

Monograph

# Teoría del Intercambio Gaseoso y del Umbral de Acidosis Láctica (Umbral Anaeróbico)

Karlman Wasserman, Brian J Whipp y William L Beaver

## RESUMEN

Los requerimientos fisiológicos para realizar ejercicios por sobre el umbral anaeróbico son considerablemente mayores que para esfuerzos menores. La acidosis láctica se desarrolla a una tasa metabólica que es específica del individuo y a la tarea que se está realizando. A pesar de que numerosos mecanismos dependientes del piruvato, pueden llevar a un elevado nivel de lactato sanguíneo, el incremento del lactato durante un ejercicio muscular está acompañado por un incremento en la proporción lactato/piruvato (por ejemplo, aumento en la proporción NADH/NAD). Esto es normalmente causado por un inadecuado aporte de  $O_2$  a la mitocondria. Además, el umbral anaeróbico puede ser considerado como una importante medición de la capacidad del sistema cardiovascular de aportar  $O_2$  en una tasa adecuada para prevenir la anaerobiosis durante la evaluación del ejercicio. En esta investigación demostramos, con justificación estadística, que el incremento del lactato arterial y la proporción lactato/piruvato durante el ejercicio, evidencian una dinámica de umbral más que el incremento exponencial continuo propuesto por algunos investigadores. El patrón de cambio del bicarbonato arterial ( $HCO_3^-$ ) y del intercambio gaseoso pulmonar, apoyan este concepto de "umbral". Para estimar el umbral anaeróbico por métodos de intercambio gaseoso, medimos la producción de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) en relación a una función continua del consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) (análisis de la pendiente de la curva-V), a medida que se incrementa la tasa de esfuerzo. El punto de ruptura de esta curva refleja que el  $HCO_3^-$  comienza a actuar como sustancia *buffer* del incremento de la producción de ácido láctico. El umbral anaeróbico medido por el análisis de la curva-V, muestra ser un índice sensitivo al desarrollo de la acidosis metabólica, aún en sujetos para los cuales otros índices de intercambio gaseoso resultan inadecuados, ya sea por respiración irregular, por reducción de la sensibilidad quimiorreceptora, por mecanismos respiratorios perjudicados, o por todos estos factores.

**Palabras Clave:** umbral del lactato, amortiguador, pH, acidosis metabólica, ácido láctico

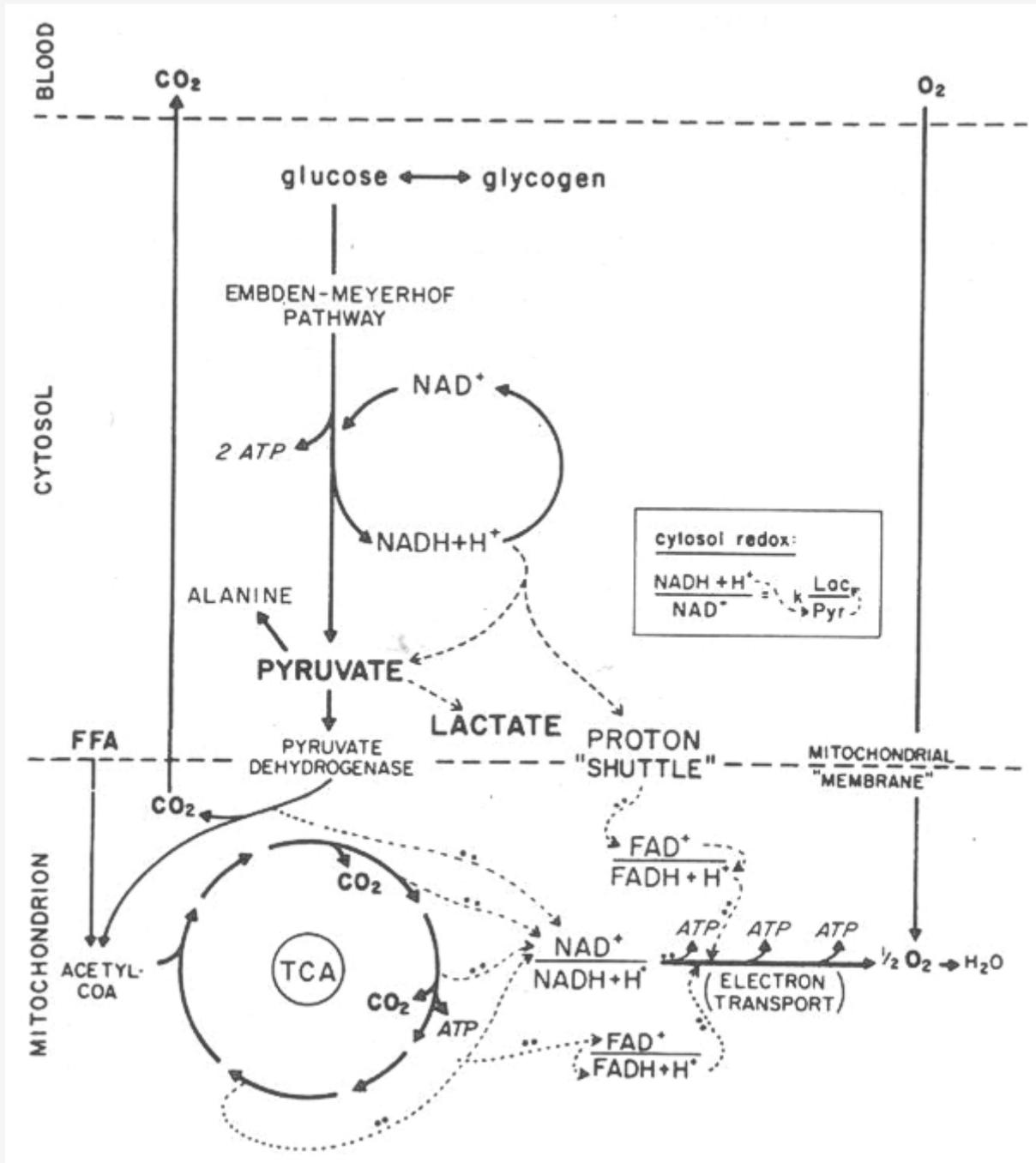
## INTRODUCCION

En 1930, Harrison y Pilcher (1) observaron marcadas diferencias en el intercambio gaseoso durante el ejercicio en pacientes con fallas cardíacas, en comparación con sujetos normales que realizaban la misma tasa de esfuerzo. Estas diferencias incluían una mayor deuda de  $O_2$  y producción de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) en los pacientes cardíacos. Ellos atribuyeron esto último al bicarbonato ( $HCO_3^-$ ), que actuó como sustancia *buffer* de la acidosis metabólica desarrollada por los pacientes, a relativamente bajos esfuerzos (2). Desde ese momento, se ha confirmado en forma repetida que los pacientes con enfermedades cardíacas desarrollan una acidosis metabólica (láctica), con esfuerzos considerablemente menores que los sujetos normales (3-9). Hill y cols. (10), en 1924, observaron que la deuda de  $O_2$  durante un ejercicio estaba relacionada

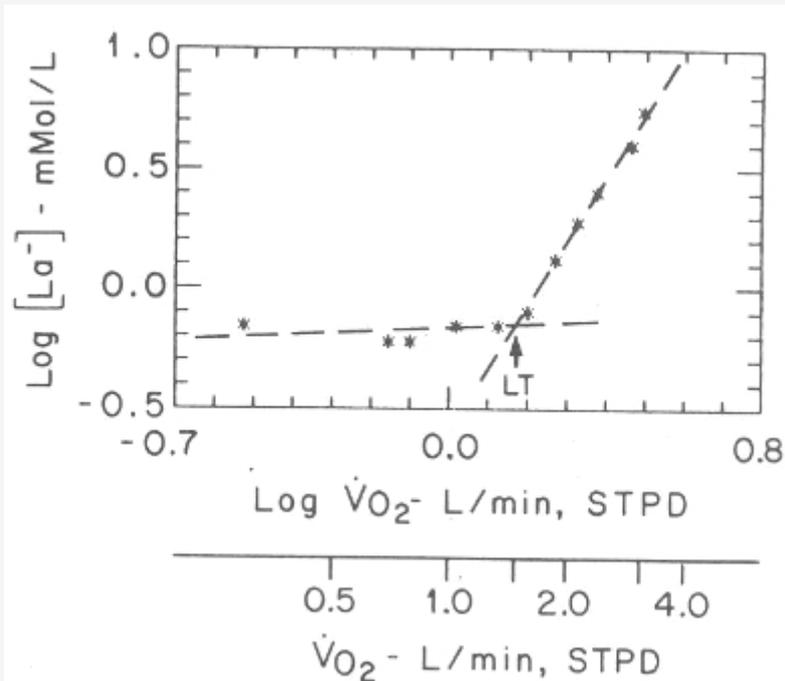
con el lactato acumulado. Al mismo tiempo, Barr y Himwich (11) mostraron que el lactato sanguíneo no cambiaba con tasas de esfuerzos bajas o moderadas, pero que aumentaba marcadamente con esfuerzos intensos. Además mostraron que el  $\text{HCO}_3^-$  actuaba como sustancia *buffer* de casi la totalidad del ácido láctico acumulado. Bock y cols. (12) confirmaron, en estudios siguientes, que el balance ácido-base sanguíneo durante el ejercicio, no cambiaba con tasas metabólicas bajas y moderadas en comparación con el reposo, pero que se desarrollaba una acidosis metabólica en forma abrupta cuando la tasa de esfuerzo se incrementaba a niveles más altos. En 1930, Owles (13) reportó similares resultados sobre los cambios de lactato en sangre y  $\text{HCO}_3^-$  en dos sujetos normales que realizaban ejercicio a diferentes intensidades. Estos hallazgos apoyan el concepto de que el incremento del lactato durante el ejercicio, no es una función continua monotónica de la tasa de esfuerzo. A partir de estos estudios sobre la regulación del ácido-base durante el ejercicio, numerosos investigadores han confirmado que la única perturbación de ácido-base que sistemáticamente se desarrolla durante el ejercicio intenso es la acidosis metabólica (14-17), y esto puede ser atribuido, casi con exclusividad, al aumento del lactato formado durante un esfuerzo elevado; aunque también se ha observado ocasionalmente, una pequeña acidosis respiratoria (18) y alcalosis (con trabajos suaves) (19). Otros estudios han mostrado que el lactato no se incrementa en la sangre con esfuerzos bajos o moderados, sugiriendo que existe una tasa de trabajo o umbral metabólico, por sobre la cual se aumenta la concentración láctica (11, 13, 20, 21). Este aumento en el umbral de lactato está influido por el nivel de aptitud física, estado de entrenamiento (3, 22-24) y por el contenido de  $\text{O}_2$  en la sangre (25-34). Wasserman y McIlroy (35) denominaron “umbral anaeróbico” (UA) a este umbral de incremento del lactato sanguíneo, ya que las evidencias experimentales indicaban que esto ocurría a un consumo de  $\text{O}_2$  ( $\text{VO}_2$ ) por sobre el cual el metabolismo anaeróbico suplementaba al metabolismo aeróbico. Se realizaron intentos de desarrollar métodos de monitoreo del intercambio gaseoso a través de mediciones “ventilación a ventilación” (21, 35-37), con la creencia de que tales técnicas serían útiles para detectar, en forma no invasiva, el UA, ya que: 1) el lactato producido tiene un ion de hidrógeno ( $\text{H}^+$ ); y 2) el  $\text{CO}_2$  sería liberado del bicarbonato, a medida de que éste actuaba como *buffer* del ácido láctico, esto es, a través de la reacción química:



Con el avance de nuevos analizadores de gases y con la introducción de computadoras para el cálculo del intercambio gaseoso durante cada ventilación, se facilitó en gran medida el objetivo original. Hoy en día, el  $\text{VO}_2$  en el UA durante un test de esfuerzo progresivo puede ser determinado en una forma confiable y no invasiva, utilizando un método de intercambio gaseoso que es dependiente de la capacidad *buffer* del ácido láctico por el bicarbonato y es relativamente dependiente de la respuesta ventilatoria al ejercicio (37). Los esfuerzos superiores al umbral anaeróbico, están asociados con un aumento sostenido de la producción lactato/piruvato (L/P), y este incremento es considerado como una manifestación del cambio en el potencial redox de la célula, consecuente con un inadecuado aporte de  $\text{O}_2$  a la mitocondria (38-40), durante estos niveles de ejercicio. Debido a que el incremento de lactato está acompañado por un aumento de  $\text{H}^+$ , la acidosis metabólica es la resultante de tasa de esfuerzo superiores a aquellas a las cuales el lactato muscular comienza a aumentar (Figura 1). Por lo tanto, el UA puede ser considerado como el parámetro que representa el nivel más alto de  $\text{VO}_2$  que una persona puede mantener sin desarrollar una acidosis láctica sostenida. En personas normales este hecho ocurre, aproximadamente, el 55% de su  $\text{VO}_2$  máx. predeterminado. Las bases conceptuales de la medición no invasiva del UA a través del intercambio gaseoso son que: 1) existe un nivel de transición del  $\text{VO}_2$  en el cual el estado redox de las fibras contráctiles se reduce, lo que resulta en mayor transformación del piruvato a lactato y en el incremento de la proporción L/P (ver texto de la Figura 1); esto es, que los cambios del potencial redox y del lactato tienen una dinámica de umbral con respecto al  $\text{VO}_2$ , durante el ejercicio; 2) estos cambios en el potencial redox celular son consistentes con el concepto de que hay un rango en la tasa de esfuerzo, para el cual el aporte de  $\text{O}_2$  no satisface completamente los requerimientos mitocondriales de los músculos que se contraen, lo que debe ser distinguido de aquel rango de esfuerzo para el cual el aporte de oxígeno es adecuado (Katz y Sahlin (40), aportaron evidencias sobre los mecanismos dependientes del  $\text{O}_2$  en el incremento del lactato durante el ejercicio); 3) debido a que el  $\text{H}^+$  producido con el lactato es inmediatamente tamponado en la célula muscular, hay una liberación de 22,4 ml de  $\text{CO}_2$  por cada meq de ácido láctico tamponado por  $\text{HCO}_3^-$ . Esta producción extra de  $\text{CO}_2$  del tamponamiento (acción *buffer* de bicarbonato) es discernible por el análisis de intercambio gaseoso. Algunos autores (41-45) han cuestionado la validación del concepto de UA. Estos cuestionamientos han variado, y se pueden resumir en: 1) ¿Obedece verdaderamente la concentración de lactato sanguíneo a la dinámica de umbral, durante un test donde el esfuerzo aumenta progresivamente?; 2) ¿Afecta el incremento de lactato el intercambio gaseoso?; 3) Debido a que las mitocondrias pueden funcionar con un  $\text{PO}_2$  tan bajo como 1 mmHg (46), ¿cómo pueden las mismas transformarse en anaeróbicas durante el ejercicio?; 4) debido a que el entrenamiento reduce la producción de lactato sin un incremento en el flujo sanguíneo muscular (47), ¿cómo puede el aumento de lactato ser dependiente del flujo sanguíneo, a tasas de esfuerzo submáximas?; y 5) ¿El incremento de lactato ante el aumento de las intensidades de esfuerzo ocurre debido a un cambio en el tipo de fibras oxidativas a glucolíticas? (48). Wasserman (49) y Katz y Sahlin (40) han respondido en forma sistemática estos cuestionamientos. Nosotros creemos que el peso de las evidencias apoya las siguientes conclusiones: 1) el aumento de lactato durante el test de ejercicio progresivo tiene una dinámica de umbral, y este umbral es independiente del aumento de piruvato; 2) el patrón del intercambio gaseoso está altamente influido por la acumulación de lactato durante el ejercicio; y 3) el transporte de  $\text{O}_2$  a las mitocondrias de los músculos que realizan ejercicio puede llegar a ser un factor limitante crítico.



**Figura 1.** Diagrama de los caminos metabólicos para la producción de fosfatos de alta energía (ATP). Cuando el aporte de  $O_2$  a la mitocondria es suficiente, el NADH es reoxidado a través del transporte de protones en la membrana mitocondrial. Cuando este aporte es inadecuado, el piruvato reoxida al NADH, resultando en acumulación de lactato y en cambios del potencial redox del citoplasma. (reimpreso de Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ: Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, p. 5)



**Figura 2.** Gráfico LOG-LOG (conversión logarítmica de los valores de las variables de la abscisa y la ordenada) de la concentración de lactato arterial vs.  $\dot{V}O_2$  en un sujeto. Las dos líneas de guión representan líneas de regresión que ajustan valores de lactato en nivel constante o con incrementos muy leves de lactato debajo del umbral láctácido (LT), y con aumentos del lactato por sobre el umbral. El punto de intersección de las líneas estima la ubicación del umbral anaeróbico (LT), que es el punto a partir del cual el lactato comienza a acumularse más rápidamente. El  $\dot{V}O_2$  también se muestra en unidades convencionales (Reimpreso con permiso de Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1936-1940).

## DINAMICA DE UMBRAL DEL LACTATO ARTERIAL Y DEL COCIENTE LACTATO/PIRUVATO

La pregunta respecto a si el lactato sanguíneo aumenta como una función continua de la tasa metabólica durante un esfuerzo en aumento, o si sólo comienza a incrementarse sistemáticamente por sobre un umbral metabólico particular, es fundamental para entender los mecanismos energéticos del ejercicio. Desde 1920, un gran número de investigadores sostuvieron que el lactato sanguíneo no aumentaba significativamente con tasas de esfuerzo bajas y moderadas (3, 11, 13, 20-24, 31-33), y en trabajos subsiguientes se ha apoyado el concepto de que los perfiles del lactato arterial (50-52) y muscular (53-56) exhiben características de umbral. Sin embargo, 1983, Yeh y cols. (57) observaron que el lactato se incrementaba exponencialmente en función del aumento del  $\dot{V}O_2$  (sin observarse un umbral), debido a que sus datos se ajustaban a una línea recta en un gráfico semilogarítmico. Sin embargo, su protocolo utilizó una muestra no uniforme, y se recogieron muy pocos datos durante las tasas de esfuerzo bajas; además, no intentaron determinar si sus datos se ajustaban mejor a un modelo de umbral que a uno continuo. Debido a las importantes implicancias fisiológicas de este estudio, Beaver y cols. (50) repitieron este estudio con una densidad uniforme en el muestreo arterial, y observaron que los datos se adecuaban a un modelo semi-logarítmico con dos componentes lineales bien definidos, los cuales tenían un punto de intersección, o sea, un umbral. El gráfico de dos componentes (por ej. un incremento muy pequeño o un incremento de lactato piruvato-no-dependiente a bajas intensidades, seguido de un aumento significativo del lactato y del cociente L/P) se adecua a los datos experimentales, 8 veces mejor que el modelo mono exponencial (por ej. no-umbral). Beaver y cols. (50) también observaron que los puntos cercanos al umbral se adaptaban mejor a un modelo de transformación log-log que a un modelo semi-log, como se exhibe en la Figura 2. Esto muestra que los puntos de datos se pueden dividir fácilmente en dos regiones distintivas, que pueden ser ajustadas por líneas rectas. Más recientemente, se volvieron a proponer argumentos en contra de la dinámica de umbral (44). Utilizando un modelo matemático mono exponencial para ajustar los datos del lactato versus el  $\dot{V}O_2$ , derivados de estudios de esfuerzos progresivos, Hughson y cols. (44) concluyeron que el lactato aumentaba en función continua del  $\dot{V}O_2$ , en contraste con el modelo de transformación log-log utilizado por Beaver y cols. (50). Estas conclusiones contradicen el concepto de que existe un umbral en el incremento de lactato y de la tasa L/P, así

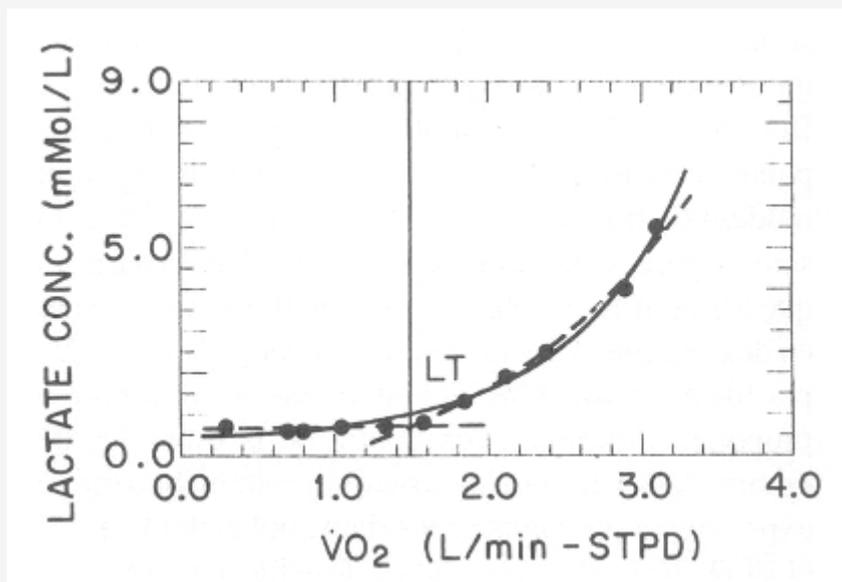
como se oponen a antiguas evidencias de que la concentración de lactato sanguíneo es igual en trabajos leves que en reposo. Si este modelo continuo fuera correcto, tendría importantes implicancias con respecto al cambio del potencial redox de las células musculares, en relación con la intensidad del esfuerzo. Sin embargo, este modelo está en conflicto con los patrones de cambio de la proporción L/P, con el pH muscular calculado a través de resonancia magnética nuclear (31, 58), y con los cambios en el lactato observados con biopsias musculares (53-56). Debido a que el estudio de Hughson y cols. (44) se basó en resultados que nos interesan discernimos por sus aspectos metodológicos y de interpretación, por lo menos en el aspecto en que fallan en considerar el patrón de cambio en el cociente L/P, es que sentimos la necesidad de reexaminar nuestro modelo de umbral, en relación con el modelo de Hughson, es decir exponencial continuo. Como mencionamos anteriormente, estudiamos 10 varones que gozaban de buena salud, entre 19 y 39 años de edad (50). Cada sujeto se sometió a un test de ejercicio progresivo en bicicleta ergométrica con incrementos en la tasa de esfuerzo de 15 W/min, hasta el límite de tolerancia; los tests fueron siempre precedidos por un período de 4 minutos de entrada en calor sin ninguna carga en la bicicleta. La ventilación minuto ( $V_E$ ), el  $VO_2$ , y el  $VCO_2$  fueron computados ventilación por ventilación, utilizando una computadora en interfase Hewlett-Packard (modelo 1000, Hewlett-Packard, Palo Alto, California), como se mencionó anteriormente (59). Se recogieron muestras de sangre, a través de un catéter en la arteria braquial, durante el reposo, en el período de entrada en calor, y cada 2 minutos durante el período de ejercicio progresivo. Se analizaron estas muestras para determinar el lactato y piruvato, como se describió previamente (51), y el  $HCO_3^-$  fue calculado a través de mediciones del pH y de la  $PaCO_2$  utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Los umbrales de lactato,  $HCO_3^-$  estándar, y la tasa L/P fueron determinados en la forma previamente reportada (50, 60).

## Análisis de Datos

Realizamos un análisis comparativo de nuestros datos, similar al análisis de Hughson y cols. (44), para investigar si el modelo de umbral de los cambios en la concentración de lactato (50), brinda una mejor descripción del aumento en la concentración de lactato arterial ( $[La^-]$ ) que el modelo exponencial continuo (44). El modelo de umbral es derivado ubicando en el gráfico  $[La^-]$  versus  $VO_2$ , y ajustando los puntos con dos líneas de regresión (Figura 2) (50). Generalmente, la pendiente de la parte más baja de la línea es muy pequeña, en comparación con la pendiente de la parte más alta de la línea, que es muy pronunciada. Esto define claramente una transición en la tasa de acumulación de lactato. La intersección de las dos líneas define el umbral de lactato (o lactate threshold, LT). El modelo exponencial continuo (44) expresa a la  $[La^-]$  en relación a la siguiente función del  $VO_2$ :

$$[La^-] = a + b \cdot \exp(c \cdot VO_2) \quad (1)$$

En donde, a, b, y c son los parámetros del modelo. En el análisis,  $[La^-]$  es graficada en contra de  $\exp(c \cdot VO_2)$ . Los puntos son ajustados por una regresión lineal, y c es ajustado para minimizar las desviaciones de las sumas de los cuadrados (SSDs) en  $[La^-]$  entre los puntos de datos y la línea de regresión. La ecuación 1 representa el mejor ajuste de la concentración continua de lactato en función del incremento de  $VO_2$ . Este modelo sostiene la teoría que el lactato aumenta en forma continua, sin un punto de ruptura que podría definir un umbral. Hughson y cols. (44) compararon el ajuste de los puntos de los datos de los dos modelos utilizando un análisis de las SSDs. Observaron que las SSDs del modelo continuo eran significativamente menores que las del modelo de umbral, y por lo tanto, concluyeron que el modelo continuo se adecuaba mejor y que no existía un umbral. Hughson y cols. (44) notaron, como nosotros, que la principal contribución del modelo de umbral a las SSDs era por un sistemático patrón de desviaciones hacia el límite superior del rango del  $VO_2$ , más que por una aparente distribución aleatoria de errores. Pero, matemáticamente, la evaluación de modelos basada en las SSDs, es una comparación estadística que presume errores aleatorios, esto es, que las desviaciones del modelo de curva están distribuidas al azar, en cualquier parte, alrededor del modelo de curva. Tal análisis no debería ser aplicado sin juzgar la aleatoriedad de la distribución de las desviaciones. Sin las desviaciones guardan un patrón sistemático, más que aleatorio, los cálculos de las SSDs sobre todo el grupo de datos no resultan un método adecuado para comparar modelos bidimensionales, ya que son mediciones unidimensionales. Un patrón de desviaciones mayormente hacia un lado del modelo sobre algún rango de  $VO_2$ , indica que el modelo es incorrecto en esa región en particular, es decir, que no tiene la forma correcta. Los análisis matemáticos de los dos modelos fueron llevados a cabo en diferentes sistemas coordenados; sin embargo, para su comparación, las curvas fueron transformadas, y las desviaciones son presentadas en el sistema coordenado lineal original ( $[La^-]$  vs.  $VO_2$ ). La Figura 3 muestra las curvas de un sujeto (sujeto 1 del estudio de Beaver y cols. (50)) para los modelos continuo y de umbral, en el sistema coordenado lineal, ilustrando las diferencias entre los modelos. El modelo que exhibiese el mejor ajuste debería tener los puntos de datos eventualmente distribuidos alrededor del modelo de curva, y tener desviaciones asimétricas, con respecto al otro modelo, en una cantidad y dirección sugeridas por la diferencia entre los dos modelos. Medidos por las SSDs, los dos modelos tienen esencialmente ajustes iguales, en este caso (Tabla 1), pero la distribución de los puntos sugiere que el modelo de umbral es más adecuado, en el rango de tasas de esfuerzo mediano (cerca del umbral).



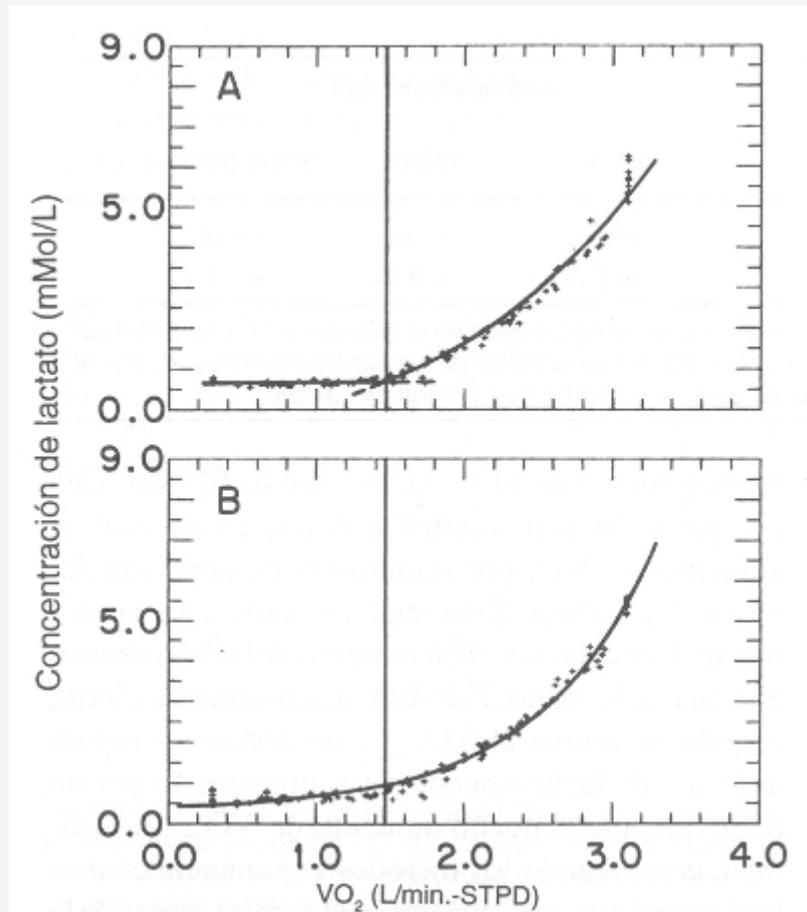
**Figura 3.** Gráfico del lactato vs.  $\dot{V}O_2$  de un sujeto durante un test de esfuerzo con incrementos cada un minuto. La curva sólida representa idealmente, el modelo continuo, y la curva de guiones, de dos segmentos, al modelo de umbral. Las líneas son las mejores curvas de ajuste de los modelos continuo y de umbral para los puntos de los datos del sujeto 1 de la referencia 51. Ver el texto para más detalles (Datos obtenidos con el permiso de Wasserman K, Beaver WL, Davis JA, Pu JZ, Heber D, Whipp BJ: Lactate, pyruvate, and lactate-to-pyruvate ratio during exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1985; 59: 935-940).

	Análisis de Umbral			Análisis Continuo		
	SSD1	SSD2	SSD (total)	SSD1	SSD2	SSD (total)
<b>Valor Promedio</b>	0.024	0.524	0.548	0.175	0.172	0.347
<b>Desvío Estándar</b>	±0.036	±0.540	±0.536	±0.200	±0.200	±0.249

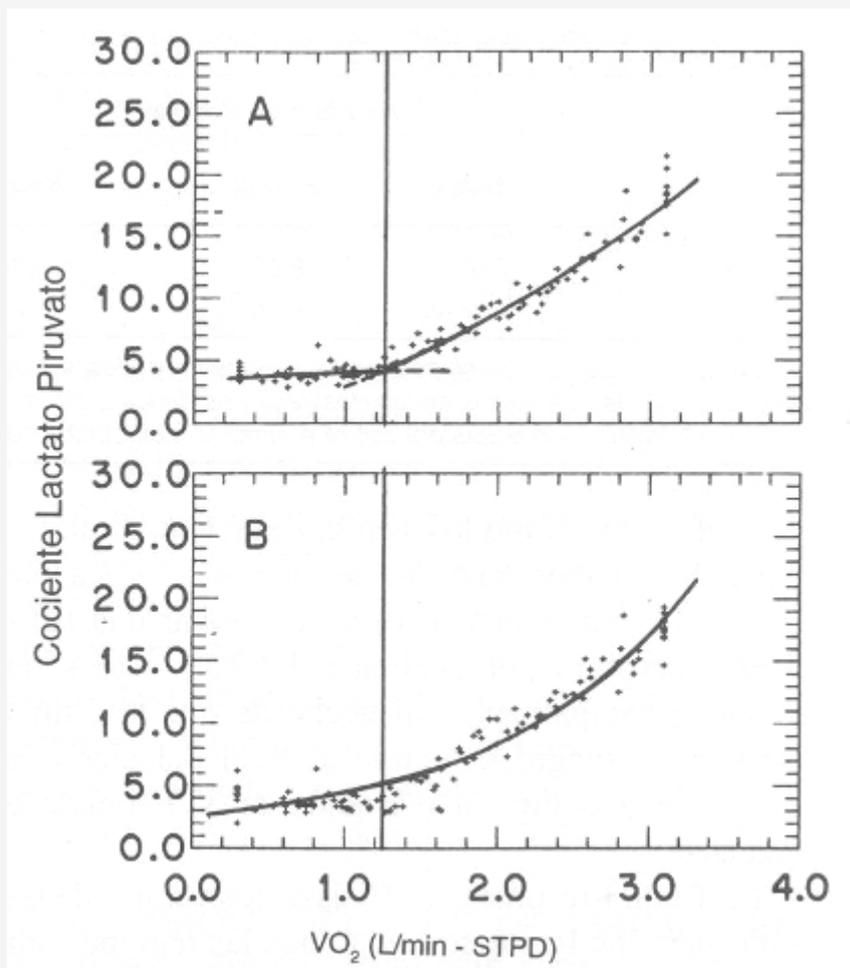
**Tabla 1.** Sumatoria de los cuadrados de las desviaciones a partir del análisis del modelo de umbral y del modelo exponencial continuo de lactato vs.  $\dot{V}O_2^*$ . (\*) Durante ejercicios progresivos, en 10 sujetos normales; los datos individuales se encuentran en la referencia 51. Las SSDs son la suma al cuadrado de las desviaciones de los puntos del modelo. SSDs 1 es la SSDs de los puntos inferiores al umbral de lactato, y SSDs 2 es la SSDs por sobre el umbral, detectados con el análisis de umbral.

Los gráficos de los 10 sujetos, similar a la Figura 3, podrían dar una estimación acerca de los patrones de desviación, pero el número limitado de datos disponibles en cada estudio, y las fluctuaciones aleatorias en los datos experimentales, hacen muy difícil su interpretación. Se puede obtener una mejor idea de estos patrones sistemáticos de desviaciones integrando todas las desviaciones de los 10 sujetos en un solo gráfico compuesto (Figura 4). Para visualizar cada patrón de desviaciones relacionadas con el LT, es necesario desplazar la ubicación de los puntos en el eje de las x, para que coincidan todos los LT. También es útil escalar la coordenada del  $\dot{V}O_2$  en cada caso, para que todos los estudios tengan la misma distancia en el eje de las x, por sobre y por debajo del LT. De esta manera, los sujetos con diferentes capacidades de esfuerzo son comparables con la misma base. Cada punto, tal como en la Figura 3, es ubicado relativo a la curva del modelo apropiado en su localización en el eje x (Figura 4). Los resultados se muestran en las Figuras 4 A y 4 B, en las cuales las líneas sólidas representan los modelos idealizados. Cada punto es ubicado con la misma desviación que el sujeto presentó en su gráfico individual (por ej. en la Figura 3). Sería de esperar que el modelo, que precisamente ajustara los puntos experimentales, tuviera desviaciones que aleatoriamente estuvieran distribuidas alrededor de la curva del modelo. Sólo con mirar los gráficos, se ve que el modelo de umbral brinda un mejor ajuste de los datos que el modelo continuo en la región cercana al LT. En el modelo continuo, los puntos están sistemáticamente por debajo de la curva en la región del LT, y no distribuidos en forma más aleatoria, como en el modelo de umbral. Estas observaciones indican que el incremento de lactato tiene una dinámica de umbral. Sin embargo, este modelo de umbral no es tan preciso en la representación de los datos en la parte superior del rango del  $\dot{V}O_2$ , como lo es en la zona de umbral. De hecho, la distribución de las desviaciones indica que el modelo matemático podría no brindar una suficiente curvatura por encima del LT, y esto sería debido, principalmente, al hecho de que la última muestra de sangre se extrae al final del ejercicio (punto de agotamiento), cuando

el  $\text{VO}_2$  tiende a aplanarse.



**Figura 4.** Figura que muestra graficación compuesta de la concentración de lactato vs.  $\text{VO}_2$ , representando todos los datos de los 10 sujetos estudiados en la referencia 50. Las curvas representan los mejores ajustes de los datos de modelos exponenciales de umbral (A) y continuo (B) (ver Figura 3). Los datos son distribuidos con la misma desviación relativa a las curvas, como fueron distribuidos en los análisis individuales. Notar que los puntos para el modelo continuo (B), los puntos a nivel  $\text{VO}_2$ , en la región del umbral, caen por debajo de la curva, mientras que los puntos caen alrededor de la curva en el modelo de umbral (A). Ver el texto para mayor explicación. (Datos obtenidos con el permiso de Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1936-1940).



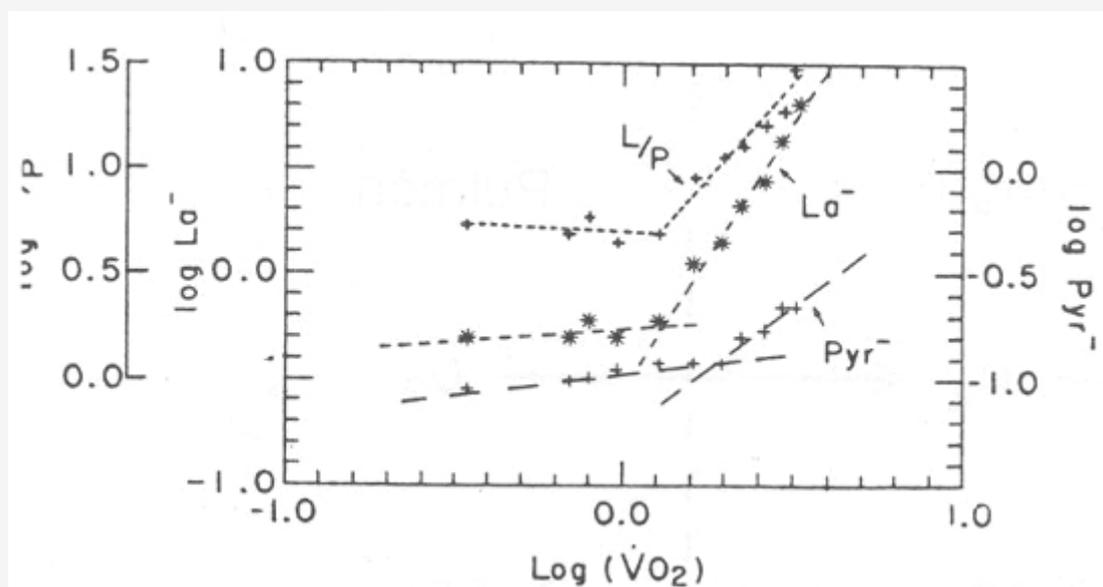
**Figura 5.** Gráficas que muestran la comparación compuesta de la proporción lactato/piruvato vs.  $VO_2$ , representando todos los datos de los 10 sujetos estudiados en la referencia 51. Las curvas sólidas son las mejores curvas de ajustes de puntos, que describen a los modelos de umbral (A), y exponencial continuo (B), como se muestra en la Figura 4. Los datos son distribuidos con la misma desviación relativa a las curvas, como fueron distribuidos en los análisis individuales. Notar que los puntos en la región del umbral son sistemáticamente bajos en el modelo exponencial continuo. (Datos obtenidos con permiso de Wasserman K, Beaver WL, Davis JA, Pu JZ, Whipp BJ: Lactate, pyruvate, and lactate-to-pyruvate ratio during exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1985; 59: 935-940).

La Tabla 1 resume el análisis de los valores de las SSDs para los 10 sujetos, en donde las regiones por debajo de (SSDs 1) y por sobre (SSDs 2) del LT son calculadas en forma separadas y agregadas para dar la SSDs total. Estos resultados corroboran las observaciones sobre los patrones de desviación de la Figura 4. El modelo de umbral tiene una SSDs significativamente menor ( $p < 0,05$ ) por debajo del LT, mientras que el promedio total de las SSDs de los dos modelos no fue significativamente estadístico ( $p > 0,3$ ), posiblemente debido a la gran variación individual. Los resultados de un análisis similar sobre la proporción entre las concentraciones L/P para los mismos sujetos, se muestran en la Figura 5 y en la Tabla 2. Para esta variable, el modelo de umbral brinda un ajuste significativamente mejor que el modelo continuo, tanto por debajo como por sobre el LT. El promedio de umbral detectado en el análisis de la proporción L/P fue de  $1,44 \pm 0,35$  l/min, en comparación con  $1,49 \pm 0,30$  l/min para el LT. El protocolo experimental de Hughson y cols. (44) podría haber ocultado el umbral. Sus mediciones de lactato fueron hechas a través de sangre venosa, obtenidas en sangre arterializada de una vena (vena de la mano), mientras tanto que nuestras muestras fueron obtenidas directamente de la arteria braquial. Se puede esperar que a partir de sangre venosa, la mezcla de lactato con agua tisular en el lecho capilar, pueda producir un retraso en el incremento y en el aplanamiento del incremento de la concentración de lactato relativo a cambios dinámicos en la concentración de lactato arterial. Además la tasa de aumento de esfuerzo en el estudio de Hughson y cols. (44) fue muy rápida, requiriendo un incremento de  $VO_2$  cada minuto de 0,5 l/min, en comparación con nuestro estudio, en el cual el aumento de  $VO_2$  por minuto era de aproximadamente 0,15 l/min. Esto tendería a disociar la tasa metabólica celular y el incremento de lactato venoso en vena de la mano. Esto es particularmente cierto, cuando se acerca al  $VO_2$  máx., en donde un rápido aumento de lactato puede ser acompañado por un relativamente pequeño aumento de  $VO_2$ . En resumen, comparando los métodos exponenciales umbral y continuo, encontramos evidencias claras de la existencia de un

umbral que puede ser localizado analizando la transformación logarítmica de los cambios de lactato en respuesta o en función del  $\dot{V}O_2$  (50). La principal evidencia de este umbral está en los patrones sistemáticos de las desviaciones de los puntos de los modelos de análisis. El modelo de umbral (Figura 4 A) ubica los datos en forma bastante precisa hasta la zona del umbral, esto es, entre el 80 y 90% del  $\dot{V}O_2$  máx. Los patrones de desviaciones del modelo continuo (Figura 4 B) también sugieren la existencia de un umbral, ya que las desviaciones de los puntos son predominantemente negativas al LT esperado, es decir, aproximadamente al 50% del  $\dot{V}O_2$  máx. Cualquier ventaja aparente del modelo continuo derivada del análisis estadístico unidimensional se debe a la poca cantidad de datos (los valores más altos), en todo el estudio (10 sujetos). Nosotros hemos usado previamente el LT como una medición indirecta del  $\dot{V}O_2$ , al cual aumenta la proporción del L/P. En este estudio, los patrones de desviación de la proporción L/P (Figura 5), apoyados con análisis estadísticos (Tabla 2), confirman la existencia de un umbral. Sin embargo, los datos de L/P tienden a tener un mayor nivel aleatorio, debido a que las grandes, y no correlacionadas, fluctuaciones en las mediciones de lactato y piruvato contribuyen a la fluctuación en la proporción L/P. Esto, por supuesto, afecta la precisión en la determinación del umbral. Utilizando la transformación log-log, la tasa L/P tiene un punto de umbral, aproximadamente al mismo nivel de  $\dot{V}O_2$  que se relaciona con el punto de inflexión o ruptura, a partir del cual se incrementa el lactato (Figura 6).

	Análisis de Umbral			Análisis Continuo		
	SSD1	SSD2	SSD (total)	SSD1	SSD2	SSD (total)
<b>Valor Promedio</b>	2.08	8.66	10.74	9.3	10.16	19.46
<b>Desvío Estándar</b>	±2.45	±9.36	±8.9	±7.27	±9.24	±11.71

**Tabla 2.** Promedio de las sumas de los cuadrados de las desviaciones (SSDs) de los análisis del Modelo de Umbral y del Modelo Exponencial Continuo del cociente lactato/piruvato vs  $\dot{V}O_2$  (\*). (\*) Durante ejercicios progresivos para 10 sujetos normales; los datos individuales se encuentran en la referencia 51. Las SSDs son la sumatoria de los cuadrados de las desviaciones de los puntos del modelo. SSDs 1 es la SSDs de los puntos inferiores al umbral de lactato, y la SSDs 2 es la SSDs por sobre el umbral, detectados con el análisis del umbral. LT es umbral de lactato.



**Figura 6.** Gráfico del lactato arterial, piruvato y proporción lactato/piruvato versus  $\log \dot{V}O_2$  de un sujeto, durante un test de esfuerzo progresivo. Hay dos diferencias notorias entre los gráficos de piruvato y lactato, esto es, el punto de ruptura del piruvato ocurre con tasas más altas de  $\dot{V}O_2$  (o intensidad de esfuerzos) que el lactato, y la pendiente del segundo componente del piruvato (o parte de la curva luego del punto de ruptura) es menor que el equivalente componente del lactato. La proporción lactato/piruvato no aumenta hasta que ocurre el punto de ruptura del lactato. (Datos obtenidos con permiso de Wasserman K, Beaver WL, Davis KA, Pu JZ, Heber D, Whipp BJ: Lactate, pyruvate, and lactate-to-pyruvate ratio during exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1985; 59: 935-940).

Por debajo de este punto de ruptura, el lactato aumenta en forma muy leve en la misma proporción que el piruvato,

durante un test de esfuerzos progresivos. Sin embargo el piruvato tiene un punto de ruptura a un  $VO_2$  mayor, lo que podría representar el comienzo de la producción de piruvato a partir de lactato, por acción en masa de los tejidos en los cuales el potencial redox es relativamente alto, es decir, en los tejidos que no están realizando esfuerzo. Esto es similar al fenómeno producido al comienzo de la recuperación, cuando el lactato y el piruvato cambian en direcciones opuestas, a medida que el lactato es convertido en piruvato (51). La razón por la cual nosotros utilizamos un método matemático más que visual para determinar el  $VO_2$ , a partir del comienzo del ascenso brusco de la curva de lactato durante el ejercicio, es porque puede haber un leve incremento de lactato a tasas de esfuerzos muy suaves, y los puntos del LT seleccionados por muchos investigadores pueden ser subjetivos. Creímos necesario un método matemático. Este estudio demuestra que la transformación log-log del lactato vs.  $VO_2$ , permite observar el  $VO_2$  a partir del cual incrementa la tasa L/P. A pesar de que la concentración de lactato en LT puede ser levemente superior al reposo (Figura 6), hemos observado, en promedio, que dicha concentración es similar a la de reposo (Tabla 3).

	Reposo	Umbral de lactato	Umbral de intercambio gaseoso
Promedio	0.64	0.65	1.15
DS	$\pm 0.14$	$\pm 0.08$	$\pm 0.27$

**Tabla 3.** Promedio de las concentraciones de lactato durante reposo, el umbral de lactato, y el umbral anaeróbico por intercambio gaseoso\*. (\*) Los valores están en meq/l y equivalen a estudios de esfuerzos progresivos en 10 sujetos normales; datos provenientes de la ref. 37.

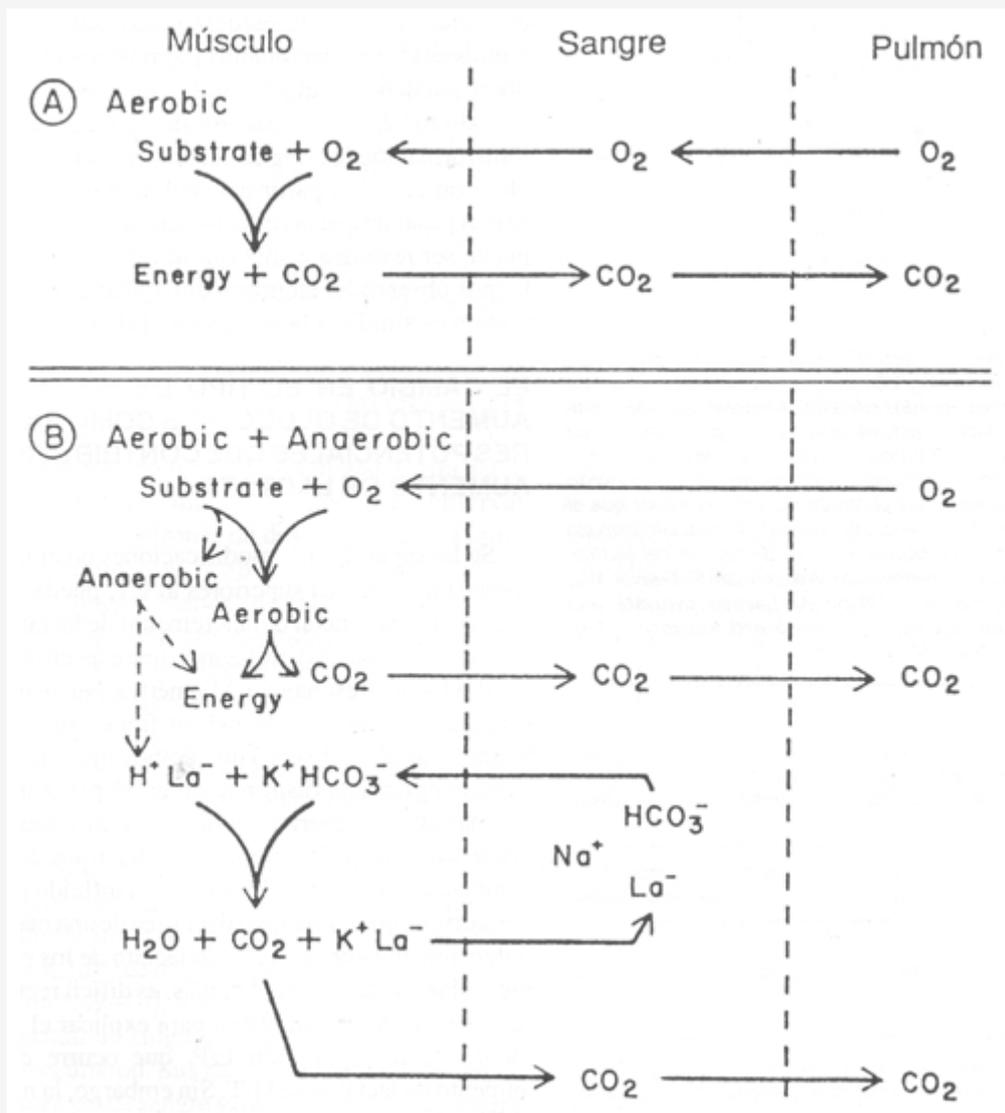
## EL CAMBIO EN EL TIPO DE FIBRA Y EL AUMENTO DE GLUCOLISIS COMO FACTORES POTENCIALES QUE CONTRIBUYEN AL AUMENTO DEL LACTATO

Se ha sugerido que modificaciones en el tipo de fibras, en esfuerzos superiores al LT, puede ser un mecanismo potencial del incremento de lactato. Sin embargo, Radda (58), utilizando una espectroscopía de P31 con Resonancia Magnética Nuclear para estudiar los cambios de pH en fibras musculares lentas y rápidas, observó que ambos tipos de fibras experimentan una disminución en el pH, ante una misma tasa de esfuerzo. También Saltin y cols. (47) observaron que la distribución de los tipos de fibra cambiaba, solamente en forma leve, influido por un período de entrenamiento, al margen de una marcada reducción en la producción de lactato de los grupos musculares entrenados. Además, es difícil recurrir a la hipótesis del tipo de fibra para explicar el incremento de la proporción L/P, que ocurre con el aumento de lactato en LT. Sin embargo, la magnitud de aumento de lactato ante altas tasas de esfuerzo podría estar influenciada por la frecuencia de reclutamiento del tipo de fibra, a pesar de que esto no indicaría el comportamiento del umbral. Algunos investigadores sugieren que el lactato puede aumentar, simplemente por el efecto de la acción en masa causada por el aumento de la glucólisis (43). Sin embargo, a pesar de que la hiperventilación puede producir un pequeño aumento en el lactato sanguíneo (en comparación con el ejercicio muscular), como resultado de la estimulación de la enzima reguladora, la fosfofructokinasa, la alcalosis hipocápnica no ocurre normalmente a nivel del LT. Además, cambiando sustratos musculares (61) y estimulando el metabolismo del piruvato a través de la infusión de bicloroacetato en humanos (estimula la piruvato-dehidrogenasa) (62), han mostrado no tener ningún efecto sobre el LT.

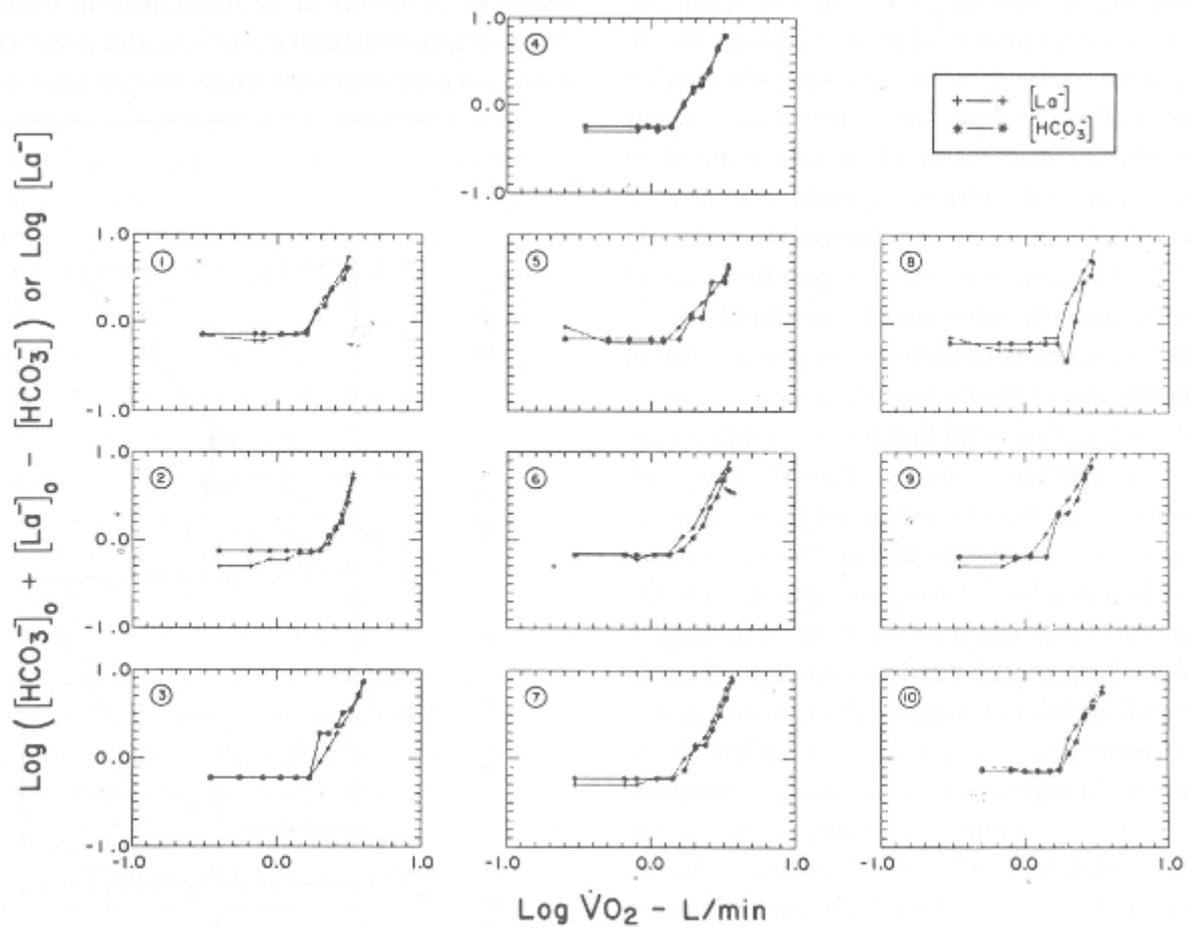
## EFEECTO DE LA ACUMULACION DE LACTATO SOBRE EL INTERCAMBIO GASEOSO

Durante un ejercicio por debajo del UA, el  $CO_2$  producido está en función de la tasa metabólica, o consumo de oxígeno, y del sustrato energético (Figura 7 A). A altas intensidades, durante las cuales los mecanismos anaeróbicos suplementan a los aeróbicos, se comienza a producir ácido láctico. Debido a que el ácido láctico es altamente disociado en el medio acuoso en el citoplasma celular, más del 99% debe ser tamponado. La Figura 8 muestra el aumento de lactato y la disminución de  $HCO_3^-$  en la sangre arterial. El primer aumento de 0,4 meq/l en el lactato celular es aparentemente taponado por *buffers* intracelulares, teniendo un pK aproximadamente igual que el pH del agua celular, ya que el lactato comienza a aumentar levemente antes que el  $HCO_3^-$  comience a disminuir (60). Luego de esta demora, se ha visto que

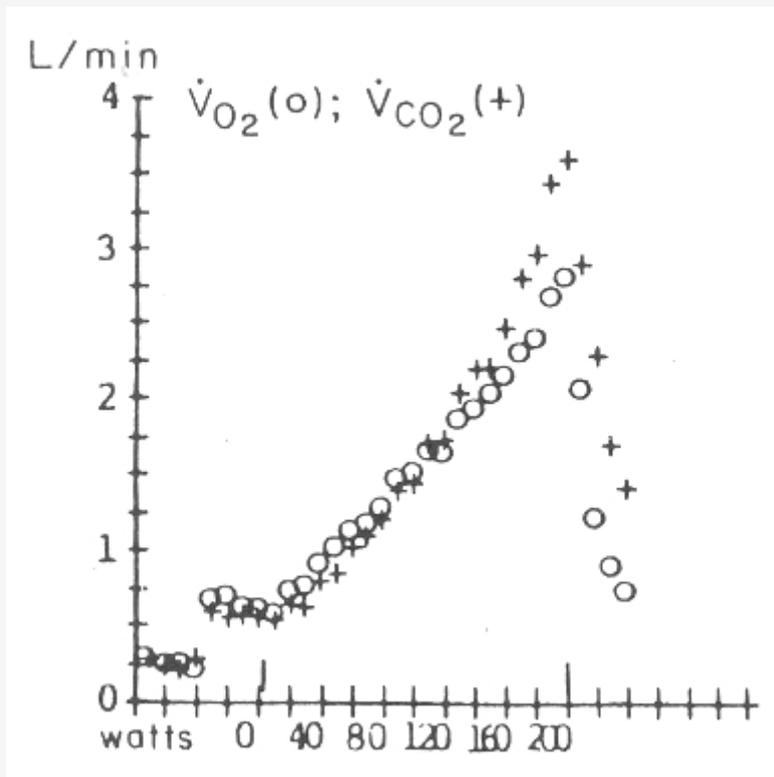
mayores incrementos de ácido láctico son tamponados por  $\text{HCO}_3^-$  en forma estaquiométrica (60). El  $\text{CO}_2$  adicional, generado por el tamponamiento de ácido láctico por el  $\text{HCO}_3^-$ , se acumula en cantidades de 22,4 ml de  $\text{CO}_2$  por cada mili equivalente de aumento de lactato. Esta es una cantidad importante de  $\text{CO}_2$  producido, en relación a lo que podría haber sido producido aeróbicamente (63), y en general se puede medir fácilmente a través del aire espirado. Se puede ver claramente, que el tamponamiento de ácido láctico (acción *buffer*), se produce en el citoplasma de la célula, principalmente por el  $\text{HCO}_3^-$  (Figura 7 B), y esta es la base de la conexión entre el intercambio gaseoso y la producción de ácido láctico. Cuando la concentración de lactato comienza a crecer, luego de un retraso aproximado de 0,5 meq/l en sujetos normales, la concentración del  $\text{HCO}_3^-$  empieza a caer, y el  $\text{VCO}_2$  aumenta en forma más vertical que el  $\text{VO}_2$  (Figura 9). El rol principal del  $\text{HCO}_3^-$  como sustancia *buffer* del ácido láctico, es probablemente también importante desde el punto de vista de la osmolaridad celular. La acumulación de lactato intracelular aumentará la presión osmótica de la célula y causará la expansión de las células musculares, a menos que disminuya, en forma simultánea, otra especie osmolar. Sólo la sustancia *buffer* volátil ( $\text{HCO}_3^-$ ) tiene esta característica. La Figura 10 muestra los cambios simultáneos de lactato,  $\text{HCO}_3^-$  estandar, y  $\text{VO}_2$ , en función del  $\text{VO}_2$  en el sujeto. La pendiente de la relación  $\text{VCO}_2$  menos  $\text{VO}_2$  (gráfico de pendiente V) es evidente cuando el lactato comienza a aumentar y el  $\text{HCO}_3^-$  a disminuir. El punto de ruptura en la curva se aproxima a los umbrales de lactato y  $\text{HCO}_3^-$  (a pesar de que el primero se produce en poco antes, como se describió previamente), determinados por la transformación log-log descrita por Beaver y cols. (37) para sujetos normales, y el umbral de  $\text{HCO}_3^-$  obtenido, como muestra Sue y cols. (64) para sujetos normales y pacientes con enfermedades pulmonares. A pesar de que el tamponamiento de ácido láctico formado durante el ejercicio debería ocurrir en la célula, Knuttgen y Saltin (54), Jorfeldt y cols. (53), Lindholm y Saltin (55), y Chwalbinska-Moneta y cols. (56), todos, han mostrado que el incremento de lactato en la sangre arterial ocurre sin mayor demora con respecto a su aumento en la célula muscular (aunque Green y cols. (65) no llegaron a esta misma conclusión). El cambio recíproco entre el  $\text{HCO}_3^-$  arterial y el lactato, mostrado en las Figuras 8 y 10, posiblemente ocurre con un mecanismo de intercambio de aniones entre el agua celular y extra celular, ya que la disminución del  $\text{HCO}_3^-$  celular y el aumento del lactato celular crean los potenciales electroquímicos necesarios para el movimiento de estos aniones en las direcciones mostradas en la Figura 7 B. Sin embargo, con tasas de esfuerzo cercanas al agotamiento, la gran tasa de producción de lactato intramuscular podría no reflejarse, en forma exacta, en la sangre arterial (54).



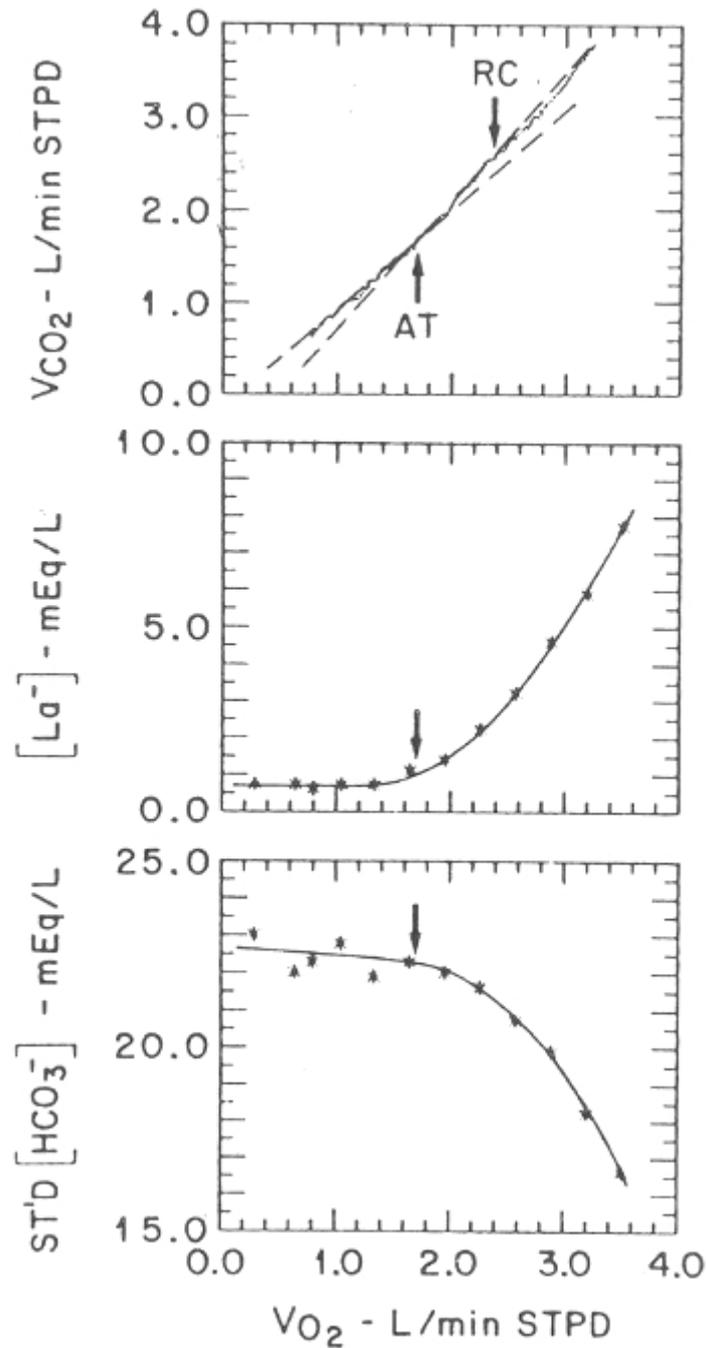
**Figura 7.** Diagrama que muestra las reacciones que involucran el intercambio de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> entre los pulmones y las células musculares, durante el ejercicio en el cual el aporte de O<sub>2</sub> es adecuado para obtener todos los requerimientos energéticos a través de los mecanismos aeróbicos (panel A), y en el cual se requiere de los mecanismos anaeróbicos (panel B). Para el trabajo aeróbico, la proporción de la producción de CO<sub>2</sub> contra el consumo de O<sub>2</sub> de las células musculares, depende del cociente respiratorio del sustrato utilizado para energía (panel A). La producción de CO<sub>2</sub> aumenta con el ejercicio que requiere, tanto de los procesos anaeróbicos como aeróbicos; el grado depende de la tasa de acumulación de lactato (panel B). En las células se forma el CO<sub>2</sub> derivado del tamponamiento de ácido láctico por HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. El CO<sub>2</sub> producido por este mecanismo se genera solamente durante el período en que aumenta el lactato. El lactato y el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> se intercambian a través de la membrana celular, a medida que el lactato intracelular aumenta, y el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> disminuye en relación con las concentraciones extra celulares. (Reimpreso de: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ: Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, p. 7).



**Figura 8.** Gráfico log-log de los cambios de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) y lactato arterial vs.  $\text{VO}_2$ .  $\text{Log HCO}_3^-$  es graficado como la diferencia con el  $\text{HCO}_3^-$  en reposo y luego normalizado a la concentración de lactato en reposo,  $[\text{La}^-]$  o, para que las dos curvas pudieran superponerse. (Reimpreso con permiso de: Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: Bicarbonate buffering of lactic acid generated during exercise. *J Appl Physiol* 1986; 60: 472-478).



**Figura 9.**  $VCO_2$  y  $VO_2$  en relación con la tasa de esfuerzo de un test en bicicleta ergométrica, con incrementos de carga cada minuto (20 W/min). El  $VCO_2$  comienza a aumentar más verticalmente que el  $VO_2$ , a medida que aumenta la tasa de esfuerzo, en el rango de esfuerzos medianos, reflejando un tamponamiento del ácido láctico por sobre el umbral anaeróbico.

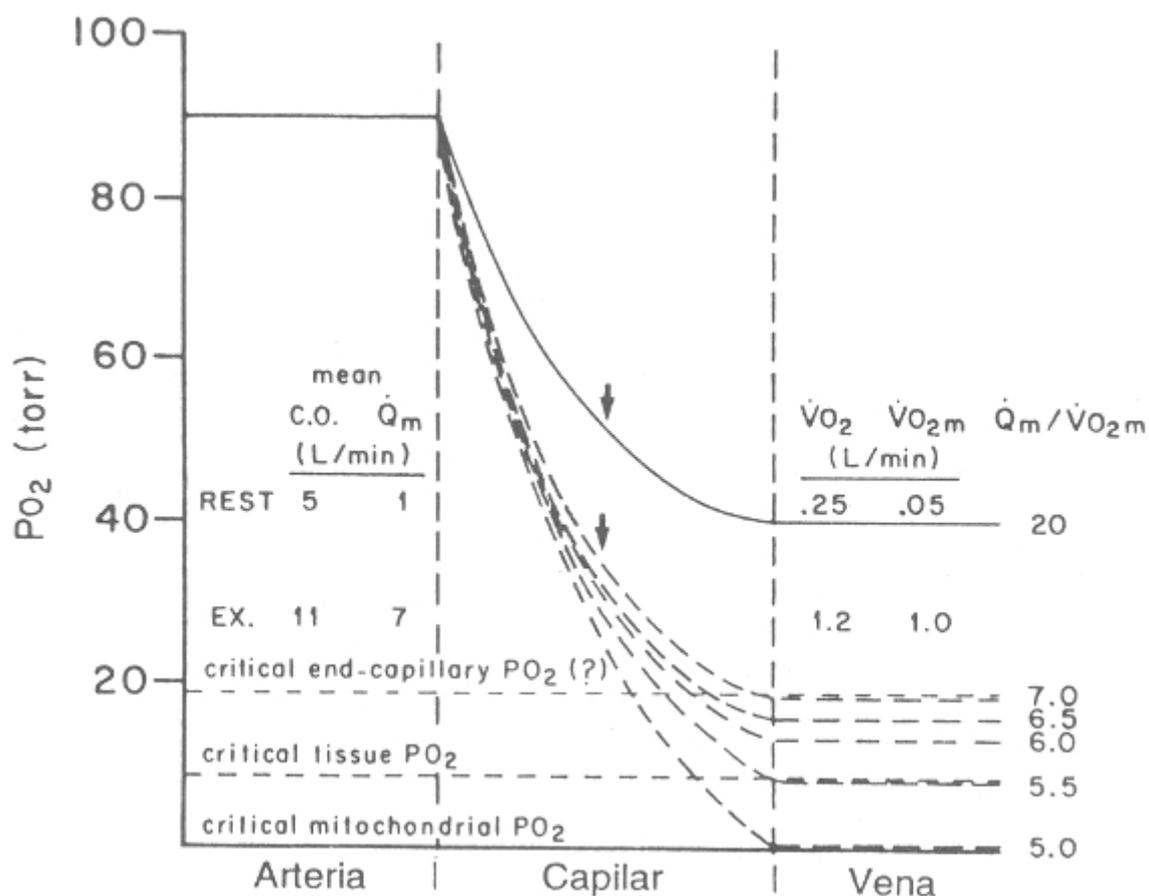


**Figura 10.** Gráficos de las concentraciones de lactato arterial y  $\text{HCO}_3^-$  Standard y de  $\text{VCO}_2$ , en función del  $\text{VO}_2$  en un sujeto. Las flechas indican el UA (AP), estimado a partir del gráfico del  $\text{VCO}_2$  vs.  $\text{VO}_2$ , los que también representan una estimación razonable del incremento del lactato y la disminución del  $\text{HCO}_3^-$  vs.  $\text{VO}_2$ .

## BALANCE ENTRE LA OXIGENACION DE LOS TEJIDOS (CONSUMO DE OXIGENO) Y LOS REQUERIMIENTOS DE OXIGENO

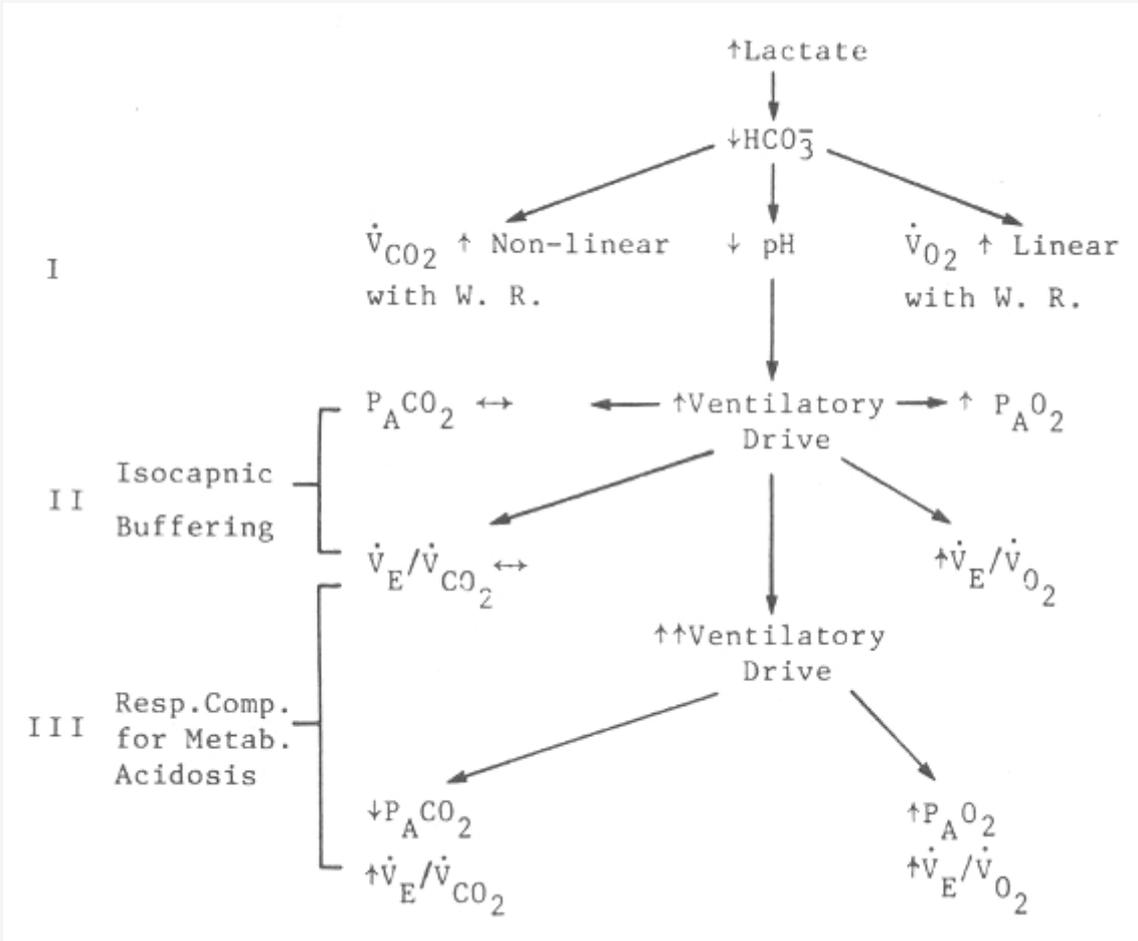
Las evidencias científicas demuestran que existe una dinámica de umbral para las proporciones L/P, para el lactato, y para las respuestas de intercambio gaseoso ventilatorio y pulmonar, en respuestas a esfuerzos. Aún no se puede establecer, con la actual tecnología, si el mecanismo de estos cambios es una anaerobiosis local (regional). Sin embargo creemos, por los

datos existentes, que esto es así, (25-34, 40, 49). Ahora consideraremos el balance entre el consumo y los requerimientos de oxígeno. A pesar de que la mitocondria puede funcionar con un  $PO_2$  extremadamente bajo (1 mmHg) (46), la capacidad del  $O_2$  para generar energía oxidativa no puede ser medida en términos de presión parcial del tejido. Más bien, la pregunta principal sería si el incremento del requerimiento de  $O_2$  muscular de las fibras contráctiles, durante un ejercicio, se puede alcanzar con una transferencia en masa de  $O_2$  a la mitocondria muscular, en cantidades suficientes para mantener una presión parcial adecuada a la tasa requerida para la producción de fosfatos de alta energía. Caminando a una velocidad de 3 millas/h, la transferencia en masa de  $O_2$  de los capilares a las mitocondrias se debe incrementar, aproximadamente 20 veces con respecto al reposo. Los mecanismos que determinan esta transferencia de los capilares a las mitocondrias se conocen como Ley de Difusión de Fick. Esta ley establece que la transferencia en masa (D) de una sustancia, como el  $O_2$ , es directamente proporcional a la diferencia de presión parcial entre el punto de alta presión en los capilares ( $P_c$ ) y el punto de baja presión en las mitocondrias ( $P_m$ ), o sea  $P_c - P_m$ , y el área de superficie (A) (grado de hiperemia); e inversamente relacionada con la distancia de difusión (L) (capilar a mitocondria). La constante de proporcionalidad (k) es una función de la difusión y solubilidad del  $O_2$  en la sustancia del tejido; o sea,  $DO_2 = k \cdot (P_c - P_m) \cdot A/L$ . Debido a que los requerimientos de  $O_2$  mitocondrial son continuos, siempre debe haber una adecuada diferencia de presión parcial entre los capilares y las mitocondrias. De acuerdo a los datos obtenidos por Bylund-Fellenius y cols. (38), se observa que la proporción L/P muscular permanece en niveles de reposo hasta que el  $PO_2$  del tejido muscular disminuye a aproximadamente 8 mmHg, punto a partir del cual aumenta rápidamente. Debido a la presión de  $O_2$  necesaria para permitir la dirección del flujo adecuada, el  $PO_2$  mitocondrial debe ser menor a 8 mmHg, y el  $PO_2$  capilar debe ser mayor para evitar la anaerobiosis. Se ha demostrado que la mitocondria puede funcionar con niveles de  $PO_2$  tan bajos como 1 mmHg (46). Como una hipótesis, se puede presumir que, a medida que la sangre recorre los capilares a distintos niveles de esfuerzo, se debe mantener el  $PO_2$  capilar por sobre los 8 mmHg para evitar la anaerobiosis en humanos (38).



**Figura 11.** Modelo conceptual de las relaciones de la presión parcial de  $O_2$  capilar muscular, a través de capilares musculares representativos, durante un ejercicio. Se asume una concentración de hemoglobina de 15 g/dl (hematocrito 45), un  $PO_2$  arterial de 90 mmHg, y un  $\dot{V}O_2$  muscular ( $\dot{V}O_2 m$ ) de 1 l/min (correspondiente a un adulto que camina a una velocidad de 3 millas/h). Las curvas son los límites del  $PO_2$  a lo largo de los capilares, para varias tasas de perfusión muscular ( $\dot{Q}_m$ ) en relación al consumo de  $O_2$  muscular ( $\dot{V}O_2 m$ ) (valores de  $\dot{Q}_m$  para 1 l/min de  $\dot{V}O_2 m$ ). El  $PO_2$  de cada curva es calculado en base a la curva de disociación de la oxi-Hb, a medida que el contenido de  $O_2$  sanguíneo disminuye de acuerdo a su tasa  $\dot{Q}_m / \dot{V}O_2 m$ . Notese que el  $PO_2$  capilar finales más afectada que la

media del  $PO_2$  capilar, a medida que  $Qm/v_{O_2}$  varía. El  $PO_2$  capilar crítico, por debajo del cual el aporte de  $O_2$  a las mitocondrias es inadecuado, varía con el consumo de  $O_2$  muscular. A pesar de que la diferencia de presión arterial entre la fuente de  $O_2$  (capilares) y el desagote de  $O_2$  (mitocondrias) es el determinante crítico de la transferencia en masa del  $O_2$ , la distancia entre ellos y el área de superficie también son factores importantes. (Ver el texto para la discusión sobre el  $PO_2$  crítico, en relación al  $Qm/VO_2 m$ ).



**Figura 12.** Diagrama de efectos del aumento de la acumulación de lactato sobre el intercambio gaseoso durante un test de ejercicios progresivos. Las flechas pequeñas dirigidas hacia arriba indican incrementos, las flechas pequeñas hacia abajo indican disminuciones, y las flechas horizontales indican que no hay cambios. El mecanismo I describe el intercambio gaseoso que resulta, solamente del tamponamiento del nuevo ácido láctico formado. El mecanismo II describe los cambios del  $PCO_2$  y  $PO_2$  alveolar y residual, y los equivalentes ventilatorios para el  $O_2$  y el  $CO_2$ , que resultan de un aumento en el flujo ventilatorio como consecuencia del  $CO_2$  generado por la reacción de tamponamiento. El mecanismo III describe los cambios causados por mayores aumentos en el flujo ventilatorio como consecuencia de la compensación respiratoria por la acidosis metabólica. (Reimpreso de: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ: Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, p 34).

Sujeto	R			Pendientes	
	Comienzo	UA	Final	Debajo UA	Desde UA hasta PCR
1	0.85	0.92	1.23	1.01	1.35
2	0.91	0.89	1.22	0.97	1.18
3	0.71	0.88	1.04	0.98	1.26
4	0.80	0.91	1.15	1.00	1.30
5	0.78	0.90	1.07	1.01	1.17
6	0.83	0.97	1.20	1.04	1.25
7	0.71	0.89	1.20	0.97	1.27
8	0.78	0.83	1.08	0.87	1.22
9	0.80	0.81	1.25	0.84	1.36
10	0.83	0.89	1.07	1.02	1.39
<b>Media</b>	0.80	0.89	1.15	0.97	1.28
<b>SD</b>	±0.06	±0.04	±0.08	±0.06	±0.08

**Tabla 4.** Valores de R ( $V_{CO_2}/VO_2$ ) a las tasas de esfuerzo más bajas (ciclismo sin resistencia), el umbral anaeróbico (UA), y al final de un test de esfuerzos con aumentos progresivos cada minuto (15 W/min); y las pendientes de las curvas de  $V_{CO_2}$  vs  $VO_2$  por debajo del UA, y entre el UA y el punto de compensación respiratoria (PCR), es el  $VO_2$  por sobre el cual el equivalente respiratorio para  $CO_2$  ( $V_E/V_{CO_2}$ ) comienza a aumentar, y el  $PCO_2$  arterial y el  $PCO_2$  de final de volumen (end-tidal) comienzan a disminuir.

En la Figura 11 se muestra un modelo conceptual de las relaciones de la presión parcial del  $O_2$  capilar, en donde se ve un límite del  $PO_2$  a lo largo de un grupo de capilares musculares representativos, durante un ejercicio. Este modelo se basa en el consumo de  $O_2$  de los músculos ( $VO_2$  m) relativo al flujo sanguíneo muscular ( $Q_m$ ) y a la forma de la curva de disociación de la oxihemoglobina. El modelo en la Figura 11 presume una concentración de hemoglobina de 15 g/dl, un  $PO_2$  arterial de 90 mmHg, y un  $VO_2$  m de 1 l/min (correspondiente a un sujeto normal que camina a razón de 3 millas/h). Este modelo ilustra la capacidad del aporte de  $O_2$  a los músculos en ejercicio ( $Q_m$  x contenido de  $O_2$  arterial) para alcanzar los aumentos de la tasa metabólica ( $VO_2$  m), durante el ejercicio. Se debe observar que 5,1 l de sangre con 15 g de hemoglobina/dl y 97% de saturación contienen solamente 1 l de  $O_2$ . Debido a que no es posible absorber todo el  $O_2$ , se necesita un flujo sanguíneo muscular mayor que 5,1 l/min por cada litro por minuto de  $VO_2$  m para evitar la anaerobiosis obligada a este nivel de esfuerzo. La Figura 11 muestra que el  $PO_2$  capilar final alcanza los 8 mmHg con una proporción  $Q_m/VO_2$  m de 5,5 Andersen y Saltin (66), midieron la tasa  $Q_m/VO_2$  m en el cuádriceps femoral durante un trabajo gradual de extensión de rodilla, y observaron que variaba desde 7,1 (con las tasas más altas de esfuerzo) hasta 7,8 (con las tasas más bajas). Lo comúnmente reportado para la pendiente de 6 para el aumento del volumen minuto cardíaco por litro de aumento en el consumo de  $O_2$ , en respuesta al ejercicio (67), corresponde a una proporción  $Q_m/VO_2$  m de 7, cuando el costo de  $O_2$  muscular es de 1 l/min (Figura 11). Esto asume que no hay una reducción neta del flujo sanguíneo a los otros tejidos (descenso del flujo espláncico sanguíneo con un consecuente aumento en el flujo coronario y de la piel) (68). Esto se acerca a lo medido por Andersen y Saltin (66). Un  $Q_m/VO_2$  m de 7 resultaría en un  $PO_2$  capilar final de 18 mmHg, presumiendo una uniformidad de  $Q_m/VO_2$  m a través del músculo (Figura 11). Si ocurre una perfusión no uniforme, causando una perfusión relativa a la tasa metabólica menor que 6 en algunas regiones, a pesar de la hiperemia máxima, tendrá lugar el metabolismo anaeróbico. Cuando la vasodilatación es máxima, el  $PO_2$  capilar debe aumentar a medida que aumenta el flujo de  $O_2$  requerido por la mitocondria para la producción de energía (ecuación de difusión de Fick). Esto sólo puede ocurrir con un incremento del flujo sanguíneo o con el desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha. Si el  $PO_2$  capilar no aumenta proporcionalmente con el aumento de los requerimientos de  $O_2$ , tendrá lugar la anaerobiosis. El modelo mostrado en la Figura 11 también ilustra la disminución del  $PO_2$  sanguíneo a lo largo del capilar. Es evidente que el  $PO_2$  capilar final está afectado en un mayor porcentaje que el  $PO_2$  capilar medio por una distancia de las proporciones  $Q_m/VO_2$  m. Además, las técnicas que miden el  $PO_2$  capilar medio o de los tejidos (42) pueden fallar fácilmente en la detección de unidades musculares con cocientes  $Q_m/VO_2$  m críticamente bajos. La falla en considerar los factores variables que afectan la transferencia de  $O_2$  de la sangre a las mitocondrias, a llevado a la idea que el  $PO_2$  venoso es demasiado alto para considerar a la circulación como la limitante y responsable del incremento de lactato durante el ejercicio (45, 66). Este concepto es obviamente erróneo, ya que no considera el aumento en la presión de difusión necesaria para el  $O_2$ , ante niveles de ejercicio progresivo luego de la máxima vasodilatación. En este análisis, hay una incertidumbre con respecto a cual es el  $PO_2$  capilar crítico por debajo del cual se desarrolla la anaerobiosis. Sin embargo, el modelo ilustrado en la Figura 11 y la Ley de difusión de Fick, nos recuerdan que "ningún valor de  $PO_2$  puede ser crítico en el capilar, por debajo del cual ocurra la anaerobiosis, no importa cual sea la tasa metabólica". El  $PO_2$  que es crítico con respecto a satisfacer los requerimientos de  $O_2$  varía con el  $VO_2$  m, el grado de hiperemia, la densidad mitocondrial (cambios mayores durante el

entrenamiento), y la longitud de la vía de difusión. Además, un  $PO_2$  superior al adecuado para que la mitocondria funcione en un tubo de ensayo con respiración en estado 3, no significa que sea adecuado para la mitocondria "in situ", cuando el metabolismo es estimulado y el  $O_2$  debe pasar a través de otro tejido para alcanzarlas. El hecho de que los atletas no tengan un mayor flujo sanguíneo muscular que las personas sedentarias con tasas de esfuerzo submáximas, y que el entrenamiento reduzca la producción de lactato muscular sin cambiar el flujo sanguíneo, no significa que el aumento de lactato sea independiente del aporte de  $O_2$  (45). El flujo sanguíneo muscular determina el  $PO_2$  capilar y, por lo tanto, la presión del  $O_2$  de los capilares a las mitocondrias. El hecho de que la diferencia de presión parcial sea adecuada para prevenir la anaerobiosis depende del consumo de  $O_2$  de los grupos musculares, como se describió previamente. Cuanto mayor número de mitocondrias por unidad de volumen muscular, menor será la distancia de difusión y por lo tanto, menor la posibilidad de que se desarrolle la anaerobiosis para una determinada diferencia de  $PO_2$  capilar-mitocondrial. El consumo de  $O_2$  y el flujo sanguíneo durante el ejercicio tienen una relación relativamente fija, sin importar el grado de entrenamiento, ya que ambos fenómenos son interdependientes como se refleja en la ecuación: Flujo sanguíneo = consumo de  $O_2$  / diferencia de  $O_2$  arterio-venosa. Si la densidad mitocondrial aumenta como consecuencia del entrenamiento, el consumo de  $O_2$  será el mismo, pero la presión necesaria para satisfacer los requerimientos de  $O_2$  será menor.

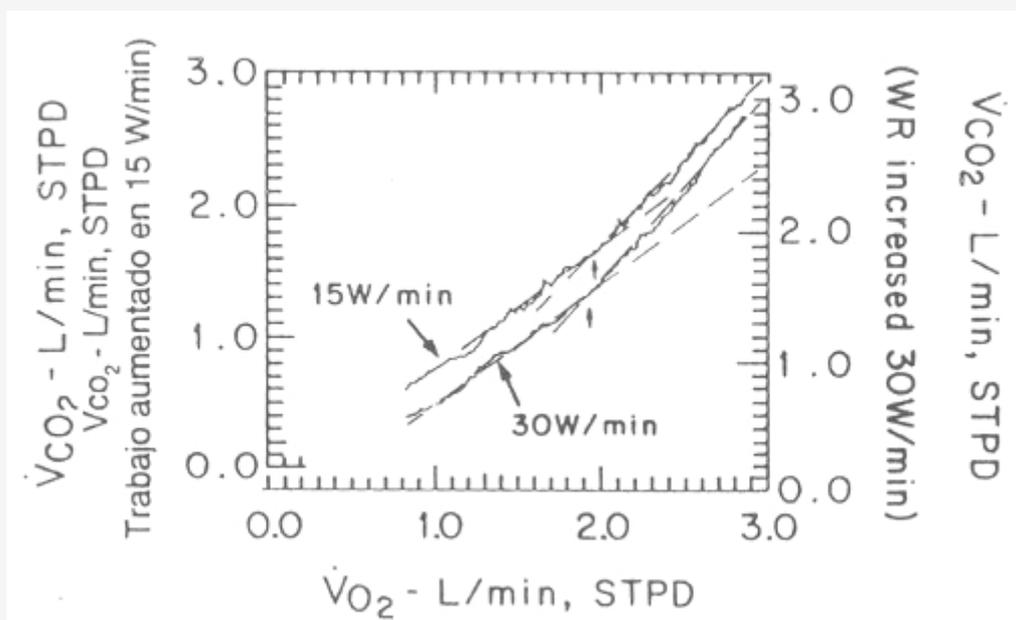
## MEDICIONES NO INVASIVAS DEL UMBRAL DE ACIDOSIS METABOLICA (UMBRAL ANAEROBICO)

La evaluación del UA a través de métodos de intercambio gaseoso depende, de alguna manera, del protocolo de ejercicios. Un protocolo en el cual la tasa de esfuerzo se aumenta en forma muy leve, puede resultar en incrementos muy pequeños de lactato. El UA puede ser medido rápidamente a través de técnicas de intercambio gaseoso usando un test con cargas de esfuerzo progresivas en el cual estas cargas son aumentadas, desde las más bajas hasta las de esfuerzos límites, en aproximadamente 8-12 minutos. En la Figura 12 se muestra un diagrama de flujo que describe el fenómeno de intercambio gaseoso que acompaña al desarrollo de la acidosis metabólica durante un test de esfuerzos progresivos. Los tres mecanismos fisiológicos de las alteraciones en el intercambio gaseoso pueden ser identificados, consecuentes al desarrollo de la acidosis láctica durante un test de esfuerzos rápidos y progresivos, son: 1) mecanismo I, aumento de  $VCO_2$  relativo al  $VO_2$ , debido al tamponamiento (*buffer*) celular; 2) mecanismo II, aumento de la ventilación como respuesta al aumento del  $VCO_2$ , a partir del tamponamiento con regulación del  $PaCO_2$  (buffering isocápnico); y 3) mecanismo III, compensación respiratoria por la acidosis metabólica con disminución del  $PaCO_2$ .

### Mecanismo I

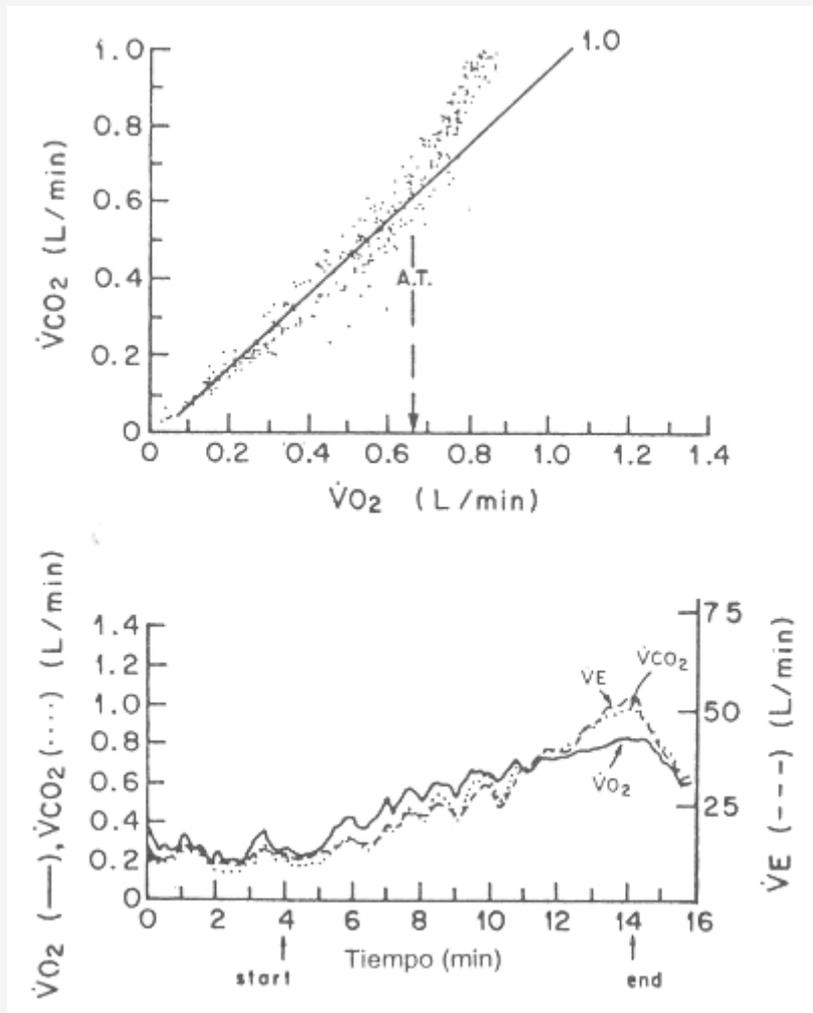
El método para detectar el UA a través del mecanismo I se denominó análisis de la "pendiente de curva-V" (37), ya que compara los volúmenes del  $VCO_2$  con el  $VO_2$ . Es confiable cuando se aplica a pacientes, ya que los cambios dependen solamente de la reacción físico-química del tamponamiento de ácido láctico por el  $HCO_3^-$ , y son independientes de la sensibilidad quimiorreceptora respiratoria, o respuesta respiratoria al ejercicio. Además, el análisis de la curva-V mide el nivel de  $VO_2$  con el que se genera  $CO_2$  a partir del tamponamiento de ácido láctico. El  $VCO_2$  se grafica en función del  $VO_2$  (medido simultáneamente ventilación por ventilación), y el incremento en la curva (punto de ruptura) es identificado como se muestra en las Figuras 10 y 13. El término "umbral ventilatorio", utilizado por algunos investigadores, es incorrecto para este punto de ruptura, ya que es independiente de la ventilación. El  $VCO_2$  por debajo del umbral, aumenta aproximadamente en forma lineal con el  $VO_2$  en una proporción consistente con el cociente respiratorio metabólico de los músculos; la pendiente es de 0,85 a 1,0 con un promedio de 0,97 para sujetos con una dieta normal (Tabla 4). Sin embargo, por sobre el UA la pendiente de la relación  $VCO_2$ - $VO_2$  es más vertical, a medida que el  $CO_2$ , producido por el tamponamiento por el  $HCO_3^-$ , se agrega al  $CO_2$  producido por el metabolismo aeróbico (la pendiente es generalmente mayor a 1,15) (Tabla 4). Este componente más vertical de la relación  $VCO_2$ - $VO_2$  también se relaciona linealmente con el punto de compensación respiratoria ( $VO_2$ , por encima del cual se produce la hiperventilación). El cambio de la curva más horizontal hacia una curva más vertical identifica el  $VO_2$  a partir del cual el ácido láctico comienza a ser tamponado por el  $HCO_3^-$  y, teóricamente, marca la transición del esfuerzo totalmente aeróbico, al esfuerzo aeróbico-anaeróbico (Figura 7 B). El análisis de la pendiente de la curva-V, como fue descrita originalmente para la detección del UA, excluía los cambios cinéticos al comienzo del período del incremento en la carga de esfuerzo (primer minuto, más o menos), y el período hiperventilatorio que resulta de la compensación respiratoria por la acidosis metabólica. Un programa de computadora seleccionaba a la intersección de las líneas de la regresión lineal de los dos componentes como el UA. Utilizando este método, observamos que el UA era levemente mayor que el umbral de lactato (UL). Para obtener el mismo valor de  $VO_2$  para el UL que para el UA, a través de la pendiente de curva-V, fue necesario subir 0,5 meq/l en la curva de lactato y determinar el  $VO_2$  a ese nivel. Nosotros observamos el siguiente mecanismo para esta diferencia: debido a que el pK de algunas de las sustancias *buffer* en las proteínas de las células podría ser el mismo que el pH celular, podría aumentar el

$H^+$  sin un cambio en el pH. Además, cuando la creatina  $PO_4$  se hidroliza, podría tomar parte del  $H^+$  producido a medida que aumenta la concentración de lactato. Esto podría explicar la diferencia sistemática en los umbrales de  $HCO_3^-$  y de lactato (37). Más precisamente, los métodos de intercambio gaseoso deberían reflejar la acidosis láctica más que el UL, siendo la diferencia el  $H^+$  del lactato, que puede ser removido sin un cambio en el pH celular. Se observó que el umbral de  $HCO_3^-$  no difiere significativamente del UA obtenido a través de mediciones del intercambio gaseoso (37). La pequeña diferencia sistemática entre los umbrales de lactato y de  $HCO_3^-$  y entre el UL y el UA, medidos a través del intercambio gaseoso, se puede ver en el trabajo de Beaver y cols. (Figura 3) (60). Debido a que la cantidad de  $CO_2$  generada a partir del tamponamiento es tan grande (aproximadamente 3,01 en exceso a la producción de  $CO_2$  aeróbico, por sobre el 50% de aumento en el rango de carga de trabajo, para un incremento de lactato de 5 meq/l), los patrones de respiración irregular, y aún la hiperventilación de grado moderado tienen muy poco efecto. A pesar de que el informe original (37), se omitieron en el análisis los datos superiores al punto de compensación respiratoria, es frecuente que los datos en esta zona caigan muy cercanos a la pendiente que los datos por debajo de este punto. Además, la curva entera usualmente se usa para un análisis visual. La zona superior de la curva no es lineal, una zona lineal por encima del punto de ruptura puede ser identificada y usada para su análisis, siendo el punto de ruptura el momento en que los datos comienzan a formar una pendiente mayor que 1,0. Como se muestra en la Figura 13, la parte superior de la curva puede tener más pendiente si se incrementa más rápido la tasa de esfuerzo. El incremento más rápido de ésta no tiene un efecto apreciable en la parte inferior de la curva, pero debido a que el lactato se formará más rápidamente con mayores cargas, la producción de  $CO_2$  a partir del *buffer* de  $HCO_3^-$  aumentará en una forma más veloz, relativa a la producción de  $CO_2$  a partir del metabolismo aeróbico. En vista de las consideraciones previas, aún con algunos pacientes con problemas cardíacos que respiran en forma periódica durante un ejercicio (Figura 14), observamos que podemos detectar visualmente el punto de ruptura con mayor certeza a través del análisis de la pendiente-V, que con el equivalente ventilatorio u otros métodos de intercambio gaseoso para detectar el UA (3). Como un análisis práctico, nosotros utilizamos las mismas escalas en ambas coordenadas para graficar  $VCO_2$  en función del  $VO_2$ . Luego establecimos una recta a  $45^\circ$  (pendiente= 1) a través del origen o a través de los puntos, como se muestra en la Figura 14, para establecer el punto de ruptura que reflejaba el UA. En pacientes con enfermedades cardiovasculares severas, el punto de ruptura puede darse con niveles de  $VO_2$  muy bajos o podría no identificarse un bien definido componente bajo de la curva (Figura 15). Como los puntos forman una curva con una pendiente mayor que 1, sin una disminución pronunciada y abrupta de  $PCO_2$  de volumen final, el UA debería ser ya excedido. Además, el UA puede ser estimado por extrapolación de los componentes superiores del gráfico de la pendiente-V hacia abajo, hasta interceptar los puntos de los datos inferiores obtenidos experimentalmente, como se muestra en la Figura 15. De este modo, una línea perpendicular al eje del  $VO_2$ , marcaría el UA. Recientemente, aplicamos el método visual con la pendiente-V, usando un triángulo recto de  $45^\circ$ , a pacientes con enfermedades obstructivas estables en las vías respiratorias (68). Para aquellos pacientes cuyo  $HCO_3^-$  arterial disminuía, el gráfico de  $VCO_2$  versus  $VO_2$  mostraba dos segmentos bien distintivos, cuya intersección ocurría a un  $VO_2$  (UA) similar al cual comenzaba a disminuir el  $HCO_3^-$  standard.

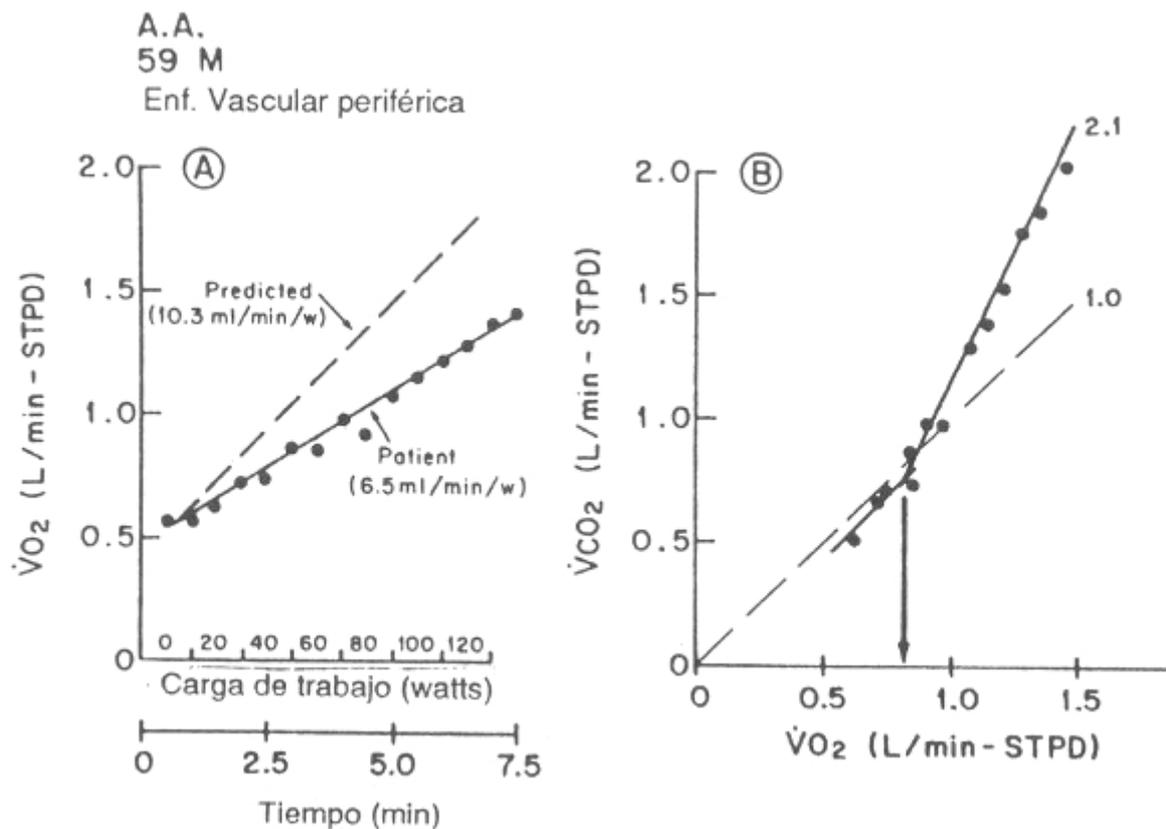


**Figura 13.** Gráfico del  $VCO_2$  vs. el  $VO_2$  en un test de ejercicio progresivo con incrementos de 15 W/min y 30 W/min. Las mediciones fueron realizadas ventilación por ventilación, y los datos son graficados como un promedio de cada 8 seg de prueba. El umbral

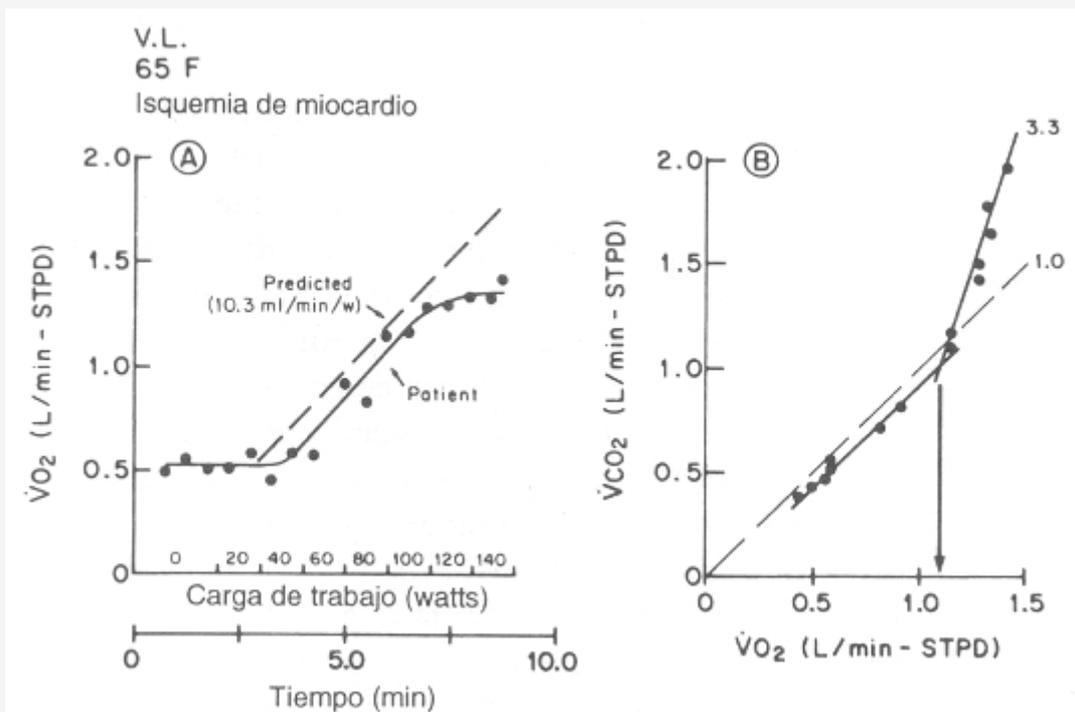
anaeróbico (UA) es determinado por la intersección de los componentes lineales superiores e inferiores (flechas). En el análisis se excluye la parte inferior no lineal de los datos ya que representa el  $\text{CO}_2$  que se almacena en las reservas. A pesar de que los puntos de ruptura de ambas curvas son muy similares, la pendiente de curva del componente superior en el test de 30 W/min es más elevada que en el test de 15 W/min. Además, el UA se encuentra más fácilmente con el protocolo de 30 W/min ya que el ácido láctico es producido más rápidamente, desarrollando, de esta manera, más  $\text{CO}_2$  como consecuencia del tamponamiento de ácido láctico por el  $\text{HCO}_3^-$ .



**Figura 14.** Gráfico (panel inferior) del  $\dot{V}\text{O}_2$ ,  $\dot{V}\text{CO}_2$  y  $\dot{V}\text{E}$  en un paciente adulto en respuesta a un test de esfuerzos progresivos en bicicleta ergométrica, en el cual se muestra la respiración irregular del paciente. Gráfico del  $\dot{V}\text{CO}_2$  en función del  $\dot{V}\text{O}_2$  (el análisis de la pendiente-V se muestra en el panel superior). La línea con una pendiente de 1,0 es la media aproximada de datos hasta el punto en donde el  $\dot{V}\text{CO}_2$  rompe su linealidad y comienza a aumentar rápidamente. El  $\dot{V}\text{O}_2$  a partir del cual los puntos aumentan en forma más pronunciada que la pendiente de 1,0 es, en teoría, el  $\dot{V}\text{CO}_2$  a partir del cual  $\text{HCO}_3^-$  comienza a tamponar al ácido láctico, o el umbral anaeróbico.



**Figura 15.** Gráficos que muestran los datos del intercambio gaseoso de un paciente de 59 años con enfermedad periférica vascular. Los mismos muestran un muy pequeño incremento de  $\dot{V}O_2$  en respuesta al aumento en las tasas de esfuerzo (Panel A). El Panel B muestra la pendiente-V de este estudio. Se dibujó la pendiente de 1 para brindar una referencia visual de los puntos de datos relativos al umbral anaeróbico. El  $\dot{V}CO_2$  graficado en función del  $\dot{V}O_2$  muestra una curva muy pronunciada, con una pendiente de 2,1; esto pone en evidencia que el  $\dot{V}CO_2$  es derivado del tamponamiento de ácido láctico, tanto como del  $CO_2$  del metabolismo aeróbico. La extrapolación de los puntos de datos del  $\dot{V}CO_2$  vs.  $\dot{V}O_2$  de la curva más pronunciada a puntos más inferiores da una estimación del umbral anaeróbico.



**Figura 16.** Consumo de  $O_2$  ( $\dot{V}O_2$ ) graficado en función de la tasa de esfuerzo (Panel A), y producción de  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$ ) en función del  $\dot{V}O_2$  (grafico de pendiente-V) (Panel B), de un paciente de 64 años que tiene cambios en el segmento ST consistentes con una isquemia de miocardio, pero sin dolor, durante ejercicios en bicicleta ergométrica con una resistencia de 120 W. Debido al poco incremento de  $\dot{V}O_2$  (Panel A) con un continuo aumento del  $\dot{V}CO_2$ , por encima del umbral anaeróbico, la curva con los componentes superiores del gráfico  $\dot{V}CO_2$ - $\dot{V}O_2$  (Panel B) es patológicamente elevada. Esta curva, con una pendiente de 3,3, sugiere una tasa excepcionalmente alta de producción de lactato durante el ejercicio. Se dibujó la pendiente de 1 en el Panel B para brindar una visualización de la elevación en el gráfico  $\dot{V}CO_2$ - $\dot{V}O_2$  reflejando esto el comienzo del tamponamiento del ácido láctico por el  $HCO_3^-$ .

## Mecanismo II

En el pasado, confiábamos principalmente en métodos que dependían de la respuesta ventilatoria al incremento de  $CO_2$  producido por el tamponamiento de ácido láctico para detectar el UA, durante un test de esfuerzos progresivos (Figura 12, mecanismo II) (69). Normalmente, el aumento de  $\dot{V}O_2$  permanece relativamente lineal, mientras que  $\dot{V}CO_2$  y  $V_E$  marchan en forma paralela como consecuencia del control ventilatorio del  $PCO_2$  arterial. Además la tasa  $V_E/\dot{V}CO_2$  disminuye o no cambia, y la tasa  $V_E/\dot{V}O_2$  aumenta cuando se pasa el UA. Además, la tensión de  $CO_2$  de fin de volumen (Pet  $CO_2$ ) es relativamente constante, y la tensión de  $O_2$  de fin de volumen (Pet  $O_2$ ) aumenta, debido a que la tasa de aumento del  $\dot{V}O_2$  permanece lineal, mientras que el  $V_E$  se acelera, dando por resultado una hiperventilación con respecto al  $O_2$ , pero no con respecto al  $CO_2$ . Además, con un control respiratorio normal, la tasa  $V_E/\dot{V}O_2$  aumenta sin un aumento simultáneo en la tasa  $V_E/\dot{V}CO_2$ . Por otro lado, Pet  $O_2$  aumenta sin una recíproca disminución de Pet  $CO_2$ , ya que la compensación ventilatoria para la acidosis láctica, que causa una reducción de  $PaCO_2$ , no ocurre hasta varios minutos más tarde para los tests de ejercicio con aumentos progresivos. Estas observaciones son indicadores específicos del desarrollo de la acidosis metabólica y distinguen este mecanismo de otras formas de hiperpnea con reducción aguda de  $PaCO_2$  (hiperventilación), por ejemplo, en sujetos con síndrome de McArdle (70). En sujetos cuyos mecanismos de control ventilatorio responden adecuadamente al incremento de la producción de  $CO_2$ , los métodos del mecanismo II para detectar el UA, son relativamente fáciles de usar. Desafortunadamente, algunas personas normales tienen quimiorreceptores insensibles, y el  $V_E$  no sigue al incremento de  $\dot{V}CO_2$  (37). Además, en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, en general la  $PaCO_2$  no disminuye en respuesta a la acidosis metabólica, y hasta puede aumentar. Por otro lado, en estos sujetos, la tasa  $V_E/\dot{V}O_2$  podría no elevarse en forma discernible al nivel del UA. Para agregar, los patrones irregulares de respiración impiden estimar un UA confiable a partir de este método (37). El análisis de la pendiente-V confía solamente en los efectos de tamponamiento y es independiente de la respuesta ventilatoria (ver Tabla 1 de la referencia 71). Estos métodos, tanto como el método de la pendiente-V para determinar el UA son efectivos en sujetos con un patrón respiratorio razonablemente regular y que no tengan mecanismos respiratorios, o control ventilatorio perjudicados. Respetando estas últimas condiciones, se observó que el método de la pendiente-V es más confiable (37, 64).

### Mecanismo III

La elevación de la ventilación, como resultado de la hiperventilación en respuesta al ejercicio (mecanismo III) acompañada por una caída de  $\text{Pa CO}_2$ , y el aumento de la pendiente de  $V_E$  versus  $\text{VO}_2$ , podrían ser confundidos con el UA. Sin embargo, con tests de ejercicio progresivo de tipo-rampa o de incrementos cada 1 minuto, la principal elevación ocurre por encima del UA, donde está altamente influenciada por la compensación respiratoria para la acidosis metabólica.

## CRITICA A LOS METODOS DE INTERCAMBIO GASEOSO

De acuerdo al método de intercambio gaseoso utilizado, existen problemas de distinto nivel en la determinación del UA. Utilizando los equivalentes ventilatorios para  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$  ( $V_E/\text{VO}_2$  y  $V_E/\text{VCO}_2$ ) (mecanismo II), hemos observado en un estudio (37) que los investigadores no pudieron ponerse de acuerdo sobre el umbral anaeróbico en el 40% de los sujetos. Las causas fueron patrones irregulares de respiración o fallas del sujeto para regular bien el  $\text{Pa CO}_2$  (la persona desarrollaba acidosis respiratoria leve). Además, el método de equivalente ventilatorio en general no es efectivo en sujetos que tienen limitaciones mecánicas en la respiración, ya que usualmente son incapaces de aumentar la tasa  $V_E/\text{VO}_2$  por encima del UA y pueden retener  $\text{CO}_2$ . Sin embargo, como muestra Sue y cols. (64), el método visual de la pendiente-V funciona bastante bien con estos pacientes. Para los sujetos normales, aquellas técnicas que se apoyan en los gráficos de ventilación vs.  $\text{VO}_2$  para buscar un punto de ruptura en la curva, parecen estar destinadas a estimar un valor de UA que es demasiado elevado, debido a que el aumento del flujo ventilatorio asociado con la compensación respiratoria para la acidosis metabólica, tiende a ser mayor que el aumento del flujo ventilatorio que acompaña al período de buffering isocápnico. Además, en general  $V_E$  no es una función lineal del  $\text{VO}_2$ , durante los tests de aumentos progresivos de cargas de trabajo. Esta sobreestimación ocurre especialmente con los métodos computarizados, tal como el descrito por Orr y cols. (72), el cual puede no percibir los cambios más sutiles del punto de ruptura de la relación  $V_E$  versus  $\text{VO}_2$  y elegir, en cambio, el incremento de  $V_E$  más prominente en el punto de compensación respiratoria. A medida que se aceleran los incrementos en la tasa de esfuerzo, se eleva la pendiente del segundo componente lineal del gráfico  $\text{VCO}_2$  vs.  $\text{VO}_2$  (análisis de la pendiente-V), como se muestra en la Figura 13. Además, para detectar un claro punto de ruptura en la relación  $\text{VCO}_2$ - $\text{VO}_2$  que represente el comienzo del tamponamiento de lactato por el  $\text{HCO}_3^-$ , la tasa de incremento de esfuerzo debería ser lo suficientemente rápida para causar un aumento significativo de lactato durante un test de ejercicios progresivos. En general, este es el caso de los protocolos con incrementos cada 1 minuto, si el aumento en sí es lo suficientemente grande para causar que el sujeto alcance su máximo rendimiento en 8-12 minutos (73). Si el UA del paciente no se ha logrado con el esfuerzo máximo, o si la tasa de incremento no es tan grande como para producir una cantidad de  $\text{CO}_2$  que se pueda medir, el componente superior de la curva (buffering o tamponamiento) (pendiente > 1) no será evidente. En pacientes con enfermedades cardíacas, no sólo es posible que el UA sea reducido, sino que el segundo componente lineal del gráfico de la pendiente-V quizás sea más elevado que en personas normales. Esto se debe a una tasa de aumento de lactato y  $\text{VCO}_2$  más rápida y a una disminución en la tasa de aumento de  $\text{VO}_2$ , a medida que progresa el esfuerzo (74). La Figura 16 muestra los datos del intercambio gaseoso de un paciente que muestra signos de isquemia de miocardio al llegar a su UA, signos que son más pronunciados a medida que progresa la tasa de esfuerzo. Este paciente no experimentó molestias en el pecho. Debido a que el  $\text{VCO}_2$  continuó aumentando y la tasa de aumento del  $\text{VO}_2$  se hacía más lenta, la relación  $\text{VCO}_2$ - $\text{VO}_2$  por encima del UA era anormalmente elevada (Figura 16). Estas irregularidades en el intercambio gaseoso reflejan los cambios funcionales en la capacidad de la circulación de transportar  $\text{O}_2$ , luego de que el trabajo cardíaco fuera lo suficientemente grande como para provocar isquemia de miocardio.

## EFECTO DEL UMBRAL ANAEROBICO SOBRE LAS RESPUESTAS FISIOLÓGICAS AL EJERCICIO

Por encima de la tasa de UA ocurren cambios fisiológicamente importantes. Estos cambios incluyen: 1) acidosis metabólica (3); 2) alteración en la relación entre el  $\text{VCO}_2$  y el  $\text{VO}_2$  (37); 3) respuesta ventilatoria no lineal al incremento en la tasa metabólica (3); 4) alteración en la cinética del consumo de  $\text{O}_2$  (75); 5) cambios en el espectro electromiográfico de frecuencia del músculo en ejercicio (76); 6) aceleración de la reversibilidad de la glucosa (77, 78); y 7) incapacidad para realizar trabajos de resistencia (49). Estas marcadas alteraciones en las respuestas para los trabajos realizados por sobre el UA (acidosis láctica) reflejan su importancia fisiológica. Por lo tanto, las investigaciones sobre los mecanismos de control fisiológico que involucren al metabolismo, intercambio gaseoso, y control de la respiración durante el ejercicio, deberían tener en cuenta las cargas de esfuerzo realizadas a nivel del UA.

## CONCLUSION

---

El UA, o umbral de acidosis láctica, representa una demarcación funcional de las tasas de esfuerzo que pueden ser mantenidas en un *steady state* (estado de equilibrio) durante largos períodos de tiempo, y de aquellas que son intensas y conducen a la acidosis metabólica, al incremento del flujo ventilatorio, y a la fatiga rápida. Por lo tanto, la precisión en su determinación puede brindar informaciones importantes acerca de la capacidad del transporte de O<sub>2</sub> a los músculos esqueléticos que realizan ejercicios, y puede ser un índice objetivo de los cambios en la tolerancia al esfuerzo inducidos por el entrenamiento, la medicación, y otras intervenciones. Nosotros observamos que el aumento de lactato (y los cambios asociados en las respuestas fisiológicas) representa un fenómeno de umbral, y que el peso de la evidencia científica apoya la idea de la anaerobiosis como su mecanismo.

## RECONOCIMIENTOS

---

Los autores agradecen a Barbara Young por su experto trabajo como secretaria en la preparación de este manuscrito. También quieren agradecer al Dr. James A. Davis por la cuidadosa revisión del mismo.

## REFERENCIAS

---

1. Harrison TR, Pilcher C (1930). Studies in congestive heart failure. The respiratory exchange during and after exercise. *J Clin Invest*; 8: 291-315
2. Pilcher C, Clark G, Harrison TR (1929). Studies in congestive heart failure. III. The buffering power of the blood and tissues. *J Clin Invest*; 8: 317-323
3. Wasserman K, Whipp BJ (1975). Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis*; 112: 219-249
4. Siskind SJ, Sonnenblick EM, Forman R, Schuer J, LeJemtel TH (1980). Acute substantial benefit of inotropic therapy with amrinone on exercise hemodynamics and metabolism in severe congestive heart failure. *Circulation*; 64: 966-973
5. Weber KT, Janicki JS (1985). Lactate production during maximal and submaximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 6: 717-724
6. Matsumura N, Nishijima H, Kojima S, Hashimoto F, Minami M, Yasuda H (1983). Determinations of anaerobic threshold for assessment of function state in patients with chronic heart failure. *Circulation*; 68: 360-367
7. Opasich C, Cobelli F, Riccardi G, Aquilani R, DeMartini A, Specchia G (1986). Applicability of the anaerobic threshold in patients with previous myocardial infarction. *Adv Cardiol*; 35: 100-107
8. Lipkin DP, Perrins J, Poole PA (1985). Respiratory gas exchange in the assessment of patients with impaired ventricular function. *Br Heart J*; 54: 321-32
9. Simonton CA, Higginbotham MB, Cobb F (1988). The ventilatory threshold: Quantitative analysis of reproducibility and relation to arterial lactate concentration in normal subjects and in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*; 62: 100-107
10. Hill AV, Long CNH, Lupton H (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
11. Barr DP, Himwich HE (1923). Studies in the physiology of muscular exercise: Development and duration of changes in acid-base equilibrium. *J Biol Chem*; 58: 539-555
12. Bock AV, Bill DB, Hurxthal LM, Lawrence JS, Coolidge TC, Dailey ME, Henderson LJ (1927). Blood gas as a physiochemical system: V. The composition and respiratory exchange of normal human blood during work. *J Biol Chem*; 73: 749-766
13. Owles WH (1930). Alterations in the lactic acid content of the blood as a result of light exercise, and associated changes in the CO<sub>2</sub>-combining power of the blood and in the alveolar CO<sub>2</sub> pressure. *J Physiol*; 69: 214-237
14. Bouyhus A, Pool J, Binkhorst RA, vanLeeuwen P (1966). Metabolic acidosis of exercise in healthy males. *J Appl Physiol*; 21: 1040-1046
15. Holmgren A, McIlroy MB (1964). Effect of temperature on arterial blood gas tensions and pH during exercise. *J Appl Physiol*; 19: 243-245
16. Scherrer M (1969). Acid-base intolerance and gas exchange during heavy work. *Biochem Exerc Med Sport*; 3: 2-14
17. Wasserman K, VanKessel ML, Burton GG (1967). Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol*; 22: 71-85
18. Barr PO, Beckman M, Bjurstedt H, Brismar J, Hesser C, Matell G (1964). Time courses of blood gas changes provoked by light and moderate exercise in man. *Acta Physiol Scand*; 60: 1-17
19. Dempsey JA, Vidruk EH, Mastenbrook SM (1980). Pulmonary control systems in exercise. *Fed Proc*; 39: 1498-1505
20. Margaria R, Edwards HT, Dill DB (1933). The possible mechanisms of contracting and paying the oxygen debt and the role of

- lactic acid in muscular contraction. *Am J Physiol*; 106: 689-715
21. Naimark A, Wasserman K, McIlroy MB (1964). Continuous measurement of ventilatory exchange ratio during exercise. *J Appl Physiol*; 19: 644-652
  22. Robinson S, Harmon PM (1941). The lactic acid mechanism and certain properties of blood in relation to training. *Am J Physiol*; 132: 757-769
  23. Casaburi R, Storer TW, Ben-Dov I, Wasserman K (1987). Effect of endurance training on possible determinants of VO<sub>2</sub> during heavy exercise. *J Appl Physiol*; 62: 199-207
  24. Ceretelli P, Pendergast D, Paganelli WC, Rennie DW (1979). Effect of specific muscle training on VO<sub>2</sub> on response and early blood lactate. *J Appl Physiol*; 47: 761-769
  25. Aimers A, Jones NL, Lal (1965). The effect of hypoxia on gas exchange and arterial lactate and pyruvate concentration during moderate exercise in man. *Clin Sci*; 28: 1-13
  26. Neill WA, Jensen PE, Rich GB, Wenschkul JD (1969). Effect of decreased O<sub>2</sub> supply to tissue on the lactate/pyruvate ratio in blood. *J Clin Invest*; 48: 1862-1869
  27. Miller TJ, Serjeant GR, Sicapragasam S, Petch MC (1973). Cardiopulmonary responses and gas exchange during exercise in adult with homozygous sickle-cell disease (sickle-cell anemia). *Clin Sci*; 44: 113-128
  28. Woodson RD, Wills RE, Lenfant C (1978). Effect of acute and established anemia on O<sub>2</sub> transport at rest, submaximal and maximal work. *J Appl Physiol*; 44: 36-43
  29. Edwards HT (1936). Lactic acid in rest and work at high altitudes. *Am J Physiol*; 116: 367-375
  30. Linnarsson D, Karlsson J, Fagraeus L, Saltin B (1974). Muscle metabolites and oxygen deficit with exercise in hypoxia and hyperoxia. *J Appl Physiol*; 36: 399-402
  31. Lundin G, Strom G (1947). The concentration of blood lactic acid in man during muscular work in relation to the partial pressure of oxygen of the inspired air. *Acta Physiol Scand*; 13: 253-266
  32. Tirnay S, Duardin J, Deroanne R, Petit JM (1971). Muscular exercise during intoxication by carbon monoxide. *J Appl Physiol*; 31: 573-575
  33. Vogel JA, Gleser MA (1972). Effect of carbon monoxide on oxygen transport during exercise. *J Appl Physiol*; 32: 234-239
  34. Banister EW, Taunton JE, Patrick T, Oforsagd P, Duncan WR (1970). Effect of oxygen at high pressure at rest and during severe exercise. *Respir Physiol*; 10: 74-84
  35. Wasserman K, McIlroy MB (1964). Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol*; 14: 844-852
  36. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL (1973). Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*; 35: 236-243
  37. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ (1986). A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*; 60: 2020-2027v
  38. Bylund-Fellenius AC, Walker PM, Elander A, Holm S, Holm J, Schersten T (1981). Energy metabolism in relation to oxygen partial pressure in human skeletal muscle during exercise. *Biochem J*; 200: 247-255
  39. Sahlin K (1983). NADH/NADPH in human skeletal muscle at rest and during ischemia. *Clin Physiol*; 3: 477-485
  40. Katz A, Sahlin K (1988). Regulation of lactic acid production during exercise. *J Appl Physiol*; 65: 509-518
  41. Brooks GA (1985). Anaerobic threshold: Review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc*; 17: 22-31
  42. Connett RJ, Gayeski TEJ, Honig CR (1986). Lactate efflux is unrelated to intracellular PO<sub>2</sub> in a working red muscle in situ. *J Appl Physiol*; 61: 402-407
  43. Holloszy JO (1973). Biochemical adaptations to exercise: Aerobic metabolism. In Wilmore JH (ed): *Exercise and Sports Sciences Review*. New York, Academic Press, vol 1, pp 45-71
  44. Hughson RH, Weisigr KW, Swanson GD (1987). Blood lactate concentration increases as a continuous function in progressive exercise. *J Appl Physiol*; 62: 1975-1981
  45. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR (1989). Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation*; 79: 324-329
  46. Jobsis FF (1964). Basic processes in cellular respiration. In Fenn WO, Rahn H (eds): *Handbook of Physiology Respiratory, Volume 1*. Washington, DC, American Physiological Society, pp 104-107
  47. Saltin B, Nazar K, Costill DL, Stein E, Jansson E, Essen B, Gollnick PD (1976). The nature of the training responses, peripheral and central adaptations to one-legged exercise. *Acta Physiol Scand*; 96: 289-305
  48. Ivy JL, Withers RT, Van Handel PJ, Elger DH, Costill DL (1980). Muscle respiratory capacity and fiber type as determinants of the lactate threshold. *J Appl Physiol*; 48: 523-527
  49. Wasserman K (1984). The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis*; 129: S 35-S 40
  50. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ (1985). Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J Appl Physiol*; 59: 1936-1940
  51. Wasserman K, Beaver WL, Davis JA, Pu JZ, Heber D, Whipp BJ (1985). Lactate, pyruvate, and lactate-to-pyruvate ratio during exercise and recovery. *J Appl Physiol*; 59: 935-940
  52. Yoshida T, Nagata A, Muro M, Takeuchi M, Suda Y (1981). The validity of anaerobic threshold determination by a Douglas bag method compared with arterial blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol*; 46: 423-430
  53. Jorfeldt LA, Juhlin-Dannfelt A, Karlsson J (1978). Lactate release in relation to tissue lactate in human skeletal muscle during exercise. *J Appl Physiol*; 44: 350-352
  54. Knottier HG, Saltin B (1972). Muscle metabolites and oxygen uptake in short-term submaximal exercise in man. *J Appl Physiol*; 32: 690-694
  55. Lindholm A, Saltin B (1974). The physiological and biochemical responses of standardlined horses to exercise of varying speed and duration. *Acta Vet Scand*; 15: 310-324
  56. Chwalbinska-Moneta J, Rogbergs RA, Costill DL, Fink WJ (1989). Threshold for muscle lactate accumulation during progressive

- exercise. *J Appl Physiol*; 66: 2710-2715
57. Yeh MP, Gardner RM, Adams TD, Yanowitz FG, Crapo RO (1983). [Anaerobic threshold]: Problems of determination and validation. *J Appl Physiol*; 55: 1178-1186
  58. Radda GK (1986). The use of NMR spectroscopy for the understanding of disease. *Science*; 233: 640-645
  59. Beaver WL, Lamarra N, Wasserman K (1981). Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange. *J Appl Physiol*; 51: 1662-1675
  60. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ (1986). Bicarbonate buffering of lactic acid generated during exercise. *J Appl Physiol*; 60: 472-478
  61. McLellan TM, Gass GC (1989). The relationship between ventilation and lactate thresholds following normal, low and high carbohydrate diets. *Eur J Appl Physiol*; 58: 568-576
  62. Carraro F, Klein S, Rosenblatt JI, Wolfe RR (1989). Effect of dichloroacetate on lactate concentration in exercising humans. *J Appl Physiol*; 66: 591-597
  63. Whipp BJ, Mahler M (1980). Dynamics of gas exchange during exercise. In West JB (ed): *Pulmonary Gas Exchange*. New York, Academic Press, vol 2, pp 36-96
  64. Sue DY, Wasserman K, Morricca RB, Casabury R (1988). Measurement of anaerobic threshold by V-slope method in patients with chronic obstructive lung disease and normal subjects. *Chest*; 94: 931-938
  65. Green HJ, Hughson RL, Orr GW, Ranney DA (1983). Anaerobic threshold, blood lactate, and muscle metabolites in progressive exercise. *J Appl Physiol*; 54: 1032-1038
  66. Andersen P, Saltin B (1985). Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol*; 366: 233-249
  67. Clausen JP (1976). Circulatory adjustments to dynamic exercise and effect of physical training in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*; 13: 459-495
  68. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR (1989). Relationship between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation (in press)*
  69. Wasserman K (1987). Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation*; 76 (Suppl VI): VI- 29- VI-39
  70. Hagberg JM, Coyle EF, Carroll JE, Miller JM, Martin WH, Brooke MH (1982). Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. *J Appl Physiol*; 52: 991-994
  71. Whipp BJ, Ward SA, Wasserman K (1986). Respiratory markers of the anaerobic threshold. *Adv Cardiol*; 35: 47-64
  72. Orr GW, Green HJ, Hughson RL, Bennett GW (1982). A computer linear regression model to determine ventilatory anaerobic threshold. *J Appl Physiol*; 52: 1349-1352
  73. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ (1987). Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger, pp 2, 7, 34, 63-64
  74. Hansen JE, Sue DY, Oren A, Wasserman K (1987). Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *Am J Cardiol*; 59: 669-674
  75. Whipp BJ, Wasserman K (1972). Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant load work. *J Appl Physiol*; 33: 351-356
  76. DeVries HA, Moritani T, Nagata A, Magnussen JK (1982). The relation between critical power and neuromuscular fatigue as estimated from electromyographic data. *Ergonomics*; 25: 783-791
  77. Idstrom JP, Harihara Subramanian V, Chance B, Schersten T, Bylund-Fellenius AC (1985). Oxygen dependence of energy metabolism in contracting and recovering rat skeletal muscle. *Am J Physiol*; 248 (Heart Circ Physiol 17): H 40-H 48
  78. Cooper DM, Wasserman DH, Vranic M, Wasserman K (1986). Glucose turnover in responses to exercise during high and low FIO<sub>2</sub> breathing in man. *Am J Physiol*; 251 (Endocrinol Metab 14): E 209-E 214

## Cita Original

Karlman Wasserman, William L. Beaver y Brian J. Whipp. Teoría del Intercambio Gaseoso y del Umbral de Acidosis Láctica (Umbral Anaeróbico). Reproducido del artículo original publicado en *Circulation*, 81 (suppl II): II 14-II 30, 1990.