

ADAPTACION BIOQUIMICA A LA VIDA EN LA ALTURA

Nancy Nallar, Wilma
Tellez, Rosario Peñaloza,
Carmen Godinez

Con el propósito de encarar a nivel molecular, los mecanismos de adaptación y desadaptación de la vida en altura, como también conocer la influencia genética en el metabolismo lipídico del hombre originario de Altura y de los inmigrantes a este medio, fué creado el Departamento de Bioquímica.

Los primeros trabajos se remontan a 1967 cuando Jorge Erqueta, Nancy Gutierrez, Armando Rodriguez y Dominique Gourdin juntamente con Hematología realizan estudios de electrolitos, gases en sangre y electroforesis de proteínas. Con la llegada de Jacques Constans(1968), las investigaciones toman nuevos rumbos; dirigiéndose a conocer más profundamente el rol del glóbulo rojo en los procesos de adaptación, así se estudian el ciclo de las pentosas y las metahemoglobinas.

El 1972, Loudovic Drouet y Diva Bellido inician los estudios en bioquímica de lípidos séricos.

Más tarde en 1973 Jacques Araud profundiza los estudios en enzimología.

Actualmente organizados en tres áreas de investigación: Bioquímica clínica y Enzimología, Bioquímica de Hemoglobinas y Bioquímica de lípidos, seguimos en el propósito de estudiar el glóbulo rojo, su metabolismo, hemoglobinas, proteínas de membrana, interacciones moleculares, metabolismo lipídico, ampliando el campo hacia el estudio de algunas enfermedades carenciales en los grupos más vulnerables en nuestro medio.

Bioquímica clínica y enzimología

Metabolismos del glóbulo rojo en la altura

Los cambios observados a nivel bioquímico como consecuencia de la baja presión barométrica se sitúan principalmente a nivel del glóbulo rojo, el cuál es encargado de la captación, transporte y entrega de O₂ a los tejidos por intermedio de la hemoglobina.

En efecto, el glóbulo rojo, célula simple, estructural y metabólicamente única, entre las células del organismo, subsiste y cumple las funciones mencionadas gracias a la glucosa que constituye su principal fuente de energía y debido a la falta de organelos celulares desaparecidos en el curso de la maduración celular, realiza su metabolismo glicolítico en un 90% por el ciclo de Embden - Meyerhof que le permite generar y almacenar energía, y en un 10% por la vía de las pentosas.

Este hecho singular nos ha motivado a realizar estudios a distintos niveles del metabolismo eritrocitario, para ver las diferencias existentes con respecto al habitante de tierras bajas.

Cadenas metabólicas

Las primeras investigaciones en glóbulos rojos fueron realizadas por Delrue (1933) quien había notado que la cantidad de glutatión reducido aumentaba durante la adaptación a la altura, trabajos posteriores como los de Curnish y Chanutin (1967) y R. Benesch (1967), nos permitieron dar el paso decisivo en nuestras investigaciones y conocer la correlación existente entre la función respiratoria y el metabolismo del eritrocito. También nos han demostrado la acción de los ésteres fosfóricos, especialmente del 2-3 DPG, en el balance de la afinidad de la hemoglobina por el O₂.

Un año más tarde, en 1968, C. Lenfant, mostró con gran autoridad el rol de este metabolito en el proceso fisiológico de adaptación a la altura.

Nosotros pudimos observar que el organismo pone en juego inmediatamente reacciones compensadoras como ser aumento del número de eritrocitos circulantes, incremento de la concentración de Hb, como también aumento del 2-3 DPG intraeritrocitario, este último al estar aumentado disminuye la afinidad de la Hb por el O₂.

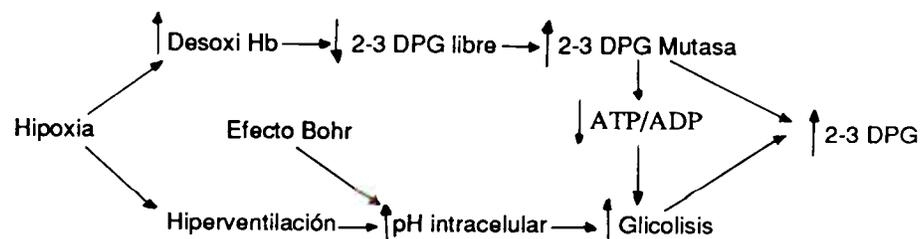
En presencia del 2-3 DPG, la curva de saturación de la Hb sufre una desviación hacia la derecha, el valor de P₅₀ se eleva y para la misma presión parcial de O₂ a nivel de los tejidos la cantidad liberada es mucho mayor.

Lenfant ha notado que entre los sujetos que están en vías de adaptación se observa una elevación significativa de P₅₀ y del 2-3 DPG a las pocas horas de su permanencia a 4.500 m.

Posteriormente A. Geysant (1978), hizo estudios en atletas provenientes del nivel del mar; observando las variaciones existentes hasta el día 12 de su arribo, así por ej. el Ht. sube de 46.7% a 50.6%, la Hb de 16.8% a 17.9g%, la P₅₀ de 26.8 a 29.0 torr, el 2-3 DPG de 0.73 a 1.12 (mol/mol Hb) y el ATP de 0.23 a 0.36 mol/mol Hb.

Estas modificaciones son el producto de las condiciones ambientales de la ciudad de La Paz.

En general el mecanismo que se observa es el siguiente:



Enzimas Glicolíticas

Debido al prominente papel de la glicolisis en el metabolismo intermediario de los hemáties nos ha parecido interesante investigar algunos aspectos bioquímicos de la glicolisis anaeróbica donde la glucosa se convierte en lactato, y del ciclo de las pentosas en sujetos adultos de ambos sexos nacidos a 3.600 m cuyos antecesores habian vivido en este ambiente hace muchas generaciones; los valores de los diferentes parámetros estudiados se han comparado con los obtenidos en europeos oriundos del sud de Francia a 212 m.s.n.m.

En ambos grupos se han analizado las siguientes enzimas: Fosfo-Hexomutasa (PHM), Hexokinasa (HK), Fosfo-hexoisomerasa (PHI), Fosfofructokinasa (PFK), Aldolasa (Aldo), Triosafofatioisomerasa (TPI), Gliceraldehido Fosfato Deshidrogenasa (GAPD), Fosfoglicerato Kinasa (PGK), Fosfoglicerato Mutasa (PGM), Enolasa (Eno), Piruvato Kinasa (PK), Lactato deshidrogenasa (LDH), Glucosa 6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD), 6-Fosfogluconato Deshidrogenasa (6PGD).

Los resultados se encuentran en el cuadro I

CUADRO I

ACTIVIDAD DE ENZIMAS GLICOLITICAS EN LOS DOS GRUPOS EXPERIMENTADOS

ENZIMAS		PHM	HK	PHI	PFK	ALDO	TPI	GAPD	PGK	PGM	ENO	PK	LDH	G6PD	6PGD
Grupo europeo... (Toulouse)	m	0.176	0.228	7.700	0.559	0.332	247.730	15.040	25.540	5.580	2.940	3.960	25.440	1.570	0.940
n = 30	SD	0.028	0.065	1.140	0.118	0.057	30.060	3.570	5.130	0.510	0.620	0.460	3.080	0.240	0.110
Grupo de indios americanos (La Paz)	m	0.316	0.259	8.040	0.844	0.442	335.100	19.870	18.460	5.940	1.720	2.880	18.960	1.500	0.930
n = 50	SD	0.031	0.033	0.718	0.069	0.045	32.930	1.500	0.930	0.790	0.110	0.320	1.260	0.150	0.090
Análisis estadístico ...		p<0.001	p<0.01	NS	p<0.001	NS	NS								

m. valor medio: SD. desviación standard: NS. no significativa.

De los valores encontrados podemos subrayar algunos nuevos hallazgos no descritos hasta entonces, que abrieron interesantes perspectivas para futuras investigaciones.

Así se observó que las diferencias más destacadas aparecen en dos puntos de la glicolisis anaeróbica, el paso de la hexosa fosfato y de la HK hasta la GAPD son más altas en los nativos de altura (con excepción de la PHI) que en los europeos. Por el contrario desde la PGH hasta la LDH las actividades están particularmente disminuidas.

En el ciclo de las pentosas las deshidrogenasas G6PD y 6 PGD no presentan diferencia en ambos grupos.

Por otra parte se observaron fluctuaciones de las 4 kinasas glicolíticas (HK, PFK, PGK y PK), las reacciones catalizadas por estas enzimas son reguladas por las concentraciones intracelulares de 2-3 DPG y ATP y si están elevados producen efectos inhibitorios sobre las kinasas (Arnaud 1974).

Cofactores y metabolitos

Los dos factores esenciales en la fisiología de la hemoglobina, el ATP y el 2-3 DPG han sido estudiados en los mismos grupos, como también el nivel de glutatión reducido GSH. Los resultados se observan en el cuadro II, donde podemos ver que se confirmaron estudios anteriores, es decir aumento significativo de estas 3 moléculas.

Fueron estudiados dos elementos que reflejan este metabolismo, la actividad de la NADH diaforasa y la concentración de la metahemoglobina, los resultados encontrados en ambas poblaciones (cuadro II) confirman los reportados anteriormente por Lenfant, Eaton y Gourdin, es decir aumento relativo de la concentración de metahemoglobina y una actividad débil de la NADH diaforasa en los nativos de altura. (J. Arnaud 1974).

CUADRO II
VARIACIONES DE LOS NIVELES DE ATP, 2,3 - DPG, GSH, MetHb
Y DE LA ACTIVIDAD DE LA NADH DIAPHORASA ENTRE LOS INDIOS AMERICANOS
DE LAS GRANDES ALTURAS Y EUROPEOS A BAJA ALTITUD

		ATP (nanomol/ml RBC)	2 - 3 DPG (nanomol/ml RBC)	GSH (mg/100 ml RBC)	Met Hb (%)	NADH diaforasa (UV/g Hb)
		(n = 24)	(n = 21)	(n = 52)	(n = 79)	(n = 82)
Grupo Europeo (Toulouse) ...	m	1.369.00	4.442.00	70.14	2.04	3.00
	SD	165.66	487.80	6.22	6.22	1.10
		(n = 75)	(n = 75)	(n = 75)	(n = 75)	(n = 50)
Grupo indios americanos (La Paz) ...	m	2.031	6.134	79.16	3.3	1.68
	SD	0.251	0.319	7.49	1.25	0.53
		Altamente significat.	Altamente significat.	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

Otro trabajo efectuado en dos poblaciones aymaras y quechuas, originarios del Altiplano boliviano (4000m) que descendieron a tierras bajas (Yapacaní 450 m) sobre los mismos metabolismos nos llevó a la conclusión que los Aymaras son un ejemplo de "adaptación " a la altura, en cambio los Quechuas están solamente "aclimatados".

Así cuando estos sujetos migran al oriente boliviano, los Aymaras tienen serias dificultades para habituarse a las nuevas condiciones de las tierras bajas donde no alcanzarán a tener los valores normales de aquellos; en cambio los Quechuas en la altura no llegan a tener los valores como los Aymaras. (Arnaud 1976).

Metahemoglobina (Met Hb)

Por los años 60 llamó la atención los estudios realizados sobre Hb y Met Hb en los Andes peruanos en individuos de raza quechua al sur de Huancayo que muestran una elevación muy significativa del porcentaje de Met Hb (5.3%) y una elevación aún mayor (10.9%) en individuos con diferentes grados de anemia.

Posteriormente en 1979 se realizó en el I.B.B.A., el mismo protocolo con D. Gourdin en 71 individuos mestizos aymaras normales, anémicos y poliglobúlicos.

En los sujetos normales el porcentaje de Met Hb (3.7%) es mayor que el de las tierras bajas y menor que el de los Quechuas, en los anémicos se constata una elevación franca (9.3%) cuya intensidad parece estar ligada al grado de anemia, y en los poliglobúlicos se observa un porcentaje menor aún que en los dos anteriores (2.1%).

En otro trabajo publicado en 1979 por J. Arnaud realizado en atletas bolivianos, unos nativos de la altura y otros de tierras bajas, todos residentes en La Paz, los cuales fueron sometidos a una prueba de esfuerzo submáximo y máximo habiéndose realizado determinaciones de Ht., Hb., Nº de glóbulos rojos, Met Hb y el GSH observamos que el número de glóbulos rojos, el Ht. y la Hb sufren un aumento neto durante el esfuerzo máximo descendiendo luego en reposo; la Met Hb y el GSH sufren una disminución muy significativa durante el esfuerzo volviendo a los valores iniciales en reposo. Todo este mecanismo se realiza a fin de aumentar la capacidad de transporte y liberación de O₂ del eritrocito.

Observamos también diferencia entre ambos grupos en la respuesta al ejercicio, los atletas originarios de la altura presentan caracteres morfológicos y fisiológicos más favorables que los originarios de tierras bajas y tenemos acá otro ejemplo de la diferencia entre adaptación y aclimatación.

En 1981 estudiamos el sistema diaforásico, Met Hb, NADH diaforasa y NADPH diaforasa, en mestizos blancos, habiendo observado que el porcentaje de Met Hb (2.13%) es más alto que el de los habitantes de las tierras bajas (1.04%) y más bajo que el de los Aymaras (3.3%) de igual manera la actividad de las dos enzimas NADH diaforasa (2.54 UI/g Hb) y NADPH diaforasa (0.99 UI/g Hb) se encuentran también en un rango intermedio entre Aymaras y Europeos (R. Peñaloza 1981).

De todos estos trabajos podemos concluir lo siguiente:

1. El aumento de la glicolisis y del shunt de las pentosas favorece las relaciones NADH/NAD y NADPH/NADP que permite al eritrocito luchar mejor contra las agregaciones oxidantes.
2. La tasa elevada de Met Hb desplaza la curva de disociación de la Hb hacia la izquierda aumentando la afinidad de la Hb por el O₂ y disminuyendo la oxigenación en los tejidos.
3. La glicolisis acelerada a su vez, favorece el aumento de ATP, 2-3 DPG y GSH, moléculas que desplazan la curva de disociación de la Hb hacia la derecha estableciendo un equilibrio que aumenta la oxigenación de los tejidos.

4. El aumento de la tasa de Met Hb en los Aymaras, Quechuas y los mestizos esta relacionada con una disminución de la actividad de las enzimas diaforásicas.
5. La MetHb es considerada como:
 - Reserva de Hb en caso de necesidad (por ejemplo el ejercicio).
 - Reguladora de los fenómenos de liberación de oxígeno a los tejidos.
 - Reguladora de todos los procesos de aclimatación del eritrocito a la hipoxia de altura.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- LA REVERSIBILIDAD A LA METAHEMOGLOBINIZACION DE LOS HEMATIES EN LAS POBLACIONES INDIGENAS DEL CORREDOR INTERANDINO - ENSAYO DE INTERPRETACION. J. Ruffie ,H. Vergnes y T. Hoble - Anuario IBBA, 1970.
- 2.- LE CYCLE DES PENTOSE DE L' ERYTHOCYTE EN PRESENCE DE BLEU DE METHYLENE. These du Docteur Dominique Gourdin. Centre d' hemotypologie du Centre National de la Recherche Scientifique. Centre regional de la transfusion sanguine et d' hematologie. Toulouse 1970.
- 3.- LA FERRIHEMOGLOBINA EN EL HOMBRE QUE VIVE A GRANDES ALTURAS. D. Gourdin, H. Vergnes, J. Constans, J.C Quillici, N. Gutierrez. Revista IBBA, No. 19, Vol. IV, Octubre- Diciembre 1972.
- 4.- ANALISIS ELECTROFORETICO DE HEMOGLOBINAS EN LLAMAS. Luis Ifiguez, Nancy Gutierrez,, Dominique Gourdin. Anuario IBBA 1971 - 1973.
- 5.- FUNCION RESPIRATORIA DEL GLOBULO ROJO EN LA ALTURA. J. Arnaud, N. Gutierrez. Revista IBBA, No. 23, Vol. V, No. 4, Abril- Junio 1974. Les Colloques de l' Institut de la Santé et de la Recherche Médicale. Antropologie des populations andines. INSERM. Aout 1976, vol. 63,pp. 505 a 522.
- 6.- ACTIVIDADES ENZIMATICAS GLICOCOLITICAS ERITROCITARIAS EN EL HOMBRE DE LAS GRANDES ALTURAS (LA PAZ 3,600 m) COMPARACION CON LOS VALORES OBTENIDOS EN TIERRAS BAJAS(TOULOUSE 250 m). J. Arnaud, N. Gutierrez, C. Eguez,H. Vergnes. Revista IBBA, No 23, Vol. V, No. 4, Abril- Junio 1974.
- 7.- A PROPOS D' UNE METHODE D' ETUDE DE LA COURBE DE DISSOCIATION DE OXYHEMOGLOBINE. Thes présentée á l' université de Saint- Etienne et soutenue publiquement le 30 Mai 1978 pour obtenir le grade de Docteur en médecine par André Geysant.
- 8.- FUNCION RESPIRATORIA Y METABOLISMO DEL ERITROCITO EN ALTITUDES EXTREMAS. J. Arnaud, H. Vergnes,N. Gutierrez. Anuario IBBA 1979.
- 9.- FUNCION RESPIRATORIA DEL GLOBULO ROJO EN LA ALTURA. J. Arnaud, N. Gutierrez, H. Vergnes. Anuario IBBA 1979.
- 10.- FONCTION RESPIRATOIRE DE L' ERYTHROCYTE HUMAIN EN HAUTE ALTITUDE. ANTHROPOBIOLOGIE MOLECULAIRE DE L' ADAPTATION A LA HAUTE ALTITUDE . These en vue de l' obtention du grade de " Docteur D' Etat en Sciences" présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 1979. par. Jacques Arnaud.
- 11.- METAHEMOGLOBINEMIA DE ALTURA. Metahemoglobinemia = Reserva

de hemoglobina. J. Arnaud, N. Gutierrez, E. Vargas, W. Tellez. *Hematologia*, No.25 Enero- Junio 1979, Tomo VII México.

- 12.- METHAEMOGLOBIN AND ERYTHROCYTE REDUCING SYSTEMS IN HIGH- ALTITUDE NATIVES. J. Arnaud, J. C. Quillici, N. Gutierrez, J. Beard, H. Vergnes. *Annals of human Biology*, 1979, Vol.6, No.6, 585-592.
- 13.- HIGH ALTITUDE HAEMATOLOGY: QUECHUAS- AYMARA. COMPARISONS. J. Arnaud, J.C Quillici and G. Riviere. *Annals of human Biology*, 1981, Vol.8, No.6, 573-578.
- 14.- ESTUDIO DEL SISTEMA DIAFORASICO EN MESTIZOS BLANCOS RESIDENTES EN LA ALTURA. R. Peñaloza, N. Gutierrez, J. Arnaud, G. Llanos. *Revista IBBA*, No. 25, 1981.
- 15.- ANALISIS QUIMICO CUANTITATIVO DE CALCULOS BILIARES OBTENIDOS A 3,600 mts. DE ALTURA . J. Carreon M., C.Rodriguez, E. Flores. *Revista IBBA*, No. 25, 1981.
- 16.- METAHEMOGLOBINA Y NADH. DIAFORASAS. J. Arnaud, N. Gutierrez, J. C. Quillici, H. Vergnes. *Anuario IBBA*, 1983- 1984.
- 17.- CHANGEMENT RAPIDE DE L' AFFINITE DE L' OXYGENE POUR L' HEMOGLOBINE CHEZ L' HOMME TRANSPLANTE A HAUTE ALTITUDE (3,700 m) par A. Geysant. J. Coudert, D. Dormais, J. Arnaud et N. Gutierrez. *Laboratoire de physiologie V.E.R de médecine*, F- 42100 Saint Etienne.
- 18.- HUMAN RED CELL GLYCOLYSIS IN HIGH ALTITUDE CHRONIC HYPOXIA. J.Arnaud and N. Gutierrez. *American Journal of physical Antropology*.63.307-314 (1984).
- 19.- HAEMATOCRIT AND AGE IN MAN AT HIGH ALTITUDE. J. Arnaud, *Col. Antropol. Vol. No. 2 p 223-224,1982. M. Pijade 158.41000 Zagreb Yugoslavia.*
- 20.- VALORES NORMALES DE GLUCOSA, PROTEINAS TOTALES Y PROTEINOGRAMA A 3,600 m. W. Tellez, R. Peñaloza I., N. Gutierrez. *Anuario IBBA 1983- 1984.*
- 21.- EXPERIENCIAS EN LA PREPARACION Y EMPLEO DE POOL DE SUEROS CONGELADOS Y LIOFILIZADOS EN NUESTRO MEDIO. W.Tellez, R. Peñaloza, N. Gutierrez. *Anuario IBBA 1983-1984.*
- 22.- HAEMATOLOGY AND ERYTHROCYTE METABOLISIN IN MAN AT HIGH ALTITUDE. AND AYMARA-QUECHUAS COMPARASION. J.Arnaud,N. Gutierrez,W. Tellez and H. Vergnes. *American Journal of physical Anthropology*. 67-279-284 (1985).
- 23.- OTROS CRITERIOS PARA UNA BUENA DETERMINACION DE ANALISIS EN QUIMICA SANGUINEA.W.Tellez, R. Peñaloza, R. Rojas. *Anuario IBBA 1986-1987.*