

Instituto Nacional de Silicosis.
Oviedo.

AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA PARA EL OXIGENO EN LA HIPOXEMIA DE LOS OBSTRUCTIVOS

L. Palenciano *, M. C. Rodríguez **, F. Payo ***, A. de Vega ***,
M. Corrales *** y G. Ocio ****.

Introducción

El aporte de O₂ a los tejidos (VO₂) en mililitros/minuto es igual a:

$$\dot{Q}x(C_aO_2 - C_vO_2) \quad (a)$$

donde \dot{Q} es el gasto cardíaco en litros/minuto y C_aO₂ y C_vO₂ son, respectivamente, los contenidos de O₂ en mililitros/litro de la sangre arterial y de la venosa mezclada.

El valor del término entre paréntesis de la ecuación (a) depende de la diferencia arteriovenosa de PO₂, de la concentración de Hb y de la afinidad de ésta para el oxígeno.

La afinidad de la Hb determina la relación PO₂/HbO₂ %. Cuando estas dos variables se llevan a un sistema de coordenadas con PO₂ en «x» y HbO₂ % en «y» su relación constituye la curva de disociación de la hemoglobina.

Se sabe desde principios de siglo¹ que variaciones del pH modifican la afinidad de la Hb (efecto Bohr). Posteriormente se comprobó que también lo hacen la temperatura y las variaciones de PCO₂, independientemente estas últimas de su efecto sobre el pH².

Hace poco más de 10 años Benesh y Benesh³ y Chanutin y Curnish⁴ descubrieron que ciertos fosfatos orgánicos tienen una acción importante sobre la afinidad de la Hb. Los más potentes en este sentido son el 2,3 DPG y el ATP, que normalmente se generan en el interior del eritrocito⁵. De ellos, el primero es el más importante, porque

su concentración es mucho mayor que la del ATP. Elevaciones del 2,3 DPG disminuyen la afinidad de la Hb para el O₂ y los descensos tienen el efecto contrario.

El 2,3 DPG se genera en una vía colateral de la glicólisis (fig. 1), que se conoce como el ciclo de Rapoport-Luebering. Todas las células dotadas de poder glicolítico realizan el paso del ácido 1,3-fosfoglicérico a 3-fosfoglicérico con la producción de una molécula de ATP. El hematíe dispone, sin embargo, de una mutasa que transforma el 1,3 DPG en 2,3 DPG y una fosfatasa que libera un átomo de P del 2,3 DPG, transformándolo en 3-fosfoglicérico, que entra ya en la vía glicolítica general (fig. 2). Las moléculas de 1,3 DPG que siguen el ciclo de Rapoport-Luebering no producen ATP como las que pasan directamente a 3 PG, y cabe pensar que este «desperdicio» de energía tenga alguna finalidad biológica, que tal vez sea la modificación de la afinidad de la Hb⁶.

Los descensos de pH deprimen la glicólisis, inhibiendo la acción de la fosfofructoquinasa⁷, de tal suerte que se produce un descenso de concentración de todos los productos metabólicos subsiguientes al paso en que actúa este enzima, entre los que está el 2,3 DPG.

Los descensos de pH inhiben también la difosfogliceromutasa⁵, con lo que disminuye la relación 2,3 DPG/1,3 DPG. La acidemia induce, por tanto, a través de estos dos mecanismos, disminución de la tasa de síntesis de 2,3 DPG y conduce a una depleción de la concentración intraeritrocitaria del mismo. Las elevaciones de pH tienen el efecto contrario.

La hipoxemia tiende a producir elevación del 2,3 DPG^{6,8}, probablemente a través de la modificación del pH intraeritrocitario, aunque el mecanismo no está aclarado completamente⁵.

Se han comprobado también aumentos de la concentración intraeritrocitaria de 2,3 DPG en anemia^{1,10} y en estados de bajo gasto cardíaco sin shock¹¹. El factor determinante de la elevación de 2,3 DPG en estos casos probablemente sea la desaturación aumentada de la sangre venosa¹¹.

La afinidad de la Hb se suele expresar por el valor de la P50, que es la presión parcial de O₂ necesaria para saturarla al 50 %. Como el pH, la temperatura y la PCO₂ modifican la afinidad, el valor de P50 se da en condiciones estándar de estos parámetros: 7,40, 37 y 40 mm de Hg, respectivamente. Para indicar que se dan en condiciones estándar se emplea la notación de P50 (7,40).

Las modificaciones de la afinidad pueden influir de forma importante en el transporte de O₂. Véase, por ejemplo, la figura 3, en la que se han representado tres curvas de diferentes P50. La desaturación (y, por tanto, la liberación de O₂) producida al pasar la PO₂ de 60 a 30 mm de Hg es máxima para la curva de P50 más alta y mínima para la de P50 más baja. Por simple inspección de las curvas puede comprobarse que hubiese ocurrido lo mismo de haber considerado valores más altos de PO₂. En la zona de PO₂ bajas, sin embargo, el efecto de afinidad sobre la liberación de O₂ es dudosa.

Cuando alguna de las variables que intervienen en la ecuación (a) sufre alguna alteración por la que se dificulta el transporte de O₂, las otras se modifi-

* Jefe Servicio Fisiología Respiratoria.

** Médico adjunto Laboratorio de Bioquímica.

*** Médico adjunto Fisiología Respiratoria.

**** Jefe Laboratorio Clínico.

Recibido el día 6 de marzo de 1978.

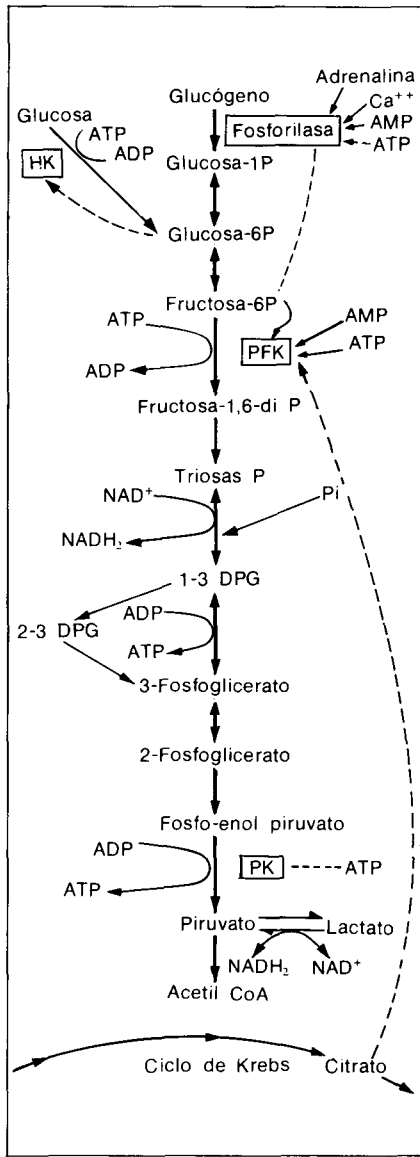


Fig. 1. Pasos metabólicos en la glicólisis con el ciclo de Rappoport-Luebering entre el 1,3 DPG y el 3-fosfoglicerato.

can para tratar de compensar la deficiencia.

En la hipoxemia hay, por definición, un descenso de la P_aO_2 y, por tanto, también del C_aO_2 . Las posibilidades de compensación en este defecto son: 1) descenso de la P_TO_2 ; 2) aumento de \dot{Q} ; 3) aumento de la concentración de Hb por unidad de volumen de sangre, y 4) modificación de la afinidad de la Hb para el O_2 . El valor compensador de los tres primeros mecanismos está bien demostrado, pero no es tan claro el del cuarto. Se han encontrado elevaciones de 2,3 DPG en residentes de grandes alturas⁸ y shunts derecha-izquierda¹², lo que hace pensar que puedan tener

algún papel compensador; sin embargo, los resultados han sido variables en la hipoxemia de los pacientes con obstrucción crónica de vías aéreas, pues mientras que se han encontrado elevaciones en algunos estudios^{12,13} no se han encontrado en otros^{14,15}. Es muy probable que estas discrepancias se hayan debido a diferencias del estado ácido base en los pacientes de los distintos estudios. Como se ha dicho más arriba, la acidosis es un depresor

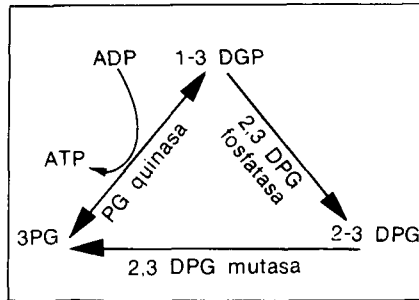


Fig. 2. Ciclo de Rappoport-Luebering con las enzimas que intervienen en él.

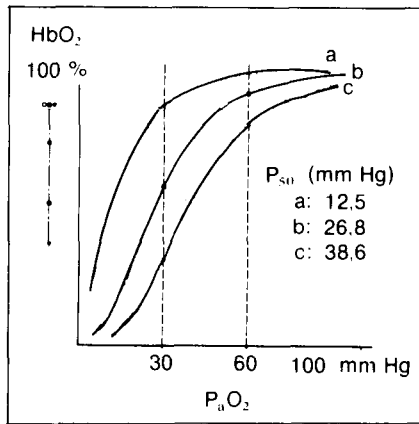


Fig. 3. Curvas de disociación de la Hb de afinidad normal (b), alta (a) y baja (c), obtenidas según la metodología expuesta en el «Apéndice».

de la síntesis de 2,3 DPG y puede interferir con las elevaciones que normalmente tiendan a producir otros procesos. Se ha comprobado, por ejemplo, en perros con anemia experimental que elevaciones compensadoras de 2,3 DPG y $P50$ (7,40) se anulaban en unos pocos días al inducirles una acidemia con cloruro amónico o ácido láctico⁵.

Así pues, no se puede generalizar sobre las modificaciones de la concentración de 2,3 DPG y la $P50$ (7,40) en las hipoxemias, porque éstas coexisten con situaciones ácido-base n.uy dispares.

La causa de hipoxemia más fre-

cuente en clínica es la obstrucción crónica de vías aéreas. Hemos visto más arriba que estudios de 2,3 DPG y $P50$ (7,40) en este tipo de sujetos han dado resultados contradictorios¹²⁻¹⁵, debido probablemente al efecto de estados ácido-base diferentes entre unos y otros. Nosotros hemos intentado averiguar si en un grupo de obstructivos con insuficiencia respiratoria, elegidos al azar de entre los que tenían pH de 7,33 o más alto (es decir, excluyendo las acidosis severas), existía elevación del 2,3 DPG y de la $P50$ (7,40) que pudieran tener carácter compensador en el transporte de O_2 . Bien es verdad que valores de pH más bajos se dan frecuentemente en este tipo de pacientes en fases avanzadas, pero, por las razones expuestas más arriba, las posibles modificaciones compensadoras del 2,3 DPG y de la $P50$ son anuladas por la acidemia en el curso de 24-48 horas¹⁶.

Para valorar el efecto de las variaciones de la afinidad en el transporte de O_2 hemos hecho un análisis teórico de la influencia de la $P50$ *in vivo* sobre la $C_aO_2 - C_vO_2$ y la P_aO_2 en diferentes situaciones de oxigenación de la sangre arterial y venosa.

Material y métodos

Hemos estudiado 25 pacientes, antiguos mineros, de las consultas externas del Instituto Nacional de Silicosis, con obstrucción de vías aéreas en fase de estabilización clínica. Ninguno había recibido O_2 en las últimas semanas. Los requisitos que había que cumplir para entrar en el estudio fueron: 1) padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica documentada con pruebas de función ventilatoria en más de una ocasión; 2) índice de Tiffeneau $\leq 55\%$; 3) $P_aO_2 \leq 61$ mm. de Hg; 4) Hb ≥ 14 g. %, y 5) pH $\geq 7,33$.

Se ha comprobado en diversos tipos de anemia una correlación negativa entre concentración de Hb y 2,3 DPG^{9,10}. Por tanto, eliminamos del estudio los sujetos con valores de Hb inferiores a 14 g. %, puesto que los descensos de Hb no pueden considerarse parte del cuadro de la insuficiencia respiratoria de pacientes obstructivos.

En todos los pacientes se determinaron gases en sangre, Hb % y 2,3 DPG en partes alícuotas de una misma muestra de sangre arterial obtenida por punción de la arteria braquial.

La P_aO_2 , P_aCO_2 y el pH se midieron por duplicado con un Combianalysator. El valor utilizado fue la media de los dos obtenidos.

La HbO₂ se determinó también por duplicado con un Hemorreflector. Para todas las muestras de sangre se determinaron los valores de reflexión a 0 y 100 % de saturación.

La concentración de Hb se hizo por el método de cianometahemoglobina¹⁷.

El 2,3 DPG se determinó por un método enzimático¹⁸. La concentración se expresó en $\mu\text{Mol/g. Hb}$. Para determinar la variabilidad de método hicimos 20 determinaciones consecutivas en una misma muestra de sangre. El valor medio obtenido y la desviación típica fueron, respectivamente, \bar{x} : 13,46 y s: 0,11 $\mu\text{Mol/g. Hb}$, lo que arroja un coeficiente de variación ligeramente inferior al 1 %. El método es, por tanto, muy reproducible.

En 19 de los 25 sujetos se determinó también la $P50$ (7,40) por el método de Aberman y cols.¹⁹.

Este método es muy impreciso para HbO_2 por encima del 90 %, por lo que no se hicieron determinaciones en el grupo control, que, por definición, no tenían insuficiencia respiratoria y, por tanto, la HbO_2 % era superior a dicho valor.

El grupo control estuvo constituido por 11 sujetos, asimismo ex mineros, con espirometría normal, a los que se les hizo una determinación de gases en sangre como parte de una valoración de rutina de su estado funcional pulmonar. La edad media del grupo control era ligeramente inferior a la del estudio, pero se ha demostrado que ésta no influye en la concentración del 2,3 DPG²⁰.

La metodología del análisis teórico de la influencia de la afinidad en el transporte de O_2 se explica en el Apéndice.

Resultados

Los resultados de gases en sangre, 2,3 DPG y Hb están recogidos en la tabla I. Puede observarse que la concentración de 2,3 DPG es significativamente más alta en el grupo con insuficiencia respiratoria que en el control, aunque la diferencia es pequeña.

El valor medio de P50 (7.40) en los 19 casos que se determinó fue de \bar{x} : 27.85, s: 4.11, ligeramente superior al valor medio normal de 26.8 mm. de Hg.

Había correlación positiva entre la concentración de 2,3 DPG (tomada como variable independiente) y pH ($r = 0.41$, $p < 0.05$).

En los 19 casos que se determinaron P50 (7.40) y 2,3 DPG no se encontró correlación entre ambos ($r = 0.09$).

El análisis teórico de la influencia de la P50 *in vivo* sobre la diferencia de contenido arteriovenoso de O_2 puede verse en las figuras 4 y 5, y sobre la P_{50} en la figura 6.

Comentarios

En el transporte de O_2 desde la atmósfera a los tejidos intervienen varios sistemas (respiratorio, cardiovascular y hemopoyético) integrados funcionalmente para mantener una PO_2 adecuada en los capilares sistémicos. Uno de los elementos de este complejo mecanismo es la afinidad de la Hb para el O_2 . Modificaciones de la misma pueden influir de forma importante en la liberación de O_2 en los capilares sistémicos (fig. 3), de tal forma que en ciertas circunstancias estas modificaciones pueden tener una finalidad compensadora de defectos en otros elementos del sistema de transporte.

La hipoxemia es la alteración más frecuente del sistema de transporte de O_2 . La causa más frecuente de hipoxemia en clínica es la obstrucción crónica de vías aéreas. Nuestro interés al planear el presente trabajo se centraba en averiguar si en pacientes obstructivos

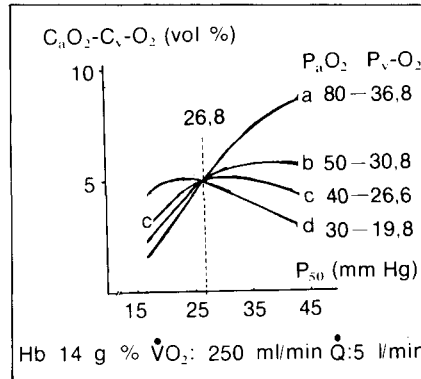


Fig. 4. Influencia de la P50 sobre la ($C_{aO_2} - C_{vO_2}$) a diferentes niveles de oxigenación de la sangre arterial y a una concentración fija de Hb (14 g. %).

vos con insuficiencia respiratoria se producía alguna modificación de la afinidad de la Hb que pudiera tener carácter compensador o favorecedor del transporte de O_2 a los tejidos.

Nuestros datos de 2,3 DPG muestran un aumento ligero, pero significativo, en un grupo de pacientes de este tipo, del que, por razones expuestas más arriba, se habían excluido los que tenían valores de pH por debajo de 7.33. De los 25 sujetos estudiados uno tenía un pH de 7.33, 2 de 7.34 y los 22 restantes 7.35 o más altos.

Los valores de P50 (7.40) de los 19 pacientes en que se hizo esta determinación no se pudieron comparar con los del grupo control en razón del método de determinación empleado. La fiabilidad de los mismos depende exclusivamente de la exactitud con que medimos gases en sangre y HbO_2 %, de los que se deduce después la P50 (7.40)¹⁹. Aunque no se pueden, por tanto, sacar conclu-

Fig. 5. Comparación de los efectos sobre la ($C_{aO_2} - C_{vO_2}$) de elevar la P50 y la concentración de Hb a diferentes niveles de oxigenación de la sangre arterial. La curva de la mitad inferior de la figura determina la relación de valores de P_{aO_2} y P_{50} empleados en los cálculos. (Para más detalles véase «Apéndice.»)

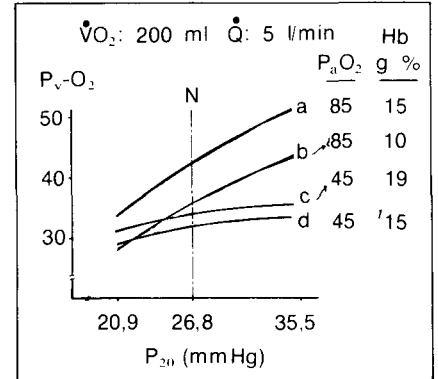
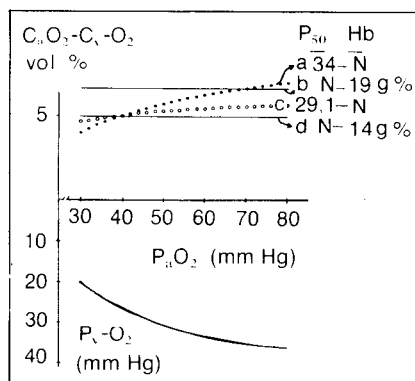


Fig. 6. Efecto de las variaciones de P50 sobre la P_{vO_2} a dos niveles de P_{aO_2} y diferentes valores de Hb.

siones estadísticas firmes acerca de la modificación de este parámetro, es poco probable que el valor medio hallado, que está 1 mm. de Hg por encima de la media normal para el método empleado¹⁹, contenga un error sustancial. Tweedale y cols.²⁰, en un grupo de 27 obstructivos muy similares a los estudiados por nosotros, si bien algunos con acidemia algo más importantes, encontraron un valor medio de P50 (7.40) de 27.4 mm. de Hg, muy próximo, como se ve, al de 27.8 mm. de Hg hallado por nosotros.

Así pues, según nuestros datos, la hipoxemia de los obstructivos crónicos, cuando no se acompaña de acidemia, induce una ligera elevación de 2,3 DPG y verosímelmente también de P50 (7.40).

Ahora bien, ¿qué significado tienen estas ligeras modificaciones de la afinidad en este tipo de pacientes? ¿Se trata de un mecanismo compensador de la hipoxemia en el transporte de O_2 ? En primer lugar, la magnitud de estas modificaciones es escasa y no parece probable en estas circunstancias que el papel compensador pueda ser sustancial. Shapell y Lenfant²¹ y Flenley y cols.²² han hecho notar, además, que la ventaja de una elevación de la P50 para el transporte de O_2 es máxima cuando los valores de P_{aO_2} son normales o más altos de lo normal, pero que va siendo cada vez menor a medida que desciende la oxigenación de la sangre arterial, como ocurre por definición en la hipoxemia. Esto puede verse claramente en nuestro análisis teórico de la influencia de la afinidad sobre el transporte de O_2 (figs. 4, 5 y 6).

En la figura 4 se han considerado constantes Hb % y $\dot{V}O_2$ y se ha estudiado la influencia de la P50 *in vivo* sobre la diferencia arteriovenosa de

contenido de O₂ para una oxigenación normal de la sangre arterial (P_aO₂: 80 mm. de Hg), una hipoxemia ligera (P_aO₂: 50 mm. de Hg), una severa (P_aO₂: 40 mm. de Hg) y finalmente una extrema (P_aO₂: 30 mm. de Hg). Las P_vO₂ correspondientes han sido calculadas para que a la P50 normal la diferencia arteriovenosa de O₂ (C_aO₂ - C_vO₂) sea idéntica en los cuatro casos (ese es el motivo de que las cuatro curvas se corten en el punto correspondiente a P50 26,8 mm. de Hg). Puede verse que cuando la P_aO₂ es normal (curva «a») las elevaciones de la P50 hacen aumentar la (C_aO₂ - C_vO₂) y favorecen, por tanto, la cesión de O₂ en los tejidos. En la hipoxemia moderada (curva «b») la ventaja es claramente menor. En la hipoxemia severa (curva «c») no supone ventaja alguna que la P50 sea superior a 26,8 mm. de Hg, e incluso empieza a ser desfavorable si sobrepasa un cierto límite. En el caso de hipoxemia extrema (curva «d») es preferible que la P50 sea *más baja* de lo normal y las elevaciones son progresivamente desventajasas.

Es excepcional, en clínica, encontrar valores de 30 mm. de Hg de P_aO₂. Hipoxemias de esta magnitud, extendidas por períodos apreciables de tiempo, son, probablemente, incompatibles con la vida. Por tanto, no creemos que desplazamientos de la curva de disociación a la izquierda sean útiles en ninguna circunstancia clínica. Los desplazamientos hacia la derecha, en cambio, sí lo son, *siempre que la P_aO₂ sea normal o esté poco disminuida*. En las hipoxemias más severas de los obstructivos (P_aO₂ entre 30 y 40 mm. de Hg) los desplazamientos a la derecha no suponen ventaja alguna. En hipoxemias más moderadas el beneficio de elevaciones de P50 depende de la P_aO₂. Esto puede comprobarse también en la figura 5. En ella se han comparado los efectos sobre la (C_aO₂ - C_vO₂) de variar la concentración de Hb y P50 en la gama de P_aO₂ de 80 a 30 mm. de Hg. Para cada valor de P_aO₂ se ha calculado la P_vO₂ correspondiente para que la (C_aO₂ - C_vO₂) de la sangre normal (Hb 14 g. % y P50 de 26,8 mm. de Hg) sea 5 vol. %. Los valores de P_vO₂ correspondiente a cada P_aO₂ vienen determinados por la curva de la mitad inferior de la figura. Puede verse en la mitad superior cómo la ventaja de una P50 elevada se va perdiendo a medida que la P_aO₂ va descendiendo. El efecto beneficioso del aumento de concentración de Hb en la figura 5 (19 g %) es, en cambio, idéntico a cualquier nivel de oxigenación de la sangre arterial.

En la figura 6 se ha estudiado el efecto de la afinidad sobre la P_vO₂ y de nuevo se observa que sólo tiene influencia apreciable para el valor de 80 mm. de Hg. de P_aO₂.

Para concluir, se puede decir que la disminución de la afinidad de la Hb es un mecanismo compensador en trastornos del sistema de transporte de O₂ que no cursen con hipoxemia, como anemias y cardiopatías con bajo gasto cardíaco (sin shock), pero no es de utilidad en las hipoxemias severas²².

El conocimiento de estos hechos no tiene solamente interés teórico, ya que tal vez quepa la posibilidad de poder aumentar terapéuticamente la concentración de 2,3 DPG intraeritrocitario en situaciones en las que la disminución de la afinidad de la Hb pueda contribuir a mejorar el transporte de O₂. Los pacientes con hipoxemia grave, sea de la naturaleza que sea, no parecen, por desgracia, candidatos cualificados para beneficiarse de este posible avance terapéutico.

Apéndice

Para el análisis teórico de la influencia de la afinidad en el transporte de O₂ se requiere un modelo matemático de la curva de disociación de la Hb para diferentes P50 y una calculadora programable. Creemos que sería suficiente con que ésta dispusiese de unos 100 pasos de programa. Nosotros hemos empleado una calculadora P652 de 4K de memoria central, lo que supone una capacidad de cálculo varias veces superior al mínimo necesario. Dispusimos además de un registrador para inscribir directamente las curvas calculadas.

El modelo matemático de curva de disociación que nosotros hemos empleado ha sido la ecuación propuesta por Aberman y cols.¹³:

$$SO_2 = \sum_{i=0}^{i=7} Ki+1 (P_aO_2 - 27,5/P_aO_2 + 27,5)^i \quad (b)$$

- K₁ = + 51,87074 K₂ = + 129,8325
- K₃ = + 6,828368 K₄ = - 223,7881
- K₅ = - 27,9530 K₆ = + 258,5009
- K₇ = + 21,84175 K₈ = - 119,2322

Donde SO₂ es el porcentaje de saturación de O₂ de la Hb para un cierto valor de P_aO₂. Esta ecuación corresponde a la curva estándar con P50 de 26,8 mm. de Hg.

Para conseguir curvas de otros P50 se pueden emplear dos métodos:

1) Sustituyendo el término «27,5», que figura dos veces en la ecuación (b), por el valor apropiado para la P50 que se desee según la relación: término «27,5» = - 0,05 + 1,03 P50 (c)

2) Haciendo uso de la relación encontrada por Severinghaus²⁴, por la que la P50 de una curva «x» (P50x) es a la de la estándar (P50s) como la P60x es a la P60s, como la P70x es a la P70s, etc.

Nosotros hemos seguido el primer procedimiento, porque era más apropiado para nuestro método de cálculo.

Una vez programada la curva de P50 deseada se calculan las saturaciones arterial y venosa. La diferencia es el porcentaje de desaturación producido en los tejidos. Conociendo la concentración de Hb en g/100 ml. de sangre, y puesto que 1 g. de Hb transporta 1,38 ml. de O₂ cuando está

TABLA I

2,3 DPG, hematocrito y gases en sangre en el grupo de obstructivos y en el de controles

		Obstructivos	Controles
2,3 DPG μM/g. Hb	\bar{x}	15,59 ^a	13,84 ^b
	s	1,90	1,12
Hto %	\bar{x}	52,96	46,64
	s	7,25	2,14
P _a O ₂ mm. de Hg	\bar{x}	51,92	80,64
	s	13,43	6,79
P _a CO ₂ mm. de Hg	\bar{x}	49,08	36,00
	s	9,08	3,38
pH	\bar{x}	7,39	7,42
	s	0,04	0,01
Edad (años)	\bar{x}	59,92	47,64
	s	9,55	5,10
	n	25	11

Obstructivos: Tiffeneau \leq 55%, P_aO₂ \leq 61 mm. de Hg. Hb \geq 14 g. %, p < 0,01 entre a y b (t de Student).

saturado al 100 %, es fácil calcular la (C_aO₂ - C_vO₂). No se ha tenido en cuenta el O₂ disuelto en plasma, porque es una cantidad muy pequeña que hubiese complicado los cálculos y no hubiese modificado las conclusiones.

Una vez calculada la primera diferencia de contenido arteriovenoso de O₂ para la P50 más baja se incrementa esta última en 1 mm. de Hg mediante una subrutina del programa principal, haciendo uso de la relación (c). En la siguiente pasada del programa se calcula la nueva diferencia arteriovenosa para una P50 1 mm. de Hg más alta, y así sucesivamente.

Para cada curva de la figura 4 se han considerado fijos los valores de P_aO₂ y P_vO₂, y para todas ellas la Hb ha sido 14 g. %.

Para calcular las curvas de la figura 5 se han tomado valores de P_aO₂ de 2 en 2 mm. de Hg entre 80 y 30 mm. de Hg. Para cada uno de ellos se ha empleado la P_vO₂, que satisfacía una diferencia arteriovenosa de O₂ de 5 volúmenes % a P50 normal y Hb de 14 g. %. Estas P_vO₂ vienen dadas por la curva de la parte inferior de la figura. En cada pasada de programa la calculadora empleaba la pareja de PO₂ arterial y venoso grabados previamente en cinta perforada y calculaba la (C_aO₂ - C_vO₂) manteniendo fija la P50. Después de haber pasado todos los valores de la cinta se cambió la P50 en el programa básico y se volvió a hacer pasar otra vez todos los pares de valores de PO₂ arterial y venoso.

En la figura 6 se ha estudiado el efecto de diferentes P50 sobre la P_vO₂ a P_aO₂ normal (80 mm. de Hg) y baja (45 mm. de Hg), a distintos valores de Hb, pero manteniendo fijos el consumo de O₂ y el gasto cardíaco, que es tanto como decir manteniendo constante la (C_aO₂ - C_vO₂). El cálculo de los valores de P_vO₂ que satisfacían las condiciones prefijadas se hizo mediante un programa iterativo que buscaba en cada curva de una P50 determinada el valor correcto. Las iteraciones se hacían de 0,1 en 0,1 mm. de Hg y los valores hallados se mandaban para inscripción al «plotter».

Hemos asumido en los cálculos de las curvas de las figuras 4, 5 y 6 que la P50 no varía al pasar la sangre por los capilares sistémicos. Esto no es estrictamente correcto. La sangre venosa es ligeramente más ácida que la arterial y, por el efecto Bohr, debe producirse una elevación de P50 *in vivo*. Flenley y cols.²⁵ han encontrado en un grupo de pacientes obstructivos con insuficiencia respiratoria, muy similares a los nuestros, una diferencia de 0,03 unidades de pH entre la sangre arterial y venosa. En el rango de pH entre 7,0 y

7,50 en descenso de 0,1 unidad produce una elevación de la P50 *in vivo* de 3 mm. de Hg; así pues, las 0,03 unidades darían lugar a una variación de 1 mm. de Hg, que es demasiado pequeña para poder modificar nuestras conclusiones. Por otro lado, Duvelleroy y cols.²⁶ hicieron un análisis teórico de la influencia de la afinidad de la Hb sobre la circulación coronaria en el que también se consideró que la P50 de la sangre venosa era la misma que la de la arterial y los resultados obtenidos se confirmaron experimentalmente²⁷.

Resumen

Se ha estudiado la modificación de la afinidad de la Hb para el O₂ en 25 pacientes con obstrucción crónica de vías aéreas en insuficiencia respiratoria (P_aO₂ ≤ 61 mm. de Hg) con pH no inferior a 7,33. Se encontraron elevaciones ligeras, pero significativas, de la concentración intraeritrocitaria de 2,3 DPG. En 19 casos se determinó también la P50 por el método de

Aberman y cols., encontrándose un valor medio ligeramente más alto de lo normal. No parece, sin embargo, que estas modificaciones contribuyan apreciablemente a mejorar el transporte de O₂ en estos pacientes. Un análisis teórico de la influencia de la afinidad de la Hb muestra que una elevación de la P50 es beneficiosa sólo cuando la P_aO₂ es normal o más alta de lo normal. Este beneficio se va perdiendo a medida que desciende la P_aO₂ y puede decirse que es nulo en las hipoxemias severas.

Summary

AFFINITY OF HEMOBLOGIN FOR OXYGEN IN HYPOXEMIA OF OBSTRUCTIVE PATIENTS

The authors have studied the modification of the affinity of Hb for O₂

in 25 patients with chronic obstruction of airways in respiratory insufficiency (P_aO₂ < 61 mmHg.) with a pH not inferior to 7.33. They found slight but significant elevations of the intraerythrocytic concentration of 2.3 DPG. The P50 was also determined in 19 cases by Aberman and colleagues method. The average value was slightly higher than normal. It would not seem, however, that these modifications contribute appreciably to improving the transport of O₂ in these patients. A theoretical analysis of the influence of the affinity of the Hb shows that an elevation of P50 is beneficial only when the P_aO₂ is normal or higher than normal. This benefit is lost as the P_aO₂ decreases and it can be said to be null in severe hypoxemias.

BIBLIOGRAFIA

1. BOHR, C.; HASSELBACH, K., y KROG, A.: Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. *Skand. Arch. Physiol.*, 16, 402, 1904. (Citado en la referencia 5.)
2. NAERRA, N.; STRANGE, E.; PETERSEN, J.; BOYE, E., y SEVERINGHAUS, J. B.: pH and molecular CO₂ components of the Bohr effect in human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 18, 96, 1966.
3. BENESH, R., y BENESH, R. E.: The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 26, 162, 1967.
4. CHANUTIN, A., y CURNISH, R. R.: Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 121, 96, 1967.
5. THOMAS, H. M.; LEFRANK, S. S.; IRWING, R. S.; FRITTS, H. W., y CALDWELL, P. R. B.: The Oxyhemoglobin Dissociation Curve in Health and Disease. *Am. J. Med.*, 57, 331, 1974.
6. BUNN, H. F., y JANDL, I. H.: Control of hemoglobin function within the red cell. *New Engl. J. Med.*, 282, 1414, 1970.
7. MINAKAMI, S., y YOSHIKAWA, H.: Studies on erythrocyte glycolysis. II Free energy changes and rate limiting steps in erythrocyte glycolysis. *J. Biochem. (Tokio)*, 59, 139, 1966.
8. TORRANCE, J. D.; LENFANT, C.; CRUZ, J., y MARTICORENA, E.: Oxygen transport mechanisms in residents at high altitudes. *Resp. Physiol.*, 11, 1, 1970.
9. TORRANCE, J.; JACOBS, P.; RESTREPO, A.; ESHBACH, J.; LENFANT, C., y FINCH, C. A.: Intraerythrocytic adaptation to anemia. *New Engl. J. Med.*, 283, 165, 1970.
10. MULHAUSEN, R.; ASTRUP, P., y KJELDSEN, K.: Oxygen affinity of haemoglobin in patients with cardiovascular diseases, anemia and cirrosis of the liver. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 19, 291, 1967.
11. WOODSON, R. D.; TORRANCE, J. D.; SHAPPELL, S. D., y LENFANT, C.: The effect of cardiac disease on haemoglobin-oxygen binding. *J. Clin. Invest.*, 49, 1349, 1970.
12. OSKI, F. A.; GOTTLIEB, A. J.; DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M., y MILLER, W. W.: Red cell 2, 3 diphosphoglycerate levels in subjects with chronic hypoxemia. *New Engl. J. Med.*, 280, 1165, 1969.
13. WEISS, E. B., y DESFORGES, I. F.: Oxyhemoglobin affinity in bronchial asthma: chronic stable state, acute and status asthmaticus. *Chest*, 62, 709, 1972.
14. EDWARDS, M. J., y CANNON, B.: Normal levels of 2, 3 diphosphoglycerate in red cells despite severe hypoxemia of chronic lung disease. *Chest*, 61, 25 S, 1972.
15. FAIRWEATHER, L. J.; WALKER, J., y FLENLEY, D. C.: 2, 3 Diphosphoglycerate concentrations and the dissociation of oxihemoglobin in ventilatory failure. *Clin. Sci. Molec. Med.*, 47, 577, 1974.
16. LENFANT, C.: Effect of Acid-Base Status on Oxygen Transport by Whole Blood. En *Carbon Dioxide and Metabolic Regulations*, pág. 127. G. Nahas y K. E. Schaefer, Springer Verlag, Nueva York, 1974.
17. International Committee for Standardization in Haematology: Recommendations for haemoglobinometry in human blood. *Brit. J. Haemat. (Supl.)*, 13, 71, 1967.
18. SIGMA Technical Bulletin, núm. 35-UV. Revised December, 1974.
19. ABERMAN, A.; CAVANILLES, J. M.; WEIL, M. H., y SHUBIN, H.: Blood P50 calculated from a single measurement of pH, PO₂ y SO₂. *J. Appl. Physiol.*, 38, 171, 1975.
20. TWEEDALE, P. M.; LEGGETT, R. J. E., y FLENLEY, D. C.: Effect of age on oxygen-binding in normal human subjects. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 51, 185, 1976.
21. SHAPPELL, S. D., y LENFANT, C.: Role of Oxyhemoglobin Dissociation Curve. En *The Red Blood Cell*, vol. II, pág. 851. D. M. Surgeon, Academic Press, Londres, 1975.
22. FLENLEY, D. C.; FAIRWEATHER, L. J.; COOKE, N. J., y KIRBY, B. J.: Changes in haemoglobin binding curve and oxygen transport in chronic hypoxic lung disease. *Brit. Med. J.*, 1, 602, 1975.
23. ABERMAN, A.; CAVANILLES, J. M.; TROTTER, J.; ERBECK, D.; WEIL, M. H., y SHUBIN, S. H.: An equation for oxygen hemoglobin dissociation curve. *J. Appl. Physiol.*, 35, 570, 1973.
24. CAVANILLES, J. M.: (comunicación personal, 1976).
25. FLENLEY, D. C.; MILLER, H. C.; KING, A. J.; KIRBY, B. J., y MUIR, A. L.: Oxygen transport in acute pulmonary edema and in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Brit. Med. J.*, 1, 78, 1973.
26. DUVELLEROY, M. A.; MEHMEL, H. G., y LAVER, M. B.: Haemoglobin-oxygen equilibrium and coronary blood flow: an analog model. *J. Appl. Physiol.*, 35, 480, 1973.
27. MEHMEL, H. C.; DUVELLEROY, M. A., y LAVER, M. B.: Response of coronary blood flow to pH-induced changes in haemoglobin-oxygen affinity. *J. Appl. Physiol.*, 35, 485, 1973.