

Cincuenta Años de Investigación en fisiología respiratoria a nivel del mar y en grandes alturas

Desde el nivel del mar a las grandes alturas y a una gran profundidad.
Relato autobiográfico

Julio Cruz Jibaja ¹

Resumen

Este es un artículo de revisión sobre mi aprendizaje de fisiología respiratoria y mi participación en trabajos de investigación con diferentes colaboradores, a nivel del mar y en varias localidades de altura. Un estudio significativo se realizó a una profundidad de 7 atmósferas absolutas. Este artículo resume mi experiencia de 50 años dedicados a la investigación científica.

Abstract

This is a review of my involvement in respiratory physiology and the work I did with many collaborators, at sea level and also in different places at altitude. A significant study was done at 7 atmospheres absolute. This paper is really my experience of 50 years dedicated to scientific research.

Introducción

Hace aproximadamente 3 años y medio que escribí un libro de Fisiología Respiratoria y el Capítulo X está dedicado a la Fisiología Respiratoria en las Grandes Alturas (1). Ahora, con motivo del Cincuentenario del Instituto de Investigaciones de la Altura y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), haré una revisión de la trayectoria que he recorrido en el lapso de 50 años como investigador en fisiología respiratoria, haciendo énfasis en lo que aprendí (1964-66) en el famoso Laboratorio de Fisiología que dirigía el notable investigador Dr. Hermann Rahn, en el Departamento de Fisiología de la Universidad del Estado de Nueva York en la ciudad de Buffalo. Hoy, esta universidad es conocida como la Universidad de Buffalo. Comenzaré con una historia de cómo entré al campo de la fisiología respiratoria y continuaré con mi experiencia de 15 años en la UPCH (1961-1976). Luego abordaré algo sobre mis experiencias en los años 1976-1980 y después en otros 15 años (1983-1998) en la aplicación de la fisiología respiratoria a la clínica. Finalmente, haré un breve relato sobre mi labor científica como retirado de la práctica médica. En realidad, les presento una autobiografía de 50 años (1961-2011).

Historia

Cuando estudiaba medicina por el año de 1959, un paisano amigo, el Dr. José Isael Severino Aguirre, me invitó al Departamento de Cardiología del Hospital Arzobispo Loayza, en Lima, Perú. Me encontré con una pléyade de médicos que me enseñaron el arte de la cardiología y sobre todo, la hemodinámica cardio-pulmonar. Mi suerte no podía ser mejor, gracias a mis conocimientos de Estadística Médica, el jefe del departamento, Dr. Dante Peñaloza, me contrató para que la aplique a los resultados de las investigaciones que se realizaban en aquel entonces: electrocardiografía y cateterismo cardíaco. Como consecuencia, no sólo me hice cardiólogo, sino que aprendí la difícil tarea de investigar, la que inicié haciendo cateterismos cardíacos a nivel del mar y en la altura (Figura 1); ésto fue el origen de mi tesis de bachiller en medicina (2). Esta tesis fue galardonada con una "Mención Honrosa" en el concurso de Tesis del American College of Chest Physicians de 1963. Además, parte de dicha tesis sirvió para la publicación de un artículo (3).

En el año anterior, 1962, otra tesis de bachiller en medicina, "Hipertensión pulmonar en el hombre sano nacido y que vive en las grandes

1. Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional de Piura

alturas", hecha en el programa de investigación que conducía el Dr. Dante Peñaloza, también fue galardonada con el Segundo Premio en el concurso de Tesis del American College of Chest Physicians de 1962. Además, parte de dicha tesis sirvió para la publicación de otro artículo (4). Un artículo adicional sobre hemodinámica en niños nativos de la altura también fue publicado (5). De los datos de las presiones en la arteria pulmonar, medidas en nativos adultos de la costa y la sierra, hice un estudio de correlación con la altura de la localidad donde habían nacido los sujetos. Esto dio lugar a mi primera publicación (6).

Así comenzó mi formación científica, la cual creció cuando el Dr. Peñaloza me convenció, en el laboratorio de Morococha, de que debía aprender la fisiología respiratoria. Esto me permitió acercarme y conocer a un prominente científico peruano, el Dr. Alberto Hurtado (Figura 2). El fue egresado de la Universidad de Harvard y con sus buenas relaciones con los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, siglas en inglés), me otorgó una beca del NIH que me colocó en el mejor laboratorio de la especialidad, mencionado en el primer párrafo. Mis mentores fueron dos eminentes científicos, el Dr. Leon E. Fahri, en 1964-65, y el Dr. Hermann Rahn, en 1965-66 (Figura 3). Indudablemente, sus nombres, que aparecen

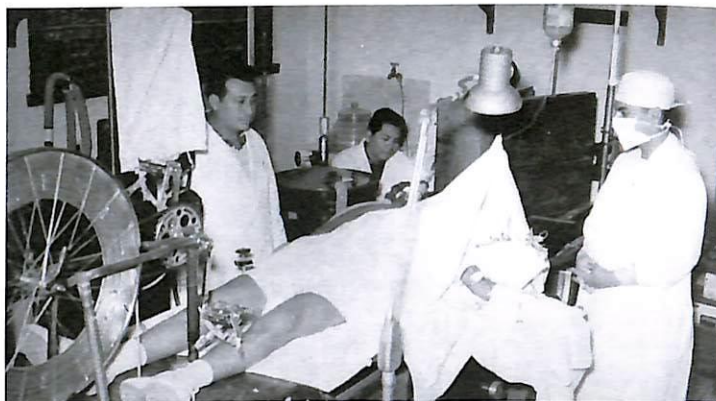


Figura 1. El autor de este artículo realizando un cateterismo cardiaco en Morococha (4540 m). 1961.

en las publicaciones, (7-10), me dieron el prestigio inicial en el campo de la fisiología respiratoria.

Debo hacer mención que en el año 2008, en la ciudad de Toronto, Canadá, durante la Convención Anual de la American Thoracic Society, el Dr. Dante Peñaloza recibió el premio "Robert F. Grover" en reconocimiento a la contribución que la escuela peruana había aportado al conocimiento de la hipertensión pulmonar del nativo de la altura (Figura 4). Esto fue expresado previamente en un artículo: Highlighted Topic | Pulmonary Circulation and Hypoxia, escrito por Reeves y Grover (11). Fue para mí un honor presenciar tal acontecimiento y recordar el inicio de una ya larga carrera en la investigación científica.



Figura 2. Tres generaciones de científicos peruanos dedicados a la Fisiología Respiratoria. De izquierda a derecha, Dr. Alberto Hurtado Abadía, Dr. Tulio Velásquez Quevedo y Dr. Julio C. Cruz Jibaja. Foto tomada en el Hotel Bolívar en el año 1970.



Figura 3. Dr. Hermann Rahn, Ph.D. (izquierda), Jefe del Departamento de Fisiología de la Universidad del Estado de Nueva York en la ciudad de Buffalo. Dr. Leon E. Fahri, M.D. (derecha) y el autor de este artículo. Buffalo, N.Y. 1964.

Mi experiencia en la UPCH

Después de dos años de aprendizaje (7-10), en Septiembre de 1966 regresé a Lima y al siguiente mes, me visitaba el famoso investigador Dr. John W. Severinghaus (creador del electrodo de CO₂) a quien conocí dos años antes, cuando trabajó con el Dr. Amador Carcelén (12,13). En Lima laboramos en Octubre y al siguiente mes en Cerro de Pasco. Como resultado se publicaron dos artículos (14,15). Estos trabajos enfocaron el rol de los quimiorreceptores periféricos (corpúsculos carotídeos) en la regulación de la ventilación en la altura. Utilizaron el método invasivo de la punción arterial para medir las presiones parciales del oxígeno (PaO₂) y anhídrido carbónico (PaCO₂), así como la inhalación de gases y medir la magnitud de la respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico en condiciones isocápnicas y también la respuesta ventilatoria al CO₂ a tres niveles de oxigenación. Los resultados mostraron una disminución de la respuesta ventilatoria en los nativos de la altura, en comparación con el grupo del nivel del mar. Esta respuesta fue más acentuada en los sujetos con mal de montaña crónico. Por otro lado, la respuesta ventilatoria al CO₂ fue igual en los tres grupos. Los resultados mencionados fueron utilizados para rebatir el postulado propuesto por Hurtado (16) de que la causa del mal de montaña crónico era una disfunción del centro respiratorio. Posteriormente, ampliaré la discusión sobre el mal de montaña crónico o enfermedad de Monge (17,18).

Al terminar mi beca con el NIH, logré obtener mi primer grant (donación) de dicha fuente, dinero que usé para adquirir un analizador de N₂. Así comencé el equipamiento de un laboratorio de respiración. En Junio de 1967, tuve la visita del Dr. Claude Lenfant, de la Universidad de Washington, en Seattle. Se estudiaron curvas de disociación de O₂ y CO₂ en nativos de las grandes alturas y en residentes del nivel del mar que vivían en Cerro de Pasco (19). Se confirmó la desviación de la curva de oxihemoglobina hacia la derecha en los sujetos de la altura, descrita previamente por el Dr. Humberto Aste Salazar y el Dr. Hurtado (20). En 1968, tuve una nueva visita del Dr. Søren Sorensen, dando lugar a una nueva publicación (21). Ese mismo año, el Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) recibió la visita del Administrador del Departamento de Defensa de los EEUU, cuyas oficinas estaban en Río de Janeiro, Brasil. Llegó para invitar a los investigadores del IIA a que presentasen proyectos de investigación. Es así como conseguí mi primer grant de dicha fuente, y de otras que obtuve hasta 1973. Con esta ayuda económica pude ampliar el

equipamiento del Laboratorio de Respiración del IIA y lograr mi primera publicación sobre mecánica respiratoria (22). Se hicieron otros trabajos de investigación que quedaron registrados en los informes al Departamento de Estado del Ejército de los EEUU.

En Abril de 1968, pruebas de sensibilidad a la hipoxia fueron realizadas durante el ejercicio en sujetos nativos del nivel del mar y de la altura, residentes en la altura de Cerro de Pasco, con el Dr. Robert F. Grover, de la Universidad de Colorado, en Denver. La publicación de este artículo se hizo después de 34 años (23), sin embargo, tiene el mérito de mostrar que durante el ejercicio, el sujeto nativo de la altura sí tiene sensibilidad ventilatoria a la hipoxia, cuya magnitud depende de la intensidad del ejercicio. También, en dicho artículo, se menciona un par de trabajos realizados por investigadores peruanos en el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, liderados por el Dr. Tulio Velásquez (24,25).

En Enero de 1969, los mecanismos de transporte de oxígeno en residentes de la altura fueron estudiados con los Drs. Claude Lenfant y J.D. Torrance, de la Universidad de Washington, en Seattle. Como consecuencia, un artículo se publicó al año siguiente (26).

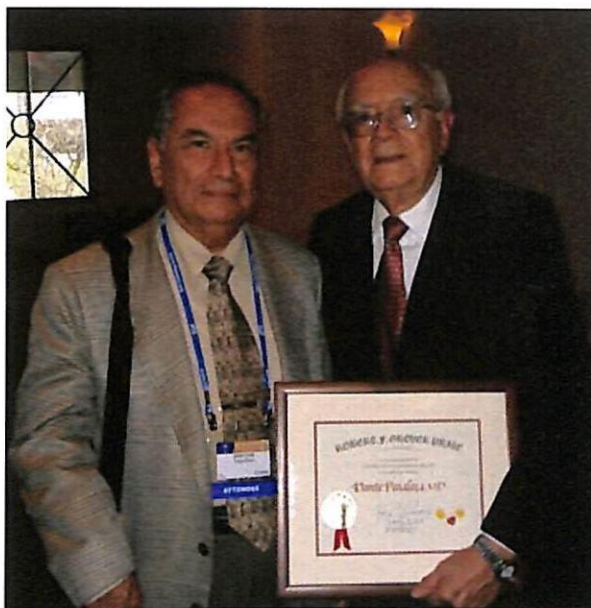


Figura 4. Doctor Dante Peñaloza Ramella (derecha), mostrando el premio "Robert F. Grover" recibido en ceremonia especial de la Asamblea de Circulación Pulmonar de la American Thoracic Society. Toronto, 2008. Lo acompaña el Dr. Julio C. Cruz Jibaja, quien tuvo la suerte de presenciar el evento.

En Agosto de 1970, se realizaron estudios sobre fisiología cardiopulmonar del ejercicio en la altura y a nivel del mar en sujetos de nivel del mar y de altura, residentes en ambos lugares, con los Drs. L. Howard Hartley y James A. Vogel, del Instituto de Investigación de Medicina Ambiental del Ejército de los EEUU (USARIEM, siglas en Inglés), en Natick, Massachusetts. Se midió el débito cardíaco con el método de dilución de colorante (27,28) a diferentes niveles de consumo de oxígeno, incluyendo el consumo máximo. Se logró medir la diferencia del oxígeno alveolar con el arterial, el conocido gradiente A-a, (AaDO₂), en reposo y en ejercicio respirando aire; también se inhaló oxígeno puro, en reposo, para medir el rol del "shunt" (sangre que va hacia el pulmón pero que no se oxigena) pulmonar (29).

En Julio de 1972, se intentó realizar estudios sobre la distribución del débito cardíaco en el perro nativo de las grandes alturas, con el Dr. Natalio Banchemo, de la Universidad de Colorado, en Denver. Por problemas técnicos, no se pudo obtener los resultados del análisis de las muestras sanguíneas, sin embargo se pudo evaluar el transporte de oxígeno en perros del Ande (30). Como recordarán, el Dr. Banchemo fue integrante del grupo que dirigió el Dr. Peñaloza al principio de la década del 60.

Durante Julio y Agosto de 1973, se realizaron estudios sobre el bloqueo del sistema autonómico en la respuesta cardiovascular al ejercicio en sujetos visitantes de la altura y en nativos de la altura con los Drs. John T. Maher, L. Howard Hartley, Robert F. Grover y LeeRoy Jones, del USARIEM, en Natick, Massachusetts. También se hicieron mediciones de la capacidad de difusión al monóxido de carbono. Se logró publicar tres artículos (31-33). En el primero (31), se demuestra el efecto del vago como responsable de la disminución de la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio a 4,600 m de altura. Los sujetos del nivel del mar, fueron adaptados previamente en Tarma (3,000 m) por 3 días, luego en La Oroya (3,700 m) por un día, antes de llegar a Ticlio (4,600 m). Este protocolo se usó para disminuir la probabilidad de soroche agudo. Los interesados que revisen este artículo observarán el error de considerar a la Oroya con 4,000 m de altura (31).

En Julio de 1974 tomé un año sabático en USARIEM. Estuve involucrado en una serie de proyectos realizados en una amplia cámara hipobárica que podía albergar varios seres humanos. Se trató de evaluar el efecto del anhídrido carbónico en la adaptación a la altura. Varios artículos se llegaron

a publicar (34-38). Antes de viajar, se logró concluir un proyecto del laboratorio de respiración, no relacionado con la altura, sobre evaluación de la función pulmonar en pacientes con problemas restrictivos y obstructivos en los cuales se estudió el efecto de un broncodilatador (39).

Nuevo período de estudios sobre fisiología respiratoria en la altura, 1976-1980

En Julio de 1975 retorné al Perú y después de cumplir mi compromiso con la UPCH, me retiré de la universidad con el propósito de emigrar a los EEUU en 1976. Sin embargo, tuve que esperar un par de años para obtener la visa de residente. En Julio de 1976, el Dr. Emilio Marticorena, me invitó a trabajar en el Hospital de Chulec, en la Oroya. Con la ayuda del Dr. Roger Guerra García, Director del Instituto de la Altura, se logró un préstamo de los equipos que dejé en el Laboratorio de Respiración del IIA, los cuales fueron trasladados a Chulec. Tuve la suerte de evaluar 4 pacientes con el diagnóstico de Mal de Montaña Crónico y estudiar el efecto de la flebotomía sobre el intercambio de gases (40). Los pacientes fueron estudiados antes y después de remover 0.5L de sangre (3 veces) cada 2-3 días. Por lo tanto, el segundo estudio se llevó a cabo entre 10-15 días después del estudio control. Se pudo demostrar que la mejoría de la oxigenación arterial (PaO₂) y caída de la presión parcial del anhídrido carbónico (PaCO₂) no fue debida a cambios en la ventilación alveolar, mas bien, hubo una mejor relación ventilación-perfusión, desde que el espacio muerto fisiológico disminuyó. Debemos remarcar que los resultados observados se presentan también en pacientes con policitemia vera. Más aún, en 45 pacientes (datos de la literatura médica) con enfermedad obstructiva crónica, se demostró una correlación significativa entre los cambios producidos en la PaO₂ por la flebotomía y el control de la PaO₂. Se concluye pues, que la policitemia empeora la hypoxemia y que la flebotomía mejora el intercambio gaseoso.

En vista de los resultados del estudio mencionado (40) y la descripción de las arteriolas preterminales en la circulación pulmonar del nativo de la altura (41), se propuso una nueva hipótesis (42) sobre la enfermedad de Monge (17,18). Esta hipótesis desafía a futuros investigadores en el tema. Su aceptación o rechazo se verá en el futuro.

En Abril de 1978 dejé el país con dirección a Denver, Colorado en los EEUU. El Dr. Robert F. Grover (Figura 5), me acogió en su laboratorio

como Profesor Visitante, donde trabajé hasta Junio de 1979. Llevamos a cabo estudios en humanos y animales en alturas simuladas en cámaras hipobáricas en Fort Collins, Colorado, y en la altura de Denver, Colorado, con los Drs. John T. Reeves y Donald H. Will (43).

Decepcionante experiencia en la residencia de anestesiología a los 45 años de edad, 1979-1983

Para los jóvenes médicos que desean practicar la medicina en el exterior, no les recomiendo hacer lo que hice. Me encontré en una situación difícil y tomé la decisión de entrar en el terreno de la práctica médica, desde que no me era posible conseguir trabajo en el campo de la fisiología respiratoria, porque ya estaba "viejo" (44 años de edad). Es preferible decidir temprano, para hacer una residencia médica, alrededor de los 30 años de edad.

La lección significativa que aprendí en el transcurso de 4 años fue el darme cuenta que no se aplicaba bien la ciencia básica en la práctica clínica. No me voy a expandir en detalles, los cuales los pueden descubrir fácilmente al leer mi publicación con Patricia Metting, Ph.D. en 1987 (44). Este párrafo lo escribo para todos los interesados en fisiología, especialmente a los que aplican matemáticas para modelar sus experimentos. En mi libro (1), encontrarán un Apéndice dedicado a la matemática aplicada a la fisiología. Más adelante describo otros ejemplos del uso de la matemática en la modelación de experimentos relacionados con la fisiología respiratoria. No es una tarea fácil, por lo que les recomiendo ser cautelosos en su aplicación.

Experiencia científica cinco años antes de mi jubilación y después como jubilado (1998-2011)

Con lo progresos que hemos obtenido en los últimos 5 años, estamos preparando nuevos manuscritos para convencer a nuestros pares de las premisas inexactas que hemos venido utilizando, incluido el autor (45), en modelar la distribución y transporte de los gases que inhalamos. Cuando se corrige la premisa inexacta por otra que se aproxima más a la realidad, se obtiene notables cambios en los resultados que nos permite hacer una mejor interpretación de los datos obtenidos. Esto es fruto de la experiencia adquirida a través de los años.

Experimentos que hice en 1965, asesorado por el Dr. Leon E. Fahri (Fig. 3), de repetir la inhalación



Figura 5. Dr. Robert F. Grover, M.D., Ph.D. (izquierda), amigo de 50 años. Foto tomada en Lima cuando lo conocí, 1962.

de una cantidad conocida de argón en una cámara presurizada a 7 atmósferas, obtuvimos unos resultados (46) que no fueron factibles de explicarlos con el modelo de Sikand y col. publicado en 1966 (47). En primer lugar, trabajé tenazmente para elaborar un modelo que incluyese el concepto de la distribución del gas inhalado en los alvéolos del ápice y de la base del pulmón, algo parecido al modelo propuesto por Milic-Emili y col. (48). El éxito (45) se obtuvo gracias a la colaboración del Dr. Johannes Piiper, Director del Departamento de Fisiología del Instituto Max Planck para Medicina Experimental, en Göttingen, Alemania; así como al Dr. Gordon Cumming, médico jubilado y radicado cerca de Londres, Gran Bretaña, quien se entusiasmó con el borrador del modelo que le presenté. Posteriormente, con la colaboración de un ingeniero mecánico, el Dr. Duen-Ren Jeng, profesor en el Departamento de Ingeniería Mecánica de la Universidad de Toledo, en Toledo, Ohio, se logró incorporar la variable tiempo en mi modelo, mediante la solución de la ecuación de difusión-convección en cada una de las 7 regiones (49). La publicación del artículo de Jeng y col. (49) pudo haber sido en 1995, pues en 1997 hicimos un manuscrito sugerido por el Dr. Peter W. Scherer, médico y biofísico de la Universidad del Estado de Pensilvania, uno de los creadores de la ecuación difusión-convección (50). Ahora, 24 años más tarde, adiciona un nuevo término a la ecuación usada por Jeng y col. (49), denominado "término fuente" y que toma en consideración el paso del N₂ disuelto en el plasma de la circulación pulmonar hacia los alvéolos durante el lavado del N₂ alveolar, lo cual explica el comportamiento de la pendiente normalizada del "plateau" (fase III del espirograma de cualquier gas) alveolar (51). Aquí cabe mencionar que el artículo que

publicamos (52) resultó ser un modelo superior al desarrollado por Scherer y col. (51). Sin embargo, fuimos criticados por la porción final de la curva que describe el comportamiento de la pendiente normalizada del "plateau" alveolar durante el lavado de N₂ alveolar: no se observaba una meseta en la curva. Esto fue corregido cuatro años más tarde (53) cuando cambiamos las premisas usadas por Scherer y col. (51).

Este año, estaremos presentando un póster al evento anual de Experimental Biology el 13 de Abril en el Centro de Convenciones de la ciudad de Washington, DC. La Sesión será sobre "Buceo e Hiperbaria". Abstracto # 496. Título: "Distribución alveolar de argón, previamente inhalado rápido, a 7 atmósferas absolutas (ATA)". Con esta presentación, concluyo mi prolongado peregrinaje para entender lo que hice hace 46 años. Luego seguirá la preparación del manuscrito en una revista sobre fisiología hiperbárica. Quiero resaltar la ironía de haber hecho experimentos en un medio hiperbárico (no en un medio hipobárico, motivo de este escrito) para poder apreciar que el modelo (47), que no me permitía explicar los datos a 7 atmósferas, ahora sí los explica fácilmente con el modelo perfeccionado que pretendemos publicar pronto y que fue presentado a Experimental Biology-2006 (54), al involucrar la variable tiempo a mi modelo de 1991 (45).

Conclusión de mi labor en los últimos doce años

El proyecto que inicié en la Universidad Nacional de Piura en 1998 ha comenzado a dar sus frutos desde el 2006. Dos nuevos científicos jóvenes: Dr. Luis Antonio Rueda Ávalo (medicina), MSc. Luis Jhony Caucha Morales (matemáticas) se han mostrado al mundo científico, al concurrir a eventos de Experimental Biology, el 2007 (Washington, DC), 2008 (San Diego, CA), 2009 (New Orleans, LA) y 2010 (Anaheim, CA), para hacer las presentaciones de sus trabajos de investigación científica. Este año un nuevo científico joven, Br. José María Meléndrez Alberca (Física) se unirá a Jhony para asistir a la reunión anual del American Thoracic Society y presentar un póster en el Centro de Convenciones de Colorado el 17 de Mayo en la ciudad de Denver, CO. La Sesión será sobre "Mediciones novedosas de la función de la vía aérea y sus implicaciones patológicas". Abstracto # 16289. Título: "Modelando los gases espirados después de una inspiración tidal de aire para remarcar la diferencia entre el Oxígeno inhalado y el Bióxido de Carbono exhalado". Esta será una

nueva experiencia para nuestros futuros científicos, al tener que alternar con médicos y científicos no médicos sobre aplicaciones de la ciencia básica en la ciencia clínica.

Mensaje a los científicos interesados en fisiología respiratoria de altura

De la experiencia adquirida en los últimos diez años, el autor propone investigar la inhalación de argón (experimentos iguales a los mencionados en las referencias 45 y 47) en la altura y comprobar la hipótesis de que el volumen tidal inhalado no llega al volumen residual, tal como sucede a nivel del mar, y probablemente penetre sólo hasta los alvéolos más próximos a la vía aérea que lo observado a nivel del mar. Para realizar este experimento se necesita un espectrómetro de masa. Debido a la incomodidad de trasladar el espectrómetro a la sierra, y en la incertidumbre de que la máquina opere apropiadamente, se sugiere trabajar en una cámara hipobárica para realizar los experimentos dejando el espectrómetro fuera de la cámara, tal como se procedió en los experimentos que realicé en 1965, en una cámara hiperbárica (46).

Antes de terminar este artículo deseo solicitar a los lectores su apoyo para difundir la obra de formar científicos, no para exportación, sino para beneficio del Perú. La organización "Centro de Enseñanza, Investigación y Servicios" tiene en su haber varios becados cuya lista la podrán apreciar consultando nuestro portal en: www.ong-ceis.org.pe

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias

1. Cruz-Jibaja JC. Fisiología Respiratoria. Capítulo X. Fisiología respiratoria en las grandes alturas. Edit. ONG CEIS. 2007 133-50
2. Cruz-Jibaja JC. Efecto del ejercicio sobre el corazón y la circulación pulmonar en el nativo de las grandes alturas. Tesis de Bachiller. Universidad Nacional de San Marcos. 1963. Lima, Perú.
3. Banchemo N, Sime F, Peñaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output, and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude and at sea level. *Circulation*. 1966; 33: 249-62
4. Sime F, Banchemo N, Peñaloza D, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. *Am J Cardiology*. 1963; 11: 143-9
5. Peñaloza D, Sime F, Banchemo N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary Hypertension in Healthy Men

- Born and Living at High Altitudes. *Am J Cardiology*. 1963. 11: 150-7.
6. Cruz-Jibaja J, Banchemo N, Sime F, Peñaloza D, Gamboa R, Marticorena E. Correlation between pulmonary artery pressure and level of altitude. *Dis Chest*. 1964. 46: 446-51.
7. Cerretelli P, Cruz JC, Farhi LE, Rahn H. Determination of mixed venous O₂ and CO₂ tensions and cardiac output by a rebreathing method. *Respir Physiol*. 1966. 1: 258-64.
8. Cruz JC, Cerretelli P, Farhi LE. Role of ventilation in maintaining cardiac output under positive pressure breathing. *J Appl Physiol*. 1967. 22:900-4.
9. Cruz JC, Rahn H, Farhi LE. Mixed venous PO₂, PCO₂, pH and cardiac output during exercise in trained subjects. *J Appl Physiol*. 1969. 27: 431-4.
10. Hong SK, Cerretelli P, Cruz JC, Rahn H. Mechanics of respiration during submersion in water. *J Appl Physiol*. 1969. 27: 535-8.
11. Reeves JT, Grover RF. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. 2005. 98: 384-9.
12. Severinghaus JW, Carcelen A. Cerebrospinal fluid in man native to high altitude. *J Appl Physiol*. 1964. 19: 319-21.
13. Severinghaus JW, Baiton CR, Carcelén A. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Respir Physiol*. 1966. 1: 308-34.
14. Sørensen SC, Severinghaus JW. Respiratory sensitivity to acute hypoxia in man born at sea level living at high altitude. *J Appl Physiol*. 1968. 25: 211-6.
15. Sørensen SC, Severinghaus JW. Irreversible respiratory insensitivity to acute hypoxia in man born at high altitude. *J Appl Physiol*. 1968. 25: 217-20.
16. Hurtado A. Animals in high altitude residents: resident man. In *Handbook of Physiology. Adaptation to the environment*. Washington DC, Am Physiol Soc. 1964. 843-60.
17. Monge C. La enfermedad de los Andes. Síndromes eritrémicos. *Anal Fac Med*. 1928. Lima. 11. 1.
18. Monge C. Chronic mountain sickness. *Physiol Rev*. 1943. 23: 148-66.
19. Lenfant C, Ways P, Aucut C, Cruz J. Effect of chronic hypoxic hypoxia on the O₂-Hb dissociation curve and respiratory transport in man. *Respir Physiol*. 1969. 7: 7-29.
20. Aste Salazar H, Hurtado A. The affinity of hemoglobin for oxygen at sea level and at high altitudes. *Am J Physiol*. 1944. 142: 733-43.
21. Sørensen SC, Cruz JC. Ventilatory response to a single breath of CO₂ and O₂ in normal man at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1969. 27: 186-90.
22. Cruz JC. Mechanics of breathing in high altitude and sea level subjects. *Respir Physiol*. 1973. 17: 146-61.
23. Grover RF, Cruz JC, Grover EB, Reeves JT. Exercise-dependent ventilatory sensitivity to hypoxia in Andean natives. *Respir Physiol & Neurobiol*. 2002. 133: 35-41.
24. Velasquez T, Reynafarje B. Metabolic and physiological aspects of exercise at high altitude. II. Response of natives to different levels of workload breathing air and various oxygen mixtures. *Fed Proc*. 1966. 25: 1400-2.
25. Velasquez T, Martinez C, Pezzia W, Gallardo N. Ventilatory effects of oxygen in high altitude natives. *Respir Physiol*. 1973. 5: 211-20.
26. Torrance JD, Lenfant C, Cruz J, Marticorena E. Oxygen transport mechanisms in residents at high altitude. *Respir Physiol*. 1970. 11: 1-15.
27. Vogel JA, Hartley LH, Cruz JC, Hogan RP. Cardiac output during exercise in sea-level residents at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1974. 36: 169-72.
28. Vogel JA, Hartley LH, Cruz JC. Cardiac output during exercise in altitude natives at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1974. 36: 173-6.
29. Cruz JC, Hartley LH, Vogel JA. Effect of altitude relocations upon AaDO₂ at rest and during exercise. *J Appl Physiol*. 1975. 39: 469-74.
30. Banchemo N, Cruz JC, Bustinza J. Mechanisms of O₂ transport in Andean dogs. *Respir Physiol*. 1975. 23: 361-70.
31. Hartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction of maximal exercise heart rate at altitude and its reversal with atropine. *J Appl Physiol*. 1974. 36: 362-5.
32. Cruz JC. Calculation of oxygen diffusing capacity: A new method. I.R.C.S. Research on Physiol Respir System. 1974.: 1627.
33. Cruz JC, Maher JT, Hartley LH, Grover RF. Agreement between O₂ and CO diffusing capacity in normoxic and hypoxic conditions at sea level and high altitudes. *I.R.C.S. Physiol Respir*. 1974. 2: 1628.
34. Maher JT, Cymerman A, Reeves JT, Cruz JC, Denniston JC, Grover RF. Acute mountain sickness: Increased severity in eucapnic hypoxia. *Aviat Space Environ Med*. 1975. 46: 826-9.
35. Denniston JC, Maher JT, Reeves JT, Cruz JC, Cymerman A, Grover RF. Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during exercise. *J Appl Physiol*. 1976. 40: 91-5.
36. Grover RF, Reeves JT, Maher JT, McCullough RE, Cruz JC, Denniston JC, Cymerman A. Maintained stroke volume but impaired arterial oxygenation in man at high altitude with supplemental CO₂. *Circ Research*. 1976. 38: 391-6.
37. Cruz JC, Grover RF, Reeves JT, Maher JT, Cymerman A, Denniston JC. Sustained venoconstriction in man supplemented with CO₂ at high altitude. *J Appl Physiol*. 1976. 40: 96-100.
38. Cruz JC, Reeves JT, Grover RF, Maher JT, McCullough RE, Cymerman A, Denniston JC. Ventilatory acclimatization to high altitude is prevented by CO₂ breathing. *Respiration*. 1980. 39: 121-30.
39. Cruz JC, Calderón JL. Efecto de la orciprenalina sobre la función pulmonar en pacientes con procesos obstructivos y restrictivos. *Acta Médica Peruana*. 1974. 3: 153-61.
40. Cruz JC, Díaz C, Marticorena E, Hilario V. Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration*. 1979. 38: 305-13.
41. Recavarren S. The preterminal arterioles in the pulmonary circulation of high altitude natives. *Circulation*. 1966. 33: 177.
42. Cruz JC, Recavarren S. Chronic mountain sickness: a pulmonary vascular disease? In: W. Brendel and R.A. Zink, *High Altitude Physiology and Medicine*. 1982. Springer-Verlag, New York. 43: 271-7.
43. Cruz JC, Reeves JT, Russell BE, Alexander AF, Will DH. Embryo transplanted calves: The pulmonary hypertension trait is genetically transmitted. *Proc Soc Exper Biol Med*. 1980. 164: 142-5.

44. Cruz JC, Metting PJ. Understanding the meaning of the shunt fraction calculation. *J Clin Monit.* 1987. 3: 124-34.
45. Cruz JC. A combined parallel and series distribution model of inspired inert gases. *Respir Physiol.* 1991. 86: 1-14.
46. Cruz JC, Lanphier EH, Farhi LE. Distribution of ventilation at 7 atmospheres. XXIV Congress of Physiological Sciences, Washington, 1968. *Proc Intern Union Physiol.* 1968. Sci. 7:79.
47. Sikand R, Cerretelli P, Farhi LE. Effects of VA and VA/Q distribution and time on the alveolar plateau. *J Appl Physiol.* 1966. 21: 1331-7.
48. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovich MB, Trop D, Kaneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol.* 1966. 21: 749-59.
49. Jeng DR, Wu G, Cruz JC, Han D, Flores XF. Diffusion-convection equation solved in parallel regions of the lung. *Ann Biomed Eng.* 2000. 28: 453-62.
50. Scherer PW, Shendalman LH, Green NM. Simultaneous diffusion and convection in single breath lung washout. *Bull Math Biophys.* 1972. 34: 393-412.
51. Scherer PW, Neff JD, Baumgardner JE, Neufeld GR. The importance of a source term in modeling multibreath inert gas washout. *Resp Physiol.* 1996. 103: 99-103.
52. Cruz JC, Jeng DR, Han D, Wu G, Flores XF. Ventilation inhomogeneities and mixed venous blood N2 in multibreath N2 washout. *Resp Physiol.* 1997. 110: 47-56.
53. Han D, Jeng DR, Cruz JC, Flores XF, Mallea JM. New method to calculate de N2 evolution from mixed venous blood during the N2 washout. *Ann Biomed Eng.* 2001. 29: 701-6.
54. Cruz JC, Caucha LJ, Rueda LA. The gas inhaled during inspiration does not reach the residual volume in the first 2s of the inspiratory maneuver. *Experimental Biology* 2006. 2006. Abstract 1677. San Francisco, CA. April.

Correspondencia: cruz.39@osu.edu

Recibido: 04 de marzo de 2011 Aceptado: 25 de abril de 2011
--