ARTÍCULO ESPECIAL

Rango homeostático del metabolismo oxidativo: 60 años de fisiometría integrativa

Bruno Günther S¹, Enrique Morgado A^{2,3a},
Manuela Cociña G^b.

Homeostatic range of the oxidative metabolism: 60 years of integrative fisiometry

The energetic metabolism and its relationship with body weight generated a vivid controversy, since the Rubner's surface law was introduced into biology. Recently, the multifactor theory (Darveau et al) has caused again a revival of this polemic topic. Moreover, the investigations concerning metabolism and body weight include all terrestrial mammals, from the shrew (3 grams) to the elephant (three tons). The corresponding allometric exponent for standard metabolic rate, both theoretical and empirical, fluctuates around an average value of 0.75, in contrast with the surface law, which postulated a value of 0.67. The "metabolic range" (rest vs maximal exercise) does vary from 1 to 10, due to the prevalent influence of the skeletal muscle activity. Recent investigations have emphasized the fact that the allometric exponent is not unique (0.75), but it should be subjected to statistical variability, both in standard and in maximal exercise (Rev Méd Chile 2005; 133: 362-70).

(Key Words: Energy metabolism; Homeostasis; Metabolism; Oxygen consumption)

Recibido el 2 de septiembre, 2004. Aceptado el 8 de octubre, 2004.

¹Profesor Emérito de las Universidades de Chile, de Concepción y de Valparaíso, (Chile).

²Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Programa de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

^aBioquímico.

^bLicenciada en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

En el año 1943, el primer autor inició un estudio holístico del metabolismo energético en los seres vivos, en calidad de becario de la Universidad de Concepción en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, bajo la dirección del Profesor Dr. Bernardo A Houssay. Dicho instituto

contaba con una excelente biblioteca, de modo que fue posible consultar la mayoría de los trabajos originales sobre esta materia, a saber, los de Rubner, Richet, Benedict, Brody, DuBois y Kayser, entre otros, lo que le permitió establecer un enfoque integrativo sobre el metabolismo basal, en función del peso de los diferentes órganos y de la intensidad metabólica de cada tejido, trabajo que cristalizó en una publicación monográfica¹.

El término "metabolismo" (μεταβολη, metaboli, según la pronunciación neohelénica), etimoló-

Correspondencia a: Dr. Enrique Morgado A. Programa de Fisiopatología. Facultad de Medicina Universidad de Chile. Salvador 486 Providencia. Casilla 16038.
E-mail: emorgado@med.uchile.cl

gicamente significa “cambio, intercambio o transformación”, que por lo general se refiere a: 1) el consumo de oxígeno, 2) la producción de anhídrido carbónico, 3) la generación de calor, y 4) la ingestión diaria de alimentos (carbohidratos, grasas, proteínas).

Desde un comienzo se pudo establecer una correlación entre la magnitud de los intercambios energéticos (kilocalorías/día) y el peso corporal (kg), encontrándose, además, que los seres pequeños poseían un metabolismo más intenso cuando se expresa por unidad de peso (kilocalorías/kg). Se pensó, entonces, que tal vez la geometría podría dilucidar dicho problema, desde el momento que la producción de calor de cada organismo debería ser proporcional al peso corporal ($W = \text{weight}$) o de su volumen (V), en tanto que las pérdidas de calor deberían ser proporcionales a la superficie corporal ($A = \text{área cutánea}$), por ser esta la interfase “cuerpo-ambiente” y el lugar donde se disipa el calor que es generado en el cuerpo. También se sabía, que la temperatura corporal media en los mamíferos oscila alrededor de los 37°C , de manera que esta condición de equilibrio térmico se consigue cuando la producción de calor del cuerpo (termogénesis) es igual a las pérdidas de aquél (termólisis).

LEY DE LA SUPERFICIE

El primer intento de análisis cuantitativo del metabolismo² fue realizado por el fisiólogo alemán Max Rubner (1854-1932), quien formuló la célebre “ley de la superficie”, en base a experimentos realizados en 15 perros de diverso tamaño (Figura 1).

La superficie (S) de todo cuerpo geométrico, cualquiera sea su forma, depende de su volumen (V), según la siguiente ecuación:

$$S = k \cdot V^{2/3} \quad (1)$$

En esta fórmula, el parámetro k sirve para caracterizar la “forma” de cada cuerpo geométrico (*shape factor*). Es posible extrapolar de la ecuación (1) la relación entre la superficie corporal (S) y el peso del cuerpo ($W = \text{weight}$), de modo que, a densidad constante, resulta que:

$$S = k \cdot W^{2/3} \quad (2)$$

Un remanente de esta casi centenaria “ley biológica”, es el hecho que aun en nuestros días, tanto en fisiología como en la clínica, se expresa el metabolismo basal en kilocalorías por metro cuadrado de superficie corporal.

El estudio cuantitativo del metabolismo basal (BMR, *Basal Metabolic Rate*) en función del tamaño corporal (kg), se simplifica cuando se utiliza para ello la ecuación alométrica de Huxley³:

$$\text{BMR} = a \cdot W^b \quad (3)$$

en la cual:

a = parámetro de la función cuando $W = 1 \text{ kg}$,

b = exponente alométrico, que tanto teórica como experimentalmente es $b = 3/4$ para el metabolismo corporal, si se considera que éste, dimensionalmente, es una “potencia” (trabajo por unidad de tiempo), como se verá a continuación. El término “alometría” deriva del griego, $\alpha\lambda\lambda\omicron\varsigma$ (álos), y de $\mu\epsilon\tau\rho\omicron\nu$ (métron) y que significa “de diferente

FIGURA 1. Diagrama original de Max Rubner², referente a los resultados del metabolismo basal en 15 perros de diverso tamaño (de 3 kg a 30 kg de peso). Símbolos: las cruces (x) corresponden al metabolismo en kcal/24 h; los círculos negros (•) equivalen a kilocalorías por kg de peso del animal y por 24 h; los círculos blancos (o) corresponden a kcal/24 hrs/m² de superficie.

medida"; en contraposición a la "isometría", donde $\alpha = 1$, quiere significar "de igual medida".

LA PREVALENCIA DE LA POTENCIA $3/4$ DEL PESO CORPORAL COMO ÍNDICE METABÓLICO

En vez de la potencia $2/3$ del peso corporal (ecuación 2), la que está vinculada con la antes mencionada "ley de la superficie", innumerables mediciones del consumo de oxígeno (VO_2) en condiciones estandarizadas (que fueron realizadas en mamíferos de diverso tamaño), muestran un incremento regular de la variable dependiente, metabolismo (Figura 2), en su relación con la variable independiente, el peso corporal (kg), cuando estos valores empíricos se representan en una escala doblemente logarítmica (log metabolismo vs log peso corporal), resultando una línea recta, cuya pendiente es $b = 3/4$, tal como lo demostrara por primera vez el fisiólogo norteamericano Max Kleiber⁴. Solamente en los últimos años se ha podido confirmar fehacientemente, que la potencia $3/4$ es la más probable⁵, no sólo en los mamíferos, sino que también en todos los animales, e incluso, en los organismos unicelulares. Se han extrapolado las ecuaciones del metabolismo de los mamíferos⁶, cuya pendiente es $b = 0,751 \pm 0,005$, al consumo de oxígeno de una célula animal, al de una sola mitocondria, e

incluso, a la actividad de una molécula como la citocromo-oxidasa⁷, siendo que ella representa la última etapa de la "cascada del oxígeno", desde el aire atmosférico hasta la última oxidorreducción intramitocondrial (Figura 3).

El exponente $3/4$ del peso corporal ha adquirido últimamente un significado más trascendente, en el sentido que él es una de las consecuencias de la concepción cuatridimensional de la biología, por cuanto a las tres dimensiones espaciales de la geometría "euclidiana" (largo, ancho y alto) hay que agregar ahora una cuarta dimensión, propuesta por Mandelbrot⁸. Esta nueva geometría, que se conoce como "sistema fractal", se refiere específicamente a la estructura interior de cada órgano, y corresponde a la "arborización" de la circulación sistémica, pulmonar, coronaria, intestinal, renal, entre otras⁹.

Por cuanto el metabolismo del cuerpo es preferentemente aeróbico, es lícito relacionar dos conceptos holísticos, el consumo de oxígeno global (VO_2) y la masa de todas las células representadas por el peso corporal (W). No obstante, el resultado de estas mediciones, de carácter integrativo, dependerá de las condiciones en que se miden ambas variables: reposo vs actividad, sueño vs vigilia, trabajo liviano vs trabajo pesado, ayuno vs alimentación, frío vs calor ambiental, entre muchas otras variables. Finalmente, habrá que establecer los límites

FIGURA 2. Correlación entre la intensidad metabólica y el peso del cuerpo, en representación doblemente logarítmica. Se comparan además la pendiente $b = 3/4$ con la pendiente $b = 2/3$ de la ley de la superficie.

FIGURA 3. Correlación entre la intensidad metabólica (watt) y el peso corporal (kg), en mamíferos, células aisladas, mitocondrias y una enzima oxidativa (Adaptado de West et al⁷).

homeostáticos del metabolismo (MINI-MAX), con el fin de poder evaluar el "rango" de la variabilidad en cada individuo, con el propósito de ajustar la ingesta de alimentos según los requerimientos calóricos diarios y así diferenciar la dieta según la actividad motora de cada individuo (vida sedentaria vs condiciones atléticas).

EL CONSUMO DE OXÍGENO MÁXIMO (VO_2 MÁX)

El máximo consumo de O_2 que es capaz de utilizar un organismo se designa como VO_2 máx y se determina en la especie humana invitando al paciente a realizar un esfuerzo máximo durante un tiempo determinado (Figura 4), graduando la velocidad o la inclinación de la carpeta rodante (*treadmill*). De particular interés biológico es la comparación del VO_2 máx en mamíferos de diverso tamaño y qué criterio se debe aplicar en estos casos para definir cuál es el valor máximo del consumo de O_2 en cada caso. Esto último se decide determinando la concentración del ácido láctico en la sangre, por cuanto, normalmente no hay lactacidemia detectable con los métodos corrientes de laboratorio. La aparición del ácido láctico en concentraciones crecientes indica que

ya se ha sobrepasado el transporte de O_2 máximo del metabolismo aeróbico propiamente tal. Si el organismo es capaz de proseguir dicho ejercicio máximo, esto significa que ha debido contraer una creciente "deuda de O_2 ", la que se cancela en el período de reposo subsiguiente, fase en que el ácido láctico es utilizado para formar glicógeno en el hígado, en una secuencia de reacciones que se conocen como "Ciclo de Cori".

La *lactacidemia* de un ser humano en reposo es muy baja, de 1 a 2 mML^{-1} , valor que se mantiene sin variación hasta que la intensidad del ejercicio muscular requiera 70% del VO_2 máx. A mayor intensidad del ejercicio, se observa un incremento casi lineal de la lactacidemia.

EJERCICIOS ESTANDARIZADOS Y LAS RESPUESTAS RESPIRATORIA Y CIRCULATORIA

La transición de la condición de reposo a la de ejercicio, en sus diversos grados de intensidad y duración, se caracteriza por un incremento brusco de las demandas de oxígeno de la musculatura esquelética, en tanto que los sistemas de la oferta de oxígeno (respiración y circulación), sólo aumentan progresivamente a partir de la condición de reposo. Se produce, por lo tanto, un déficit inicial

FIGURA 4. Desfase entre las demandas y las ofertas de oxígeno en un organismo que súbitamente realiza un ejercicio intenso y prolongado, en este caso de 12 min. Nótese el incremento del consumo de O_2 en reposo de 0,25 L/min (control) hasta alcanzar repentinamente 1,4 L O_2 /min. La oferta de O_2 (respiración y circulación) sólo aumenta progresivamente con el tiempo, creándose una "deuda de O_2 ", que se cancela una vez finalizado el ejercicio (Adaptado de Weibel, 11).

de oxígeno (hipoxia), que se va reduciendo progresivamente, si los mecanismos homeostáticos logran finalmente equiparar las demandas con las ofertas. Una vez finalizado un ejercicio, teóricamente, debería volverse de inmediato a las condiciones de reposo; sin embargo, si hubo una diferencia entre oferta y demanda de oxígeno en la fase inicial, el organismo mantiene un mayor trabajo utilizando la glicólisis anaeróbica y una vez finalizado el período de mayor trabajo, el organismo "cancela" la deuda de oxígeno que contrajo inicialmente. Cuando el metabolismo oxidativo es suficiente, y la producción de ATP satisface a las demandas, entonces no aparecerá la "deuda de oxígeno" como epifenómeno, razón por la cual el metabolismo oxidativo se complementa con el metabolismo anaeróbico, pero la glucólisis dará lugar a la aparición de ácido láctico, primeramente en el músculo mismo y después el lactato difunde a la sangre, incrementando la lactacidemia.

Cuando se comparan ambas situaciones (reposo vs ejercicio), resulta que cada variable fisiológica responde en forma proporcionalmente distinta, tal como aparece especificado en la Tabla 1. En

este caso, el consumo de oxígeno se incrementó en casi 9 veces (Tabla 1, ítem 1), en tanto que la ventilación alveolar aumentó en 11,2 veces, y la frecuencia respiratoria sólo se duplicó (Tabla 1, ítem 2). Lo mismo vale para los cambios circulatorios (Tabla 1, ítems 7-9). También en este caso existe una discordancia en la razón "ventilación/perfusión", que refleja en forma cuantitativa los cambios respiratorios y circulatorios, los que teóricamente no deberían modificarse si respiración y circulación están perfectamente sincronizados (Tabla 1, ítem 10).

LA MASA MITOCONDRIAL Y LA VARIABILIDAD DEL CONSUMO DE OXÍGENO

Un volumen de 1 mililitro (ml) puede contener como máximo $1,25 \cdot 10^{12}$ mitocondrias (mt), los organelos subcelulares en los que se procesan los metabolitos, y es el final de los fenómenos de óxido-reducción, con consumo del O_2 aportado por la respiración y transportado por la sangre, el que finalmente dará lugar al ATP,

indispensable para la realización de todos los procesos biológicos. En el hombre, en condiciones de reposo, se calcula que 80 ml de mitocondrias están metabolizando activamente los respectivos substratos, lo que es equivalente a una potencia de 80 watt; en tanto que en el trabajo muscular máximo (VO_2 máx), el volumen mitocondrial activo sería de aproximadamente 800 ml de mitocondrias y lo que equivale a una potencia de 0,8 kilowatt.

VO_2 MIN DURANTE EL SUEÑO NO-REM

Así como el VO_2 máx se asocia con la idea del límite superior del metabolismo oxidativo, el VO_2 min podría corresponder aproximadamente a la definición del metabolismo basal (BMR). No obstante, este último valor (VO_2 std) no representa el límite inferior del metabolismo (como consumo de O_2) sino que, fisiológicamente, el VO_2 min corresponde a la condición del sueño no-REM (Figura 5).

Tabla 1. Efectos del ejercicio intenso sobre la ventilación y la circulación en hombres jóvenes. Según Weibel ER¹⁹

Variable	Unidades	Reposo (R)	Ejercicio (E)	Razón E/R
1 Consumo de oxígeno	ml/min	270	2.420	8,6
2 Ventilación total	ml/min	7.100	68.100	9,6
3 Ventilación alveolar (VA)	ml/min	4.600	51.700	11,2
4 Frecuencia respiratoria	min ⁻¹	15	30	2,0
5 Aire corriente	ml	475	2.270	4,8
6 Espacio muerto	ml	170	550	3,2
7 Volumen-minuto cardíaco (Q)	ml/min	6.300	15.800	2,5
8 Frecuencia cardíaca	min ⁻¹	76	166	2,2
9 Volumen expulsivo	ml	83	95	1,15
10 Ventilación/Perfusión	VA/Q	0,73	3,27	4,5

FIGURA 5. Comparación del consumo de oxígeno durante la vigilia y el sueño, en condiciones estandarizadas (basales) y durante un ejercicio máximo (MAX). Nótese la distinción entre el sueño REM y no-REM.

FIGURA 6. Transporte transversal de gases y metabolitos, de acuerdo a la oferta energética y las demandas energéticas para el trabajo muscular, el transporte iónico y los procesos sintéticos a nivel celular (Adaptado de Weibel¹⁸).

Recientes investigaciones¹², que fueron realizadas durante vuelos espaciales y que duraron 438 días ininterrumpidamente, han demostrado que la frecuencia cardíaca, cuando se mide la duración del período R-R del ECG como un índice de la intensidad metabólica, es menor en 20% que en el valor obtenido en el mismo cosmonauta cuando las mediciones se realizaron en tierra. A propósito del significado biológico del sueño, investigaciones recientes¹³ han podido demostrar experimentalmente, que la privación de sueño es causal de muerte, por cuanto 10 a 20 días de insomnio permanente termina con la muerte de los animales de experimentación, muerte que acontece antes que la privación total de alimentos durante dicho período, la que, paradójicamente, es mejor tolerada. El simple hecho que el fenómeno del sueño persistiera en todas las especies animales en el transcurso de millones de años de

evolución, revela que estos períodos de reposo físico y psíquico son indispensables para una vida normal, ignorándose por completo la etiopatogenia de los efectos letales de la privación del sueño por largos períodos.

EPÍLOGO

La discrepancia del exponente alométrico (b) de la ecuación de Huxley ($Y = a \cdot W^b$), referente al consumo de oxígeno de un mamífero en condiciones basales (BMR) y durante un ejercicio máximo (MMR), por cuanto en el primer caso $b \approx 0,75$ y en el segundo $b = 0,86$, lo que se ha interpretado como un desacuerdo del principio de *symmorphosis* que correlaciona la fisiología con la morfología¹⁴. En contraste con la teorías unitarias del metabolismo, que comprenden a los fenómenos de

transporte de oxígeno “en serie”, como la respiración, circulación y metabolismos intracelulares y “en paralelo”, como los procesos a nivel mitocondrial, últimamente se ha propuesto un enfoque teórico diferente, en el sentido que el metabolismo de los organismos debe interpretarse como el resultado de un complejo de múltiples causalidades, que en el original se designó como *multiple-causes model of allometry*¹⁵. El interés que tiene este enfoque holístico es que se basa en múltiples factores que determinan el metabolismo global de cada organismo en todo su rango de variación, y que comprende a las condiciones basales (mínimas) y máximas (ejercicio), tanto desde un punto de vista bioquímico como fisiológico (rango 1 a 10), alcanzándose el balance entre ofertas y demandas energéticas en cada instante (Figura 6).

En el caso particular del MMR (ejercicio máximo), 90% del consumo de oxígeno está destinado a la síntesis de ATP debido al mayor trabajo muscular, con el fin de incrementar las funciones ATPasa de la actomiosina y de las bombas de calcio.

Este análisis cuantitativo ha permitido calcular los correspondientes exponentes alométricos (b) en su valor mínimo y máximo, cuya sumatoria corresponde a los valores del exponente alométrico en función del peso corporal.

En el caso del metabolismo basal (BMR), los valores máximos y mínimos del exponente (b) son 0,79 y 0,76 respectivamente, en tanto que para el metabolismo máximo durante el ejercicio, los correspondientes valores para el exponente alométrico (b) serán 0,82 como mínimo y 0,92 como máximo.

Hasta el presente, el metabolismo de los organismos (consumo de oxígeno o producción de calor) se ha referido siempre a las condiciones estandarizadas de su medición (BMR) y nunca se

pensó que el hecho de realizar ejercicio modificaría la correlación entre el metabolismo y la masa corporal. Estudios de fisiología comparada, revelaron que el cambio del exponente alométrico para el consumo de oxígeno en el ejercicio máximo no difería significativamente de aquél del consumo de oxígeno estándar¹⁰.

Desde un punto de vista darwiniano (selección natural), es evidente que el MMR durante “períodos de emergencia” (lucha individual, ataque, fuga, catástrofes, incendios, inundaciones, guerras, entre muchos otros fenómenos), es de vital importancia (sobrevivencia del más apto), en tanto que el metabolismo basal (BMR) corresponde a la fase de reposo, de recuperación, y en particular, el consumo de oxígeno llega a su mínima expresión durante el sueño no-REM, que probablemente representa la fase óptima del reposo “reparador”, tanto físico como psíquico. Cabe señalar que el metabolismo basal (BMR) es superado en todo momento por los requerimientos energéticos de la vida diaria, de ahí el significado del rango metabólico.

El modelo multicausal de Darveau et al¹⁵ ha suscitado nuevamente una violenta polémica sobre la alometría del metabolismo¹⁶⁻¹⁹.

El mérito del análisis alométrico “multivariable”, se refiere al hecho que en este caso se toman en cuenta las siguientes variables, en síntesis:

1. Mecanismos de transporte respiratorio y circulatorio (V_A y Q);
2. Dos barreras de difusión (D_A y D_l), una alveolar y la otra tisular;
3. El metabolismo celular, tanto el mitocondrial como (M_{mt}) como el citosólico (M_{cs});
4. La acción ATP-ásica de la actomiosina;
5. Las bombas de transporte iónico de las membranas celulares (Ca^{++} , K^+ y Na^+); y
6. Las síntesis de proteínas, de urea y de glucosa.

REFERENCIAS

1. GÜNTHER B. Peso del cuerpo y metabolismo: relación entre el peso del cuerpo, metabolismo básico, peso de los órganos, consumo de oxígeno de los tejidos y fermentos respiratorios. *Bol Soc Biol* Concepción (Chile) 1944; 18: 45-71.
2. RUBNER M. Über den Einfluss der Körpergröße auf Stoff – und Kraftwechsel. *Z Biol* 1883; 19: 535-62.
3. HUXLEY Js. *Problems of Relative Growth*. London: Methuen, 1932.
4. KLEIBER M. *The Fire of Life*. Huntington: Krieger, 1975.
5. HEMMINGSEN AM. Energy metabolism as related to body size and respiratory surfaces, and its evolution. *Rep Steno Mem Hosp* 1960; 4: 1-110.
6. WEST GB, WOODRUFF WH, BROWN JH. Allometric scaling of metabolic rate from molecules and

- mitochondria to cells and mammals. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99 (Suppl 1): 2473-8.
7. WEST GB, BROWN JH, ENQUIST BJ. The Origin of Universal Scaling Laws in Biology. In: *Scaling in Biology*. Brown JH, West GB, Eds. New York. Oxford University Press, 2000.
 8. MANDELBROT BB. *The Fractal Geometry of Nature*. New York: Freeman, 1982.
 9. SCHREINER W, KARCH R, NEUMANN F, NEUMANN M. Constrained Constructive Optimization of Arterial Tree Models. In: *Scaling in Biology*. Brown JH, West GB, Eds. New York. Oxford University Press, 2000.
 10. TAYLOR CR. Structural and functional limits to oxidative metabolism: insights from scaling. *Ann Rev Physiol* 1987; 49: 136-46.
 11. WEIBEL ER. *Symmorphosis. On Form and Function in Shaping Life*. Cambridge (Mass.), Harvard University Press. 2000
 12. GUNDEL A, DRESCHER J, SPATENKO YA, POLYAKOV VV. Changes in basal heart rate in spaceflights up to 438 days. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 17-21.
 13. SIEGEL JM. Why we sleep. *Scient Amer* 2003; 289: 72-7.
 14. WEIBEL ER. *Symmorphosis. On Form and Function in Shaping Life*. Cambridge (Mass.), Harvard University Press. 2000
 15. DARVEAU CA, SUÁREZ RK, ANDREWS RD, HOCHACHKA PW. Allometric cascade as a unifying principle of body mass effects on metabolism. *Nature* 2002; 417: 166-70.
 16. WEST GB, SAVAGE VM, GILLOOLY, ENQUIST BJ, WOODRUFF, BROWN JH. Why does metabolic rate scale with body size? *Nature* 2003; 421: 713.
 17. BANAVAR JR, DAMUTH J, MARITAN A, RINALDO A. Allometric cascades. *Nature* 2003; 421, 713-4.
 18. WEIBEL ER. The pitfalls of power laws. *Nature* 2002; 417: 131-2.
 19. WEIBEL ER. *The Pathway for Oxygen. Structure and Function in the Mammalian Respiratory System*. Cambridge (Mass.), Harvard University Press. 1984.