

FUNCION RESPIRATORIA Y METABOLISMO DEL ERITROCITO EN ALTITUDES EXTREMAS

J. Arnaud, H. Vergnes, N. Gutierrez

SUMARIO.—

Se discuten los principales problemas bioquímicos debidos a los procesos de adaptación del eritrocito y sus funciones a la hipoxia crónica, en un ambiente de altura extrema. Se analizan el comportamiento de las cadenas metabólicas implicadas y de la función respiratoria de la hemoglobina, en una atmósfera pobre en oxígeno. Se presentan los resultados originales en relación al metabolismo energético y óxido-reductor del eritrocito, en los indios americanos nativos de altitudes extremas y se comparan con los valores de los mismos parámetros habitualmente encontrados en condiciones normales. Los cambios más relevantes afectan algunos pasos de la glicolisis anaeróbica, especialmente las Kinasas (HK, PFK, PGK y PK) y el 2, 3—DPG, ATP y la cantidad de metahemoglobina, entre los individuos que han vivido, por muchas generaciones, sobre 3,800 m. de altura. Los datos obtenidos, así como los publicados previamente, muestran la complejidad del mecanismo regulador que se pone en juego para compensar los efectos de la deficiencia de oxígeno a nivel tisular.

INTRODUCCION

La altitud extrema es un parámetro biológico excepcional que impone al hombre y a otras especies que viven en estas regiones del mundo (Cinturón Andino, las Montañas Rocallosas, la elevada meseta Himalaya o aquellos del Asia Central. Etiopía, etc.) una carga constante. Entre los numerosos factores físicos que caracterizan este parámetro, la hipoxia hipobárica representa un elemento esencial. Es la reducción de la presión de oxígeno la que tiene una incidencia fundamental en las células. Es relevante notar que, en oposición a los climas fríos y tropicales, es el único parámetro contra el cual, hasta ahora, el hombre no tiene ningún medio artificial para protegerse de sus efectos.

El propósito de este trabajo es mostrar algunos aspectos del metabolismo intermedio, inducidos por la hipoxia crónica en el eritrocito, que es la célula que ocupa una posición privilegiada en el transporte de oxígeno a los tejidos. Con este objeto hemos tratado de dar una síntesis de los conocimientos existentes, presentando los datos originales tomados de las muestras de indios americanos de los Andes Bolivianos. Así expondremos sucesivamente: los problemas metabólicos en la atmósfera de hipoxia crónica, las modificaciones de la fun-

ción respiratoria eritrocítica y algunas características bioquímicas de este elemento, entre los nativos de alturas extremas.

1.— LAS CADENAS METABOLICAS.

Las primeras investigaciones en los glóbulos rojos humanos fueron hechos por Delrue en 1933, quien había notado que la cantidad de glutatión reducido aumentaba durante la adaptación a la altura, pero más recientemente, dos series de trabajos nos permitieron dar el paso decisivo en nuestros conocimientos de las correlaciones entre la función respiratoria y el metabolismo del eritrocito. Ellos son los de Curnish y Chanutin en 1967, por una parte y R. Benesch y R. E. Benesch por la otra (3) quienes han mostrado la acción de los ésteres fosforicos, especialmente 2—3—DPG, en el balance de la afinidad del oxígeno a la molécula de la hemoglobina. Un año más tarde, en 1968, C. Lenfant, mostró con gran autoridad la parte de este compuesto en el proceso fisiológico de adaptación a la altura extrema.

Estos descubrimientos han establecido, en cierta manera, la conexión entre la función respiratoria del eritrocito y el metabolismo intermedio.

El primer problema que debe ser considerado es el relativo al 2—3 DPG y el metabolismo de los nucleósidos (ATP, ADP) que juegan una parte principal en el mecanismo de regulación del intercambio del oxígeno a nivel celular.

1.— El 2—3 DPG y su metabolismo.

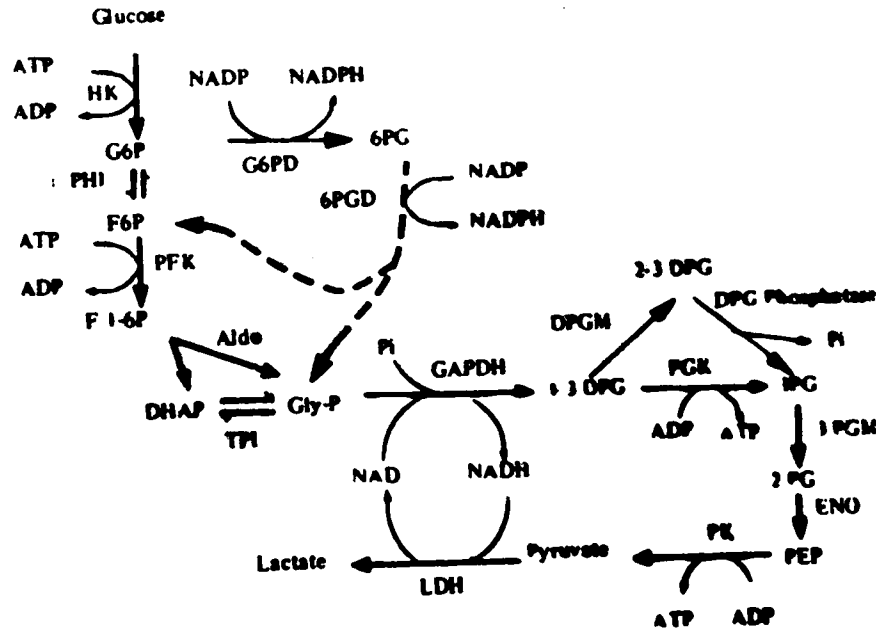
Este éster fosfórico es un derivado normal resultante de la degradación de las moléculas de hexosas durante las glicolisis. El 2—3 DPG pertenece a los intermediarios del ciclo metabólico que derivan de la cadena glicolítica (o ciclo de Embden - Meyerhof): ciclo de Rappoport - Luebering (Fig. 1).

Este puente existe en los eritrocitos humanos, así como en aquellos de la mayoría de los mamíferos.

Cuantitativamente los resultados de Minakami y Cartier han mostrado que 2—3 DPG, junto con ATP, son derivados más abundantes entre el substrato y moléculas de cofactores presentes en los glóbulos rojos. Sus concentraciones en los eritrocitos son cerca de 4.5mM. iguales cuantitativamente a la concentración de los tetrámeros de la hemoglobina.

Si consideramos que el flujo metabólico "in vivo" es un estado constante, podemos notar que el 80% de las moléculas de 1—3 DPG siguen la transformación directa al ácido 3—fosfoglicérico (siendo catalizada la transformación por PGK) y sólo el 20% de las moléculas son isomerizadas a 2—3 DPG (Gerlach, 20). La síntesis del 2—3 DPG se hace entrando en juego la mutasa 1—3 DPGM, que hace uso de 3—DPG como su coenzima. Esta reacción es irreversible. La pérdida de energía durante esta reacción se estima que es de 4.000 —cal/M. El enzima de degradación 2—3 DPG (DPG fosfatasas hidroliza el compuesto de 3PG que inhibe fuertemente las fosfatasas.

Este enzima actúa por tanto como un factor limitante del ciclo de Rappoport, lo que explica el nivel elevado de 2—3 DPG debido a la acumulación en condiciones normales de la fisiología de los eritrocitos. La pérdida de energía resultante es equivalente a 10,000 cal/M, así que durante ambos pasos enzimáticos del ciclo de Rappoport tiene lugar una pérdida de energía continua y regular, que no será usada por el eritrocito.



El balance del ATP es nulo.

2.— **La regulación del puente del 2—3 DPG y sus correlaciones con la cadena glicolítica "in vivo".**

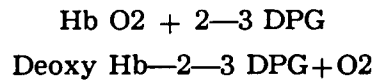
En estado normal, la cantidad de 2—3 DPG es rigurosamente balanceada por las actividades mutuas de PGK por una parte y DPG mutasa por la otra, al 1—3 DPG. Se sabe bien que la actividad de la kinasa es 10 veces mayor que de la mutasa; por otra parte, si K_m es baja en relación a 1—3 DPG (1,8 μM), mientras que la mutasa es del rango de 100 μM por lo menos, el ciclo de ambos enzimas, mutasa y fosfataza, es inhibido competitivamente por los respectivos productos de su reacción.

Otro elemento importante que debe ser tomado en cuenta (Cartier (11), es la variación de la relación ATP/ADP. Cuando está reducida, se remueve la inhibición de las 3 kinasas glicolíticas iniciales (HK, PFK y PK), por el ATP. Por tanto, la reacción de transformación de 1—3 DPG en 3 PG por PGK), se estimula en el contexto global de la aceleración de la glicólisis.

Por otro lado, cuando la proporción de ATP/ADP es elevada el ATP estando en exceso, inhibe las 3 kinasas. En estas condiciones la desviación de Rappoport prevalece.

El aumento del pH intracelular modifica, según veremos más tarde, el balance glicolítico. El efecto estimulante resultante de la acumulación de difosfatos de hexosa, puede ser también explicado, de acuerdo con Mills por el aumento de 2—3 DPG. Por lo menos, Brewer ha especificado que una concentración fuerte de ester disfosfórico inhibe respectivamente HK, PFK y PK, reduciendo así la intensidad de la glicolisis.

Por otra parte, de acuerdo con Benesch en cada ciclo respiratorio, el 2—3 DPG va alternativamente del estado libre al combinado, en la forma siguiente:



Como Minakami ha notado, estos cambios de estado decisivos son de los factores esenciales de la modulación de la glicolisis.

3.— Producción de ATP.

Este fosfo derivado, no difusible a través de las estructuras membranas, Lehninger 25 constituye el principal almacenamiento de energía celular. Pertenece al grupo celular de nucleótidos adenílicos (ATP, ADP, AMP), a cuya distribución corresponde el equilibrio de Adenilato Kinasa. En estado adulto, el eritrocito es capaz de asegurar una síntesis reducida pero no despreciable de nucleótidos adenílicos, por medio del acoplamiento de la adenina, bajo la acción del pirofosforibociltransferasa, a fosforibocilpirofosfato. Esta reacción conduce al AMP, que es entonces transfosforilado bajo la acción de Adenilato Kinasa.

La recuperación de los equivalentes de ADP, usados durante la fosforilación de la glucosa, se realiza en dos pasos del ciclo glicolítico anaeróbico: la reacción reversible de Fosfoglicerato Kinasa (PGK) e irreversible de Piruvato Kinasa (PK).

4.— Datos Experimentales.

Reportaremos aquí algunos elementos característicos tomados de numerosos datos experimentales, relativos a los mecanismos de estimulación y regulación de la glicolisis y por consecuencia del 2—3 DPG, en el eritrocito.

Es interesante subrayar que muchos resultados han sido obtenidos en suspensiones de eritrocitos intactos en condiciones que son suficientemente cercanas a las que se encuentran "in vivo".

a) Influencia de las Variaciones del pH Intracelular.

Se trata de un parámetro mayor cuya incidencia fue subrayada en forma notable en los trabajos de Mill(30). El ha probado que alguna pequeña desviación del valor del pH en el interior del eritrocito (por ejemplo de 7,3 a 7,5) modifica el balance de la glicólisis, notándose alguna aceleración de la glicólisis debido a la activación de PFK, resultante del cambio del valor del pH contrabalanceando la inhibición normal de este paso enzimático, por ATP, como ha mostrado Mills(30), en estas condiciones el nivel del 2—3 DPG se eleva, debido a la mayor cantidad de 2—3 DPG que se forman.

Una atmósfera pobre en oxígeno trae cambios significativos en las secuencias de la glicólisis. Las investigaciones de Asakuta (2), confirmadas por las de Oski (35), han demostrado que el consumo de la glucosa y la producción de lactato en eritrocitos incubados en atmósfera de nitrógeno (anaerobiosis estricta), aumenta en forma evidente en comparación con las células testigo en atmósfera con oxígeno.

Por otra parte, la cantidad de 2—3 PDG se eleva perceptiblemente. Oski (35), y Asakuta (2), han observado también que la cantidad de hemoglobina intraeritrocitaria, no saturada, origina alguna desviación del pH hacia la zona alcalina: es el clásico "efecto alcalino de Bohr". Además, los sujetos que son colocados en un ambiente hipóxico, muestran alguna aceleración del ritmo respiratorio, modificando rápidamente el equilibrio ácido-básico debido a la caída de la presión parcial de CO₂ en la sangre, que conduce a la alcalización. Esta alcalosis respiratoria es bien conocida de los clínicos, durante los estados de hipoxia en la patología humana.

Es probable que estas modificaciones del pH actúen en la regulación de la glicólisis por el mecanismo análogo a aquél que ha sido demostrado por Mills (25) en el paso de la PFK.

Por último, en el ciclo de las triosas, debido a la aceleración del flujo metabólico a través del shunt de Rapoport durante la hipoxia, (activación debida a la estimulación glicolítica general, discutida arriba) se observa alguna variación del ATP. En verdad, debido a la transformación de una proporción más importante de 1—3 DPG, en 2—3 DPG, el funcionamiento de PGK está relativamente reducido y se forma menos ATP en esta fase. Así, la proporción de ATP tenderá a disminuir, conduciendo a la activación de PFK y PK y a un aumento suplementario de la glicólisis.

La totalidad de los parámetros que aseguran la regulación de la concentración del 2—3 DPG intraeritrocitario, puede ser anotada, de acuerdo con Bunn como sigue (Fig. 2).

II — FUNCION RESPIRATORIA ERITROCITICA EN LA ALTURA.

Una de las características principales de la altura extrema es la caída importante de la presión atmosférica (hipobaría). Así a 3.500 m. de altura, la presión barométrica, es alrededor de 485 mm.Hg. La presión parcial de oxígeno en la atmósfera ambiente, en consecuencia, está proporcionalmente reducida. Uno de los elementos que actúa inmediatamente en un organismo que es transferido a condiciones de altura extrema es la más baja saturación del oxígeno en la sangre arterial circulante; así su transporte a los tejidos está disminuído.

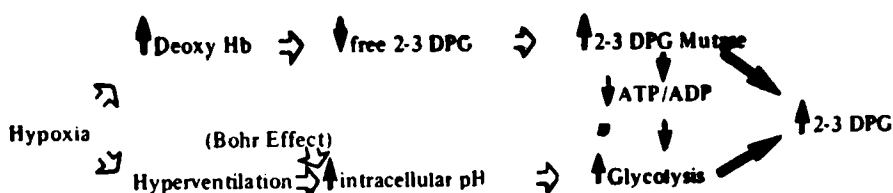
En estas condiciones las reacciones compensadoras se ponen en juego. Se basan esencialmente en una mejoría del transporte de oxígeno y en mayores facilidades para la entrega del oxígeno a nivel de los tejidos. Estas dos series de mecanismos disminuirán a un máximo los efectos de la hipoxia.

1. — Mejoría del Transporte de Oxígeno.

Como un resultado del estímulo de la hematopoyesis en los órganos hematopoyéticos, Lord 27 y de la liberación de las reservas esplé-

nicas en la circulación sanguínea, aumentará la masa de los eritrocitos circulantes. La concentración de hemoglobina en la sangre aumentará también. Como Morpurgo 35 y Eaton 17 han mostrado, este hecho es especialmente obvio durante la adaptación a la altura extrema. La policitemia puede ser observada aún entre los nativos de alturas extremas y en algunos casos, puede alcanzar valores elevados, Monje 33. El individuo transplantado a condiciones de altitudes extremas, desarrollará progresivamente una policitemia. En el tiempo que sigue a la llegada a la hipoxia crónica el sujeto mostrará alguna aceleración de ritmo cardíaco, compensando provisionalmente la deficiencia de glóbulos rojos circulantes, Durand 15.

Sin embargo, el aumento del número de eritrocitos es limitado. Más allá de ciertos límites (el caso de la policitemia aguda), se observan modificaciones patológicas de las características hemodinámicas (Hiperviscosidad).

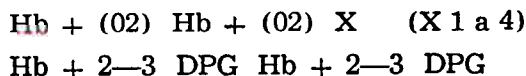


2. — Eficiencia aumentada de la entrega de oxígeno a los tejidos.

Un mecanismo esencial de la mejoría de los cambios a nivel del tejido, es el cambio de la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno. Este nuevo carácter funcional del pigmento respiratorio depende de su combinación con los ésteres fosfóricos (2—3 DPG). Esta molécula es un genuino “modulador”, de la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno. En presencia de 2—3 DPG, la curva de saturación de la hemoglobina sufre una desviación hacia la derecha. El valor de P50 se eleva y para la misma presión parcial de oxígeno, a nivel de los tejidos la cantidad liberada es mucho mayor.

Lenfant 26 ha notado que entre los sujetos que están en vías de adaptación a las condiciones de altura extremas se observa alguna elevación significativa de P50 y del 2—3 DPG intraeritrocitario a las pocas horas de su estancia a 4.500 m. En la fisiopatología humana, Edwards 18 ha establecido irrefutablemente que la desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha, es la manera más efectiva de aumentar la aportación de oxígeno a los tejidos, en los estados de hipoxia.

Estos cambios funcionales están estrechamente relacionados con la concentración de 2—3 DPG y, debido a este hecho, con la regulación de la cadena glicolítica, como hemos mencionado arriba. El éster difosfórico se fija preferentemente en la Hb A, estableciendo su fórmula en la proporción de mol a mol, Benesch.⁴ Las siguientes ecuaciones representan la competencia del 2—3 DPG con el oxígeno:



En la altitud, la débil presión parcial de O₂ favorecerá la fijación entre la hemoglobina reducida y el éster fosfórico. Los otros derivados fosforilados actuarán en la misma manera.

Todas estas reacciones de adaptación ocurren progresivamente desde las primeras horas de estancia en hipoxia crónica. Sin embargo, para alcanzar un estado de equilibrio satisfactorio, el organismo debe evitar la hiperviscosidad debida al exceso de eritrocitos circulantes y la desviación extrema de la curva de disociación, que serían perjudiciales para el intercambio gaseoso, a nivel de los tejidos.

Así entre los factores de aclimatación se establece un equilibrio estricto entre estas situaciones extremas. Ello permite que el organismo luche con éxito en contra de la hipoxia crónica. Los resultados obtenidos entre los nativos de las zonas de altitudes extremas (Andes, Himalaya), por ejemplo, muestran un aumento moderado del número de eritrocitos circulantes y de la hemoglobina, así como un aumento del hematocrito, Quilici (36), Morpurgo (35). El 2—3 DPG se encuentra aún elevado, Lenfant (26), Eaton (27), Morpurgo (35), Arnaud (1). La P50 parece estar evidentemente aumentada, Morpurgo (34), Brewer (6). Pero también se han reportado, Morpurgo (35), datos contradictorios en las variaciones del efecto alcalino de Bohr; entre los nativos de las alturas.

Es interesante mencionar aquí las correlaciones que han sido establecidas entre P50, 2—3 DPG y la cantidad de hemoglobina, Eaton (17) y Brewer (6). Ellas están señaladas en la figura 3.

Estas curvas muestran claramente la existencia de una relación inversa entre DPG y hemoglobina, así como entre las variaciones de P50 y hemoglobina.

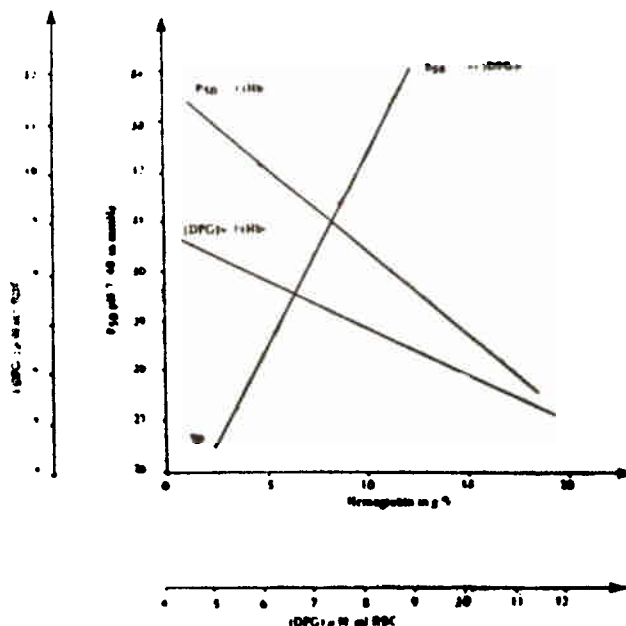
III.— METABOLISMO ENERGETICO Y DE REDOX DEL ERITROCITO EN LA ALTURA.

Hemos mencionado arriba las interacciones que existen entre el metabolismo glicolítico y la función respiratoria del glóbulo rojo. Debido al papel importante de la reacción de utilización de las cadenas de glucosa en el estímulo hipóxico, era muy interesante investigar las variaciones de algunos parámetros enzimáticos y metabólicos, que están en relación con esta cadena.

Debido a las relaciones entre la glicolisis y el metabolismo óxido reductor en el interior del eritrocito, nos pareció oportuno estudiar simultáneamente algunos factores complementarios que tienen relación con estos procesos.

Los resultados han sido obtenidos de Indios Americanos nativos del Altiplano Boliviano, en la región de La Paz. Todos los sujetos habían nacido en altitudes extremas; algunos de ellos descendían de familias que habían vivido en este ambiente desde muchas generaciones. Las muestras de sangre para las determinaciones bioquímicas fueron colectadas en La Paz, situada a 3.600 m. sobre el nivel del mar. Los valores de los diferentes parámetros obtenidos, han sido comparados con los obtenidos de individuos europeos, nacidos en el Sur-

este de Francia, viviendo en Toulouse (212 m. sobre el nivel del mar), que eran donadores del Centro Regional de Transfusión de Sangre.



Las variables analizadas y los métodos empleados son los siguientes:

a) **Enzimas Glicolíticas.**

Fosfohexomutasa (PHM: E.C.2.7.5.1); Hexokinasa (E.K.2.7.1.1); Fosfohexosa isomerasa (P.H.I: E.C.5.3.1.9); Fosfofructokinasa (PFK: E.C.2.7.1.11); Aldolasa (Aldo: E.C.4.12.13); Triosa Fosfatoisomerasa T.P.I.: E.C.5.3.1.9); Gliceraldehido Fosfogliceratomutasa (PGM: E.C.2.7.5.3.); Enolasa (ENO: E.C.2.1.1.1); Piruvatokinasa (PK: E.C.2.7.1.40); Lactato dehidrogenasa (LDH: E.C.1.1.1.27); Glucosa-6 fosfato dehidrogenasa (G6PD: E.C.1.1.1.49); 6—fosfogluconato dehidrogenasa (6PGD: E.C.1.1.1.44).

Se usó el procedimiento de Cartier. Las actividades son expresadas en micromoles del sustrato transformado por minuto y por ml. de eritrocitos.

b) **Coofactores y Metabolitos.**

Los dos factores esenciales en la fisiología de la hemoglobina, los derivados fosforilados ATP y 2—3 DPG, han sido determinados siguiendo las técnicas de Cartier 9,10 y Keitt.24 Además, el nivel de glutatión reducido (GSH) ha sido determinado siguiendo el método de Kaplan y Dreyfus,23 con ácido 5-5' di-tiobis 2 nitro-benzoico. Los sujetos escogidos para el estudio de estos parámetros pertenecían al mismo grupo de indios americanos, seleccionados para medir los niveles de actividad enzimática. Los sujetos controles para las altitudes pequeñas fueron escogidos entre adultos de la región Toulouse. Las concentraciones de ATP y 2—3 DPG son expresadas en nanomoles por

ml. de eritrocitos, los valores de GSH se dan en mg. por 100 ml. de glóbulos rojos.

c) Metabolismo óxido—reductor.

Hemos estudiado dos elementos que reflejan este aspecto el metabolismo de los eritrocitos y las variaciones de la actividad de NADH diaforasa (E.C.1.6.99.2) siguiendo el método de Hegesh 22 y las variaciones de la cifra de metahemoglobina, usando el método espectrofotométrico de Evelyn y Malloy.19.

Los datos totales, colectados en ambas poblaciones, han sido sujetos a pruebas estadísticas comparativas (Prueba de Student). Los resultados se muestran en las tablas I y II.

Estos resultados confirman dos hechos que han sido mencionados previamente Lenfant (26), Eaton (16), Gourdin (21).

	A. T. P. (nanomol/rd RBC) (n = 24)	2-3 DPG (nanomol/rd RBC) (n = 21)	GSH (mg/100 ml RBC) (n = 52)	Met Hb (%) (n = 79)	NADH Diaphorase (IU/min/mg Hb) (n = 82)
European group (Toulouse)	\bar{x} 1 369 S. D. 165, 66	4 442 487, 80	70, 14 6, 22	2, 04 0, 89	3 1, 10
American group (La Paz)	(n = 75) \bar{x} 2 031 S. D. 251	(n = 75) 6 134 2 96	(n = 75) .79, 16 7, 49	(n = 75) 3, 30 1, 25	(n = 50) 1, 68 0, 53
	Highly signif.	Highly signif.	p < 0, 001	p < 0, 001	p < 0, 001

Enzymes	PFM	HK	PHI	PFK	Aldo	TPH	GAPD	PGI	3PGM	ENO	PK	LDH	G6PD	6PGD
European group (Toulouse) n = 30	\bar{x} 0, 176 S. D. 0, 028	0, 220 0, 065	7, 70 1, 14	0, 559 0, 118	0, 332 0, 057	267, 73 30, 06	15, 00 3, 57	25, 90 3, 13	2, 90 0, 51	2, 90 0, 62	2, 90 0, 06	25, 00 3, 00	1, 57 0, 24	0, 94 0, 11
American group (La Paz) n = 50	\bar{x} 0, 316 S. D. 0, 031	0, 259 0, 033	0, 06 0, 718	0, 046 0, 069	0, 442 0, 045	335, 10 32, 93	19, 87 1, 50	16, 46 0, 93	1, 96 0, 70	1, 72 0, 11	2, 00 0, 32	18, 96 1, 26	1, 50 0, 15	0, 93 0, 09
Statistical Analysis	p < 0, 001	p < 0, 01	n. s.	p < 0, 001	p < 0, 001	p < 0, 001	p < 0, 001	p < 0, 001	p < 0, 001	p < 0, 001	p < 0, 001	n. s.	n. s.	n. s.

— un aumento muy claro de ATP y 2—3 DPG intraeritrocitario en la altura extrema.

— el aumento relativo de la Hb oxidada (metahemoglobina) en los glóbulos rojos, así como un mayor contenido de GSH entre los nativos de los Andes.

Subrayaremos algunos elementos nuevos, no mencionados todavía hasta donde nosotros sabemos, que abren perspectivas muy interesantes para las investigaciones en fisiología y fisiopatología del eritrocito, en condiciones de hipoxia.

a) La actividad débil de la NADH Diaforasa entre los indios americanos.

Su cantidad es cercana a la que Hegesh 22 ha reportado para los eritrocitos del recién nacido normal. Esta hipoactividad podría explicar, en cierto grado, la mayor cantidad de Meta Hb en los glóbulos rojos de la gente nativa.

b) Las variaciones significativas de ciertos pasos enzimáticos en la cadena de utilización de la glucosa.

Las diferencias más relevantes aparecen en las dos partes de la secuencia de Embden Meyerhof, es decir, en los ciclos de hexosa fosfato y las triosas fosfato. El comportamiento de estas dos partes de la cadena glicolítica está claramente invertido entre los indios americanos que viven permanentemente en altitudes bajas. En verdad, las actividades de la HK y la GAPDH entre los indios americanos, son notablemente más altas (con excepción de PHI). Por el contrario, de PGK a LDH se encuentran particularmente reducidas, entre los indios americanos estudiados.

c) El ciclo de las dos dehidrogenasas del ciclo de las pentosas (G6PD y 6PGD). Prácticamente no revela ninguna diferencia en ambos grupos.

d) Un problema interesante de las fluctuaciones de las 4 kinasas glicolíticas (HK, PFK, PGK y PK), debe ser subrayado. Es bien sabido que las reacciones que son catalizadas por cada una de estas enzimas son reguladas, entre otros, por las concentraciones intracelulares de 2—3 DPG y ATP. Estos dos fosfoderivados, en su máxima relación, producen algún efecto inhibitorio en estas enzimas; sin embargo, este efecto aparece reducido aquí, quizá por el fuerte aumento de la concentración de 2—3 DPG, en comparación con ATP.

Hay pocos trabajos que se refieren a las variaciones de la actividad enzimática glicolítica en el glóbulo rojo humano.

Mencionaremos aquí el reciente trabajo de Mandelbaun (28), en sujetos africanos y europeos, adaptados a la extrema altitud (Región del Lago Kibu, en Zaire). Estudiando cuatro enzimas de la cadena de utilización de la glucosa (HK, PK, G6PD y 6PGD), este autor ha notado su elevación significativa entre los habitantes de altitudes extremas, en comparación con los sujetos control del mismo grupo étnico, viviendo a nivel del mar; en nuestros resultados, sólo la elevación de la actividad de HK ha sido detectada. Sin embargo, la altitud de las zonas no es comparable en ambos experimentos: 1500 a 2.000 m. para los sujetos estudiados por autores Belgas y 3.600 m. para nuestros sujetos. Notamos igualmente que la concentración aumentada de 2—3 DPG de los nativos de altitudes extremas no induce los mismos efectos metabólicos en el interior del eritrocito, que aquellos que han sido recientemente establecidos por Duhm (14). Este autor, usando concentraciones de éster fosfórico 4 a 5 veces mayores de las normales, ha observado una inhibición de la glicolisis muy intensa, en las suspensiones del eritrocito incubadas in vitro. Pero en este caso, se trata de condiciones extra fisiológicas, cuya expresión no tiene muchos puntos en común con la hipoxia crónica.

El significado biológico del aumento de la metahemoglobina eritrocitaria ha sido discutido en otro trabajo (Gourdin (21), a la misma concentración, la ferrihemoglobina contrabalancea los efectos de los ésteres fosfóricos, desviando la curva cinética hacia el lado izquierdo.

CONCLUSIONES

La hipoxia crónica en altitudes extremas revela, en el interior del glóbulo rojo, un mecanismo regulador extremadamente complejo. Los datos mencionados arriba son la primera demostración.

Al contrario de los procesos de inducción enzimática en el interior de los eritoblastos de los centros hematopoyéticos, que son aún desconocidos, parece que en los eritrocitos circulantes hay algunos fenómenos de modulación en la cadena glicolítica. Estas modificaciones metabólicas están centradas en la función respiratoria de la hemoglobina; tienen la tendencia a mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos, a pesar de la caída de su presión, evitando así una anoxia y sus consecuencias.

Los mecanismos biológicos de adaptación celular a la hipoxia, entre los nativos de altitud extrema, traen consigo muchos problemas. Algunos de ellos son de naturaleza genética. Las duras condiciones ecológicas de este parámetro biológico han originado durante milenios, una severa selección entre los individuos. Diferentes genes responsables de alteraciones congénitas del metabolismo, tolerados en otros ambientes y en contacto con otras poblaciones, han sido eliminados de las zonas de los Andes. Es el caso especialmente de las deficiencias enzimáticas de la glicolisis, que están prácticamente ausentes entre los indios americanos (Vergnes (38)).

Tomando en consideración la parte fundamental de la utilización de la glucosa en el equilibrio respiratorio del eritrocito, se puede comprender que este tipo de mutaciones desfavorables han sufrido la influencia de severas presiones selectivas.