

## OXIGENO - ERITROCITOS - ERITROPOYETINA

Dr. Jorge Ergueta Collao\*

El organismo de los seres vivos requiere un transporte activo del oxígeno, sea desde el medio ambiente, del agua o del aire hasta las células.

Sabemos que se produce una difusión del oxígeno desde las células alveolares del pulmón hacia los capilares y de éstos hacia el glóbulo rojo. Esta difusión se produce a través de espacios que miden pocas micras, pero cuando este espacio aumenta alcanzando mayores proporciones entre el aire y los alveolos pulmonares, la difusión no es suficiente para asegurar un buen flujo de oxígeno, la compensación se produce mediante el mecanismo de vehiculización por convección, que es producto del débito y la concentración de oxígeno existente en el medio (volumen en la unidad de tiempo). Cuando se produce un incremento en la demanda de oxígeno como ocurre durante un activo ejercicio muscular, necesariamente se produce un aumento del débito.

La necesidad de oxígeno para cubrir los requerimientos de la función orgánica, depende de su presión parcial y ésta de su presión barométrica y de la temperatura.

La sangre contiene un vector transportador del oxígeno, es la hemoglobina que se halla generalmente disuelta en la mayor parte de los invertebrados, mientras que en los vertebrados se halla contenida en los glóbulos rojos. En los anfibios los glóbulos rojos son de mayor tamaño y en otros animales son nucleados, porque en ellos existe un intenso metabolismo mitocondrial.

El oxígeno que se halla disuelto se encuentra en directa relación proporcional a su grado de tensión. Su concentración en la sangre depende de su presión parcial y de su afinidad para la hemoglobina. El 99 por ciento de la hemoglobina se halla al estado de oxihemoglobina. Se da el nombre "Capacidad Máxima de Oxihemoglobina" al poder oxifórico que tiene la hemoglobina, cuando la saturación de ese pigmento es máxima, es decir equivalente al 100 por ciento.

### EFECTO BOHR Y PODER OXIFORICO DE LA MOLECULA DE LA HEMOGLOBINA

Bohr en 1904 y Barcroft en 1910, estudiaron el comportamiento oxifórico de la hemoglobina bajo ciertas condiciones y circunstancias fisiológicas. Perutz (1), hizo una correcta interpretación de lo que consiste este fenómeno, indicando que se refiere a la modificación de la relación Hb-O<sub>2</sub>, provocada por las variaciones de la concentración del ión hidrógeno (pH). Se observa una disminución de la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno (aumento del p50) cuando disminuye el pH. En resumen, es la cantidad de oxígeno liberado por cada 100 mililitros de sangre total por la acidificación de 0,1 unidades de pH a 50 por ciento de saturación.

La relación de la concentración en función de la tensión de oxígeno, se denomina "Curva de Absorción del Oxígeno por la Sangre", "Curva de Disociación para la Hemoglobina", o bien "Relación de Concentración de Presión de oxígeno en la Sangre". Esta relación está perfectamente adaptada al rol que juega de vector (2).

### EL OXIGENO, LA HEMOGLOBINA Y LAS GRANDES ALTURAS

A nivel del mar se observan factores que guardan una cierta constancia dentro de la física y de la biología. Estas constantes sufren variaciones cuando se asciende a regiones que se hallan a mucha altura, por tanto son dependientes de las variaciones de la presión barométrica, de la temperatura humedad y de la luminosidad (aumento de las radiaciones ultravioletas y cósmicas).

En la altura pese a existir una disminución de la presión alveolar de oxígeno, la saturación de oxígeno de la sangre se mantiene elevada gracias a la "Capacitancia", que es la relación de la CONCENTRACION-PRESION de oxígeno de la sangre. Esto significa que la sangre arterial en la altura que podía ser considerada como hipóxica por el DESCENSO DE LA PRESION PARCIAL DE OXIGENO, contiene sin embargo suficiente oxígeno por el hecho de existir en esas condiciones un aumento de la tasa de hemoglobina. La disminución de la presión de los ga-

\* Profesor emérito de la UMSA.

ses en la altura es físicamente un hecho indiscutible. Si la presión barométrica disminuye, disminuye también la presión parcial del oxígeno y de cada uno de los gases que componen la atmósfera. La disminución de la presión parcial del oxígeno, repercute en el aparato respiratorio durante los primeros días de la aclimatación en la altura, observándose una moderada hiperventilación (I.B.B.A). En el aparato circulatorio se observa una tendencia a la hipertensión en la arteria pulmonar, disminución de débitos cutáneos, disminución del débito cerebral con un incremento del tiempo medio del tránsito cerebral; además un aumento del volumen sanguíneo circulatorio y del débito cardíaco (3).

La relación que existe entre el valor del hematocrito y el logaritmo de las viscosidades es prácticamente lineal (4), lo que significa que los límites de seguridad para lograr un eficiente funcionamiento del aparato circulatorio, se debe sólo a esos mecanismos.

El conocimiento preciso de la estructura de la hemoglobina, ha permitido determinar el peso molecular exacto de ese tetrámero, de esa manera se asignó para el hombre un P.O.=1.39, que representa un valor casi idéntico para todas las especies animales.

#### **SATURACION DE LA OXIHEMOGLOBINA (SO<sub>2</sub>)**

Representa la concentración fraccionada de la hemoglobina oxigenada.

$$SO_2 = \frac{CO_2 - aPO_2}{\text{Max } CO_2 \text{ Hb}}$$

CO<sub>2</sub>= Concentración actual de O<sub>2</sub>

aPO<sub>2</sub>= Concentración de oxígeno disuelto

Max CO<sub>2</sub>Hb= Concentración máxima de oxígeno ligado a la hemoglobina

#### **MEDICION DEL OXIGENO TISULAR**

El estado de oxigenación sanguínea permite conocer a uno de los dos factores esenciales para el transporte de la célula, teóricamente es el dato más importante para juzgar la adecuación que existe entre el transporte y la necesidad local de oxígeno. Mediante técnicas complicadas y minuciosas empleando electrodos de platino y oro ha sido imposible determinar, los valores absolutos de la tensión intracelular del oxígeno. El consumo de oxígeno por la célula se hace a nivel de las mitocondrias (5).

#### **TRANSPORTE EL OXIGENO POR LA HEMOGLOBINA NORMAL**

Gracias a la construcción de electrodos muy sensibles para el oxígeno, ha sido posible medir directamente el transporte de este gas por la hemoglobina. La existencia de un transporte por convección y la difusión del oxígeno hacia los tejidos ha sido completamente demostrada.

La relación entre la presión del oxígeno y su saturación, expresada gráficamente se caracteriza por tener la forma de una S itálica muy característica. Esa es la razón por la que, en los capilares se tiene un perfil no lineal de presión de oxígeno. El transporte del oxígeno desde los capilares hasta el interior de las células (mitocondrias) se realiza por difusión.

#### **INFLUENCIA DE LA LONGITUD DE LOS CAPILARES SOBRE EL APROVECHAMIENTO DEL OXIGENO POR LOS TEJIDOS**

Se ha constatado que, cuando los capilares no tienen una longitud homogénea, se produce una microcirculación también poco homogénea (6). Takahashi (7) comprobó que los capilares de los diferentes tejidos tienen una longitud variable. Su longitud y su distribución en el hígado y en el bazo sus sinusoides adoptan la forma de una curva en campana.

#### **VARIACIONES DE LA AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA PARA EL OXIGENO**

La velocidad del transporte del oxígeno y el número de transportadores, no pueden aumentar ilimitadamente, el control está bajo la dependencia del aparato circulatorio y de un mecanismo bioquímico que podrían lograr modificaciones potenciales del transporte y del transportador. El glóbulo rojo y la hemoglobina pueden aumentar sus posibilidades de liberación del oxígeno hacia los tejidos a fin de poder cumplir las demandas producidas por la hipoxia tisular. En la altura la curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina se desvía a la derecha, es decir que se produce una disminución de la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno y mayor facilidad para ceder ese oxígeno a los tejidos. La hemoglobina desoxigenada es menos ácida que la oxihemoglobina (8).

#### **VARIACIONES DE LOS FACTORES REGULADORES DE LA AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA PARA EL OXIGENO**

Entre estos factores el primer grupo corresponde a los factores 2-3 DPG y otras moléculas fosforiladas como el ATP y el G-6p. Lenfant fue el primero en demostrar en 1968 el rol del 2-3 DPG en los proce-

sos de adaptación a la altura. El efecto Bohr y el efecto 2-3 DPG se hallan estrechamente ligados durante las variaciones de la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno en la altura.

Durante las primeras horas de los procesos de aclimatación a la altura, se produce un aumento de la P50, una alcalosis (respiratoria), una modificación de algunas constantes hematológicas y una elevación de la tasa de 2-3 DPG eritrocitario. Los efectos combinados de la alcalosis respiratoria y de la alcalosis debida a la transformación de la oxihemoglobina, constituyen el origen de la elevación de la tasa de ese difosfato.

Otra valiosa comprobación se logró al constatar la elevación de la tasa de metahemoglobina. (9)

### **MODIFICACIONES DEL METABOLISMO ERITROCITARIO**

La concentración elevada de 2-3 DPG produce variaciones del pH sanguíneo, pero este fenómeno es mucho menos manifiesto en el habitante nativo de la altura en comparación al habitante del nivel del mar. El aumento del 2-3 DPG se produce por efecto de una activación de la glucólisis debida a la alcalosis; sin embargo los datos obtenidos de la existencia de alcalosis en la altura, no son muy convincentes por las razones siguientes:

- La medición del pH intraeritrocitario requiere el empleo de una técnica bastante complicada y difícil, sólo así se puede lograr obtener valores exactos.
- El control renal del equilibrio ácido-base es suficientemente poderoso para neutralizar cualquier modificación del pH. Arnaud (10) ha realizado investigaciones sobre la actividad enzimática eritrocitaria, estudiando las 11 enzimas de la cadena glicolítica anaeróbica que conducen a la glucosa al lactato y la enzima que transforma la G6P en G1P. Estos estudios los realizó a dos niveles diferentes de altura (3.600 y 212 metros de altura sobre el nivel del mar) Este estudio lo hizo en 189 personas. Las conclusiones a las que llegó fueron las siguientes:
- Todas las enzimas situadas en tasas menores al 1-3 DPG se hallan disminuídas.
- Todas las enzimas que se hallan a niveles más altos del 1-3 DPG se hallan aumentadas.
- Todas las Kinasas tienen una actividad perturbada.
- La P.G.K. situada entre el ciclo de Rapaport-Lulebering se halla bastante modificada (pérdida de un 36 por ciento de su actividad).

- El punto de separación entre las enzimas favorables y desfavorables por la hipoxia de altitud, corresponde a un punto de partida del ciclo de síntesis del 2-3 DPG.

### **LA METAHEMOGLOBINA**

La metahemoglobina es un derivado oxidado de la hemoglobina, el hierro en su molécula se halla al estado férrico. En el organismo se va formando continuamente mediante la intervención de un sistema enzimático. Su acumulación en el organismo se debe a tres circunstancias:

1. Anomalía en la estructura de la molécula de hemoglobina (hemoglobina M de transmisión autosomal)
2. Enzimopatía.
3. Intoxicación por un agente oxidante.

Normalmente el tres por ciento de la hemoglobina del organismo se oxida cada 24 horas, transformándose en metahemoglobina. Las vías que se producen en esta reducción de esta molécula son enzimáticas, actuando sobre glicólisis eritrocitaria. Las enzimas que intervienen son las cuatro siguientes:

1. Dehidrogenasa I y II, ligadas al DPNH2 (11)
2. Dehidrogenasas A y B, ligadas al TPNH2.

La metahemoglobina no es tóxica, su acumulación produce cianosis en la piel y en las mucosas. Las manifestaciones hipóxicas se producen muy rara vez. La cianosis aparece cuando la tasa de metahemoglobina alcanza 1,5 por ciento, resultando muy reducida en comparación al 5 por ciento de hemoglobina reducida que se halla en la sangre capilar.

La acumulación elevada de ácido láctico en los músculos, puede producir una elevación de la tasa de metahemoglobina que puede alcanzar niveles hasta de un 20 por ciento (ejercicio físico moderado). Cuando su concentración sobrepasa el 40 por ciento se produce un aumento del débito cardiaco. Una concentración de un 60 por ciento produce alteraciones de la conciencia y la concentración de un 85 por ciento ha sido letal durante los trabajos experimentales realizados en perros.

### **METAHEMOGLOBINA DE LA ALTURA**

Siendo la metahemoglobina una hemoglobina no funcional, sin embargo su tasa se halla elevada en la altura, este hecho confirmado podría deberse a las causas siguientes:

- Un aumento del sistema de oxidación (poco conocido)
- Una anomalía de la molécula de hemoglobina

- Una reducción de la actividad reductriz en relación con el funcionamiento de la glicólisis y del shunt de las pentosas o de las diaforasas que deben jugar un rol primordial.

La tercera hipótesis es la más aceptable. Un descenso de un 41 por ciento de la actividad de la N.A.D.H+H Diaforasa, podría ser el origen de la acumulación de metahemoglobina.

### **TRANSPORTE DEL OXIGENO POR LA SANGRE CONSERVADA**

La transfusión de sangre no es solamente un recurso substitutivo, sus beneficios más importantes se logran al reparar las graves alteraciones hemodinámicas y en los importantes déficits del número de hemafías que se producen en ciertas anemias. Se ha demostrado que 24 horas después de realizada una transfusión de sangre, queda circulando un 70 por ciento de los glóbulos transfundidos.

Existe un sistema permanente de mantenimiento de hierro al estado reducido que es la forma que lo capacita para fijar hierro.

La regulación del metabolismo eritrocitario se debe a las variaciones de la tasa de ATP (relación ATP/ADP).

El aumento de la tasa de ATP bloquea la acción de tres enzimas principales: la exokinasa inicial, la fosfofructokinasa y la piruvatokinasa.

La ligazón que existe entre el metabolismo y la función respiratoria del glóbulo rojo fue establecida por los estudios realizados por Chanutin y Curnich. (12). R. Benech y R.E. Benech (13) han estudiado las variaciones de la curva de la disociación del oxígeno en una hemoglobina purificada en presencia de una cantidad creciente de 2-3 DPG.

### **TRANSPORTE EXTRAHEMOGLOBINICO DEL OXIGENO**

El hombre necesita para vivir 250ml. de oxígeno por minuto y una diferencia arterio-venosa de 5 volúmenes por ciento teniendo un débito cardiaco normal para el transporte de oxígeno sólo dispone de dos medios:

- a) La disolución del oxígeno en el agua los líquidos extracelulares.
- b) La ligazón del oxígeno con un transportador específico.

### **EL OXIGENO DISUELTO**

Representa la forma en la que aparece el oxígeno en el líquido extracelular y que penetra en la célula hasta llegar las cadenas de oxidoreducción de las mitocondrias.

A una presión barométrica de 760 mm. de Hg. el débil coeficiente de solubilidad del oxígeno en los líquidos biológicos, sólo permite el transporte de muy escasas cantidades de ese oxígeno disuelto. La vida en esas condiciones existe cuando las necesidades metabólicas son muy reducidas, eso ocurre en los peces desprovistos de hemoglobina o cuando la renovación del oxígeno disuelto en el líquido extracelular es muy veloz, es el caso de los seres unicelulares y de algunas especies inferiores cuyas necesidades de oxígeno, son fácilmente cubiertas por simple difusión. La vida en condiciones dependientes del oxígeno disuelto estaría regulada por la ley de Henry:

- a) Elevando la presión parcial del oxígeno lograda con el recurso de un hiperbarismo.
- b) Aumentando la solubilidad del oxígeno en el líquido extracelular, eso sería posible solamente reemplazando el plasma por un líquido que posea un coeficiente de solubilidad muy elevado para el oxígeno (14).

### **LIGAZON DEL OXIGENO CON UN TRANSPORTADOR**

Las condiciones normales de vida en las especies animales superiores, exige un transporte de suficientes cantidades de oxígeno. La hemoglobina no es la única sustancia que tiene la capacidad de fijar el oxígeno en forma reversible; existen otros pigmentos respiratorios como la mioglobina y otros que contienen hierro o cobre como la hemocianina. Diversos quelatos sintéticos como el cobalto y ciertos metales pesados que funcionan igual que el hierro hemínico.

El hem es incapaz de ligar reversiblemente al oxígeno, pero lo hace por estar contenido en el saco hidrófobo formado por la relicación de la globina que protege el átomo de hierro de sufrir una oxidación irreversible.

Wang en 1958 (15) ha demostrado que, la reversibilidad de la ligazón del hierro y el oxígeno, puede ser reservada incluyendo el hem en una matriz de polistireno, jugando así un rol semejante al del saco de globina. Actualmente se han hallado experimentalmente dos sucedáneos que podrían ser considerados como transportadores oxígeno (16).

Las soluciones de hemoglobina purificada, libre de su estroma globular, han sido utilizadas para cubrir necesidades humanas (Rusia) (17).

### **LOS FLUOROCARBUIROS**

El fluor es un elemento que puede reemplazar a todos los átomos de hidrógeno de una molécula

orgánica; esta propiedad le ha permitido hacer desarrollar un tipo de química paralela y diferente a la de la química orgánica. Su propiedad de vector del oxígeno fue estudiada y conocida el año 1966 por Gallan Clark, ellos realizaron experiencias en ratones sometidos a respiración acuática (18).

Los fluorocarburos son derivados orgánicos perfluorados o altamente fluorados, que pueden eventualmente contener un hétéro-átomo de nitrógeno oxigenado o asufrado. El prefijo F indica que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de fluor, ejemplo: CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>= CF<sub>3</sub>-CF<sub>3</sub> etano fetano.

Este tipo de transporte se halla perfectamente comprobado, pero solamente se produce en una atmósfera pura de oxígeno.

En un simposio realizado en Bethesda en 1874, se recomendó continuar el estudio de los fluorocarburos y de la hemoglobina purificada.

La solución de hemoglobina wxb 8326, proporcionada por la Warner Lambert Research Institute de los Estados Unidos de N.A. (19), ha sido aplicada "in vitro", con objeto de verificar su poder de afinidad para el oxígeno (poder oxifórico teniendo en cuenta el efecto Bohr y la carbaminoformación). "in vivo" empleando una hemodilución experimental en conejo sometido a circulación extracorporea.

También se ha realizado un estudio "in vivo" empleando 24 ml de solución de esa hemoglobina por vía endovenosa (24 ml por kg de peso). Los animales sometidos fueron 6 conejos anestesiados con pentotal. Por otra parte 6 perros con un peso medio de 15 kg se los acondicionó en circulación extracorporea, llenando el circuito con hemoglobina en solución. A las dos horas se hizo el protocolo de evolución en el que se anotó lo siguiente...

- Equilibrio ácido-base (arterial y venoso)
- Oximetría, midiendo el PO<sub>2</sub>, Saturación en O<sub>2</sub>, contenido arterial y venoso.
- Dilución para medir el hematocrito y dosificación de hemoglobina total y plasmática.

### CONCLUSIONES

La solución de hemoglobina puede ser empleada en reemplazo de la sangre, solamente en caso de extrema urgencia, su media vida muy corta hace que su uso sea muy limitado. Su eliminación la hace por la vía renal; además es bastante precoz su abandono al espacio extravascular. Su acción se limita a unos 70 u 80 minutos.

### PERTURBACIONES PRODUCIDAS EN EL APORTE DE OXIGENO

Cualquier perturbación producida en el aporte de oxígeno a las mitocondrias afecta profundamente a los procesos de oxidación-reducción alterando la producción de energía. Normalmente el hombre utiliza en forma rotativa aproximadamente unos 55 kg de ATP cada 24 horas.

Existen varios niveles de oxigenación que pueden alterarse:

- a) Oxigenación a nivel pulmonar.
- b) Débito sanguíneo y microcirculación tisular: afecciones cardiovasculares.
- c) Drogas que actúan disminuyendo el débito sanguíneo
- d) Las endotoxinas de las bacterias Gram negativas de alto peso molecular (lipopolisacáridos), producen una disminución de la presión arterial en la corteza cerebral, perturbando profundamente el metabolismo energético.
- e) Nivel numérico y morfológico de los hematíes, los que al sufrir alteraciones causan muy serias perturbaciones.
- f) Alteraciones del transporte de oxígeno debidas a una hemoglobina deficiente.
- g) Depresión del PO<sub>2</sub>.
- h) Citocromoxidasa (tercera enzima de la cadena respiratoria).

### OXIGENO Y CEREBRO

El cerebro representa aproximadamente el dos por ciento del peso del organismo humano y su requerimiento del débito es del 15 por ciento, representado la quinta parte del oxígeno utilizado por el organismo. El nivel metabólico elevado es totalmente dependiente de un aporte permanente y suficiente de sustratos energéticos: glucosa y oxígeno. El cerebro no posee reservas de oxígeno. El oxígeno en el cerebro es consumido en 10 a 12 segundos. A los 2 a 3 minutos de producido un paro circulatorio, las reservas de ATP y fosfocreatina son consumidas. La glucosa disponible para la glucólisis anaerobia solamente proporciona energía durante 5 a 6 minutos.

### OXIGENO Y RIÑON

El consumo de oxígeno por el riñon "in vivo" por cada gramo de tejido es uno de los más elevados del organismo. Los dos riñones utilizan aproximadamente el 10 por ciento de la cantidad del oxígeno consumido por el organismo. Las particularidades de su capacitación se distinguen de los otros órganos, por su heterogeneidad morfológica y funcional, que

determina también una heterogeneidad metabólica.

### **BALANCE GLOMERULO-TUBULAR**

Este importante aspecto fisiológico no está definitivamente conocido. Gracias a este balance el aumento de una carga filtrada de una sustancia cualquiera, no es seguida de un incremento notable de su excreción, pero en cambio se produce un incremento del gasto energético tubular cuando la filtración aumenta. Otro aspecto importante respecto al consumo de oxígeno por el riñón es referido al mecanismo de filtración glomerular.

Existen dos hechos fundamentales que inciden en las particularidades que tiene el consumo de oxígeno en el riñón, estos hechos son: el balance glomerulo-tubular y el débito. Se ha demostrado que la cantidad de oxígeno captado por 100 gramos de riñón y por minuto es de 7,5 ml cifra muy vecina a la que consume el miocardio.

Las características metabólicas de las zonas cortical y medular, son diferentes. El metabolismo cortical es a predominio aeróbico, mientras que el medular es predominante anaeróbico.

Los trabajos de Brenner, Deen y Robertson (20) han demostrado que la presión eficaz de filtración sería casi nula en el curso del trayecto de la sangre en los capilares.

### **TEORIAS ACTUALES SOBRE EL ROL DEL OXIGENO SOBRE LAS MEMBRANAS**

La función del oxígeno actuando sobre las membranas es considerada bajo dos aspectos:

1. Las membranas se hallan eléctricamente aisladas, debiendo considerarse la media de la impedancia del estado de dos sectores líquidos.
2. Considerar que la membrana es un conductor iónico y tomar en cuenta los mecanismos que presiden el transporte activo de los iones.

El razonamiento analítico acepta: que el "transporte activo es una propiedad de la membrana biológica", en ella interviene la acción de la ATPasa asociada a la bomba de sodio y de potasio, por medio de un transportador que cambia la especificidad de los iones transportados.

La anoxia tendría una acción instantánea sobre los transportes iónicos activos en el equilibrio hídrico (21).

### **EL ERITROCITO**

El eritrocito humano constituye un ejemplo típico en que su morfología caracteriza su función.

Los reticulocitos son los últimos intermediarios de la línea de maduración desde la célula madre hasta el eritrocito maduro.

Durante sus 120 días de vida en la sangre circulante, tiene como primordial problema fisiológico el de mantener la integridad funcional de su hemoglobina y su capacidad respiratoria mediante un metabolismo glucolítico.

Las cadenas enzimáticas del eritrocito son las siguientes:

- a) Glucolisis anaeróbica (22). La glucosa, su principal fuente de suministro de energía. Su utilización es primordialmente anaeróbica, aproximadamente de 500 a 1500 mayor a la de las otras células del organismo.(figura 1)
- b) Shunt de las pentosas (figura 2).
- c) Ciclo de Rapoport-Luebering. (figura 3)
- d) Sistemas oxido-reductores (figura 4).
- e) Diversas cadenas metabólicas.

### **FUNCION DEL ERITROCITO**

La respiración que asegura los intercambios gaseosos entre las células y el medio externo, se realiza mediante la intervención de muchos factores y sistemas (23).

1. Ventilación a frecuencia regulada por intervención de diversos factores.
2. Circulación sanguínea modulada por el débito cardíaco.
3. Transporte de los gases respiratorios (figura 5)
4. Intercambios gaseosos a nivel tisular.

### **TRANSPORTE DE LOS GASES RESPIRATORIOS**

El transporte de los gases respiratorios se halla ligado a la presencia de la hemoglobina, cuyas propiedades particulares le permiten la fijación del oxígeno y el mantenimiento del equilibrio ácido-base sanguíneo.

El anhídrido carbónico que difunde desde las células a la sangre es transportado por los eritrocitos bajo tres formas:

- a) Disuelto en el agua intraglobular.
- b) Por carminación de las proteínas.
- c) Por hidratación formando ácido carbónico bajo la acción de la anhidrasa carbónica. Este ácido ionizado pasa al plasma que constituye su medio de transporte como anhídrido carbónico.

## **RELACION QUE EXISTE ENTRE LA PRESION PARCIAL DE OXIGENO (PO<sub>2</sub>) Y EL PORCENTAJE DE SATURACION DE LA HEMOGLOBINA EN OXIGENO (SA O<sub>2</sub>)**

Esta relación representa la curva de disociación de la oxihemoglobina (CDO)

A nivel alveolar el 79 por ciento de la sangre está saturada de oxígeno, mientras que a nivel tisular la saturación de oxígeno es menor. La forma sigmoidea de esta curva tiene un rol fundamental en la función respiratoria del hematíe. Una variación del PO<sub>2</sub> de sólo algunos milímetros de mercurio no tiene mayor repercusión sensible sobre la fijación del oxígeno a nivel pulmonar, pero la misma variación provoca una modificación importante de la liberación de oxígeno a nivel tisular.

## **EL GLOBULO ROJO EN LAS GRANDES ALTURAS**

En las grandes alturas el glóbulo rojo presentan las siguientes características:

- Aumento de su número
- Variaciones de la curva de disociación de la hemoglobina.
- Factores reguladores de la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno.
- Variaciones del metabolismo (24).

**NUMERO DE GLOBULOS ROJOS.-** Viault en 1891 (25), señaló como dato importante la concentración de la hemoglobina en los animales que viven en las grandes alturas. Monge y Hurtado (26) comprobaron este incremento e hicieron estudios relacionados con la poliglobulia que presenta el habitante andino. En el Instituto Boliviano de Biología de Altura, Moulin (27) señaló la elevación lineal del número de glóbulos rojos, de la hemoglobina y del hematocrito en función de la altura, con variaciones relacionadas con el sexo, tipo humano y edad. En los estudios realizados en el IBBA no se encontró ningún incremento en el número de reticulocitos. En el estudio de los procesos de aclimatación se observó un desplazamiento del agua plasmática, produciendo una hemocentración que hace pensar una falsa eritrocitosis.

En los procesos de adaptación se producen tres hechos fundamentales:

- Modificación del metabolismo hídrico-sanguíneo.
- Eliminación de agua por la poliuria.
- Discreto aumento del número de reticulocitos.

La eritrocitosis aparece después de algunos días de

estadia en la altura, asociándose con una elevación del ritmo cardiaco y de la ventilación respiratoria. El incremento numérico de hematíes no se produce en forma ilimitada, el se halla limitado por el mecanismo de mecánica de fluidos en los que interviene la viscosidad de la sangre, la velocidad circulatoria.

## **EFFECTO BOHR Y PODER OXIFORICO DE LA MOLECULA DE HEMOGLOBINA**

Bohr en 1904 estudió el comportamiento oxifórico de la hemoglobina sometida a ciertas circunstancias fisiológicas; recientemente Perutz hizo una correcta interpretación de este fenómeno. El se refiere a la modificación de la relación Hb-O<sub>2</sub>, provada por las variaciones de la concentración del ión hidrógeno (pH). Se observa una disminución de la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno (aumento del P<sub>50</sub>) cuando disminuye el pH. En resumen es la cantidad de O<sub>2</sub> liberado por 100 ml de sangre total, por la acidificación de 01 unidad de pH a 50 por ciento de saturación.

## **LA HEMOGLOBINA Y EL OXIGENO EN LAS GRANDES ALTURAS**

A nivel del mar se observan factores que guardan una cierta constancia dentro del campo de la física y de la biología. Estas constantes sufren variaciones cuando se asciende a regiones de mayor altura, interviniendo la presión barométrica, la temperatura, la humedad y la luminosidad como ya se señaló anteriormente.

Si la presión barométrica disminuye, disminuye también la presión parcial del oxígeno y de cada uno de los gases constituyentes de la atmósfera. La disminución de la presión parcial del oxígeno repercute en la función del aparato respiratorio durante los primeros días de aclimatación, observándose una moderada hiperventilación (IBBA) y en el aparato circulatorio una tendencia a la hipertensión en la arteria pulmonar, además de disminución en los débitos cutaneos y del débito sanguíneo cerebral.

## **ERITROPOYETINA**

Carnot y Deflandre (28) al estudiar los efectos estimulantes sobre la médula osea hallaron un factor humoral al que denominaron "hematopoyetina". Actualmente se comprobó la existencia de una hormona a la que se denomina "eritropoyetina", la que es producida en el riñon. La producción extrarenal se localiza en el hígado.

La purificación de eritropoyetina extraída de la orina humana ha permitido el desarrollo de técnicas de radioinmunoensayo que han substituido a las de bioensayo para lograr la dosificación de esta hormona.

Actualmente la producción industrial de eritropoyetina se logra a partir de las células ováricas del hamster chino (cho células).

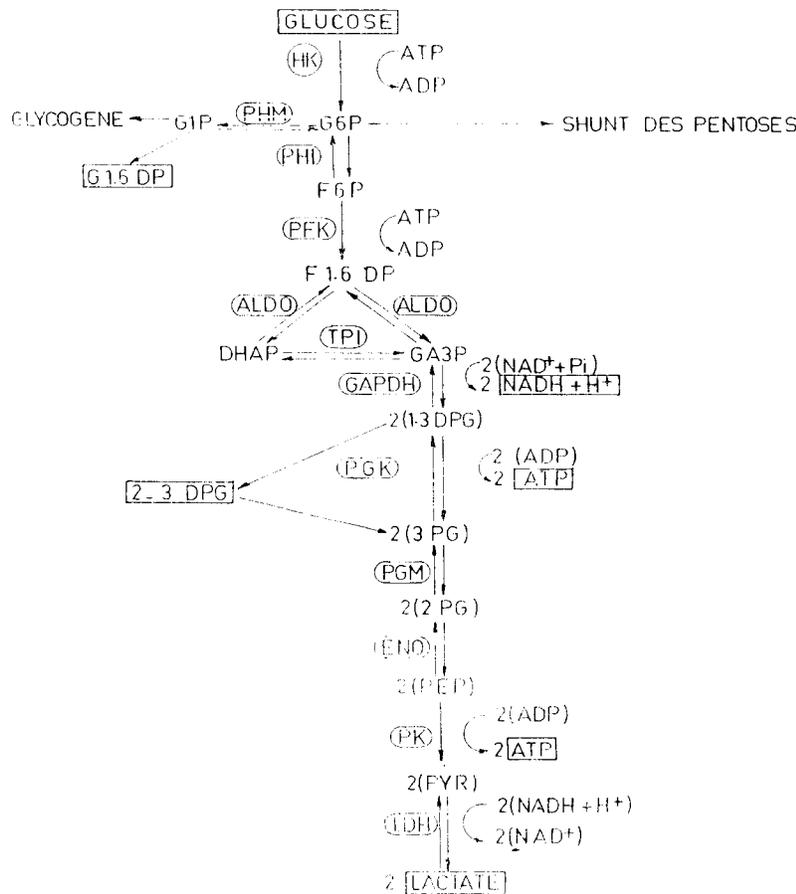
La eritropoyetina sérica se halla normalmente en concentración de 15 a 30 mU/ml.

Quintela del Instituto Boliviano de Biología de Altura, estudió en la altura el comportamiento de esta hormona, observando que en condiciones de hipoxia se produce un incremento de su producción. Hizo un estudio en personas que viven a 3.600 m. sobre el

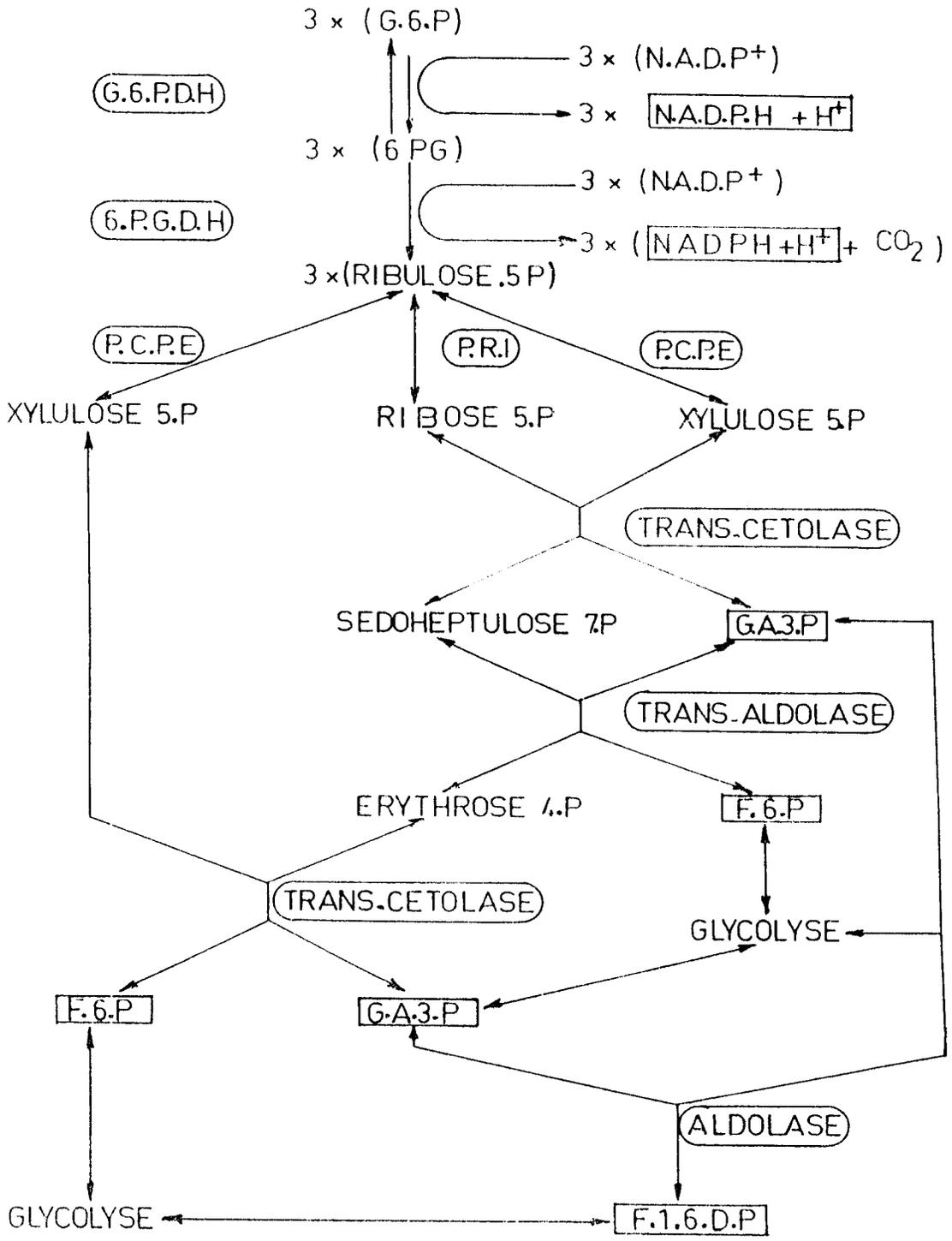
nivel del mar (La Paz - Bolivia). Se estudió en dos grupos: a) personas normales; b) personas con eritrocitosis. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Número de personas normales 6
- Número de personas con eritrocitosis 5
- Personas normales con aumento de eritropoyetina 3
- Personas eritrocitémicas con aumento elevado de eritropoyetina 2

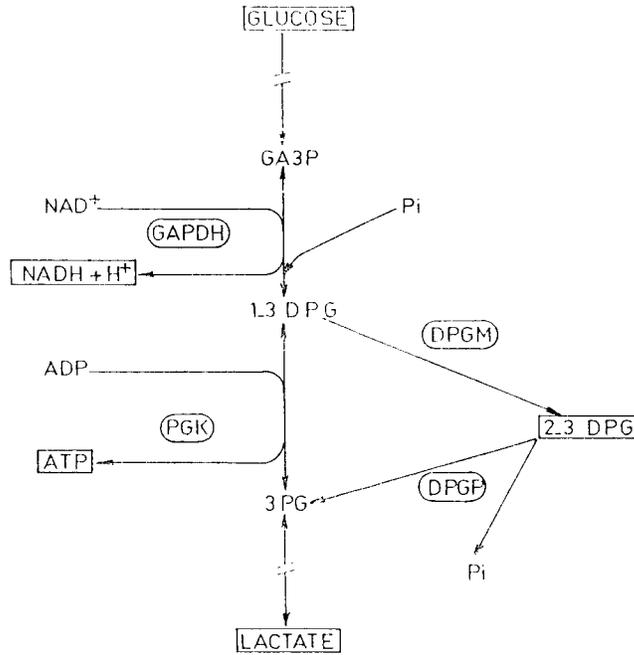
**Figura 1**  
**Glycolyse Anaerobie**



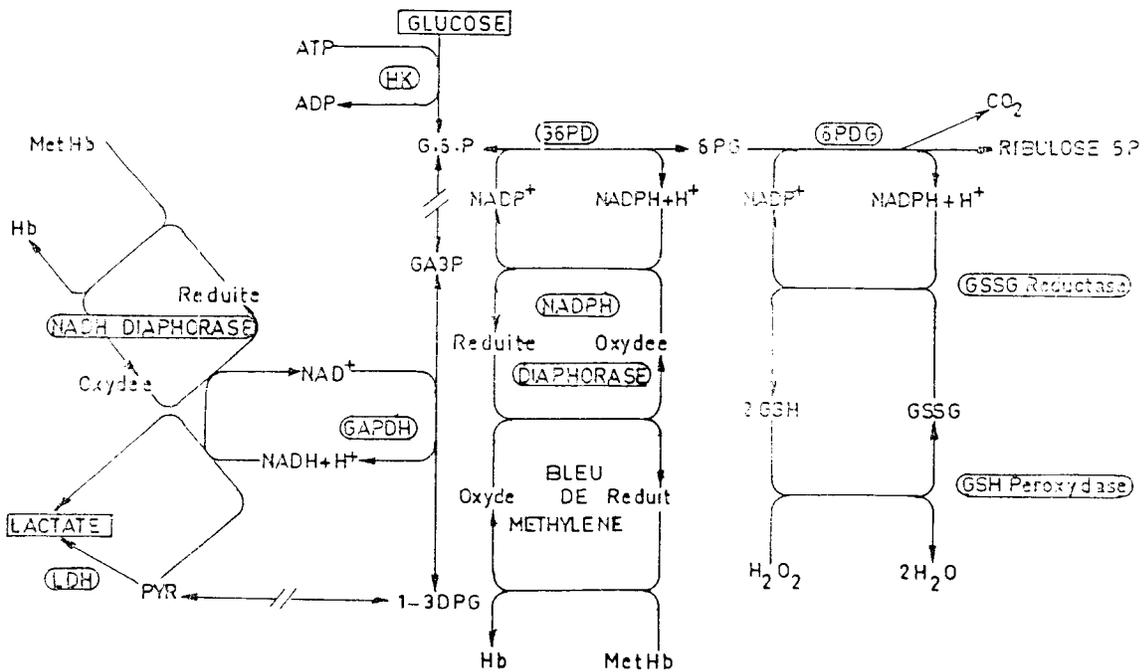
**Figura 2**  
**Shunt des Pentoses**  
**Points de Rattachement a la Glycolyse Anaerobie**



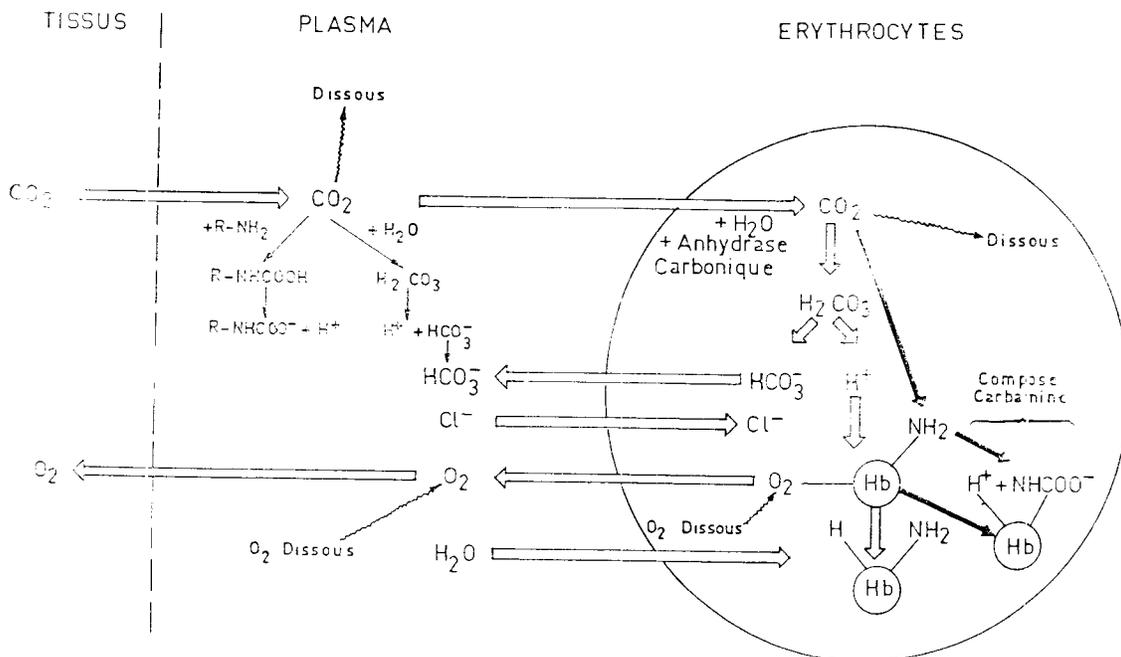
**Figura 3**  
**Cycle de Rapoport-Luebering**



**Figura 4**  
**Systemes Oxydo-Reducteurs de L'erythrocyte**



**Figura 5**  
**Echanges Gazeux au Niveau des Tissus**  
**-Transport du CO<sub>2</sub>**  
**-Liberation d' O<sub>2</sub>**  
 (D'apres Davenport-38)



**REFERENCIAS**

1. Perutz M.F. The Bohr effect and combination with organic phosphates. *Nature, Londres* 1970, 228-234.
2. Krogh A., I.Leith. The respiratory function of the blood in fishes. *J. Physiol.* 1918, 52, 288.
3. Moret P., Covarruvas E., Coudert J., Duchosal F. circulatory adaptation at chronic hypoxia. Comparative study of cardiac output, pulmonary systemic circulation between sea level and high altitude residents. *Acta Cardiologica.* 1972, 27, 569.
4. Wittembur J., Lozano R., Torrez G., Monge C. Blood viscosity in high altitude polycythemia. *Acta Fisiol. Latinoamericana.* 1968, 18, 335.
5. Clark I.C., Wolf R., Granger D., Taylor Z. Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. *J. Appl. Physiol.* 1953, 6, 189.
6. Kresslerm. Oxygen supply to tissue in normoxic and oxygen deficiency. *Micrivac. Res.* 1974,8, 283.
7. Suwa N., Takahashi T. Morphological and morphometrical analysis of circulation in hypertension and ischemia. In F. Buchner, *Kidney.* Munchen Belin-Wien. Urban Schwarzenberg 1971.
8. Keys A., Hal F.G., Barron E.S. The position of the oxygen dissociation curve of human blood at high altitude. *Am. J. Physiol.* 1936, 115, 292.
9. Darling R.D., Roughton F, J.W. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Amer. J.Physiol.* 1942, 137, 56.
10. Arnaud J. Fontion respiratoire de L' erythrocyte Humain in Haute Altitude These Centre D' Hematologie Du C.N.R.S.
11. Gibson Q.H. The reduction of methaemoglobin in red cells and studies and the cause of idiopathic methemoglobinemia. *Biochem. J.* , 1948, 42.
12. Chautin A. Curmish R.R. Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of the human of erythrocytes. *Arch. Biochem.* 1967, 121.
13. Benesch R., Benesh R.E. The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 1967, 162.
14. Baldwin J.E. Chelating agents as possible artificial blood substitute. *Fed. Proc.* 1975, 34, 1441.
15. Wang J.H.A. Sintetic material with hemoglobin like property. *J. Amer. Chem. Soc.* 1958, 80, 3168.
16. Streiff F., Stolz J.P., Vigneron C. et coll. Transporteurs d' oxigene et sang artificiel. *Actualites Transfusionnelles.* Paris, Messon 1974.
17. Rabiner S.F. Hemoglobin solution as a plasma expander. *Fed. Proc.* 1975.

18. Clark L.C., Gollan F. Survival of mammals breathing organic equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*, 1966, 152, 1755.
19. Kaplan H.R., Murtthy V.S. Hemoglobin solution: apotential oxygen transporting plasma volume expander. *Fed. Proc.* 1975. 34, 1471.
20. Brenner B.M., Deen W.M., Robertson C.R. The physiological basis of glomerular ultrafiltration. *MTP International Review of Science. Kidney and urinary tract physiology*. Londres, Butterworths University Park press. 1974
21. Laboratoire de Chimie Appliquée et de Gene Chimique. University Lyon.
22. Cartier P., Leroux J.P. Les enzymes des erythrocytes. *An. de Biol. Clin.* XXe serie 3-4, 1962, 273.
23. Widdas *Physiology J.* 1954, 125.
24. Robert M. Affinite de l' hemoglobine pour l' oxygene. *Bull. Physiopathologie Respiratoire.* 11 1975, 79.
25. Viault E. Sur la quantite de oxygene contenue dans la sang des animaux des haute plateaux de l' Amerique du Sud C.R. *Acad. Sci.* 112, 1891, 295.
26. Hurtado. Blood observations on the in dian natives of the Peruvian Andes. *Am. J. Physiol.* 1932, 487.
27. Moulin J. Hematimetrie et citologien in mileu tropical de l' Amerique du Sud. These de doctorat. Toulouse, 1971.
28. Carnot et Deflandre C. *Mompt. Acad. de Sc.* 1906, 143, 384.
29. El capítulo referido a las condiciones de adaptación en las grandes alturas, ha sido obtenido de la tesis de Jacques Arnaud. "Función Respiratoia del Eritrocito humano en las grandes alturas. Université Paul sabatier de Toulouse-Sciences 1978-1979.