INSTITUTO BOLIVIANO DE BIOLOGIA DE ALTURA
BIBLIOTECA
DE
La Paz - Bolivia

Función respiratoria del glóbulo rojo en la altura

Jacques ARNAUD, Nancy GUTIERREZ, Henri VERGNES

La altura constituye para el ser viviente un medio particular caracterizado por una débil presión barométrica. La débil presión parcial de O_2 que de ello resulta provoca en el hombre y en los mamíferos ciertas modificaciones morfológicas, fisiológicas y bioquímicas:

— Las modificaciones morfológicas están principalmente ligadas a la capacidad torácica, la cual queda marcadamente aumentada.

— Las modificaciones fisiológicas, en caso de aclimatación a la altura, se presentan bajo forma de una ventilación y de un ritmo cardíaco acelerado.

— Los cambios observados a nivel bioquímico se sitúan principalmente en el glóbulo rojo, que contiene la hemoglobina, pigmento respiratorio transportador de oxígeno.

Es necesario remarcar que existe una neta diferencia entre la adaptación a través de generaciones de la gente que vive sobre el altiplano y la aclimatación del hombre recientemente expuesto a estas condiciones.

Transporte del oxígeno a nivel del mar

Captado a nivel de los pulmones por la sangre, el oxígeno es transportado hasta los tejidos. Dentro del glóbulo rojo, la hemoglobina queda encargada de tres funciones fundamentales:

— Captación.

— Transporte.

— Distribución.

La fijación se efectúa en un punto preciso de la molécula o centro básico: el hem. Sus funciones son posibles gracias a la estructura tetramérica de la molécula y a la fijación de oxígeno según una cinética alostérica. Esto tiene como consecuencia una curva de saturación de la hemoglobina por el oxígeno en función de la PO_2, de forma sigmoide, permitiendo una saturación casi total de la sangre arterial y la liberación a los tejidos de una apreciable cantidad de oxígeno, para variaciones de presión relativamente pequeñas.

Instituto Boliviano de Biología de Altura. Casilla 641. La Paz (Bolivia). Centre d'Hemotypologie du CNRS. Toulouse (France).

En condiciones normales de funcionamiento sólo un pequeño porcentaje de la hemoglobina (1 % aproximadamente) es oxidada a metahemoglobina, perdiendo así su función transportadora de oxígeno. Esta transformación resulta de la pérdida de un electrón del ion ferroso del hem, que se convierte en ion férrico, permitiendo la formación de una ligadura estable con una molécula de agua.

La reducción de la metahemoglobina se realiza por medio de sistemas reductores de naturaleza enzimática y química, y los substratos reducidos, necesarios para esta reconversión, son sintetizados a nivel de la glicólisis anaerobia y de la vía de las pentosas, por lo que la integridad de la hemoglobina funcional depende del buen funcionamiento del metabolismo glucídico del glóbulo rojo.

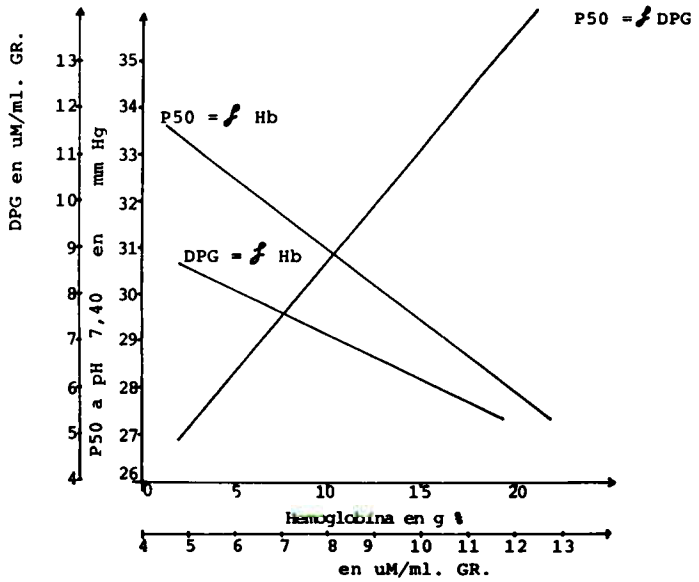

Figura 1. — Correlación entre las concentraciones de hemoglobina, 2-3-DPG y P50 (LENFANT, 1970).

El ATP (adenosina-trifosfato), que se forma en el curso de la glicólisis, es necesario para la viabilidad del glóbulo rojo, permitiendo además una modulación de transporte y de liberación del oxígeno por el control de la concentración del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

La regulación por el ATP está ligada a la relación $\frac{ATP}{ADP}$, que depende de tres enzimas limitantes:

— Hexoquinasa (HK).

— Fosfofructoquinasa (PFK).

— Piruvatoquinasa (PK).

Concentraciones elevadas de ATP inhiben la PK, cuya débil actividad orienta la glicólisis hacia la formación de 2,3-DPG.

Este último se fija de preferencia sobre la hemoglobina reducida, que él mismo estabiliza. Esto se traduce por un desplazamiento de la curva de saturación de la hemoglobina hacia la derecha, correspondiendo a una afinidad disminuida de la hemoglobina por el oxígeno.

Por otra parte, esta afinidad depende también de la temperatura, del pH, de la PCO_2, de la concentración en metahemoglobina, de la concentración en ion potásico y del tipo de hemoglobina.

Transporte del oxígeno en la altura

Si la cantidad de oxígeno requerida por los tejidos es más grande que aquella que puede ser proporcionada, sobreviene un estado de hipoxia. Durante el reposo esta necesidad es fija en el hombre; sin embargo, en la altura el aprovisionamiento es menor.

En los sujetos recién llegados a la altura, la baja de la presión de oxígeno tiene como primera consecuencia un descenso de la PaO_2. Este fenómeno da lugar a una hiperventilación proporcional a la altura y a un aumento paralelo y paulatino de la tasa de hemoglobina, de donde resulta una ligera alcalosis, que tendría una acción hipoventiladora. La hiperventilación primaria aumenta la eliminación de CO_2, razón por la cual la $PaCO_2$ se encuentra disminuida, favoreciendo el aumento del pH sanguíneo.

El mejoramiento del transporte, y sobre todo el aprovisionamiento de oxígeno a los tejidos, es lo único que puede corregir efectivamente esta hipoxia.

El transporte del oxígeno es eficazmente mejorado por el aumento de la concentración de hemoglobina. Las personas adaptadas y aclimatadas a la altura tienen aumento, tanto en el número de glóbulos rojos como en la cantidad de hemoglobina.

Esta ligera poliglobulia no es proporcional a la altura, pero es más neta por encima de los 3.000 metros. Para el recién llegado este fenómeno es lento, pues ello implica una estimulación a nivel de la medula ósea debido a la liberación de eritropoyetina, la cual presenta una tasa superior en la sangre y en la orina. La elevación inmediata del ritmo cardíaco puede compensar provisoriamente la lentitud del fenómeno de poliglobulia; por el contrario, aumenta significativamente la necesidad basal de oxígeno para su propia utilización. La poliglobulia debe quedar siempre en ciertos límites, puesto que en caso de poliglobulias severas se observa una disminución del flujo sanguíneo por aumento de la viscosidad sanguínea.

La liberación a los tejidos se mejora por un cambio en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Un descenso de esta afinidad tiene por efecto liberar más oxígeno a los tejidos por una presión parcial más elevada, lo que se traduce por un desplazamiento de la curva de saturación de la hemoglobina hacia la derecha y se constata en las primeras horas de estadía en la altura. Paralelamente, se observa una elevación significativa de la concentración del 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato) y del ATP (adenosina trifosfato), del pH y de la concentración en hemoglobina.

Este cambio se efectúa muy rápidamente, y depende por lo tanto de la concentración de 2,3-DPG, del cual una parte se fija sobre la hemoglobina

reducida. La posición de la curva de saturación de la hemoglobina está entonces ligada al funcionamiento y a la regulación de la glicólisis. El 2,3-DPG se fija únicamente sobre la hemoglobina A; la competencia con el oxígeno se traduce en las ecuaciones siguientes

$$Hb + (O_2)x \longleftrightarrow Hb(O_2)x \qquad (x = 1 \text{ a } 4)$$
$$Hb + 2{,}3\text{-DPG} \longleftrightarrow Hb\text{-}2{,}3\text{-DPG}$$

De estas ecuaciones equilibradas se deduce que el 2,3-DPG disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que significa que en la altura la débil presión parcial del oxígeno favorece a la hemoglobina reducida, y su enlace con el 2,3-DPG disminuye la concentración de 2,3-DPG libre, que estimularía el ciclo de Rapoport-Luebering.

Por otro lado, la débil PO_2 favorece la glicólisis por un pseudoefecto Pasteur.

Este aumento de la actividad glicolítica, empujado por el pseudoefecto Pasteur y atraído por una aceleración del ciclo de Rapoport-Luebering a causa de la necesidad de 2,3-DPG, favorece la formación de ATP, cuya parte también se fija sobre la desoxihemoglobina. La regulación de la glicólisis en estas nuevas condiciones se efectúa en dos puntos claves de la cadena:

— A nivel de la PFK, cuya actividad es superior a causa de la hiperactividad glicolítica iniciada al nivel de la HK y por hiperactividad del ciclo de Rapoport-Luebering, que consume mucho 2,3-DPG.

— La fuerte formación de ATP, que aumenta la relación $\frac{ATP}{ADP}$, lo que da un efecto inhibidor sobre la PK. Este efecto es cada vez compensado por el efecto activador de la fructosa-difosfato, cuya concentración es algo superior por la fuerte actividad de la PFK.

En las primeras horas de aclimatación se presenta un sistema de mejoramiento de oxigenación de los tejidos que evita la poliglobulia, y por lo tanto el aumento de viscosidad sanguínea.

Por el contrario, en los días siguientes se observa una hiperpoliglobulia, no proporcional a la altura. Por encima de los 3.000 metros de altura se hacen más reales las variaciones de P^{50}, de concentración en 2,3-DPG y hemoglobina. También se observan correlaciones interesantes (figura 1)

$$P^{50} = 1{,}80 \text{ DPG} + 17{,}86$$
$$\text{DPG} = -0{,}194 \text{ Hb} + 8{,}89$$
$$P^{50} = -0{,}349 \text{ Hb} + 33{,}86$$

El pH constituye uno de los elementos más importantes en el problema de la aclimatación y de la adaptación a la altura, aunque su papel es más bien complejo. La alcalosis, debido a la hipoxia, tiene como primer efecto el de aumentar la actividad glicolítica, y por lo tanto la formación de ATP y 2,3-DPG; por otra parte, ella tiene un efecto directo sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, aumentándola, lo que agrava la falta tisular del oxígeno. Este efecto, Bohr, se traduce cuantitativamente por la relación

$$\frac{\log P^{50}}{\log pH} = 0{,}4 \pm 0{,}04 \text{ en alcalosis}$$

Esta agravación de la hipoxia tendría como objeto principal el de favorecer la fijación del 2,3-DPG sobre la hemoglobina, de esta manera el pH desempeña un papel estabilizador para poner en acción toda la serie de mecanismos bioquímicos de aclimatación que hemos reseñado.

Posteriormente, una eliminación renal de bicarbonatos y un aumento del poder tampón de la sangre por elevación de la concentración en hemoglobina vuelve el pH a un valor normal.

Sin embargo, un punto parece paradójico, cual es el del porcentaje de metahemoglobina, que, como es sabido, es muy elevado en la altura (a menudo superior al 5 %). Ha sido constatado que los sujetos nativos y que viven en altitud, cuando son trasladados hacia tierras bajas, vuelven a tener niveles normales de metahemoglobina en una veintena de días.

Para esas circunstancias existe otro sistema de regulación de la aclimatación a la altura, que se basa en el control del desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha. En efecto, ha sido establecido que los desplazamientos progresivos de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda fueron obtenidos por metahemoglobinización progresiva. La llama, animal adaptado a la altura, posee una curva de disociación de la hemoglobina desplazada hacia la izquierda y un porcentaje de metahemoglobina que sobrepasa al 15 %. Es, pues, interesante saber a qué nivel se efectúa esta modificación y regulación, en la cual intervendrían primordialmente:

— Una disminución de la actividad reductora en relación con la glicólisis y la vía de las pentosas y las diaforasas.

— Un aumento de los sistemas de oxidación.

Resumiendo, pues, en la aclimatación a la hipoxia de altura intervienen:

— Primeramente, mecanismos de regulación compleja a nivel de la glicólisis y del ciclo de Rapoport-Luebering, en el cual se produce un control por la presión parcial en oxígeno, por el pH y por el porcentaje de saturación de la hemoglobina en oxígeno.

— En segundo lugar, un control de la oxigenación de los tejidos por el porcentaje de metahemoglobina, que depende a su vez de mecanismos reguladores todavía desconocidos.

Todos estos mecanismos bioquímicos son puestos en juego durante las primeras horas de exposición a la altura, y sólo posteriormente aparece la poliglobulia.

Por otra parte, la aclimatación a la altura comprende la facultad de reaccionar contra las variaciones de hidratación, de temperatura y de exposición a los rayos cósmicos. Cada una de las reacciones del organismo a estas variaciones están más o menos entremezcladas. También en el caso de la función respiratoria tenemos, por una parte, las respuestas del metabolismo, ligadas a la función respiratoria de la hemoglobina, pero también las respuestas del glóbulo rojo como célula expuesta a todos los stress de la altura. Entre estas respuestas, la que corresponde a la membrana debe ser una de las más importantes.

REFERENCIAS

1. BREWER, G. J.: Red cell metabolism and fonction. Advances in Experimental Medicine and Biology. 6: 1970
2. CARTIER, P.: La glycolyse du globule rouge normal et pathologique. Exposés Annuels de Biochimie Médicale. 29º série, 25-75, 1969.
3. DUVELLEROY, M.: Transport de l'oxygène. Le Poumon et le Cœur. Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Trnsport de l'oxygène. Vigot édit. Tome XXVII, nº 7, 645-655, 1971.
4. EATON, J. W.; BREWER, G. J., y GROVER, R. F.: Role of red cell 2,3-DPG in the adaptation of man to altitude. J. Lab. Clin. Med. 73: 603, 1969.
5. GOURDIN, D.; VERGNES, H., y GUTIÉRREZ, N.: Methaemoglobin in man living at high altitude. Brit. J. Haemat. 29: 243, 1975.
6. KAPLAN, J. C.: Les systèmes d'oxydo-réduction du globule rouge et leurs anomalies. Nouv. Revue. Franç. d'Hémato. 6: 809, 1969.
7. LEFRANCOIS, R.; PASQUIS, P.; GAUTIER, H., y CEVAER, A. M.: Mécanismes physiologiques respiratoires d'adaptation de l'homme à la haute altitude. Publication du CNRS-RCP nº 87. Définition et analyse biologique des populations amérindiennes. Etude de leur environnement.
8. LENFANT, C.; TORRANCE, J. D., y FINCH, C. A.: The regulation of hemoglobin affinity for oxygen in man. Trans. As. Americ. Physicians. 82: 121, 1969.
9. LEROUX, J. P., y NAJMAN, A.: Biochimie et physiologie du 2,3-DPG. Ann. Biol. Clin. 29: 279, 1971.
10. MANDELBAUM, E. N.; FONDU, P.; HEYDER BRUCHNERM, C. H.; VAN STEIRTEGNEIM, A., y KAREYA HUDIAY, S.: Erythrocyte enzymes and altitude. Biomedicine. 19:, 517, 1973.
11. POYART, C. F. BURSAUX, E., y FREMINET, A.: Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine et glycolyse érythrocytaire. Le Poumon et le Cœur. Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Transport de oxygène. Vigot édit. Tome XXVII, nº 7, 655-662, 1971.
12. RICHARD, J.: Les methémoglobinémies. Revue du Praticien. Tome XVII, nº 30, 4463-4476, 1968.
13. RÖRTH, M., y ASTRUP, P.: Oxygen affinity of hemoglobin and red cell acid-base status. Alfred Benson Symposium IV, 1972.
14. RUFFIE, J., y LARROUY, G.: Le problème de l'adaptation des populations de l'altiplano bolivien dans les basses terres. Publication du CNRS-RCP nº 87. Définition et analyse biologique des populations amérindiennes. Etude de leur environnement.
15. RUFFIE, J.; VERGNES, H., y HOBBE, T.: Sur la reversibilité de la methémoglobinisation des hématies chez les populations indigènes du corridor inter-andin. Essai d'interprétation. Publication du CNRS-RCP nº 87. Définition et analyse biologique des populations amérindiennes. Etude de leur environnement.
16. UDKOW, N. P.; LACELLE, P. L., y NEED, R. I.: Effet du pH, de la tension en oxygène et de la concentration en 2,3-DPG sur la liaison entre l'ATP et les solutions concentrées d'hémoglobine A. Nouv. Revue. Franç. d'Hémato. 13: 817, 1973.
17. VOVAN, L., y ORSINI, A.: Activité enzymatique intra-érythrocytaire à l'état normal et pathologique. Le Poumon et le Cœur. Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Transport de l'oxygène. Vigot édit. Tome XXVII, nº 7, 673-682, 1971.