

# La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en los enfermos urémicos

J. L. ALVAREZ-SALA y D. ESPINOS.

II Cátedra de Patología Médica (profesor D. Espinós Pérez).  
Hospital Clínico de San Carlos. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense. Madrid.

Señor director:

Hemos leído con gran interés el trabajo de GÓMEZ FERNÁNDEZ y cols.<sup>1</sup>, recientemente aparecido en su revista, en el que se estudia la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y su relación con distintos factores, en un grupo de once enfermos renales crónicos incluidos en un programa de hemodiálisis periódica. Nuestro grupo está también interesado, desde hace algunos años, en el estudio de los mecanismos de adaptación del organismo a la hipoxia en distintas situaciones clínicas y, entre ellas, en la insuficiencia renal crónica severa. Nuestros resultados iniciales a este respecto, publicados ya en 1981<sup>2,3</sup>, coinciden en líneas generales con los de GÓMEZ FERNÁNDEZ y cols.<sup>1</sup>. Sin embargo, nos gustaría comentar algunos aspectos con los que no estamos en total acuerdo, y que creemos pueden resultar de interés.

La concentración del 2,3-difosfoglicerato intraeritrocitario (2,3-DPG) encontrada por nosotros en los primeros 20 enfermos renales crónicos estudiados, todos ellos incluidos en programa de hemodiálisis periódica, mostraba una franca elevación ( $7,54 \pm 1,19$   $\mu$ moles/ml. de hematíes) en relación a nuestro grupo control ( $4,63 \pm 0,55$   $\mu$ moles/ml. de hematíes), formado por 100 sujetos sanos. Esta elevación concuerda con la referida por Gómez-Fernández y cols.<sup>1</sup> en sus casos. Es conocida la influencia directa que el 2,3-DPG ejerce sobre la p50 «in vitro». BALCERZAK y BROMBERG<sup>4</sup> refieren que cada incremento de un  $\mu$ mol/ml. de hematíes en la concentración del 2,3-DPG produce un aumento de 0,7 mmHg en la p50, cuando nos encontramos en niveles comprendidos entre 5 y 20  $\mu$ moles/ml. e, incluso, de 2,6 mmHg para niveles de 2,3-DPG inferiores a los 5  $\mu$ moles/ml. de hematíes. Por ello, nos llama la atención la escasa elevación de la p50 «in vitro» que encuentran los mencionados autores<sup>1</sup> en sus casos, que creemos carece incluso de significación estadística en los enfermos dializados con membrana de poliacrilonitrilo (algunos de los valores de «p» señalados en el texto discrepan de los que aparecen en las tablas; por otra parte, se ha omitido la figura 1).

Diversos factores pueden elevar los niveles de 2,3-DPG en los enfermos urémicos. Quizá la anemia sea, efectivamente, la circunstancia más importante en este sentido. Sin embargo, en nuestros enfermos renales, todos ellos con una anemia importante (Hb.:  $6,1 \pm 1,5$  g/dl.), no pudimos demostrar correlación alguna entre tasa de hemoglobina y 2,3-DPG, correlación que, por el contrario, era muy evidente ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,01$ ) en un

grupo de 20 enfermos anémicos no urémicos estudiados simultáneamente. Además los enfermos renales mostraban un valor medio real de 2,3-DPG estadísticamente inferior ( $p < 0,01$ ) al valor medio teórico, calculado en función al grado de anemia presente. Tal y como indican GÓMEZ FERNÁNDEZ y cols.<sup>1</sup>, la acidosis metabólica, frecuente en los enfermos urémicos y que frena el flujo glicolítico eritrocitario que pudiera ser la causa responsable de estos hechos. En este sentido, en un segundo estudio<sup>3</sup>, realizado en 10 enfermos renales crónicos distintos, nosotros pudimos demostrar cómo la correlación entre el 2,3-DPG y el pH plasmático era estadísticamente significativa ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ). No encontrábamos, por el contrario, relación alguna entre 2,3-DPG y fosfatemia, factor este último repetidamente implicado en la regulación del metabolismo eritrocitario en los enfermos urémicos.

Tampoco en nuestro estudio<sup>2</sup> hemos podido objetivar variaciones en los niveles de 2,3-DPG tras la sesión dialítica. Esto, en principio, parece lógico ya que, como es sabido, se necesitan bastantes horas para que dichos niveles se modifiquen bajo la influencia de cualquiera de los factores reguladores mencionados. Por otra parte, los efectos contrapuestos del pH plasmático (hacia la alcalosis) y de la fosfatemia (hacia la hipofosfatemia) tenderían a minimizar las eventuales variaciones del 2,3-DPG, aún en el caso de que la sesión de hemodiálisis fuera más prolongada (ocho horas en nuestros enfermos).

El incremento del valor de la p50 «in vitro» que, pese a la ausencia de cambios en la tasa de 2,3-DPG, encuentran GÓMEZ FERNÁNDEZ y cols.<sup>1</sup>, es realmente sorprendente y de difícil explicación. Sería, quizás, interesante valorar otros factores, como la carboxihemoglobinemia, conocida la posible existencia de hemólisis en el enfermo renal crónico. No creemos que el descenso de la p50 «in vivo», que aparece como consecuencia de la alcalosis postdialítica, pueda ser atenuado por el incremento de la p50 «in vitro». El valor de la p50 «in vivo» lleva implícito el de la p50 «in vitro», a partir del que se obtiene. La p50 «in vivo» es el resultado, verdaderamente actual, de los efectos contrapuestos del pH y del 2,3-DPG, entre otros, sobre la curva de saturación de la hemoglobina. Difícilmente, por tanto, un aumento de la p50 «in vitro» puede atenuar una disminución de la p50 «in vivo». Cosa distinta sucedería si el 2,3-DPG experimentase una elevación detectable tras la diálisis. Esta elevación sí podría contrarrestar el efecto de la alcalosis sobre la posición de dicha curva.

Finalmente creemos que, en efecto, el incremento del 2,3-DPG, propio de los enfermos urémicos, y la eventual acidosis metabólica, pueden, al disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y facilitar así su liberación a los tejidos, ser mecanismos de adaptación adecuados, que explican la relativa buena tolerancia a la anemia de los enfermos renales crónicos. El problema, sin embargo, es complejo ya que, por otra parte, como ya se ha dicho, la acidosis tiende a disminuir los niveles de 2,3-DPG. Como afirman GÓMEZ FERNÁNDEZ y cols.<sup>1</sup> son necesarios nuevos estudios antes de que podamos establecer, de forma definitiva, la importancia relativa de cada uno de los factores implicados en la compensación de la anemia en el enfermo renal crónico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. GOMEZ FERNANDEZ, P.; SANZ GUAJARDO, A.; CONESA VICENTE, J.; GARCIA CARMONA, T.; PEREZ PIÑO, T.; QUEVEDO MORALES, E.; ORTEGA, O.; SELGAS, R., y SÁNCHEZ SICILIA, L.: «Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en pacientes urémicos: Efectos de la hemodiálisis». *Nefrología*, 2: 229-234, 1982.
2. RUBIO PEREZ, P.; ALVAREZ-SALA WALTHER, J. L.; GALLARDO LOPEZ, J.; NARANJO GOMEZ, P.; DE PABLOS MATEOS, I.; RENTERO RODRIGUEZ, R. M.; SÁNCHEZ SANCHEZ, M. L., y ESPINÓS PEREZ, D.: «Modificación de los niveles eritrocitarios del ácido 2,3-difosfoglicérico (2,3-DPG) en los pacientes con insuficiencia renal crónica severa». *Rev. Clín. Esp.*, 161: 183-186, 1981.
3. ALVAREZ-SALA WALTHER, J. L., y ESPINÓS PEREZ, J. L.: «Fosfatos orgánicos eritrocitarios y pH plasmático en la insuficiencia renal crónica». *Med. Clín.*, 77: 340-341, 1981.
4. BALCERZAK, S. P., y BROMBERG, P. A.: «Secondary polycythemia». *Semin. Hematol.*, 12: 353-382, 1975.

La carta fue remitida al doctor P. GÓMEZ FERNÁNDEZ, que nos envía el siguiente comentario.

Señor director:

Agradezco a los doctores ALVAREZ-SALA y ESPINÓS las críticas que hacen al trabajo y la aportación de sus estudios que, en líneas generales, coinciden con nuestros resultados. Sería interesante que completasen sus investigaciones con la determinación de la p50 para poder establecer ulteriores comparaciones.

Nuestros enfermos presentaban un incremento de la p50 «in vitro» que, pese a ser pequeño, era significativamente superior a los controles ( $p < 0,02$ ) (solamente 3 enfermos tenían valores de p50 inferiores al control con niveles más altos) (lamento la omisión de la significación en las tablas y de la figura 1). Este hecho coincide con los hallazgos de BLUMBERG y KELLER<sup>1</sup> que obtienen, en enfermos urémicos, valores de p50 superiores en poco más de un mmHg a los controles y ello, pese a un incremento importante del 2,3-DPG. En otros trabajos, sin embargo<sup>2</sup>, la diferencia de p50 entre urémicos y controles es del orden de 3 mmHg. La discrepancia de estos resultados puede radicar en diferencias metodológicas o en alteraciones de la estructura de la Hb. en algunos pacientes urémicos. La reducción de la afinidad de la Hb.

por el O<sub>2</sub> producida por el 2,3-DPG se atribuye a un descenso del pH intracelular y a la unión preferente del 2,3-DPG a la deoxihemoglobina debida a cambios de la estructura cuaternaria de la Hb.<sup>3</sup> Es posible, por tanto, que puedan existir alteraciones estructurales en la uremia que condicionen que la relación 2,3-DPG-p50 no sea exponencial como ocurre en otras situaciones<sup>4</sup>. La discrepancia entre 2,3-DPG también ha sido referida en otras circunstancias<sup>5</sup>.

Son interesantes los hallazgos de ALVAREZ-SALA de falta de correlación entre Hb. y 2,3-DPG. Se ha propuesto que la disminución de la saturación de la sangre venosa mezclada es el mecanismo por el que la anemia produce un aumento del 2,3-DPG<sup>6</sup>; sin embargo, la correlación 2,3-DPG-Hb. no existe en todos los tipos de anemia<sup>7</sup>. Es posible que otros factores como el volumen corpuscular y masa eritrocitaria influyan en la relación 2,3-DPG-Hb.

El incremento de la p50 «in vitro» después de la hemodiálisis también nos ha sorprendido sobre todo al comprobar que el 2,3-DPG no se modificó y la PCO<sub>2</sub> disminuyó. Otros autores<sup>1</sup> han comprobado un incremento significativo de la p50 «in vitro» después de la hemodiálisis. No conocemos el significado de esta elevación, pero en cualquier caso este incremento condicionará que el valor de la p50 «in vivo», derivada de la p50 «in vitro» y, por supuesto, reflejo de la afinidad real, sea más alto que el obtenido en el caso de que esta última no incrementase.

Coincidimos plenamente en los otros razonamientos de ALVAREZ-SALA y ESPINÓS superponibles a los de nuestro trabajo original.

De los hechos comprobados por nosotros y por otros autores se puede concluir que en la uremia existen múltiples condicionantes, algunos probablemente desconocidos, de la afinidad de la Hb. por el O<sub>2</sub>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BLUMBERG, A., y KELLER G.: «Oxygen consumption during maintenance hemodialysis». *Nephron*, 23: 276-281, 1979.
2. SZWED, J. J.; FRIEDRICH, C.; LUFT, M. D.; BOYKIN, J. R.; FARBBER, M. O., y KLEIT, S. A.: «Effect of hemodialysis on oxygen hemoglobin affinity in chronic uremics». *Chest*, 66: 278-281, 1974.
3. THOMAS, H. M.; LEFRANK, S. S.; IRWIN, R. S.; FRITTS, H. W., y CALDWELL, P. R.: «The oxyhemoglobin dissociation curve in health and disease. Role of 2,3-diphosphoglycerate». *Am. J. Med.*, 57: 331-348, 1974.
4. TORRANCE, J. D.; LENFANT, C.; CRUZ, J., y MARTICORENA, E.: «Oxygen transport mechanisms in residents at high altitudes». *Respir. Physiol.*, 11: 1-4, 1970.
5. SHAPPELL, S. D.; MURRAY, J. A.; BELLINGHAM, A. J.; WODSON, R. D.; DETTER, J. C., y LENFANT, C.: «Adaptation to exercise: role of hemoglobin affinity for oxygen and 2,3-diphosphoglycerate». *J. Appl. Physiol.*, 30: 827-832, 1971.
6. TORRANCE, J.; JACOBS, P.; RESTREPO, A.; ESCHBACH, J.; LENFANT, C., y FINCH, C. A.: «Intraerythrocytic adaptation to anemia». *N. Engl. J. Med.*, 283: 165-169, 1970.
7. OPALINSKI, A., y BEUTLER, E.: «Creatine, 2,3-diphosphoglycerate and anemia». *N. Engl. J. Med.*, 285:483, 1971.