

# Hemoglobinas en eritrocitosicos que habitan en altura

Mario Galarza Guzmán, Enrique Vargas,  
Mercedes Villena

Departamento de Bioquímica  
Departamento Respiratorio

## ABSTRACT

*The hemoglobins of 68 patients were measured in order to establish qualitative and quantitative changes. 54 of the patients suffered from secondary erythrocytosis and 14 had pathological high altitude erythrocytosis (EPA).*

*We found that 29.9% (12 cases) of the patients with erythrocytosis and chronic bronchitis had fetal hemoglobin (Hb F) levels of  $3.19 \pm 1.05\%$ . In these cases we also established a correlation between Hb F and Hematocrit (Ht).*

*In pathological high altitude erythrocytosis the percentages of Hb F and Hb A<sub>2</sub> showed higher values than normally found at high altitude.*

*Our results suggest that high altitude erythrocytosis are not due to hemoglobin mutations.*

## RESUMEN

Con el fin de establecer las alteraciones cuali-cuantitativas de las hemoglobinas en la eritrocitosis, se estudiaron las hemoglobinas de 68 pacientes, correspondiendo 54 casos a eritrocitosis secundaria y 14 a eritrocitosis patológica de altura (EPA).

Encontramos que el 29.9% de los eritrocitóticos con bronquitis crónica (12 casos) presentan tasas de Hemoglobina Fetal (Hb F) de  $3.19 \pm 1.05\%$ . En estos mismos casos de bronquitis se estableció una correlación entre Hb F y Hematocrito (Ht).

En la eritrocitosis patológica de altura los porcentajes de Hb F y Hb A<sub>2</sub> sobrepasan los límites normales encontrados en altura.

Nuestros resultados sugieren que las eritrocitosis de altura no son debidas a mutaciones de hemoglobinas.

## INTRODUCCION

El conocer las alteraciones fisiológicas, hematológicas y bioquímicas, en eritrocitóticos que habitan en la región de los Andes aún interesa a muchos investigadores ya sea desde el punto de vista fundamentalista o aplicado, el presente trabajo se suma a estos propósitos.

La adaptación a la vida en altura implica el incremento del número de glóbulos rojos, del porcentaje de hematocrito y hemoglobinas totales (1), aumento del 2-3 DPG (2-4), desvío de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha (3), incremento significativo de ATP, GSH y Metahemoglobina intraeritrocitaria (4); mayor liberación de eritropoyetina (5), reticulocitosis (6), disminución de la secreción de la hormona antidiurética y de la hormona adrenocorticoide (7).

A diferencia de estos procesos fisiológicos normales en la altura, con frecuencia se presenta casos

con eritrocitosis secundaria, caracterizada principalmente por registrar valores superiores de Hemoglobinas (> 18) Hematocrito (> 58) y Glóbulos rojos (> 6.200.000); en relación a los valores normales en altura, este incremento ocasiona mayor viscosidad sanguínea, disminución del flujo sanguíneo y transporte de oxígeno (8-9-10) presentando estos pacientes, cianosis, disnea en grado variable, disminución de la PaO<sub>2</sub> y de la SaO<sub>2</sub> con o sin hipercapnea (11-12).

La entidad que motivó nuestro interés es la eritrocitosis patológica de altura, especialmente cuando los portadores son pacientes jóvenes que siendo residentes permanentes de altura, no presentan una patología estructural de tipo pulmonar ni cardíaco, empero muestran una hipoventilación alveolar crónica debida a una hiposensibilidad de los quimiorreceptores, la hipoxia originada sobreestimula la secreción de eritropoyetina que induce a una mayor biosíntesis de hemoglobina, aumento del número de glóbulos rojos y hematocrito elevado (13-14-15-16)

Las eritrocitosis por mutaciones de hemoglobinas han sido reportadas a nivel del mar, es así, de 157 hemoglobinas mutadas, 24 corresponden a pacientes con eritrocitosis, siendo 16 Hbs. a mutaciones en cadena beta y 8 a cadena alfa, las posiciones más afectadas son: 143, 144, 145 y 146 (17). El 90% de estas hemoglobinas son hiperafines, sin embargo también se reportan eritrocitosis que cursan con hemoglobinas silenciosas de afinidad y cooperatividad normal (18). Estos antecedentes nos han alentado a buscar hemoglobina mutadas en eritrocitóticos que habiten entre 3.600 y 4.800 m. de altura.

**MATERIAL Y METODOS**

Se estudiaron hemoglobinas en 68 pacientes con eritrocitosis procedentes de distintas regiones altas de Bolivia, con y sin patología estructural pulmonar o cardíaca, tal como se detalla en el esquema y Tablas I - II.

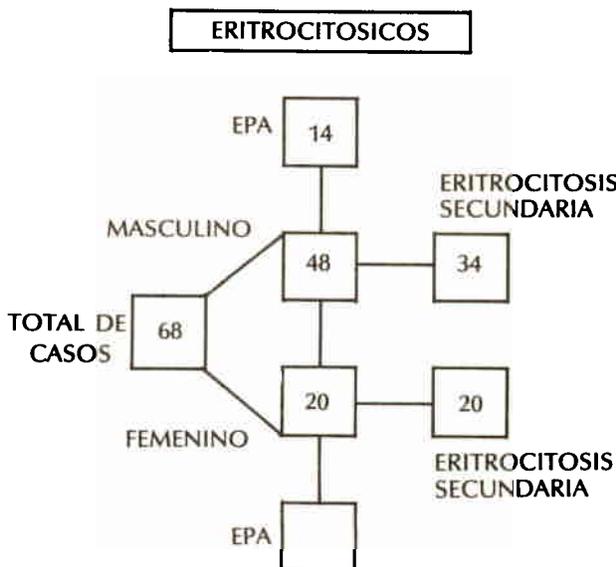


TABLA 1

		EDADES	HEMATOCRITO
MASCULINO	ERITROCITOSIS SECUNDARIA	51 ± 19	70 ± 7
MASCULINO	EPA	38 ± 17	64 ± 6
FEMENINO	ERITROCITOSIS SECUNDARIA	50 ± 11	73 ± 7

TABLA 2

CON HEMATOCRITO NORMAL		
n	EDADES	HEMATOCRITO
22	31,44 ± 12,65	48,94 ± 3,72

Las muestras de sangre fueron recolectadas sobre heparina seca, la preparación del hemolizado se realizó por la técnica clásica de Drabkin (19).

La pesquisa de hemoglobinas mutadas se efectuó por electroforesis en acetato de celulosa chemetron, tampón trisglicina, pH 8.6 y por isofocalización en agarosa I.E.F. "con algunas modificaciones de la Técnica de Pharmacia, sin sorbitol" gradiente de anfollinas de pH 6-8, 7-9, 3.5-10, con KCN.

La Hemoglobina Fetal fué dosificada por el test de Betke (20) y la A2 fué cuantificada por cromatografía en microcolumna D.E. 52, Técnica de Mastev D. y col. (21).

**RESULTADOS**

Las figuras 1 y 2 corresponden a migraciones electroforéticas e isofocalización de algunos pacientes eritrocitóticos.

FIG. 1

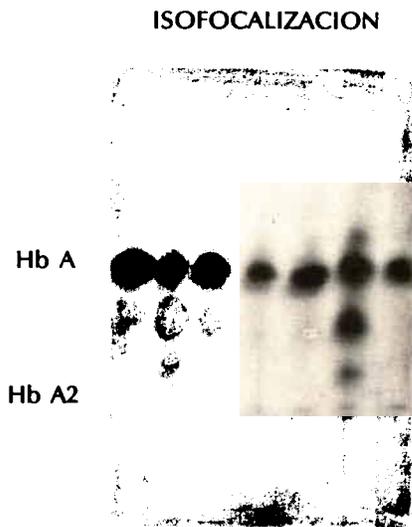
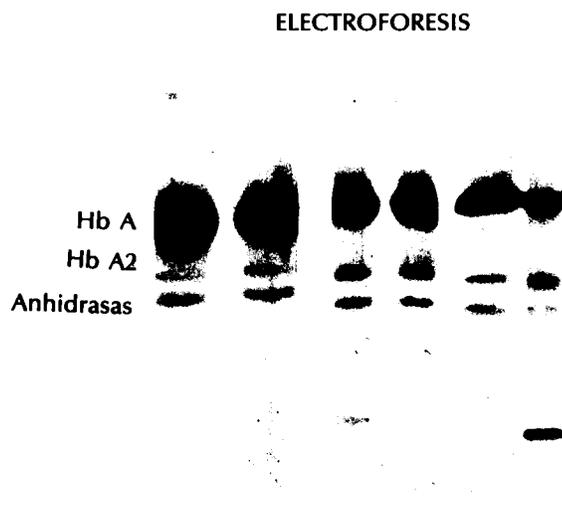


FIG. 2



Testigo  
A, Hb oxidada, S, A2, C

La electroforesis en acetato de celulosa e isofocalización en agarose, en todos los casos estudiados no revelaron hemoglobinas mutadas. Figs. 1, 2.

Los resultados concerniente a la dosificación de Hb F y Hb A2 se muestran en la tabla 3 y figuras 3 y 4.

TABLA 3

	ERITROCITOSIS SECUNDARIA		E P A		NORMALES
	MASCULINO		FEMENINO	MASCULINO	
	% DE CASOS				
	70,05	29,9			
HBS	↓	↓	↓	↓	
<u>F</u>	1,16 ± 0,5	3,19 ± 1,05	1,08 ± 0,18	2,15 ± 1,07	1,07 ± 0,40
<u>A2</u>	1,96 ± 0,70		2,49 ± 0,20	2,53 ± 0,55	2,31 ± 0,30

Fig. 3

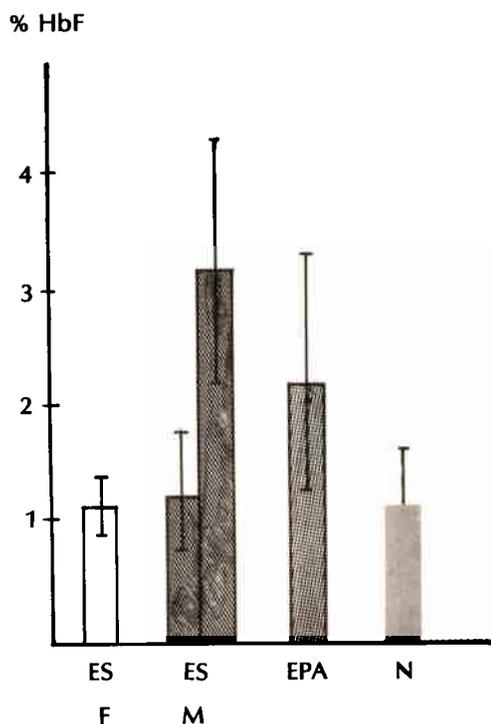
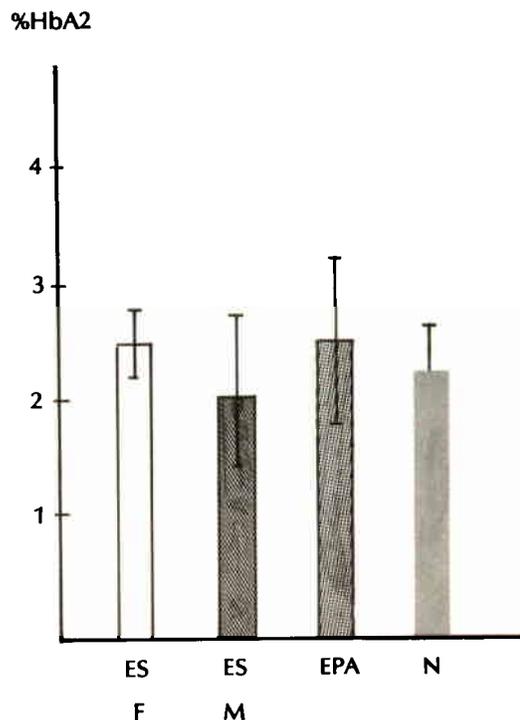


Fig. 4



12 pacientes eritrocíticos con bronquitis crónica de un total de 41 pacientes brónquíticos (29,9%) presentan tasas de Hb.F hasta el 4,24%. En EPA los valores de Hb.F sobrepasan los límites normales. Fig. 3.

En la Eritrocitosis Patológica de Altura, se advierte que la tasa de Hb.A2 corresponden a límites más altos que lo normal Fig. 4.

- ES - Eritrocitosis secundaria
- EPA = Eritrocitosis Patológica de Altura
- N = Normal
- F = Femenino
- M = Masculino

TABLA N° 4

CORRELACION Hb vrs HT

	n	HT %	Hb F %
NORMAL	22	45,22 a 52,66	0,67 a 1,47
E.P.A	5	60	0,65 a 2,3
E.S	1		
BRONQUITIS			
GRUPO I	6	67,19 a 68,13	1,47 a 3,89
GRUPO II	6	71,86 a 75,86	3,11 a 4,23

La tabla 4 nos muestra que los casos con hematocritos del 60%, no siempre involucran tasas elevadas de Hb. F.

Los grupos I y II denotan que la relación Ht vrs. Hb es más evidente.

## DISCUSION

En principio destacamos algunos aspectos relacionados con la edad y el sexo en los eritrocitósicos, datos que ya fueron mencionados por otros autores (12), efectivamente los mayores valores de hematocrito corresponden según nuestra casuística a la Eritrocitosis Secundaria (ES) en relación a EPA. esta diferencia se debería a la mayor hipoxia y muchas veces a lesiones irreversibles del sistema respiratorio, a propósito, SIME Y MONGE manifiestan que la hipoxia crónica y la hipoventilación alveolar aumentan la poliglobulia (22). También advertimos que las mayores edades corresponden a ES, siendo el límite inferior para EPA de 21 años, al respecto MONGE y WHITTEMBURY sostienen que la edad es un factor desencadenante de la eritrocitosis patológica de altura (23), Paz Zamora y COL. indican que la mayor frecuencia de eritrocitosis secundaria se presenta a partir de la cuarta década por descuido de una serie de hábitos positivos (11). Es importante remarcar que no encontramos ningún caso de EPA en el sexo femenino, referente a esto, parece existir una relación entre la etiopatogenia de esta enfermedad y la concentración de progesterona (24).

El año de 1979, en Francia se reportó 86 sujetos poliglobúlicos jóvenes, de los cuales 6 correspondían a anomalías estructurales de las hemoglobinas (25). Los resultados en otras zonas bajas señalan que el 15% de las hemoglobinopatías desencadenan eritrocitosis (17).

En la altura, según nuestros resultados, parece ser que la mayoría de las eritrocitosis, en particular la Eritrocitosis Patológica de Altura, no son debidas a mutaciones de hemoglobinas, sino más bien, los principales factores desencadenantes serían, la hipoxia hi-

pobárica que asociada a una marcada hipoxia orgánica provocada por diversas patologías, sobreinduciría la liberación de eritropoyetina renal, rebasando de este modo los glóbulos rojos, los valores normales.

Sin embargo para aseverar la no presencia de Hemoglobinas mutadas habría que estudiar muchos más casos.

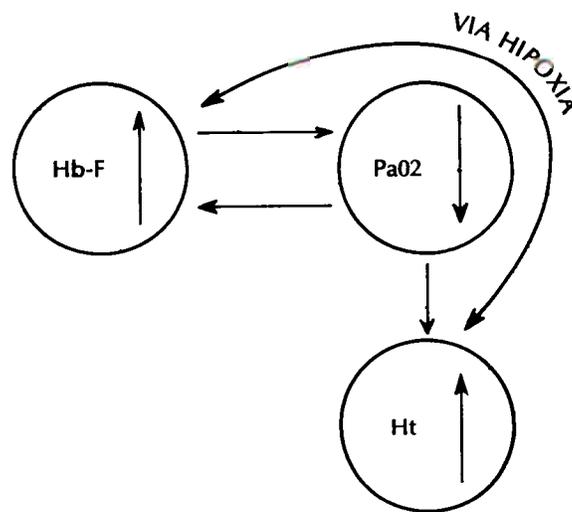
El incremento de la Hb F hasta el 4.2% en la eritrocitosis secundaria con bronquitis crónica, se debería a una reactivación de la bio-síntesis de la Hb F, reactivación que sería ocasionada por la marcada hipoxia ( $P_{aO_2} \bar{X}$  43 mm Hg, contra  $P_{aO_2} \bar{X}$  60 mm de Hg, normal para la altura), por la hipercapnea acentuada, por alteraciones de la mucosa bronquial y posiblemente por otros mecanismos desencadenados por el uso de medicamentos a largo plazo.

Esta reactivación ya fué observada en un gran número de procesos asociados con hiperplasia de la médula ósea, incluidos la anemia megaloblástica, trastornos mieloproliferativos, mielomatosis múltiple, invasión de la médula ósea por tumores secundarios, carcinoma bronquial o hepático, y una variedad de anemias congénitas y adquiridas (26).

La tasa elevada de Hemoglobina Fetal caracterizada por su gran afinidad por el oxígeno coadyuvaría a la hipoxia tisular en casos de Eritrocitosis Secundaria a bronquitis crónica y en menor grado en algunos casos de Eritrocitosis Patológica de Altura.

El paralelismo encontrado entre la Hb F y Ht. en 12 casos de bronquitis crónicas, nos permite sugerir tentativamente el mecanismo de inducción de hemoglobina Fetal e inter - relación con la hipoxia (Fig. 3).

Fig. 5



Por vía hipoxia, la disminución de  $P_{aO_2}$  induciría el incremento de Hb F y recíprocamente la Hb F acen-

tuaría la hipoxia y está estimularia el incremento del Ht.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- MOULIN J. Hematimetric et cytologie en milieu tropical de L'amerique du sud.- These Sciences Toulouse, 1971.
- 2.- BROWN S.M., GILBERT H.S., KRAUSS S. et WASSERMAN L.R. Spurious (relative). Polycythemia: a nonexistent disease-Am. J. Med., 1971, 50, 200.
- 3.- FICH R.F. Mountain Sickness. A Cerebral form- Ann Intern. Med. 1964, 60: 8711.
- 4.- ARNAUD J., VERGNES H., GUTIERREZ N. Enzimas eritrocitarias y cambios metabólicos en el hombre habitante en las grandes alturas - Anuario I.B.B.A. 1983-1984, 145-148.
- 5.- WITHCOMB W.H., JOERN A.T., GUENTER C.A. Effect of the south polar plateau on plasma and urine erythropoietin Levels - Arch. Intern. Med., 1970, 125, 638.
- 6.- FAURA J., RAMOS J., REYNAFARJE C., ENGLISH E., FINNE P. et FINCH C.A. Effect of altitude on erythropoiesis-Blood, 1969, 33, 668.
- 7.- SUTTON J. Acute Mountain Sickness and historical review with some experiences from the Peruvian Andes - Med. J., Aust, 1971, 2, 243.
- 8.- CASTLE W.B., JANDL J.H. Blood viscosity and blood volume: Opposing influences upon oxigen transport in polycythemia - Semin Hematol, 1966, 3, 193.
- 9.- MURRAY J.F., GOLD P. et JOHNSON B.L. The circulatory effects of hematocrit variations in normovolemic and hipervolemic dogs.- J. Clin invest., 1963, 42, 1150.
- 10.- THORNLING E.B. et ERSLER A.J. The Tissue Tension of oxygen and its relation to hematocrit and erythropoiesis - Blood, 1968, 31. 322.
- 11.- PAZ ZAMORA M., VARGAS E., ERGUETA J., ANTEZANA G. Estudio Funcional Respiratorio en pacientes con eritrocitosis secundaria a patología broncopulmonar - IBBA, 1973, Vol. 4, N° 1, 5-7.
- 12.- VILLENA M., VARGAS E. Mecánica ventilatoria en pacientes con eritrocitosis de altura - IBBA, 1979, N° 24.
- 13.- ARIAS STELLA J., KRUGER H., RECAVARREN S. Pathology of Chronic Mountain Sickness- Thorax, 1973, 28, 704-708.
- 14.- HURTADO A. Some Clínica aspects of life at high altitude - Ann. Intern. Med., 1960, 53, 247.
- 15.- CHIODI H. Respiratory adaptatons to Cronica high altitude hipoxie - J. Appl. Physiol, 1957, 10-81.
- 16.- MONGE G. Chronica Mountain Sickness-Physiol Rev., 1943, 23-166.
- 17.- WEATHERALL D.J. Clínica Hematológica, 1976, 40-45.
- 18.- ELION J., WAJCMAN Hemoglobine J. Amiens Beta 17 (A 14) Lys→Asn, Coincidence d'une nouvelle hemoglobine anormale sans retentissement fonctionnel et d'une polyglobulie primitive - Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1979, 21, 347-352.
- 19.- DRABWING D.L. A simplified technic for large critalization of human heamoglobin-Arch. Biochem, 1949, 21, 224.
- 20.- BETKE D., MARTIN H.R. and SCHILCH I. Nature, 1977, 184.
- 21.- NASTEV D., EFREVON G.D. and PETKOV G. A test tube method for quantitation of hemoglobin A2 using DE 52 cellulose. Hemoglobin, 1977, 1 (5), 445-459.
- 22.- SIME F., MONGE C.C., WHITTEMBURY J. Age as a cause of chronic mountain sickness diseases. Int. J. Biometeorol, 1975, 19, 93-98.
- 23.- MONGE C.C. WHITTEMBURY J. Chronic Mountain Sickness and the physiopatology of hipoxemic polycythemia in: Hypoxia: Man at altitude. J.R. Souton al eds. Thieme Stration New York, 1982, 51-56.
- 24.- KRYGER M., WEIL J., GROVER R. Chronic mountain polycythemia a treatment with respiratory Stimulant drug.- Am. Rev. Respir. Dis., 117, 455-464. 1978.
- 25.- LE MERCIER N., NAJEJEAN Y. Polyglobulie des sujets Jeunes - Nouv. presse Med., 1979, 8, 93-97.
- 26.- WEATHERALL D.J., GLEGG J.B. Thalassaemia Syndromes -2nd edition Oxford Black Well Scientific publications, 1972.