piruvato, reduciendo de este modo el cociente lactato/piruvato y NADH/NAD en el citoplasma. Este piruvato puede servir como sustrato hidrocarbonado para el ciclo de Krebs de las células musculares metabólicamente activas, sin consumir NAD adicional del citoplasma.

## **EL SÍNDROME DE MC ARDLÉ COMO MODELO DE UN DEFECTO EN EL MECANISMO DE FACILITACIÓN DE LA EXTRACCIÓN DE $O_2$ POR LA ACIDOSIS LÁCTICA**

---

Los pacientes con síndrome de Mc Ardle se caracterizan por sufrir limitaciones en el ejercicio debidas a dolores musculares, a menudo acompañados por subsiguiente mioglobinuria, reportadas como una deficiencia en la fosforilasa muscular (6). Las limitaciones al ejercicio ocurren usualmente con un  $VO_2$  de  $\sim 1$  L/min o al  $\sim 40-50$  % del  $VO_2$  máx., previamente predicho en los pacientes. El único rasgo distintivo de este síndrome es que el ácido láctico no aumenta durante el ejercicio, ni siquiera ante la capacidad máxima de trabajo del sujeto. Sin embargo la inosina y la hipoxantina sí aumentan, de la misma forma como se comportan en sujetos normales en su capacidad máxima de trabajo (12), sugiriendo una regeneración de ATP disminuida.

La fisiopatología del síndrome de McArdle va más allá del defecto de la fosforilasa muscular. Estos pacientes tampoco pueden extraer  $O_2$  eficientemente durante el ejercicio (6). Además, la diferencia arteriovenosa de  $O_2$  en su máxima capacidad de trabajo, es marcadamente reducida comparada con sujetos normales, alcanzando un valor máximo de solamente alrededor de 6 ml/dl en tanto, en sujetos normales rondan los 15 ml/dl (6). Nosotros postulamos que, en el síndrome de Mc Ardle, el mecanismo y la falla para extraer  $O_2$  está ligado a la falla de producción de ácido láctico. Esto limita las posibilidades para que el paciente mantenga un adecuado  $PO_2$  capilar para desempeñar con normalidad ejercicios intensos. Consistente con la hipótesis de que los pacientes con síndrome de Mc Ardle no pueden extraer una cantidad normal de  $O_2$  de la sangre durante el ejercicio, por su falla para aumentar el ácido láctico en las células musculares, presentamos evidencias como: 1) que desarrollan una marcada taquicardia de esfuerzo, alcanzando frecuencias cardíacas máximas, aun durante ejercicios por debajo del  $VO_2$  máx. predicho y medido; 2) que el volumen minuto cardíaco aumenta en relación a su  $VO_2$ , aproximadamente 2,5 veces de lo habitualmente normal (6). El mecanismo para este inusualmente alto volumen minuto cardíaco observado en estos pacientes sería compensatorio y similar a aquéllos hallados en otras condiciones, en los cuales la diferencia arteriovenosa de  $O_2$  es reducida (ej., hipoxia celular muscular relativa), tal los casos de una anemia, carboxihemoglobinemia e hipoxemia arterial.

Mientras la depleción de glucógeno en sujetos normales no previene el incremento de lactato, a igual nivel de  $VO_2$  durante ejercicios, en los cuales se incrementa el lactato en estados de «no deplección de glucógeno», el incremento absoluto de lactato a tasas de trabajo máximo esta reducido. Una disminución del  $VO_2$  máx. acompaña esta reducción en el lactato máximo. Esto coincidiría con el rol del ácido láctico como facilitador de la obtención de  $O_2$  por las células que lo necesitan.

En síntesis, parecería que el desarrollo de la acidosis láctica fuera esencial para la performance a tasas de esfuerzo por sobre el umbral de acidosis láctica. El  $H^+$  producido localmente con el lactato, en condiciones de flujo de  $O_2$  inadecuado a los tejidos, mejora la  $PO_2$  capilar y facilita la difusión de  $O_2$  a la mitocondria. Este mecanismo sirve para proveer un centro

de retroalimentación en condiciones de alta necesidad de O<sub>2</sub> e hipoxia tisular, cuando existe un desbalance entre los requerimientos y la provisión de VO<sub>2</sub>.

La correlación entre VO<sub>2</sub> y la dinámica del lactato ante ejercicios de elevada intensidad es consistente con el concepto de que la producción de ácido láctico facilita el consumo muscular de O<sub>2</sub>. Por lo tanto, el lento crecimiento de VO<sub>2</sub> que se observó a tasas de trabajo constantes por sobre el umbral de acidosis láctica puede ser explicado por el incremento de la PO<sub>2</sub> creado por el desvío de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha (efecto Bohr), como resultado del incremento neto local del ácido láctico.

Es como un componente esencial del ejercicio normal por sobre el umbral de acidosis láctica, sin lo cual esfuerzos a esos niveles no serían posible. El síndrome de McArdle nos provee un modelo clínico ejemplificador del estado del metabolismo muscular y la limitación de la tolerancia al ejercicio que ocurre cuando está ausente el mecanismo facilitador del ácido láctico.

## REFERENCIAS

1. Chance, B (1989). Metabolic heterogeneities in rapidly metabolizing tissues. *J. Appl. Cardiol.* 4: 207-221
2. Connett, R.J., T.E.J. Gayeski, and C.R. Honig (1986). Lactate efflux is unrelated to intracellular PO<sub>2</sub>, in a working red muscle in situ. *J. Appl. Physiol.* 61: 402-407
3. Higginbotham, M.B., K.G. Morris, R.S. Williams, P.A. McHale, R.E. Coleman, and F.R. Cobb (1986). Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Cir. Res.* 58: 281-291
4. Hill, A. V., C.N. Long, and H.Lupton (1924). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. VI. *The oxygen debt at the end of exercise. Proc. R. Soc. Lond.* 97: 127-137
5. Jobsis, F.F., and W.N. Stainsby (1968). Oxidation of NADH during contractions of circulated mammalian skeletal muscle. *Respir. Physiol.* 4: 292-300
6. Lewis, S.F., and R.G. Haller (1986). The pathophysiology of McArdles disease: clues to regulation in exercise and fatigue. *J. Appl. Physiol.* 61: 391-401
7. Ross, B.D., G.K. Radda, D.G. Gadian, G. Rucker, M. Esiri, and J. Falconer-Smith (1981). Examination of a case of suspected McArdles syndrome by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance. *N. Engl. J. Med.* 304: 1338-1342
8. Roston, W.L., B.J. Whipp, J.A. Davis, D.A. Cunningham, R.M. Effros, and . Wasserman (1987). Oxygen uptake kinetics and lactate concentration during exercise inhuman. *Am Rev. Respir. Dis.* 135: 1080-1084
9. Rowell, L.B (1986). Human Circulation Regulation During Physical Stress. *New York: Oxford Univ. Press*, p. 215
10. Severinghaus, J.W (1979). Simple accurate equation for human blood O<sub>2</sub> dissociation computation. *J. Appl. Physiol.* 46: 599-602
11. Severinghaus, J.W (1976). Acid-base balance nomogram - a Boston-Copenhagen detente. *Anesthesiology* 45: 539-541
12. Sinkeler, S., E. Joosten, R. Wevers, R. Binkhorst, and L. Oei (1986). Skeletal muscle adenosine, inosine, and hypoxanthine release following ischemic forearm exercise in myoadenylate deaminase deficiency and McArdles disease. *Adv. Exp. Med. Biol. B.* 195: 517-523
13. Wasserman, K., W.L. Beaver, J.A. Davis, J.Z. Pu, D. Heber, and B.J. Whipp (1985). Lactate, pyruvate, and lactate-to-pyruvate ratio during exercise and recovery. *J. Appl. Physiol.* 59: 935-940
14. Wasserman, K., W.L. Beaver, and B.J. Whipp (1990). Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation* 81, Suppl. 11:11-14-11-30

### Cita Original

Revista de Actualización en Ciencias del Deporte Vol. 2 N°5. 1994