



ISSN 1019 - 4347
Volúmen VII
Número 1
1998

Acta Andina

ORGANO OFICIAL DE LA ASOCIACION DE INSTITUTOS DE BIOPATOLOGIA ANDINA

1998
Vol. 7
Nº 1



EDITADA POR EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES DE LA
ALTURA, UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA, LIMA



ACTA ANDINA

EDITOR

Dr. Arturo Villena Pacheco
Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima - Perú

EDITOR ASOCIADO

Dr. Gustavo F. Gonzales
Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima - Perú

DIRECTORES DE INSTITUTOS DE BIOPATOLOGIA ANDINA

Rodrigo Fierro-Benitez
Instituto de Estudios Avanzados
Quito - Ecuador

Enrique Vargas
Instituto Boliviano de Biología de la Altura
Universidad Nacional de San Andrés
La Paz - Bolivia

Raimundo Santolaya
Centro de Investigaciones Ecobiológicas y Médicas de Altura
División Chuquicamata
Codelco - Chile

Maria Elizabeth González
Centro de Investigación de Biología Andina
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima - Perú

Gustavo F. Gonzalés
Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima - Perú

COMITE EDITORIAL

Roger Guerra-García (Perú)
Carlos Monge (Perú)
Javier Arias-Stella (Perú)
Fabiola León-Velarde (Perú)
Peter N. Hochacka (Canadá)
Roberto Frisancho (USA)
Bengt Kayser (Suiza)

La Revista Acta Andina es el órgano de la Asociación de Institutos de Biopatología Andina A.I.B.A. de la Subregión del mismo nombre y se publicará en volúmenes semestrales.

Subscripción anual: US\$ 20.00. Número simple US\$ 10.00. Los cheques o giros deben ser enviados al Editor a nombre de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INDICE**Editorial****La Historia Científica del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia a los 35 años de su fundación**

Gonzales GF, Guerra García R, Sime F 05

Aclimatación y Adaptación a las Grandes Alturas

Gonzales GF, Villena A. 17

Cambios Fisiológicos durante la Exposición Aguda a la Altura.

Gonzales GF, Villena A. 25

Fisiología y Fisiopatología Cardiovascular durante la exposición Aguda a la Altura.

Gamboa R. 35

**Respuesta Ventilatoria Hipóxica y Afinidad de la Hemoglobina:
Una perspectiva de Fisiología Comparativa**

Rivera M, Huicho L. 47

Contribución Peruana al Estudio de la Reproducción Humana en la Altura, desde los Cronistas de la Conquista a la Actualidad.

Gonzales GF. 57

Mal de Montaña Agudo: Prevalencia y sus Características

Gonzales GF. 71

Mal de Montaña Agudo: Mecanismos Fisiopatológicos

León Velarde F. 79

EDITORIAL

El presente volumen dedica su atención a la publicación de los aspectos fisiológicos y patológicos durante la exposición aguda a las grandes alturas, fruto de la importante experiencia científica vigente de los investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura. Dicha información está matizada por la historia científica e institucional del Instituto de Investigaciones de la Altura desde su fundación ocurrida en 1961 cuando nació la Universidad Peruana Cayetano Heredia con una reseña biográfica del ilustre científico peruano Alberto Hurtado Abadía como la cronología histórica de nuestro instituto. Además se presenta una revisión interesante sobre la contribución peruana al estudio de la reproducción humana en las grandes alturas desde las fuentes históricas de las crónicas españolas hasta la actualidad.

Se inicia este volumen con una revisión amplia y detallada de los orígenes, la estructura y funcionamiento del Instituto de Investigaciones de la Altura desde su fundación en 1961. La importante experiencia, científica multidisciplinaria acumulada en este lapso ha permitido señalar que el hombre andino no ha desarrollado completamente mecanismos pre-adaptativos que le permita vivir en el ambiente propio de las grandes alturas; así, el 20 % de la población adulta mayor de Cerro de Pasco presenta signos y síntomas de mal de montaña crónico.

Se presenta un artículo de revisión sobre los conceptos de aclimatación y adaptación a la altura y se describen los fenómenos de ventilación y saturación arterial de oxígeno ante la exposición aguda a la altura. Se definen también los tipos de ajuste durante la exposición aguda a la altura como son: la acomodación, aclimatación y adaptación.

Hay un artículo de revisión acerca de los cambios hematológicos, cardiovasculares y endocrino-metabólicos y la fisiología del ejercicio muscular y rendimiento físico durante la exposición aguda a la altura.

Se publica además un artículo de revisión sobre la fisiología y fisiopatología cardiovascular durante la exposición aguda a las grandes alturas, complementada con la presentación de aspectos clínicos sobre el edema agudo pulmonar y el edema cerebral agudo de las grandes alturas.

Se incluye adicionalmente un artículo dedicado a las experiencias científicas realizadas en animales de experimentación acerca de la respuesta ventilatoria hipódica y de afinidad de la hemoglobina con una perspectiva de fisiología comparada.

La sección dedicada a la exposición aguda a la altura finaliza con dos artículos de revisión: uno dedicado a los aspectos epidemiológicos y clínicos del mal de montaña agudo (MMA) y su asociación por rendimiento físico y otro, dedicado a los mecanismos fisiopatológicos del mal de montaña agudo.

La presente edición termina con una revisión histórica sobre la contribución peruana al estudio de la fisiología reproductiva humana desde las fuentes históricas de las crónicas españolas hasta la actualidad.

LOS EDITORES

**LA HISTORIA CIENTIFICA DEL
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES DE LA ALTURA DE
LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA A LOS 35 AÑOS
DE SU FUNDACION.**

Gustavo F. Gonzales, Roger Guerra-García y Francisco Sime
Instituto de Investigaciones de la Altura y Departamento de Ciencias Fisiológicas. Uni-
versidad Peruana Cayetano Heredia.

RESUMEN

En esta revisión se presenta los orígenes, la estructura y el funcionamiento del Instituto de Investigaciones de la Altura. El IIA inició sus actividades el 22 de Septiembre de 1961, y fué la primera Unidad de la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas (hoy Cayetano Heredia) que empezó a funcionar. Desde su fundación, el IIA se ha caracterizado por realizar investigación de carácter multidisciplinario. Los programas de investigación se realizan tanto a nivel del mar como a diferentes alturas. Sus investigaciones han permitido conocer mejor la fisiología y patología del hombre andino, y nos llevan a concluir que el hombre que en la actualidad reside en los Andes centrales no se encontraría adecuadamente adaptado a la altura.
Palabras claves: Instituto de Investigaciones de la Altura, Historia, Fundación

SUMMARY

This review presents data about origin, organization and function of the Instituto de Investigaciones de la Altura. The Institute began activities on 22 September, 1961, and it was the first Unit of the Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas (now, Cayetano Heredia) that started functioning that date. Since foundation, IIA has been characterized for multidisciplinary research. Research programmes have been performed at sea level and at different altitudes. Results of research programmes have allowed to know better physiology and pathology of andean human beings concluding that men residing at high altitude seem to be not adequately adapted to high altitude.
Key words: Instituto de Investigaciones de la Altura, History, Foundation.

INTRODUCCION

El Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) fué el primero que se creó de los ahora 7 Institutos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

1. Instituto de Investigaciones de la Altura
2. Instituto de Medicina Tropical
3. Instituto de Estudios de Población
4. Instituto de Genética
5. Instituto de Gerontología
6. Instituto de Estudios Filosóficos
7. Instituto del Hombre e Historia Natural

El IIA depende del Vice-Rectorado Académico, y en su organización y funciones se rige por el Estatuto y el Reglamento General de la Universidad, así como por su Reglamento Interno, mediante los cuales desarrolla su vida académica, de investigación, y de servicio.

Gobierna al IIA el Director y el Comité Directivo. El Director, se encarga entre otros, del desarrollo académico y de investigación del Instituto, y tiene un Director Adjunto que entre otras funciones,

se encarga del manejo administrativo de la Institución.

Actualmente tiene 6 Unidades operativas que son las Unidades de Investigación y los Laboratorios de Investigación, que son la Unidad de Reproducción, la Unidad de Transporte de Oxígeno, la Unidad de Neurociencias, la Unidad de Morfología y Genética, el Laboratorio de Endocrinología, y el Laboratorio de Gastroenterología, en los cuales se desarrollan las investigaciones en las respectivas áreas de su competencia. Cuenta con una biblioteca especializada.

Desde su fundación, el IIA se ha caracterizado por realizar investigación de carácter multidisciplinario. Los programas de investigación se realizan tanto a nivel del mar como a diferentes alturas. A nivel del mar en la ciudad de Lima a 150 msnm, cuenta con un local, y en la altura, en la ciudad de Cerro de Pasco a 4340 msnm cuenta con otro local en los cuales se realizan labores de investigación, de docencia, y de proyección a la comunidad. En otros lugares, en donde la Universidad no cuenta con ambientes, se solicitan facilidades a las entidades locales que tienen hospitales, laboratorios o campamentos, tal como sucede y/o ha sucedido en las localidades de

Puente Piedra e Infantas (nivel del mar), Arequipa (2300 m), Cajamarca (2400 m), Ayacucho (2800 m), Huancayo (3280 m), Cusco (3400 m), La Oroya (3800 m), Puno (3800 m), Milpo (4100 m), Colquijirca (4200 m), Morococha (4540 m), Río Pallanga (4600 m) y Ticlio (4848 m); igualmente se han realizado estudios en las ciudades de Pucallpa (Ucayali), y de Iquitos (Loreto) en la selva del Perú.,

ORIGEN

En 1961 en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos culmina una crisis determinada por el enfrentamiento entre estudiantes y profesores de la Facultad de Medicina de San Fernando, donde los primeros deseaban incorporar el co-gobierno con el tercio estudiantil, en tanto que los segundos apoyaban la participación de los estudiantes en una proporción menor y basados en su excelencia académica. Alberto Hurtado (1956-1960) y Honorio Delgado (1961), los dos últimos decanos de la Facultad de Medicina de San Fernando de entonces, son los líderes del movimiento que deviene en la renuncia masiva de más de cuatrocientos profesores y fundan una nueva escuela médica, inicialmente llamada Universidad de Ciencias Médicas y Biológicas, que posteriormente se transforma en Universidad Peruana Cayetano Heredia, caracterizada desde su inicio por la docencia, la asistencia médica y la investigación de alto nivel.

Junto con la Universidad se forma, como parte de ella, el Instituto de Investigaciones de la Altura. Este Instituto viene a ser el símil del Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, fundada en la década del treinta por el profesor Carlos Monge Medrano y el profesor Alberto Hurtado. En el Instituto de Investigaciones de la Altura el Dr. Alberto Hurtado desarrolla una intensa actividad de investigación con sus más cercanos colaboradores, entre los que destacan Javier Arias-Stella, Dante Peñaloza, Federico Moncloa, Luis Sobrevilla, Julio Cruz, Eduardo Pretell, entre otros. En esa época dirigía el Instituto otra insigne figura, el Dr. Humberto Aste-Salazar.

El IIA fue creado con la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas, hoy UPCH, el 22 de Setiembre de 1961 y fue el primer estamento universitario que entró en funcionamiento, gracias a los recursos obtenidos por el Profesor Hurtado a través de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos de Norte América.

Desde su creación hasta la actualidad ha mantenido su denominación, como parte medular de uno de sus objetivos, que es desarrollar investigación orientada a la vida en la altura.

En sus inicios dirigió el Instituto el profesor Alberto Hurtado, por un período de un año (1961-1962). El primer Director electo fué el Dr. Humberto Aste Salazar.

INVESTIGACION

De acuerdo al Reglamento del IIA, la investigación es el fin primordial del Instituto.

La investigación en el IIA no es de generación espontánea, se nutre de manera sustancial e importante de la labor de investigación científica que se desarrolló en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, principalmente en la década de los años 1950 a 1960.

En este lapso en San Marcos se hace investigación en tres modalidades, una de ellas, investigación clínica en sus diversas cátedras y en los hospitales de Lima. Es una investigación que se realiza en parte por los alumnos que habían terminado sus estudios médicos como obligación para preparar la tesis para graduarse de bachiller en medicina y en parte por los profesores, generalmente a iniciativa personal. Simultáneamente a esta modalidad clásica de investigación en esta década aparecen grupos de médicos que sienten la necesidad de realizar una investigación biomédica ordenada, seria, con protocolos de trabajo previamente elaborados para ser discutidos y realizados en grupo, aprovechando la ayuda que daban los recientes contribuciones de la ciencia y tecnología médica; tiene una visión prospectiva, con un sentido utilitario de aplicación de los resultados para resolver los problemas de salud nacional.

La tercera modalidad de investigación desarrollada en la Universidad de San Marcos data desde los años treinta, cuando se crea el Instituto de Biología Andina (IBA), inicialmente como Instituto Nacional de Biología Andina, y posteriormente de Instituto de Biología Andina, adscrita a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este Instituto fue creado y liderado por Carlos Monge Medrano, quien llegó a tener un seguidor con brillo propio, Alberto Hurtado, quien al retiro de Monge Medrano, dirigió el Instituto. A inicios del año 1950 se había conformado una masa crítica importante constituida por médicos jóvenes, muy bien capacitados que trabajaban en el IBA a tiempo completo y algunos en el régimen a dedicación exclusiva para investigación, lo cual era singular en el Perú.

Caracteriza al IBA su actividad en investigación biomédica de la vida en las grandes alturas comparativamente con la de nivel del mar. Las investigaciones realizadas y las publicaciones emanadas entre 1950-1954 constituyen el cimiento de lo que ha

devenido en llamarse la Escuela Peruana de Medicina de Altura, lo cual permitió obtener importantes donativos de entidades norteamericanas como el de la U.S. Air Force. Por la producción entre los años 1955-1960 de los investigadores del IBA, se consolida a nivel mundial el conocimiento médico de que la vida en las grandes alturas constituye un nuevo campo para la investigación biomédica, lo cual se ve reforzado por otras investigaciones que se realizaban en aquella década motivadas por la conquista del espacio por el hombre, tanto en los Estados Unidos de Norte América, cuanto en la Unión Soviética.

Entre los años de 1955 a 1961, en el IBA el grupo de investigación de la altura continúa creciendo con el regreso de su entrenamiento de post-grado de jóvenes investigadores que recibieron becas de la Fundación Rockefeller y de los Institutos Nacionales de Salud de Norte América (NIH). El tema de investigación de los efectos de la hipoxia crónica sobre los diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano en particular y sobre los mamíferos y otros seres de la escala animal constituyen la principal motivación de investigación. De esta manera a mediados del año 1961 el IBA tiene un excelente grupo de médicos capacitados y entrenados para la investigación biomédica en diferentes áreas, dirigido por el Dr. Alberto Hurtado, líder consagrado a la investigación en las grandes alturas.

Es en esta situación en que se encontraba la investigación en altura, con un líder de talla mundial, una importante masa crítica, y un importante aporte para la investigación por organismos internacionales, que se produce la dramática situación en la Universidad Nacional de San Marcos, que motiva la renuncia masiva de más de cuatrocientos profesores, y la creación de la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas. Al crearse esta nueva universidad, de carácter privado, es la investigación científica su estandarte, y el grupo de investigadores del IBA que está en plena actividad, en su mayoría pasan a formar parte de la naciente universidad y se reúnen en el nuevo Instituto de Investigaciones de la Altura. De esta manera nace con la hoy Universidad Peruana Cayetano Heredia, el actual Instituto de Investigaciones de la Altura.

El IIA no ha sido una institución estática que se ha mantenido en sus moldes iniciales, sino que más bien ha sido un ente dinámico, que ha ido evolucionando y desarrollando sus actividades de acuerdo a las condiciones de su entorno, y del avance de las ciencias que ha ocurrido en el mundo. Ello le ha permitido mantener una importante interrelación con numerosos centros en el mundo. Así, al momento de su creación el Instituto de Investigaciones de la altura estaba conformado por laboratorios en una distribución tipo

parcelar o topográfica, en tanto que en la actualidad está conformado mayormente por Unidades con la finalidad de establecer un carácter integrativo de diversas disciplinas dentro de una área de estudio en común.

Como otras instituciones el IIA no ha estado ajena de haber desarrollado disciplinas donde el o los líderes, a su retiro no dejara herencia discipular, y por ello se han suprimido algunas áreas de trabajo.

Al momento de su creación el Instituto de Investigaciones de la Altura tiene como Director al profesor Alberto Hurtado y cuenta con ocho Laboratorios: Respiración, Cardiología, Patología, Hematología, Bioquímica y Nutrición, Endocrinología, Nefrología y Oncología; de estos laboratorios el de Hematología y el de Bioquímica y Nutrición se fueron desactivando por el retiro y/o viaje al extranjero de sus miembros y por jubilación o fallecimiento del Jefe, quedando así seis Laboratorios en el IIA. En los años setenta, el Comité Directivo del IIA aprobó la creación de los Laboratorios de Inmunología, Gastroenterología y de Esfuerzo Físico. En la actualidad de los tres, continúa activo el de gastroenterología.

En la década de los noventa se conforman Unidades de Investigación, y se crean las Unidades de Reproducción, la de Neurociencias, y en base al Laboratorio de Patología, se conforma el de Morfología y Genética. Los laboratorios de Respiración, Cardiología y transporte de oxígeno se consolidan en la Unidad de Transporte de Oxígeno. El Laboratorio de Endocrinología mantiene su denominación. Todas estas unidades y Laboratorios continúan activos.

INFRAESTRUCTURA FISICA

LOCAL EN LIMA

El inicio de las actividades médicas y de investigación en el IIA fueron difíciles por la falta de infraestructura, facilidades y apoyo financiero, pero los grupos de investigación aprovecharon el tiempo para dar forma final a una serie de publicaciones las cuales se publicaron a partir del año 1962. Por esta misma época por existir dos Institutos de investigación sobre la misma temática, el IIA y el IBA, las actividades son competitivas, y con alguna duplicación de esfuerzo. Esta situación ulteriormente desaparece al establecer los dos Institutos sus áreas prioritarias de investigación en tal forma que no se interfieran entre ellos; así, en el IIA se desarrolló la cardiología, la endocrinología, la nefrología y la patología, en tanto que en el IBA fueron activas las áreas de hematología, nutrición y respiración.

Al crearse el IIA, su primer local estuvo en el Hospital Arzobispo Loayza en el lugar donde funcionaba el antiguo auditorio. Al inicio de las actividades del IIA en este local, por estar casi vacío, se le llamó familiarmente "La Pampa". En este ambiente se trabajó hasta 1969, cuando al inaugurarse el Hospital del Rimac (hoy, Hospital Nacional Cayetano Heredia), el IIA traslada la mayoría de sus laboratorios al actual edificio construido especialmente para investigación. En el Hospital Loayza se quedan los Laboratorios de Cardiología y Patología.

Esta etapa es considerada por sus protagonistas como de "renovación universitaria" según expresa Homero Silva en su Memoria de Rector (1977-1982), y en ella la Universidad inicia la construcción de la infraestructura física, lo que hace posible que en 1968 la Universidad se traslade del viejo local de Belén, en el que funcionó desde su fundación, al edificio que actualmente ocupa. Además, a través de un convenio con el Ministerio de Salud y Asistencia Social, se logra la asignación del Hospital del Rimac como centro docente de la Universidad. Todo ello permite un funcionamiento coherente en concordancia con los objetivos de la Universidad.

Es así, que la UPCH desarrolla sus actividades en una zona de bajos recursos económicos lo que permite tener influencia en este importante segmento de la población. La cohesión de un Edificio Central para la docencia, un Hospital Docente para docencia y asistencia y un Instituto de Investigaciones en el área hospitalaria son propicios para la expansión académica de la Universidad.

La investigación sin embargo no es exclusiva a los Laboratorios del IIA. También se desarrolla investigación en los diferentes departamentos académicos de la UPCH.

Al crearse la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas y el IIA en 1961, se había solicitado y logrado que la Sociedad de Beneficencia Pública de Lima (SBPL) recibiera y administrara los donativos que en aquella época se habían conseguido. Esta decisión permitió la administración de los donativos iniciales al IIA, en particular de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norte América, necesarios para realizar las investigaciones planeadas. La SBPL continuó por 3 años más administrando los fondos de los donativos, lo cual cesó cuando la Universidad adquirió la organización administrativa necesaria para manejar los fondos.

Posteriormente, la Universidad de manera lenta pero segura ha ido perfeccionando su sistema de administración de los fondos particularmente provenientes de organismos internacionales. La administra-

ción de estos recursos han sido convenientemente auditados por los organismos donantes, como es el caso de la Organización Mundial de la Salud, quien en 1995 envió a su auditor para verificar el manejo de los fondos, generando un informe satisfactorio.

LOCAL EN CERRO DE PASCO

El fin del IIA es el de realizar investigación en la altura en sus diversas modalidades, aquellas referidas a la exposición aguda, a la exposición crónica y a la exposición intermitente a la altura, y la que acontece en los nativos de la altura.

Ello ha determinado la necesidad de mantener un centro de operaciones en zonas de altura. Así como el Instituto de Biología Andina determinó centro de sus actividades de investigación en la altura a Morococha ubicado a 4500 metros de altura, donde se construyó un local donde se instalaban los laboratorios, y los dormitorios para los investigadores, el IIA determinó como su centro de operaciones a la ciudad minera de Cerro de Pasco ubicada a 4340 metros de altura.

Este Laboratorio se ubica en la sierra central a 300 kilómetros de Lima, cuyo acceso es posible tanto por la carretera central como por vía ferroviaria, donde se llega después de un viaje que dura de cinco a siete horas. La ciudad de Cerro de Pasco, es una ciudad minera enclavada en la zona más alta de la meseta de Bombón y cuyos pobladores se mantienen y superviven desde el descubrimiento de sus yacimientos por el año de 1630, por un nativo llamado Huari-Capcha, pastor de ovejas que de casualidad una noche formó una hoguera para calentarse y observó como las piedras se fundían en brillantes hilos de plata. Años después la ciudad de Cerro de Pasco, fue famosa en el mundo entero y desde entonces se puede entender que solamente una causa poderosa ha podido reunir a los antepasados de los nativos actuales para habitar esas zonas tan inhóspitas donde la vida se permite gracias a la cercanía que tiene el país a la zona ecuatorial, y no es otra que la presencia de ricas vetas de mineral a despecho de que sus tierras prácticamente no producen nada en su superficie.

Desde 1630, habitantes de las zonas bajas emigran en busca del preciado mineral. Según el censo de 1850 la población que allí habitaba era de 5 a 6 mil habitantes. En 1981 el censo arroja una cifra de 155,000 habitantes para la ciudad de Cerro de Pasco entre nativos y foráneos nacionales.

Esta característica minera de la zona de Cerro de Pasco ha permitido a la UPCH lograr un local propio. Inicialmente las investigaciones se desarrollaban en un ambiente cedido por el Hospital Daniel

Alcides Carrión en la zona central de la ciudad de Cerro de Pasco. Es en estas circunstancias que la Cerro de Pasco Corporation (hoy Centromin Perú) decide realizar trabajos de excavación para extracción de minerales en la zona donde se ubica el Hospital y ofrece construir un nuevo local para el Hospital y para el Instituto de Investigaciones de la Altura en la ciudad nueva de San Juan Pampa.

Por ironías del destino, es el local del IIA el que se construye antes que el del Hospital y es cedido por los directivos de la Cerro de Pasco corporation a las autoridades de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en ceremonia pública; sin embargo la tramitación de la documentación que respaldara la propiedad de la Universidad en los Registros Públicos no se realizó, por lo que durante muchos años hubo incertidumbre sobre la propiedad, y ante las intenciones de algunas autoridades del Hospital Daniel Alcides Carrión ubicado colindante al local del IIA, de tomar posesión del mismo, las autoridades del IIA y de la UPCH realizan las gestiones necesarias para conseguir la propiedad definitiva de dicho local, que ocurre recién en 1998 con una resolución emanada por el Alcalde de Cerro de Pasco, quien hizo entrega de la misma al Dr. Gustavo Gonzales, Director del IIA, el 2 de Julio de 1998.

En este laboratorio se han desarrollado innumerables investigaciones tanto por investigadores de la UPCH como por investigadores de otras instituciones nacionales e internacionales. Su vecindad con el Hospital Daniel Alcides Carrión ha permitido desarrollar una serie de estudios con médicos de dicho hospital y tener un mejor conocimiento de la problemática de salud del habitante de Cerro de Pasco.

CONTRIBUCION A LA INVESTIGACION EN ALTURA

En cada uno de los Laboratorios del IIA se han realizado investigaciones en el campo de su especialidad. En general, se han estudiado los múltiples mecanismos adaptativos que tiene el hombre andino para poder vivir en condiciones fisiológicas; de la misma manera se están estudiando los mecanismos que condicionan que los residentes de la altura pierdan su adaptación a la hipoxia crónica.

A continuación se presenta un resumen descriptivo de los aportes más importantes realizados por la Unidades y Laboratorios del Instituto.

UNIDAD DE TRANSPORTE DE OXIGENO

Esta Unidad está conformada por los

Laboratorios de Respiración, de Cardiovascular, y de Transporte de Oxígeno.

En el Laboratorio de Respiración el Prof. Alberto Hurtado desarrolla su teoría que la desadaptación crónica a la altura se debía a la pérdida de la sensibilidad del centro respiratorio al estímulo con CO₂. Aste Salazar y Hurtado confirman la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina en los habitantes de las grandes alturas. En este mismo laboratorio, discípulos del Prof. Hurtado, trabajando con profesores norteamericanos demostraron que los nativos y residentes de las grandes alturas tienen el centro respiratorio con función normal y más bien presentan insensibilidad de los quimiorreceptores periféricos al estímulo hipóxico.

En el Laboratorio de Cardiovascular, el Prof. Dante Peñaloza, Francisco Sime, Luis Ruiz, y col. han realizado importantes contribuciones. Los estudios hemodinámicos, tanto en reposo como durante el ejercicio, para investigar la circulación pulmonar han demostrado que en reposo en las grandes alturas hay hipertensión pulmonar la cual es ocasionada por el incremento de las resistencias pulmonares, sin que haya anormalidad en el débito cardíaco. Las cifras de la presión pulmonar son más elevadas cuanto menor es la edad y cuanto mayor es la altura; hay mayor trabajo ventricular derecho. Todos estos hallazgos son debidos a un incremento en la musculatura de la arteria pulmonar.

Durante el ejercicio en la altura se observa insaturación arterial la cual es función directa de la altitud y de la magnitud del ejercicio, y ocasiona hipoxia aguda la que sumada al efecto de la hipoxia crónica y a la estructura arteriolar pulmonar, produce vasoconstricción arteriolar pulmonar y un mayor grado de hipertensión pulmonar que el observado a nivel del mar.

En la altura, se ha comprobado una mayor incidencia de persistencia del conducto arterioso, la cual es función directa de la altitud en que ocurre el nacimiento. Sime y col. han observado además que el ductus arterioso en la altura tiene mayor diámetro y que éste también es función directa de la altura.

Peñaloza demostró que los casos de desadaptación crónica a la altura son casos de cor pulmonar crónico de tipo hipóxico. Este trabajo que fué su tesis doctoral, por su trascendencia se hizo merecedor del Premio Especial Hipólito Unanue, 1969.

Se ha demostrado que el edema agudo de pulmón por exposición aguda a la altura, no es de etiología cardiogénica.

Los estudios epidemiológicos de este grupo han permitido demostrar una menor prevalencia de hipertensión arterial, menor prevalencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria, menor incidencia de diabetes mellitus, de hiperlipidemia y dislipidemia, de sobrepeso corporal, de tabaquismo; todos estos factores contribuyen también para que en la altura haya una menor incidencia de infarto miocárdico.

En el campo de la desadaptación crónica a la altura se ha encontrado una disminución con el envejecimiento de la ventilación pulmonar en la altura, y que durante el sueño en la altura se produce insaturación arterial e hipovenilación pulmonar significativas que colocan al nativo normal de la altura en riesgo de mal de montaña crónico.

Se han realizado estudios en andinos nativos de las grandes alturas de Cerro de Pasco, 4330 m, traídos a nivel del mar y re-estudiados dos años después de permanencia a nivel del mar; en este grupo estudiado se observó que en reposo los valores hemodinámicos eran similares a los residentes del nivel del mar, pero durante el ejercicio hay hipertensión pulmonar lo cual indica que todavía las arterias pulmonares conservan parte de su estructura anatómica de la altura, lo cual se comprueba porque un año después de regresar a la altura su hemodinámica es idéntica a la que tuvieron antes de ser traídos a nivel del mar.

El laboratorio de Transporte de Oxígeno bajo el liderazgo de Carlos Monge Cassinelli ha realizado importantes contribuciones en el campo de la biología adaptativa a la altura. Como miembro de más de 20 expediciones internacionales a regiones como los Andes peruanos y los Andes chilenos, en numerosas oportunidades, y a los Himalayas en Nepal en 1985, Monge ha estudiado tópicos tan diversos como fisiología del embarazo, afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, respuesta a la sangría, entre otros. Sus conclusiones han sido siempre que la eritremia de altura no es una adaptación adecuada y que el diseño fisiológico del hombre andino corresponde al diseño de nivel del mar. Su clásica gráfica log-log relacionando el P50 al peso animal permite diferenciar estos dos grupos de animales, y muestra que el humano de altura pertenece al grupo de animales de nivel del mar que solo tienen adaptación fenotípica. Estos resultados son extensibles a los animales domésticos que los españoles trajeron a Sudamérica e introdujeron en los Andes.

Carlos Monge Cassinelli estableció una clara diferencia entre animales con adaptación fenotípica y animales con adaptación genotípica, en quienes la selección opera simultáneamente sobre genes que controlan independientemente los complejos procesos fisiológicos de: la ventilación pulmonar, la afinidad de

la hemoglobina por el oxígeno, y la eritremia de altura.

Otro insigne investigador de este grupo, la Dra Fabiola León-Velarde ha realizado trabajos sobre fisiología humana y salud pública en la altura; y en fisiología comparada.

Fisiología Humana y Salud Pública en la altura:

León-Velarde, conjuntamente con su grupo de trabajo, han demostrado, por medio de estudios epidemiológicos, que el mal de montaña crónico es un problema de salud pública en los Andes del Perú. Adicionalmente, ha corroborado que la edad influye en la aparición del mal de montaña crónico, determinando la prevalencia de este mal en la población y descrito la presencia de patología de las vías respiratorias bajas en la etiología del mal de montaña crónico. Ha mostrado también que con la aparición de la menopausia, la mujer, quien se consideraba muy poco propensa a desarrollar el mal de montaña crónico, se vuelve mucho más susceptible a desarrollar esta enfermedad. Este trabajo es pionero en el estudio de la influencia de la altura en la población femenina con una interpretación fisiopatológica de la Enfermedad de Monge en mujeres.

El humano nacido y residente en la altura presenta sensibilidad ventilatoria pulmonar disminuida. Los trabajos, en colaboración con la Universidad de Oxford, han demostrado que el nativo que desciende a vivir a nivel del mar, presenta sensibilidad ventilatoria pulmonar normal. Esta reversibilidad contradice hallazgos anteriores de otros autores y abren la puerta al estudio de las causas.

Se ha desarrollado, por primera vez en el Perú, la aplicación de una prueba para medir la tolerancia de las personas a la exposición a la hipoxia. Se ha puesto en funcionamiento un laboratorio: «Laboratorio de Diagnóstico de Tolerancia a la Altura» que brinda información, servicio y realiza investigación sobre los problemas relacionados a la adaptación aguda y crónica a la altura.

Fisiología comparada:

En este campo, se ha descubierto en el pueblo de Taraco, departamento de Puno (4,000 m) una colonia de gallinas que presentan algunas características de las aves propias de la altura: adecuada incubabilidad y alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La alta afinidad de la hemoglobina ha sido transmitida a los descendientes incubados a nivel del mar (Lima) lo que asegura el carácter genotípico de este hallazgo. En base a estos resultados se propuso la

hipótesis de adquisición rápida de esta característica genética debida a la intensa selección natural en el ambiente hipódico de altura. La alta mortalidad de gallinas con hemoglobina de baja afinidad y elevada concentración, contribuiría a la selección del genotipo de alta afinidad.

Es conocido que la industria avícola en la región Andina sufre grandes perjuicios por la incapacidad de las aves domésticas de aclimatarse a la altura. Estas tienen no solo una limitada capacidad para reproducirse en la altura como resultado de su baja incubabilidad, sino que además son susceptibles de adquirir el Mal de Altura en la etapa adulta (enfermedad que merma la producción avícola en la altura). En contraste, las aves nativas de la altura (gallaretas y gaviotas andinas, yanavicos (ibis), huallatas (Ganzo Andino), etc.) son capaces de anidar y reproducirse con gran eficiencia en la altura. Estas, entre otras características, presentan una alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y no presentan Mal de Altura.

Al respecto conviene señalar que la gallina doméstica oriunda del Viejo Mundo fué introducida en América con la conquista española. Este dato permite afirmar que la adquisición de hemoglobina de alta afinidad (característica ideal para la vida en la altura) se ha llevado a cabo en el corto período evolutivo que corresponde aproximadamente a los 500 años del descubrimiento de América.

Con este descubrimiento, en el futuro, se podría generar, a partir de esta pequeña colonia de gallinas adaptadas genéticamente a la altura, y con alta afinidad de su hemoglobina por el O₂, una línea de gallinas con capacidad de reproducirse exitosamente en las grandes alturas. Esto podría significar una fuente importante proteica para el habitante de los Andes, quien tiene que recurrir al comercio para poder contar con alimento de este tipo.

Un trabajo sobre la afinidad de la hemoglobina en mamíferos que ocupan el gradiente andino desde nivel del mar hasta la altura, ha mostrado que la afinidad de la hemoglobina varía entre los grupos de nivel del mar de los de altura aún en las mismas especies. Este hallazgo, conjuntamente con el de la gallina Andina, es una demostración que la característica fisiológica de alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es un parámetro adaptativo más flexible, en su desarrollo en el tiempo, de lo que comúnmente se pensaba.

Miembros del laboratorio de Transporte de Oxígeno han demostrado que el embrión del ave de altura tiene niveles adaptativos en la cáscara y en la membrana corioalantoidea. Los estudios en la cáscara de aves Andinas mostraron como la selección natural

escoge la reducción de la porosidad hasta una altura cercana a 3,000 m para aumentarla luego, regresando a cifras cercanas a nivel del mar. Estos trabajos pusieron en evidencia la competencia biológica entre agua y oxígeno, en donde la primera es favorecida hasta los 3,000 m de altura, y el segundo a partir de esta altura. Los estudios en la membrana corioalantoidea de huevos de gallareta Andina y de nivel del mar, mostraron 2 niveles adaptativos; el primero consiste en una reducción del consumo de oxígeno sin sacrificio del crecimiento embrionario, y el segundo un aumento de la conductancia de la membrana corioalantoidea. Mostraron además, que la cámara de aire del huevo de gaviota andina tiene cifras de presión de CO₂ y O₂ semejantes a la de los alveolos pulmonares de humanos residentes de alturas equivalentes. Estos hallazgos los llevaron a concluir que el fenómeno difusivo que se da a través de la cáscara del huevo es suficiente para establecer los valores que aparecen en mamíferos y aves adultos utilizando la respiración pulmonar. Señalan que el proceso convectivo pulmonar más bien se ajusta, y no origina, las cifras basales de presiones parciales de los gases alveolares, es el proceso difusivo el que las establece.

Sus estudios del sistema neurovegetativo de altura han mostrado disminución de la sensibilización adrenérgica y aumento de la colinérgica, pero con complejas relaciones entre ellas. El resultado indica disminución del costo metabólico del corazón de altura, que posiblemente explique la baja prevalencia de enfermedades isquémicas agudas en la altura. Estos hallazgos obligan a repensar los conceptos ligados a la farmaco-cinética y a la farmacodinamia en el habitante de altura, pues en presencia de un corazón deprimido, la terapéutica farmacológica debería ser diferente.

Para probar si la alta afinidad de la hemoglobina de mamíferos y aves genéticamente adaptados a la altura se encuentra también en ectotermos, en quienes el frío favorece la adaptación, con Hrvoj Ostojic (biólogo chileno) estudiaron 3 subespecies de bufo de nivel del mar, de 3100 m y de 4540 m de altura. Encotraron que la afinidad es mayor en los bufos de altura, aún a temperaturas de nivel del mar. A temperatura ecológica, la afinidad de los bufos de altura aumenta grandemente. Estos trabajos muestran la sensibilidad de la hemoglobina de experimentar cambios genéticos en relación al ambiente hipódico aún moderado.

UNIDAD DE MORFOLOGIA Y GENETICA

La Unidad de Morfología y Genética incluyen al Laboratorio de Patología, al de Cuidados de Animales, y al de Genética.

En el Laboratorio de Patología, el Prof. J. Arias-Stella y sus colaboradores M. Saldaña, S. Recavarren, H. Kruger y Y. Castillo han hecho clásico el conocimiento de que la hipoxia crónica en las grandes alturas contribuye a mantener en las arterias pulmonares la hipertrofia de la capa media muscular asociada a la existencia de una potente capa elástica interna y externa. Esta estructura es la que contribuye para que en la altura exista resistencias pulmonares incrementadas e hipertensión pulmonar con la consiguiente hipertrofia ventricular derecha por el mayor trabajo de este ventrículo.

También han contribuido con el estudio del corpúsculo carotídeo al cual lo han encontrado con hiperplasia celular y mayor peso en diversas especies de la altura, siendo la hiperplasia celular y el mayor peso una función directa de la altura; asimismo, han observado que en la altura hay mayor incidencia de tumores del corpúsculo carotídeo (quemodectomas), lo cual ha sido confirmado por otros investigadores, en nuestro país y en el extranjero.

Se han realizado estudios anatómicos del árbol vascular coronario y los resultados de este estudio revelan que en las grandes alturas el árbol arterial coronario tiene mayor número de vasos arteriales y éstos tienen un mayor diámetro interno; éste hallazgo es una contribución muy importante y concuerda con la evaluación epidemiológica de Luis Ruiz y col. que en las grandes alturas, la incidencia del infarto miocárdico es muy baja.

El estudio de placenta en la altura ha permitido demostrar que el peso de la placenta y el cociente placentarios son mayores en la altura; el número de cotiledones es menor; la determinación morfométrica de las vellosidades coriales y de los capilares es mayor en la altura; todos estos hallazgos conducen a que la placenta humana en la altura posea una mayor área para el intercambio gaseoso el cual compensa el estado hipóxico de la madre.

Al realizar estudios en Cerro de Pasco se ha demostrado que el carcinoma epidermoide del cuello uterino tiene una alta incidencia; también parece haber una mayor incidencia de carcinoma de piel y melanoma; en cambio el carcinoma de estómago tiene igual incidencia que a nivel del mar.

El Laboratorio de Cuidado de Animales fue anteriormente el de Oncología, y estuvo dirigido hasta su fallecimiento en 1980 por Pablo Mori Chávez, y actualmente está bajo la jefatura de Máximo Salazar. Los trabajos realizados en este laboratorio han sido proyectados para conocer mejor el desarrollo espontáneo y experimental de las diferentes neoplasias en un ambiente hipóxico natural de las grandes alturas y

la probable relación que pueda existir con el desarrollo de las neoplasias en el hombre andino. Se ha observado que en la altura hay mayor frecuencia de metástasis, de los tumores pulmonares acortándose el periodo de vida.

También se han realizado observaciones de morfometría en particular de algunas glándulas de secreción interna.

UNIDAD DE REPRODUCCIÓN

Esta Unidad se forma de la base del Laboratorio de Endocrinología, permitiendo la incorporación de biólogos, médicos, psicólogos, obstetras, enfermeras, bioestadísticos y científicos sociales. Se crea en 1989 como Centro Colaborador del Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud. Inicialmente es liderado por el Dr. Roger Guerra-García hasta 1995, donde al asumir el cargo de congresista de la República del Perú, asume la batuta el Dr. Gustavo F. Gonzales también Director del IIA desde 1989.

En la Unidad de Reproducción se demuestra que la mujer de la altura tiene una mayor eficiencia reproductiva apesar de que su organismo está diseñado para tener una menor paridad; ésto es, edad de menarquia más tardía, edad de menopausia más temprana, y más prolongada duración de la lactancia materna exclusiva. Gonzales y col. demuestran en base a datos demográficos que la mortalidad neonatal es más alta en la altura que a nivel del mar. El hallazgo de que la lactancia materna no protege tan efectivamente como a nivel del mar contra un embarazo, permitió a este grupo de investigadores obtener el premio Roussel en 1994.

La adrenarquia, fenómeno que parece marcar el inicio de la pubertad, se presenta a una edad más tardía en la altura. Este descubrimiento fue galardonado con el Premio Hipólito Unanue en 1994.

En el recién nacido se ha demostrado que la edad gestacional es menor en la altura y que ésto condiciona una menor saturación arterial de oxígeno durante los primeros minutos de vida con el consecuente menor valor en la evaluación neurológica a las 24 horas de nacido. Ello estaría en directa asociación con el menor puntaje de Apgar en el recién nacido en la altura. Igualmente se ha encontrado que el niño escolar nativo de altura tiene un retardo en la maduración visomotora, y que ello puede tener asociación a un menor rendimiento escolar. Esto mismo se ha observado en hijos de madres adolescentes, trabajo que recibió el Premio del Instituto Nacional del Niño, en 1997.

Recientemente se ha demostrado que la relación testosterona/estradiol estaría implicada en los mecanismos de aclimatación y adaptación a la altura. La caída de la saturación arterial de oxígeno que precede al mal de montaña crónico se debería en parte a un incremento de la relación testosterona/estradiol. Esta relación es cercana a 1 a nivel del mar y de 1.60 en el adulto de la altura y mayor de 2 en el anciano de la altura. Esto implicaría que el nativo de zonas por encima de 4000 m no se encontrarían adecuadamente adaptados para vivir a esas altitudes.

LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA

En sus primeros veinte años, con la sucesiva dirección de Federico Moncloa y Roger Guerra-García ha realizado numerosas e importantes investigaciones en los nativos de Cerro de Pasco (4300 msnm.) y en la exposición aguda a las grandes alturas. Particular interés ha tenido el estudio de la reproducción humana y de algunas endocrinopatías: acromegalia, diabetes mellitus y bocio endémico. También se ha estudiado la función endocrina de especies nativas de la altura como son, los camélidos sudamericanos e histricomorfos (cobayos y vizcachas).

El estudio de la función endocrina del nativo de la altura se ha realizado en recién nacidos (RN), niñez, pubertad y en el adulto de ambos sexos. El RN de altura tiene normales las funciones hipofisiarias, adrenal y tiroidea; su glicemia es similar a la del RN del nivel del mar pero tienen elevados niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE); en la sierra central el RN tiene menor peso y talla, pero en Puno sus valores son similares a los de Lima.

Durante la niñez, los estudios de L.A. Llerena y J. Coyotupa han demostrado que la función hipófiso-testicular es normal, pero el crecimiento es de menor magnitud que a nivel del mar; la función hipófiso-tiroidea es similar.

En la pubertad se observa un retraso en la menarquía en la altura, pero el ciclo menstrual tiene similar duración que en la costa; la glicemia en el púber de la altura es menor que en el costeño y los niveles de adultos de las hormonas LH, FSH y Testosterona se observan más tarde en la altura.

Los endocrinólogos del IIA han demostrado que en el adulto en la altura hay mayores concentraciones sanguíneas de serotonina, hormona de crecimiento y FSH mientras que la LH, Testosterona, y hormonas tiroideas son similares a las del costeño. Sin embargo, el nativo de la altura responde menos a estímulos hormonales como ACTH (Subauste), y glucagón (Calderón y Picón); sin embargo la respuesta a la GnRH,

clomifeno y HCG son normales o de mayor magnitud en la altura; igualmente la sensibilidad a la insulina parece estar incrementada en la altura.

La exposición aguda a las grandes alturas fué tema extensamente estudiado en la década del 60, aunque sólo en varones, en esta situación hay incrementos transitorios de las funciones tiroidea y adrenal. A los diez días de permanencia en la altura hay normalización de la función endocrina.

Queda aún por estudiar en esta situación el rol de la aldosterona y la vasopresina, que otros autores encuentran relacionadas con los síntomas del «sorocche».

Las características de la reproducción humana en las grandes alturas han sido estudiadas desde fines de los 60 por los endocrinólogos del Instituto; José Donayre y Marco García han demostrado que el espermatograma y bioquímica seminal son normales en el nativo de la altura. La FSH tiene mayor concentración que a nivel del mar, y se incrementa más cuando el nativo de la altura ingiere clomifeno o se le inyecta con la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

La fisiología y bioquímica de la gestación y el recién nacido fueron estudiados a inicios del 70, y los resultados han sido publicados en un volumen editado por Guerra-García. Se debe destacar de ellos, la demostración por Luis Sobrevilla y colaboradores, de que el feto humano en las alturas de Cerro de Pasco tiene una adecuada oxigenación «in utero»; ello es posible, gracias a los mecanismos de adaptación placentaria estudiados y descritos por los patólogos del IIA; en cambio, hay una considerable hipocapnia que puede influir negativamente como lo señalan estudios posteriores de otros investigadores.

La fecundidad de la población de Cerro de Pasco es normal, así lo demuestran dos encuestas realizadas en un grupo representativo de esa población, que fueron publicadas por el IIA a inicios de los 70.

El laboratorio de Endocrinología estudió en los años 70 algunos aspectos de la patología endocrina; así, Guerra-García y col. han demostrado que la acromegalia es más frecuente en pacientes que provienen o nacieron en lugares elevados y como explicación señala la mayor secreción de hormona del crecimiento que tienen los nativos de la altura, y la posibilidad de que ello lleve en algunos casos a la secuencia de hiperfunción-hiperplasia-tumor, como parece ocurrir con el corpúsculo carotídeo en los nativos de altura. El mismo investigador, con José Solís han demostrado una menor prevalencia de diabetes mellitus en cien mil hospitalizados de Cerro de Pasco, Huancayo y Puno, comparados con los de Lima.

El bocio endémico ocurre en algunas poblaciones de altura y es determinado por la carencia de yodo; desde 1966 Eduardo Pretell viene estudiando sus características y ha desarrollado estrategias para su prevención. Pretell ha estudiado sus efectos sobre el recién nacido, y la profilaxis y tratamiento mediante la inyección de aceite yodado. Estos trabajos han sido reconocidos a nivel nacional e internacional, y recientemente en 1997, El Dr. Pretell ha sido galardonado con el Premio Reyna Sofía de España, para las investigaciones en las carencias nutricionales.

Algunos mamíferos oriundos de la altura también han sido estudiados en su función endocrina; así, Walter Losno, con la dirección de Roger Guerra-García y participación de varios, ha estudiado extensamente a la alpaca, especie de importancia económica para el país; se ha demostrado que presenta elevadas concentraciones de hormonas tiroideas y función testicular similar a otros mamíferos, pero en cambio no tiene ritmo circadiano de su función adrenal, probablemente debido a la rumiación que le impide llegar a los estados de sueño profundo necesarios para que se secrete la hormona liberadora y la ACTH. El cobayo y la vizcacha (histricomorfos) han sido igualmente estudiados desde el punto de vista endocrino.

Gustavo Gonzales ha estudiado la influencia de la altura sobre el crecimiento humano demostrando que la altura no afecta la talla final de los humanos de ambos sexos; sin embargo, durante la niñez hay un retardo en el crecimiento en las zonas de altura, que se recupera durante la pubertad, y que estaría asociada a una mayor secreción de hormona del crecimiento en la pubertad. Gonzales postula que las mayores necesidades energéticas en la infancia llevan a que el organismo decida a disminuir la tasa de crecimiento, para atender las mayores demandas energéticas producidas por la vida en la altura.

LABORATORIO DE GASTROENTEROLOGIA

En este laboratorio se ha estudiado la acidez gástrica teniendo como base que en la altura hay mayor producción de jugo gástrico en condiciones basales y menor respuesta de esta secreción a los estímulos, occasionando la existencia de niveles más altos de gastrina en la sangre. El Dr. Jorge Berrios, Jefe de este laboratorio, y sus colaboradores han elaborado un trabajo sobre este tópico que mereció el Primer Premio Hipólito Unanue 1984. En la actualidad se están desarrollando estudios colaborativos con el Dr. Arias-Stella tratando de demostrar diferencias histológicas en el tejido gástrico del nativo de altura con respecto al del nativo de nivel del mar.

LABORATORIO DE INMUNOLOGIA

Este Laboratorio estuvo dirigido por el Dr.Raúl Patrucco, fallecido en 1987 cuando mucho se esperaba de él, trabajando principalmente en el campo clínico.

Entre las enfermedades propias de las regiones andinas se han realizado trabajos en bartonelosis humana (Enfermedad de Carrión) en sus dos formas aguda y crónica provenientes de Ancash: Callejón de Huaylas y Callejón de Conchucos y valles de los ríos Chillón y Rimac; leishmaniasis cutánea andina (uta) y leishmaniasis mucocutánea (espundia) en la vertiente oriental de los andes; hanseniasis o lepra en regiones de Abancay. En estos casos se ha tratado de determinar el grado de reactividad de la inmunidad humorar (electroforesis del suero, cuantificación de las inmunoglobulinas y de los complementos de las inmunoglobulinas y de los componentes del complemento, etc.), inmunidad celular (determinación de los niveles de linfocitos totales, linfocitos T y linfocitos B, cultivos de linfocitos) y de otros sistemas defensivos accesorios (sistema monocito macrófago, granulocitos, etc.) tanto en niveles basales cuando el paciente ha sido recién diagnosticado como en diferentes etapas del tratamiento, para conocer las variaciones que ocurren a medida que la enfermedad evoluciona.

APOYO DE INVESTIGACION

El apoyo financiero a la investigación en altura ha dependido en mucho de la coyuntura internacional del momento en que ocurre. En el segundo lustro de la década del cincuenta hay apoyo a la investigación en la altura por el interés que tenían en los Estados Unidos por el efecto de la altura sobre los pilotos que volaban en cabinas no presurizadas, muchos de los cuales tuvieron problemas de salud. Es así, que en dicho período la U.S Air Force otorga importantes donativos para la investigación en la altura. El impulso de la aviación comercial y la conquista del espacio, fueron importantes sucesos que permitieron conseguir apoyo financiero de la comunidad internacional entre 1960 y 1965.

Posteriormente entre 1970 y 1980 disminuye el apoyo internacional en investigación en medicina de altura: en esa etapa muchas investigaciones fueron autofinanciadas a través del presupuesto de la Universidad y en base a proyectos pequeños.

De 1986 y hasta la actualidad, el Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud otorga dos grants de Desarrollo Institucional y un Grant de Mantenimiento al IIA, lo que permite re-equipar los laboratorios así, como

favorecer a jóvenes científicos para ser entrenados en diferentes laboratorios del mundo. Esto genera una importante masa crítica. El grupo de transporte de oxígeno genera un importante convenio de investigación con investigadores de la Universidad de París Norte que permite el apoyo en entrenamiento en investigación en Francia, y el desarrollo de investigaciones conjuntas.

RESEÑA BIOGRAFICA DEL PROFESOR ALBERTO HURTADO (1901-1983)

Nace el 29 de Agosto de 1901. Inicia sus estudios de pre-médicas en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. El cierre de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos lo obliga a viajar a los Estados Unidos de Norte América en 1920; graduado como médico en la Universidad de Harvard, su práctica la inició en Boston en el prestigiado Hospital de la ciudad de Boston. Concluído su adiestramiento, declinó una proposición para continuar trabajando en tan prestigiado hospital, y regresó al Perú.

En el Perú inicia su carrera en la práctica médica, donde administra por primera vez en el Perú, la insulina, a una joven paciente en coma diabético. Fue el triunfal inicio de una carrera médica que pudo depararle fortuna y que deliberadamente dejó años después para dedicarse lleno a la investigación (Guerra-García, 1991).

Incorporado a la Facultad de Medicina en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en 1928, Hurtado organiza la primera expedición médica a la altura, la cual fuera idea del profesor Monge Medrano. Los resultados de esta expedición le marca su carrera de investigador del hombre andino. Sus trabajos iniciales se orientan al estudio de la antropometría y hematología del nativo de las grandes alturas. En la década del treinta, en el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Dr. Hurtado es nombrado Director de investigaciones, y realiza una serie de investigaciones de los problemas de la hipoxia y la neumoniosis, así como de otros procesos nosológicos como la verruga peruana. Son sus primeros colaboradores César Merino, Julio Preto y Julio Pons. En esta época describe el edema agudo pulmonar por la exposición a la altura, entidad publicada posteriormente por autores norteamericanos e hindúes.

Hurtado tuvo la virtud de aceptar en sus laboratorios a jóvenes atraídos por la investigación, los cuales suman decenas, y que en la actualidad ocupan posiciones directivas en la docencia e investigación del país. Así, en la década del cuarenta desarrolla actividad científica con Humberto Aste Salazar,

Andrés Rotta, y Enrique Encinas. En los cincuenta se unen a él, César y Baltazar Reynafarje, Tulio Velásquez, Emilio Picón, Rodolfo Lozano y Carlos Monge Casinelli.

En la nueva Universidad, desde 1961, la actividad principal de investigación es la de altura; así lo demuestra el análisis de las actividades de investigación de los diferentes Departamentos Académicos de la Universidad, y la mayoría de los temas de Tesis.

De 1961 a 1967 es Decano de la Facultad de Medicina, que ahora lleva su nombre, y de 1967 a 1970 es el Rector de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. En 1971, a los 70 años de edad, es nombrado Profesor Emérito de la UPCH, y en 1972 recibe el Premio BERNARDO HOUSSAY, conferido por la Organización de Estados Americanos. Bernardo Houssay, premio Nobel de Medicina, dice en la presentación del profesor Hurtado en Buenos Aires: "Escucharemos a uno de los principales investigadores originales de la América Latina, una autoridad mundial en los problemas de la biología de la altitud, un maestro que ha formado numerosos discípulos, un dirigente universitario progresista, y una personalidad moral ejemplar."

Publica 49 artículos científicos, de los cuales 13 los realiza en el Instituto de Investigaciones de la Altura (1963-1972).

El Profesor Hurtado apesar de estar retirado continuó asistiendo al Instituto de Investigaciones de la Altura, constituyéndose en un asiduo lector y asesor de los jóvenes investigadores que por ese entonces lo conocieron, dentro de los cuales se encuentra el primer autor de este artículo. Una de sus últimas actividades fue la revisión crítica de un artículo sobre incremento secular en la estatura de los escolares de Puno realizado en 1982 y que fue publicado en 1983 en la revista American Journal of Physical Anthropology, en vísperas de su deceso.

El profesor Hurtado, fundador de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, se constituye así, en una figura de proyección nacional y mundial por sus pioneras investigaciones biomédicas en la altura y por su aplicación del rigor metodológico, que le valieron el Premio Houssay de la OEA en 1968.

REFERENCIAS

Chirinos J. Hospital Nacional Cayetano Heredia Asociado a la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Volumen Conmemorativo III. Bodas de Plata. Universidad Peruana Cayetano Heredia:Lima. 1994; 233 pp.

Lerner de Bigio D, Huicho L. Biomedicina Andina: Compendio Bibliográfico. Travaux de l'Institut Francais d'Etudes Andines 1994;84: 1-458.

Gonzales GF. Situación actual y futuro del Instituto de Investigaciones de la Altura. (Período 1987-1991). Acta Andina 1992; 1: 117-132.

Gonzales GF. El Programa de Reproducción Humana del Instituto de Investigaciones de la Altura. Acta Andina 1996; 5: 61-80.

Guerra-García R. Alberto Hurtado: Médico y Educador. Acta Herediana. II Epoca. 1991; 11:13-16

Guerra-García R, Sime F., Gonzales GF. Instituto de Investigaciones de la Altura 1961-1986. Ediciones IIA:Lima. 1987;237 pp.

León-Velarde F, Arregui A. Hipoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas: Homenaje a Carlos Monge Cassinelli. IFEA y UPCH: Lima. 1993; 374 pp.

Mongrut O, Guerra-García R. Alberto Hurtado. Medicina e Investigación Primer Volumen. Universidad Peruana Cayetano Heredia:Lima. 1993; 275 pp.

Monge C., C. Alberto Hurtado Obituary. Physiologist 28: 100, 1985.

Ramírez-Ramos A. Universidad Peruana Cayetano Heredia. XXXV Aniversario. UPCH:Lima. 1997; 301 pp.

Silva H. Memoria 1977-82. Rector Dr. Homero Silva Díaz. Universidad Peruana Cayetano Heredia: Lima 1983; 110 pp.

ACLIMATACION Y ADAPTACION A LAS GRANDES ALTURAS

Gustavo F. Gonzales y Arturo Villena

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de la Altura.
Universidad Peruana Cayetano Heredia

RESUMEN

En la presente revisión se describen los conceptos de aclimatación y adaptación a la altura. Se enumeran las distintas ciudades de Perú y de La Paz ubicados a diferentes alturas con el fin de precisar la presión parcial de oxígeno en la atmósfera, en el aire inspirado, y la presión barométrica en cada una de ellas. Se describen los fenómenos de ventilación y saturación arterial de oxígeno ante la exposición aguda a la altura, observándose un incremento de la ventilación y disminución de la saturación arterial de oxígeno. Se definen los tipos de ajuste durante la exposición aguda a la altura: acomodación, aclimatación y adaptación; así como, el mal de montaña agudo y el mal de montaña crónico.

Palabras claves: ventilación, saturación, aclimatación y adaptación.

SUMMARY

In this review will be described the concepts of acclimatization and adaptation to high altitude. It will be named cities in Peru and La Paz, Bolivia located at different altitudes above sea level to know the oxygen pressure of air, inspired oxygen pressure and barometric pressure in each of the cities. It is also described changes in ventilation and arterial oxygen saturation at high altitude, showing subjects exposed acutely to high altitude, hyperventilation and reduction of arterial oxygen saturation. It was also defined different kinds of adjustment during exposure to high altitude: accomodation, acclimatization and adaptation. Similarly, there were defined acute mountain sickness and chronic mountain sickness.

Key words: ventilation, saturation, acclimatization and adaptation

INTRODUCCION

Dice Garcilaso Inca en sus Comentarios Reales....»Pusieron por punto o centro la ciudad del Cusco, que en la lengua de los incas quiere decir ombligo o centro de la tierra. Llamaron a la parte del oriente ANTISUYO, por una provincia llamada Anti, que está al oriente, por la cual también llaman Anti, a toda aquella gran cordillera de sierra nevada que pasa al oriente del Perú, por dar a entender que está al oriente».

El término Andes apunta indirectamente a los antis, habitantes del antisuyo, provincia al oriente del Cusco, es decir las tierras trasandinas o amazónicas donde se produce la coca. Sin embargo, etimológicamente el término parece derivarse del quechua ANTA (cobre nativo), en indirecta referencia a sus celajes azul verdosos.

La cordillera andina constituye un verdadero reto para el hombre que habita transitoria o permanentemente algunas de sus innumerables irregularidades, no sólo en lo referente a sus vías de comunicación, sino también en lo concerniente al aspecto económico, social, cultural y fundamentalmente a la vida misma.

El ambiente de las grandes alturas está caracterizado no sólamente por una menor presión barométrica y menor presión parcial de oxígeno inspirado, sino también por una menor temperatura ambiental, mayor sequedad del aire, mayores radiaciones solares, ultravioleta y cósmica ionizante y también por mayores precipitaciones pluviales. Debiendo añadirse el menor contenido de yodo ambiental.

El estudio del hombre de altura constituye un modelo interesante de la capacidad humana de tolerar la menor presión parcial de oxígeno en el aire inspirado. Todos los procesos adaptativos, que operan en forma integrada y armoniosa, han alcanzado en el nativo de altura, un estado fisiológico estable, en contraste a lo que sucede en el sujeto expuesto temporalmente al ambiente de las grandes alturas. Por tanto, puede aplicarse correctamente el término de adaptación sólamente al alto grado de tolerancia que exhibe el hombre a la baja presión ambiental, que le permite realizar grandes esfuerzos físicos y reproducirse en dicho medio ambiente.

Jourdanet (1875) quien realizó sus investigaciones en México, era de la opinión que el hombre de las alturas no alcanzaba un alto grado de eficiencia mental y física.

El investigador francés Paul Bert definió el proceso de aclimatización como el estado natural de los organismos vivos a los cambios en la tensión de oxígeno ambiental.

Herrera y Vergara de México, en 1895 demostraron «in extenso» que los nativos de aquel país no mostraban deficiencias previamente atribuidas a ellos como consecuencia a vivir en la altura.

En 1921-2, el investigador británico Barcroft al frente de una expedición científica realizó estudios en Cerro de Pasco (4340 m), principalmente en los mismos miembros de su expedición y en algunos nativos y concluyó que el hombre no puede aclimatarse totalmente a la altura.

En 1928, Monge Medrano y luego un numeroso grupo de investigadores peruanos iniciaron observaciones sistemáticas en los nativos de los Andes centrales del Perú, entre alturas de 3000 a 5000 metros sobre el nivel del mar, y demostraron que los nativos que viven por centurias en los Andes, toleran satisfactoriamente la menor presión ambiental y pueden incluso desarrollar una actividad física intensa y similar a lo observado en los residentes de nivel del mar.

El estudio del hombre en las grandes alturas, en condiciones basales, no revela satisfactoriamente el grado de tolerancia que él tiene a la menor presión ambiental. Es bajo el estrés adicional de la actividad física que el organismo humano desarrolla todos los mecanismos adaptativos que satisfacen las demandas metabólicas incrementadas.

Alberto Hurtado, el insigne fundador de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Instituto de Investigaciones de la Altura, demostró la existencia de un alto grado de eficiencia física, como una de las características más importantes de los nativos de altura y posiblemente éste sea el índice más representativo de su total aclimatización y atribuye la ventaja del nativo de altura a la exposición continua a la hipoxia, que empieza en la vida intrauterina y a la necesidad cultural del ejercicio. Esta capacidad, puede corresponder en parte al entrenamiento consecutivo a una actividad física constante del nativo de altura.

Carlos Monge, sin embargo sugiere que la adaptación decisiva de la raza andina está en el aspecto reproductivo y no en el respiratorio. Es la ventaja de la fertilidad del nativo de altura que lo hace racialmente distinto.

Gonzales (1995) ha demostrado que la eficiencia reproductiva en la mujer nativa de altura es mayor que la de nivel del mar; sin embargo la

insaturación arterial de oxígeno y la eritrocitosis excesiva se incrementa notablemente con la menopausia, lo que revela que si bien reproductivamente ha ocurrido un mecanismo de adaptación a dicho medio ambiente (Linares y col, 1998), no ocurre lo mismo para la actividad física que se ve limitada en el mal de montaña crónico (León-Velarde, 1998).

Si bien el estudio de la exposición permanente a la altura es importante, también lo son las otras formas de exposición que de alguna manera contribuyen al conocimiento de los mecanismos de aclimatación y adaptación.

ACLIMATACION Y ADAPTACION

Existe un consenso de que los americanos descenden de los asiáticos que arribaron a este continente al final del pleistoceno (aproximadamente 30,000 a 40,000 años atrás) (Monge y col, 1990). De acuerdo a los estudios de MacNeish (1971) en las cuevas de Ayacucho, Perú (2400 m), los hombres habitaron esas zonas hace 11,000-13,000 años. Cardich (1960) ha hallado evidencia de restos humanos de una antigüedad de 9,000 años en las alturas de Lauricocha a 4200 metros. Es así, que el hombre peruano ha vivido por generaciones en zonas alto-andinas y que puede determinar que en la actualidad se encuentre adaptado a la altura. Esto quiere decir que el nativo de la altura, a pesar de la menor presión parcial de oxígeno inspirado, consecuencia de la menor presión barométrica, que origina una condición de hipoxia puede desarrollar una adecuada actividad física y mental. Esto sin embargo, no ocurre en todos los nativos de la altura (León-Velarde, 1998).

El oxígeno es fundamental para las funciones metabólicas de las células y para la supervivencia y funcionamiento de las neuronas. Es conocido que después de cuatro minutos sin oxígeno, las neuronas cerebrales mueren. Cuando hay hipoxia, el número de moléculas de oxígeno que llegan a los tejidos disminuye, por lo que el organismo debe activar una serie de mecanismos que conduzcan a compensar la hipoxemia (menor contenido de oxígeno en sangre). Estos mecanismos han sido adecuadamente desarrollados en los nativos de la altura, situación que puede haber requerido el paso de muchas generaciones.

EL OXIGENO EN EL AIRE

Los componentes del aire pueden dividirse en constantes y accidentales. Los componentes constantes son el nitrógeno, el oxígeno y los gases inertes, cuyas proporciones son invariables. Además hay tres componentes siempre presentes, pero cuya cantidad varía según el lugar y el tiempo; éstos son el dióxido de carbono (CO_2), el vapor de agua y el polvo.

Los componentes accidentales son los gases y vapores característicos del aire de una determinada localidad.

El aire contiene 20.99% de oxígeno, 78% de nitrógeno, 0.04% de CO₂, 0.9% de argón, 0.0024% de otros gases inertes, y 0.00005% de hidrógeno. Para fines prácticos se asume que el aire contiene 21% de oxígeno y 79% de nitrógeno. El porcentaje de oxígeno en el aire se mantiene constante hasta una altitud de 10,000 metros.

A nivel del mar, la presión barométrica es de 760 mm de Hg, por lo que la presión parcial de oxígeno será de 159 mm Hg obtenido en base al siguiente cálculo: 760 mm Hg x 20.9%/100

La presión barométrica en La Paz a 3700 metros de altitud es de 490 mm Hg, por lo que la presión parcial de oxígeno en el aire es de 102.41 mm Hg.

La presión parcial en el estadio Hernán Siles Suazo de La Paz ubicado a 3600 metros de altura es de 500 mm Hg, y el aire tiene una presión parcial de oxígeno de 104.5 mm Hg.

La presión barométrica en Cusco (3400 m) es de 512 mm Hg y la presión parcial de oxígeno en el aire ambiental de 102 mm Hg, muy semejante a la observada en La Paz (3600 m) (Tabla 1). La presión barométrica en Huancayo a 3280 metros de altura es de 518 mm Hg, por lo que la presión parcial de oxígeno en el aire es de 108.26 mm Hg.

Todo lo anteriormente expuesto significa que a medida que se incrementa la altitud, el número de moléculas que ingresa al organismo por unidad de volumen es menor. Esto determina una situación de hipoxia.

En el gas alveolar a nivel del mar hay cerca de 6.2% de vapor de agua, que ejerce una presión parcial de 47 mm Hg. Por lo tanto, la presión en el aire inspirado será la presión barométrica (PB) menos 47

mm Hg. Por lo que para calcular la presión de oxígeno en aire inspirado se resta 47 de la presión barométrica del lugar y se multiplica por el porcentaje de oxígeno, ésto es 20.9%. La fórmula sería la siguiente: 20.9 x (PB-47)/100.

El nativo del nivel del mar que asciende a la altura también se ve expuesto a la menor presión parcial de oxígeno. Esta menor presión de oxígeno en el aire que inspira produce una caída de su presión alveolar (PA O₂) y arterial de oxígeno (Pa O₂) que a su vez desencadenó un aumento en su ventilación (hiperventilación) con la finalidad de aumentar el ingreso de oxígeno y consecuentemente expelle mayor cantidad de dióxido de carbono (CO₂); siendo el CO₂ una molécula ácida, el organismo al liberar mayor cantidad de ácido por vía respiratoria quedaría como consecuencia en alcalosis respiratoria.

Esta menor concentración de dióxido de carbono (CO₂) en la sangre arterial o hipocapnia parece ser una de las causas del edema cerebral que entre otras cosas, estaría asociado a fallas en las funciones cerebrales tales como la memoria, la atención, la coordinación psicomotriz, y presenta como síntoma, la cefalea.

Durante el sueño hay hipoventilación, por lo que se acentúa la hipoxia, y esta sería la causa del insomnio y la sensación de la falta de aire en la posición en decúbito.

Muchas de estos signos y síntomas van desapareciendo con el número de días de estar en la altura, permitiendo mantener una actividad física con el mínimo de molestias. Al hecho de poder estar en la altura y realizar actividad física sin síntomas ni signos se denomina aclimatación o aclimatación adquirida.

Existe sin embargo otra situación, en la cual el individuo puede realizar una actividad física de mayor intensidad y sin molestias que difícilmente lo podría hacer un individuo nacido a nivel del mar y que vive en la altura. Esto se observa en el individuo que nace y vive en las alturas, y que sus ancestros han

Tabla 1.- Presión parcial de oxígeno a nivel de mar y en algunas zonas de altura del Perú y en La Paz, Bolivia.

Localidad	Altura (m)	PB (mm Hg)	PP _{O₂} (mm Hg)	PI _{O₂} (mm Hg)
Lima	150	750	156.8	146.9
Arequipa	2340	570	119.1	109.3
Huancayo	3280	518	108.3	98.4
Cusco	3400	512	102.0	97.2
La Paz	3600	500	104.5	94.7
La Oroya	3735	497	103.9	94.0
Cerro de Pasco	4340	442	92.4	82.6
Morococha	4509	446	93.2	83.4

PP_{O₂}: presión parcial de oxígeno en la atmósfera

PI_{O₂}: presión parcial de oxígeno en el aire inspirado= (PB-47) x 20.9%/100.

PB: Presión barométrica

vivido también en la altitud. En este caso se habla de adaptación a la altura o aclimatación natural, y donde intervienen tanto los factores genéticos como ambientales.

Los diferentes tipos de mecanismos que emplea el organismo cuando se enfrenta a una situación de hipoxia son, la acomodación, la aclimatación y la adaptación. La hipoxia actúa sobre unos centros denominados quimiorreceptores que son capaces de percibir la menor concentración de oxígeno en la sangre, enviando una señal a los centros nerviosos que controlan la respiración y el ritmo cardíaco.

La mayor ventilación resultante (hiperventilación) permite mejorar la oxigenación, en tanto que el aumento de la frecuencia cardíaca favorece el transporte de oxígeno hacia las células.

VENTILACION

La ventilación es la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones en un minuto; en reposo está regulada por los centros respiratorios situados a nivel de la sustancia gris bulbo-protuberancial, los cuales reciben información que proviene de los quimiorreceptores centrales o periféricos ubicados a nivel del cayado de la aorta y en la bifurcación de la carótida (cuerpos carotídeos), los mismos que son sensibles a las variaciones en la concentración de hidrogeniones (pH), de la presión parcial de anhídrido carbónico (Pa CO_2) y de oxígeno (Pa O_2) de la sangre arterial.

La hipoxia (disminución de la Pa O_2), la hipercapnia (aumento de la Pa CO_2), y la acidosis (disminución del pH) producen hiperventilación. En la altura hay hipoxia, y ésta sería la causa de la hiperventilación. La respuesta de la ventilación a la reducción de la Pa O_2 no es lineal, y se hace evidente cuando la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial es menor de 60 mm Hg. Los quimiorreceptores centrales responden principalmente a los cambios en la pCO_2 y al pH . Más recientemente se ha prestado atención al posible rol que tiene el líquido cefalorraquídeo en el control de la ventilación.

En el ejercicio, el aumento en la ventilación no puede ser explicado por cambios en la Pa CO_2 y Pa O_2 , que si son los factores más importantes en la condición de reposo (Nunn, 1981). En el ejercicio se añade el estímulo humorar (aumento de noradrenalina y la lactacidosis) y el estímulo neurogénico. La lactacidosis del metabolismo anaeróbico ajusta el débito ventilatorio (deuda de oxígeno) a las necesidades del organismo. En otras palabras, el ácido láctico formado sirve para pagar la deuda de oxígeno que se acumula por el ejercicio.

VENTILACION Y ALTURA

La exposición rápida a un ambiente hipóxico de altura, como por ejemplo cuando un sujeto de nivel del mar se traslada por avión a alguna ciudad de altura, provoca un aumento inmediato de la ventilación, con la intención de elevar la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial; ésta mayor ventilación ocasiona una pérdida del dióxido de carbono (CO_2) con la caída de la PaCO_2 , lo que ocasiona a su vez, una alcalosis respiratoria. El efecto es tan rápido que ya en el avión, aún el presurizado, se observa la disminución en la saturación arterial de oxígeno.

En términos de regulación de la ventilación, la hipoxia y la alcalosis son estímulos antagónicos, por lo que el organismo debe utilizar otros mecanismos de ajustes fisiológicos, los mismos que van produciéndose paulatinamente en el curso de los primeros días. Estos mecanismos incluyen el aumento de la hemoglobina, que es la responsable del transporte de oxígeno en la sangre; el sistema renal que trata de eliminar bicarbonato para contrarrestar la alcalosis respiratoria. Esta compensación respiratoria parece estabilizarse a las 3 semanas (Vargas y col, 1988) en sujetos no entrenados.

Los nativos de altura, tienen en condiciones de reposo, una ventilación minuto menor que las personas aclimatadas; igualmente la respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico es menor en el nativo de altura que en el aclimatado (Le Francois, Gautier y Pasquis, 1968).

SATURACION ARTERIAL

Cuando se produce la inspiración, el aire penetra con una presión de oxígeno ambiental que se mezcla con el aire residual presente en la tráquea y en los bronquios gruesos; esta mezcla produce una disminución de la presión parcial, por dilución; así, se va equilibrando la concentración de mayor a menor con diluciones sucesivas, hasta llegar al alveolo donde la presión de oxígeno ($P_A \text{O}_2$) es significativamente menor que la del aire inspirado. Por este mecanismo de diferencia de presiones se produce la difusión alveolo-capilar. El gradiente alveolo-capilar es menor en la altura que a nivel del mar, con lo que resulta que la difusión alveolo-capilar de oxígeno es mayor en la altura que a nivel del mar.

En la sangre, el oxígeno se combina con la hemoglobina para ser transportado a los tejidos. La unión del oxígeno a la hemoglobina constituye la oxihemoglobina. La unión de la hemoglobina con el oxígeno determina la saturación arterial de oxígeno. La presión parcial de oxígeno en la arteria (Pa O_2) es muy importante, pues de ella depende la cantidad de

oxígeno que se unirá a la hemoglobina. La relación entre la presión de oxígeno en la arteria (Pa O_2) y la saturación arterial de oxígeno no es lineal, sino exponencial y la curva que se obtiene se conoce como curva de disociación de la hemoglobina.

La saturación completa ó 100% de saturación arterial de oxígeno se alcanza con Pa O_2 superiores a 100 mm de Hg. Cuando hay metabolismo celular, la PO_2 disminuye con lo que el oxígeno combinado a la hemoglobina se libera produciéndose la difusión del oxígeno a la célula y la consiguiente desaturación arterial.

En la parte alta de la curva (aplanada), cambios grandes en la PaO_2 producen cambios mínimos en la saturación arterial de oxígeno; así, a nivel del mar la PaO_2 es de 100 mm Hg y la saturación arterial de 97.5% mientras que en La Paz (3600 m) la PaO_2 es de 60 mm Hg y la saturación arterial es de 90%. Después de 12 días de exposición de nativos de nivel del mar a la altura de La Paz se observa una saturación arterial de oxígeno de 90%.

En la parte intermedia de la curva (pendiente), pequeñas variaciones de presión provocan una disminución brusca de la saturación arterial de oxígeno (Vargas y col, 1988).

En la exposición aguda a la altura de La Paz (3600 m) se ha demostrado que desde su llegada, los nativos de nivel del mar elevan su p_{50} (PaO_2 necesario para una saturación arterial del oxígeno del 50%). Esto desvía la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha lo que implica que hay una mejor extracción de oxígeno a nivel tisular (Vargas y col, 1988). Este desplazamiento de la curva es favorecido entre otros por un aumento en la concentración de 2,3-difosfoglicerato y del ATP.

Anteriormente, la medición de la saturación arterial de oxígeno requería de métodos invasivos que hacía difícil su utilización en estudios dinámicos, o en estudios poblacionales. Esto se ha simplificado en la actualidad, con el desarrollo de métodos no invasivos. La incorporación de métodos no invasivos como la oximetría de pulso ha sido de gran utilidad en los estudios de investigación en la altura.

OXIMETRIA DE PULSO

La oximetría de pulso mide el cuociente de la concentración de oxi-hemoglobina [O_2Hb] dividido por la suma de la concentración de la oxi-hemoglobina [O_2Hb] con la concentración de la hemoglobina reducida [Hb] en sangre.

$$\text{Saturación (\%)} = [\text{O}_2\text{Hb}] / \{[\text{O}_2\text{Hb}] + [\text{Hb}]\} \times 100$$

Con esta fórmula se mide sólo la hemoglobina que es capaz de ligar reversiblemente al oxígeno. Las uniones anormales de la hemoglobina como la carboxihemoglobina y la metahemoglobina no se incluyen en este cálculo. En la mayoría de circunstancias clínicas, estas formas disfuncionales de la hemoglobina, constituyen tan sólo una insignificante fracción del total de hemoglobina presente.

La oximetría fue desarrollada en los Estados Unidos y en Inglaterra durante la II Guerra Mundial para ser utilizada en la aviación militar, teniendo en cuenta que los aviones militares no tenían cabinas presurizadas (Severinghaus y Astrup, 1986).

La oximetría, que viene a ser la medida de la saturación de la hemoglobina con oxígeno en sangre o en los tejidos, está basada en la relación de Lambert-Beer que hay entre la trasmisión de la luz y la densidad óptica, donde la trasmisión de la luz es una función logarítmica de la densidad o concentración del absorbente. La oximetría de pulso mide la fracción de luz transmitida a través de los tejidos, con dos diferentes longitudes de onda de luz. La oxi-hemoglobina absorbe más luz cerca del infra-rojo (vg. 920 nm), y la deoxihemoglobina (hemoglobina reducida o sin oxígeno) absorbe relativamente más luz roja (vg. 660 nm). Por lo tanto, la absorción de luz por la oxi-hemoglobina y la de-oxihemoglobina es diferente en estas dos longitudes de onda (Dildy, Clark y Loucks, 1996).

Los oxímetros de pulso miden la luz que es absorbida por el lecho vascular pulsátil (Lurie y col, 1996). Estos consisten de diodos que emiten luz y una célula fotosensitiva adyacente, que mide la luz transmitida a través de la piel. Por espectrofotometría, el fotodetector mide la luz que pasa a través de los tejidos y que no ha sido absorbido por la oxi-hemoglobina y la deoxi-hemoglobina. Como el fotodetector no puede distinguir entre diferentes longitudes de onda, los diodos que emiten luz se iluminan secuencialmente (primero la roja y luego la cercana al infra-rojo), lo que permite que el fotodetector pueda realizar medidas separadas, en el orden de mil veces por segundo. Debido a la naturaleza pulsátil del ciclo cardíaco, la cantidad de luz absorbida cambia durante la sístole y la diástole. Midiendo la relación de cambio en la intensidad de la luz en las dos longitudes de onda durante la sístole y diástole arterial, el oxímetro de pulso remueve e ignora los efectos de otros elementos en el camino de la luz, tales como el hueso, el tejido conectivo, y la sangre venosa (Smith, 1990).

La oximetría de pulso fue desarrollada por Aoyagi en 1974 y ensayada en pacientes por primera vez por Nakajima en 1975 (Severinghaus y Honda, 1987). Los oxímetros de pulso ingresaron al mercado comercial a finales de los setenta y son de gran uso

desde los ochentas en disciplinas tales como anestesia, cuidados intensivos de adultos, y cuidados intensivos neonatales. La oximetría de pulso se convierte igualmente en herramienta de investigación importante para los estudiosos de la medicina de altura (Niermeyer, Shaffer y Moore, 1997).

CAPACIDAD AEROBICA

Es la cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede utilizar durante un esfuerzo agotador; se le denomina también consumo máximo de oxígeno ($VO_2 \text{ max.}$). Este parámetro expresa la capacidad funcional de todo el sistema de transporte de oxígeno: el corazón, los pulmones, y la sangre. Se puede medir utilizando métodos no invasivos y relativamente simples durante pruebas de esfuerzo graduado en la bicicleta ergométrica o en la faja rodante.

El VO_2 máximo de la mujer es 25-30% menor que el del hombre. Llega a su máximo a los 19-20 años en el hombre y 14-16 años en la mujer. A los 60 años, el hombre ha perdido de la tercera a la cuarta parte de su capacidad aeróbica anterior, y la mujer, pierde de la cuarta a la quinta parte (Paz Zamora, Spielvogel y Cáceres, 1988). El entrenamiento físico aumenta la capacidad aeróbica en un 30%.

A nivel del mar, el gasto cardíaco es el factor cuantitativo más importante que influencia sobre el VO_2 máximo, en tanto que en la altura, lo es la capacidad de difusión al músculo (Wagner, 1993).

TIPOS DE AJUSTES FISIOLOGICOS DURANTE LA EXPOSICION A LA ALTURA

ACOMODACION

Se utiliza este término para describir la respuesta inicial del ser humano cuando se expone en forma aguda a la hipoxia de altura. En este período inicial hay un aumento marcado de la ventilación (hiperventilación) y de la frecuencia cardíaca.

ACLIMATACION

Se presenta en los individuos que están temporalmente expuestos a la altura, y que en cierto grado le permite tolerar la altura. En esta fase hay un incremento en la eritropoyesis con lo que se incrementa la concentración de hemoglobina, lo cual mejora la capacidad de transporte de oxígeno.

ADAPTACION

Este término es usado para describir el proceso de aclimatación natural que se encuentra en los nativos de la altura. Se dice que cualitativamente es idéntica a la aclimatación adquirida, pues el individuo en ambos casos puede realizar esfuerzo físico; sin

embargo en términos cuantitativos, la aclimatación natural (adaptación) es más completa que la aclimatación adquirida. Esto quiere decir que el nativo de altura puede realizar grandes esfuerzos físicos, en forma prolongada sin dificultad a diferencia del nativo de nivel del mar aclimatado a la altura.

En la adaptación entran en juego las variaciones genéticas y la aclimatación que permiten a los individuos nacer y vivir en la altura sin ninguna incomodidad.

PATOLOGIA DE ALTURA

MAL DE MONTAÑA AGUDO

Se diagnostica cuando el individuo presenta sintomatología durante la exposición a la altura. Indica que el sujeto aún no ha logrado aclimatarse.

MAL DE MONTAÑA CRONICO

Ocurre cuando el individuo se desadapta y no puede tolerar la altura, disminuyendo su capacidad para realizar actividad física. Esta enfermedad se ha observado en alturas mayores de 3000 metros, y es más frecuente en hombres que en mujeres. El riesgo de mal de montaña crónico se incrementa con la edad (Arregui, León-Velarde y Valcárcel, 1990). Recientemente se ha demostrado que el MMC se incrementa por el cese de la función ovárica como es el caso de la menopausia (León-Velarde, 1998).

El porqué un individuo reacciona o no en forma desfavorable a la exposición a la altura tiene que ver con la aclimatación, y el porque el individuo que nace y vive en la altura, tolera ese medio ambiente tiene que ver con la adaptación. De esto se deduce que un individuo de nivel del mar no alcanzará la característica fisiológica de un nativo de altura, y siempre estará en desventaja ante él, sobretodo cuando debe realizar esfuerzos físicos extenuantes.

Es conocido el hecho que en los deportes de resistencia como la maratón, son asiduos ganadores los nativos de zonas de altitud. En el Perú, los campeones de maratón son mayormente de Huancayo (3280 m), en tanto que en la competencia internacional de San Silvestre, los campeones de maratón son de Quito, o de Bogotá. En las pruebas internacionales de jerarquía también tienen notable participación los atletas de ciudad de México (2200 m).

A nivel olímpico, destacan las victorias de etíopes y kenianos. Frisancho (1979) nos refiere que la predicción de que los nativos de altura pudieran tener una ventaja en los eventos de larga distancia han sido confirmados por los resultados de los juegos olímpicos de México (1968). «Los primeros cinco lugares en la carrera de 10,000 metros fueron obtenidos por

atletas nacidos o aclimatados por varios años a alturas entre 1500 y 2500 metros. Primero fue Naftali Temu de Kenya (1500 a 2000 m), segundo Mamowolde de Etiopía (2000 a 2500 m), tercero Mohamed Gammoundi de Túnez (1500 a 2000 m), cuarto Juan Martínez de México (2380 m) y quinto Nikolay Sviridov de Leminakan (1500 m) de la ex-Unión Soviética».

Esta ventaja de los sujetos de altura en carreras de aliento no sólo ocurre cuando las competencias se realizan en zonas de altura, también lo es cuando se desarrollan a nivel del mar.

TIPOS DE EXPOSICIÓN A LA ALTURA

El efecto de la altura sobre el organismo va a depender de la duración de dicha exposición. Las exposiciones pueden ser: aguda, intermitente, crónica, o se puede también referir a la del individuo que nace y vive en la altura.

Exposición Aguda

Sujetos que son expuestos por períodos cortos a la altura.

Exposición Intermitente

Sujetos que en forma diaria o interdiaria ascienden a la altura, por períodos variados. Es el caso de los ferrocarrileros y transportistas que diariamente suben y bajan de las alturas en los Andes centrales.

Exposición Crónica

Sujetos que son expuestos a la altura por más de tres meses.

Nativo de Altura.

Sujeto que nace y vive en la altura.

REFERENCIAS

Arregui A, León-Velarde F, Valcárcel M. Salud y Minería: El riesgo de mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco. Lima: Asociación Laboral para el Desarrollo. 1990; 127 pp.

Cardich A. Antiguo Perú. Espacio y Tiempo. Lima: Librería Editorial Juan Mejía Baca. 1960

Dildy GA., Clark SL., Loucks CA. Intrapartum fetal pulse oximetry: Past, present, and future. Am. J. Obst. Gynecol. 1996; 175: 1-9.

Frisancho AR. Human Adaptation. A Functional Interpretation. The C.V. Mosby Company. St Louis. USA. 1979; 209 pp.

Gonzales GF. Biomedical factors associated to high fertility at high altitude. Acta Andina 1995; 4: 95-102.

Gonzales GF. Endocrine testicular function and adaptation to high altitude. The 3rd World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology. Matsumoto, Japan. 1998; 28.

Le Francois R., Gautier H., Pasquis P. Ventilatory oxygen drive in acute and chronic hypoxia. Respiration Physiol. 1968; 4: 217-228.

León-Velarde F. Gender differences in the physiopathological sequence which leads to CMS. The 3rd World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology. Matsumoto, Japan. 1998; 29.

Lurie S., Weissman A., Blumberg G., Hagay Z. Fetal oximetry monitoring: A new wonder or another mirage?. Obst. Gynecol. Survey. 1996; 51: 498-502.

MacNeish RS. Early man in the Andes. Scientific American 1971; 224: 36-55.

Monge C., Bonavia D., León-Velarde F., Arregui A. High altitude populations in Nepal and the Andes. En: Hypoxia. The adaptations. Sutton, Coates y Remmers (Eds). Philadelphia. 1990; pp. 53-58.

Niermeyer S., Shaffer ES., Moore L. Cardiopulmonary transition in the neonate and infant at high altitude. Acta Andina 1997; 6: 161-166.

Nunn JF. Applied Respiratory Physiology. London: Butterworths. 2nd Edition. 1981; 524 pp.

Paz Zamora M., Spielvogel H., Cáceres E. Adaptación al ejercicio muscular en la altura. Instituto Boliviano de Biología de Altura. Bodas de Plata 1963-1988. La Paz, Bolivia. 1988; pp. 123-131.

Severinghaus JW., Astrup PB. History of blood gas analysis. VI. Oximetry. J. Clin. Monit. 1986; 2: 270-288.

Severinghaus JW., Honda Y. History of blood gases analysis. VII. Pulse oximetry. J. Clin. Monit. 1987; 3: 135-138.

Smith RP. Transcutaneous oximetry in obstetrics and gynecology. Obstet. Gynecol. Survey 1990; 45: 81-96.

Vargas E., Villena M., Castillo G., de Quiroga AM., Contreras G. Fisiología de la adaptación respiratoria a la vida en la altura. Instituto Boliviano de Biología de Altura. Bodas de Plata 1963-1988. La Paz, Bolivia 1988; pp. 22-51.

Wagner PD. Algebraic analysis of the determinants of $\dot{V}O_{max}$. Resp. Physiol. 1993; 93: 221-237.
2

CAMBIOS FISIOLOGICOS DURANTE LA EXPOSICION AGUDA A LA ALTURA

Gustavo F. Gonzales y Arturo Villena

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de la Altura.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESUMEN

A continuación detallamos una serie de estudios realizados en el Perú, principalmente en el Instituto de Investigaciones de la Altura, y en el Instituto de Biología Andina, así como aquellos desarrollados en el extranjero sobre el efecto de la exposición aguda a la altura sobre las funciones del organismo, particularmente los hormonales y metabólicos, los hematológicos, cardiovasculares, y respiratorios.

INTRODUCCION

En los escritos del Padre de Acosta en 1594 encontramos la primera descripción del mal de montaña agudo o «soroche», sintomatología que experimentó un grupo de españoles que atravesaron de Lima hacia los Andes, el Pariacaca. Es en esta descripción que el Padre de Acosta hace alusión al aire sutilísimo de la altura como la causa de los síntomas que experimentaron varios de los sujetos que ascendieron a la altura, e igualmente hace alusión a que la sintomatología desapareció al descender a zonas más bajas. Aunque se ha dudado de que los viajeros a través de Pariacaca hayan sufrido de soroche, y que el cuadro que presentaban era debido a una gastroenterocolitis, lo cierto es que el Padre de Acosta hace la primera referencia a un cuadro que se presenta con la exposición a la altura, y que desaparece al descender de ella.

Han pasado cuatrocientos años desde la descripción inicial del Padre de Acosta, y en la actualidad miles de personas que han viajado a zonas de la altura han experimentado sensaciones diferentes al atravesar los Andes, que van desde un simple dolor de cabeza, hasta la sensación de náuseas, vomitos, y malestar general.

Nuestro país se caracteriza porque el 32% de la población vive en la altura. Los nativos de la altura muestran características particulares que lo hacen morfológica y fisiológicamente diferentes a los de nivel del mar. De allí, se acuña la famosa frase del Profesor Monge, que apareció publicado en el Times, de

SUMMARY

The present study shows a number of studies performed in Perú, mainly at the Instituto de Investigaciones de la Altura, and in the Instituto de Biología Andina as well as those performed abroad related to the effects of exposure to high altitudes on physiological systems, particularly at hormone, metabolic, hematologic, cardiovascular and respiratory level.

que «allí donde los pilotos piden oxígeno, los peruanos juegan futbol».

Un aspecto adicional a la vida en las grandes alturas, es la enorme masa de población que viviendo en la costa se traslada hacia lugares de altura por trabajo, deporte o turismo.

Año tras año numerosos escolares en sus viajes de promoción van hacia Cusco (3400 m) para luego trasladarse a Machu Picchu; igualmente cerca de Lima se encuentran La Oroya (3800 m), Huancayo (3280 m) y Cerro de Pasco (4340 m) donde viajan transportistas, comerciantes, y trabajadores con diferentes períodos de exposición a la altura.

El campeonato descentralizado de futbol que se juega en el Perú desde 1967 ha motivado que muchos equipos de la costa y de la selva del Perú deban trasladarse a zonas de altura y jugar en las condiciones que le ofrece dicho ambiente. Así, han participado equipos de Huánuco (1894 m), Arequipa (2340 m), Cajamarca (2750 m), Huancayo (3280 m), Cusco (3400 m), y Puno (3800 m). Esto también ha motivado que muchos jugadores nacidos a nivel del mar sean contratados por estos equipos de la altura, y jueguen por ellos por períodos que duran de uno a tres años.

EXPEDICIONES FISIOLOGICAS A LA ALTURA

La introducción de cámaras de baja presión (cámaras hipobáricas) permitió a muchos investigadores efectuar experimentos bajo estrictas condicio-

nes controladas. Las ascensiones a las montañas en los siglos XVIII y XIX revelaron algunos efectos deletéreos de la hipoxia sobre el organismo pero resultaba difícil obviar otros factores adicionales tales como la fatiga y el frío. Las ascensiones en globo contribuyeron a dar mayor información principalmente el relacionado a la hipoxia aguda, pero los cambios en la presión barométrica eran con frecuencia súbitos y mal controlados. Fueron los franceses que emplearon las cámaras hipobáricas y pudieron demostrar que los efectos de la baja presión barométrica podían ser explicados sólamente sobre la base de la menor presión parcial de oxígeno.

La experimentación en cámaras hipobáricas ofrece limitaciones cuando se quiere estudiar procesos de aclimatación que requieren de exposiciones a baja presión por períodos prolongados. Esto llevó a los fisiólogos a construir estaciones de altura y a organizar expediciones de campo.

El fisiólogo italiano Angelo Mosso fue el primero en proponer la construcción de una estación de altura, que fue la «Campana Margarita» en los picos del Monte Rosa en los Alpes italianos. Mosso logró persuadir a la Reyna Margarita de Italia, quien era una notable montañista, para que le financiara la empresa. La altura en que se encuentra la estación es de 4560 metros sobre el nivel del mar, y su acceso es extremadamente difícil. En dicha estación se hicieron diversos estudios, que incluyeron la descripción de la respiración de Cheyne-Stokes y la caída de la presión de dióxido de carbono (PCO_2) alveolar durante la aclimatación.

En 1910, Nathan Zuntz, el eminente fisiólogo alemán, organizó la primera expedición internacional para estudiar la fisiología de altura en el Monte Tenerife en las Islas Canarias a 3350 m. Entre los miembros figuraban Douglas y Barcroft. Este investigador asoció el soroche con la disminución de la presión parcial de oxígeno.

Otra famosa expedición internacional tuvo lugar en 1911 y fue efectuada por dos ingleses, Douglas y Haldane, y dos americanos, Senderson y Schneider, a la cima del Pico de Pike cerca de Colorado.

Fue igualmente notable la expedición organizada por Barcroft en 1921-1922 a Cerro de Pasco (4340 m) en Perú donde se confirmaron los hallazgos previos de Barcroft en cámaras hipobáricas de la ausencia de evidencia de secreción de oxígeno. En esta expedición se realizaron numerosas determinaciones fisiológicas. Se midió la capacidad pulmonar de difusión del dióxido de carbono (CO_2) en cinco miembros de la expedición tanto a nivel del mar como en la altura, encontrándose un leve incremento. Se hicieron

determinaciones de la saturación arterial de oxígeno durante el ejercicio en la altura, que permitió a Barcroft señalar que la caída de la saturación arterial de oxígeno durante el ejercicio en la altura se explicaba por una pérdida del equilibrio de la presión parcial de oxígeno (PO_2) a través del capilar pulmonar, hallazgo que fue confirmado a extremas altitudes. Se hicieron también observaciones de la concentración de hemoglobina en la sangre, la posición de la curva de disociación del oxígeno y del gasto cardíaco.

Otra expedición internacional fue realizada en 1935 bajo el liderazgo científico de D.B. Dill a Aucanquilcha, una mina de sulfuro en los Andes chilenos a 5800 m y en la cima de la montaña a 6100 m. El principal énfasis de la expedición estuvo dirigido a estudiar la química sanguínea, los efectos cardiorespiratorios del ejercicio, la curva de disociación de la oxihemoglobina y el compromiso mental en las alturas.

Después de la Segunda Guerra Mundial se realizaron numerosas expediciones científicas siendo las más notables la expedición al Himalaya en 1960-1961 bajo la dirección científica de Pugh. Se fabricó una choza de plata a 5800 m (PB: 380 mm Hg) y varios fisiólogos permanecieron cerca de 5 meses durante el invierno haciendo determinaciones del consumo máximo de oxígeno, la capacidad de difusión, la saturación arterial de oxígeno, el control de la ventilación y otros aspectos de la aclimatación. Posteriormente observaciones se hicieron durante el verano cuando la expedición intentó ascender el monte Makulu (8470 m) sin oxígeno suplementario; se hicieron determinaciones de consumo máximo de oxígeno usando un ergómetro de bicicleta a una altura de 7440 metros.

Otra expedición reciente es la expedición italiana al Monte Everest en 1973 donde Cerretelli condujo una extensa serie de determinaciones en la base (5350 m) en escaladores que habían estado a más de 8000 m. Una observación importante fue la incapacidad de normalización del máximo consumo de oxígeno (VO_2) de los sujetos aclimatados a 5350 m cuando respiraban 100% de O_2 a su retorno a nivel del mar, hallazgo que nunca fue satisfactoriamente explicado.

En 1981 se realizó otra expedición al Everest que tuvo como objetivo la determinación del gas alveolar y otras variables en los sujetos que coronaban la cima del monte.

En 1996 se realiza una expedición bajo la dirección de Gonzales, a Cusco a 3400 m, con el propósito de evaluar el proceso de aclimatación en los futbolistas de la selección Peruana de fútbol, previo a un partido con la selección Boliviana en la Paz (3600 m) (Gonzales, Villena y Aparicio, 1998).

Los cambios fisiológicos por efecto de la exposición aguda a la altura, lo describe muy bien Francois Gilbert Viault quien viajó al Perú en octubre de 1889 y permaneció tres semanas en la «Hacienda Mineral» de Morococha, en el distrito minero de Yauli situada a una altura de 4392 metros sobre el nivel del mar. Dice Viault: «Uno puede suponer a priori que las razones fisiológicas que permiten al hombre y los animales soportar la atmósfera rarificada de las alturas debe ser el resultado de un aumento en la frecuencia de los movimientos respiratorios; o una aceleración del latido cardíaco que haría retornar más sangre al pulmón; o a un incremento en el elemento respiratorio de la sangre, es decir, los glóbulos rojos; o a una mayor capacidad respiratoria de la hemoglobina; o finalmente, y esto es difícil evaluar, a una reducción en las necesidades tisulares del oxígeno, es decir, a una disminución en la cantidad de oxidación tisular, a una mayor eficiencia de oxidación». En esta brillante disquisición, Viault describe los procesos que acontecen para la acomodación, aclimatación y aclimatamiento a la altura.

Es conocido que la exposición aguda a la altura disminuye la capacidad aeróbica. Esta reducción es proporcional a la disminución en el contenido de oxígeno en las arterias. Posteriormente ocurre un incremento en la eritropoyesis, y en la concentración de hemoglobina, aumentando el contenido de oxígeno arterial a valores cercanos a los de nivel del mar; sin embargo, la capacidad aeróbica no se recupera en la misma magnitud al incremento del contenido de oxígeno arterial, y por el contrario, se mantiene disminuida por meses y probablemente nunca se llegue a niveles similares observados a nivel del mar (Hartley y col, 1967).

Los cambios fisiológicos que ocurren durante la exposición aguda a la altura pueden compararse con los que ocurren durante el ejercicio a nivel del mar, donde se observa una disminución en la presión arterial de oxígeno, un aumento de la frecuencia cardíaca, un aumento en la ventilación, un aumento de la presión arterial pulmonar, una disminución en la saturación arterial de oxígeno, y una disminución en el contenido de oxígeno venoso (Sime y col, 1974; Vogel y col, 1974). La curva de disociación de oxígeno en el ejercicio, se desvía hacia la derecha (efecto Bohr) (Gamboa 1994) similar a lo observado durante la exposición aguda a la altura.

Es igual cierto, que el trabajo físico pesado realizado en condiciones climáticas extremas no es capaz de provocar en el organismo humano cambios fisiológicos similares a los que se observan en los deportistas de alto nivel. Ello es válido para el trabajo diario de los leñadores de los trópicos, de los campesinos que trabajan a alturas de 3000-4000 metros sobre

el nivel del mar, de los Sherpas del Himalaya, de los rickshas de los países asiáticos (Platonov, 1991).

Es fundamental para cualquier actividad física la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos. A nivel del mar, en estado de reposo, los músculos consumen un 30% del oxígeno que ingresa, el cerebro un 20%, los riñones en 7%, y bajo el efecto del ejercicio máximo, los músculos consumen un 87% de oxígeno, el cerebro un 2% y los riñones un 1% (Wade y Bishop, 1964). En la altura ocurre igualmente esta redistribución con el agravante de que el ingreso de oxígeno es menor. Los mecanismos de acomodación y aclimatación apuntan a reducir esta deficiencia, pero siempre se van a tener situaciones que ciertos tejidos, en determinado momento, van a estar en hipoxia para evitar que otros tejidos que más lo requieren tengan un menor consumo de oxígeno.

El transporte arterial del oxígeno que se ofrece a los tejidos va a depender del contenido de oxígeno arterial y de la cantidad de litros de sangre que el corazón bombea cada minuto (volumen minuto). El contenido de oxígeno arterial depende a su vez de la saturación arterial de oxígeno y de la capacidad de oxígeno. La saturación arterial de oxígeno está en función de la presión parcial de oxígeno y la capacidad de oxígeno de la concentración de hemoglobina. El volumen minuto depende a su vez de la frecuencia cardíaca y del volumen de expulsión que es la cantidad de sangre que se expulsa del corazón en cada latido. Todas estas variables son fundamentales durante el ejercicio, y durante la exposición a la altura.

A continuación detallamos una serie de estudios realizados en el Perú, principalmente en el Instituto de Investigaciones de la Altura, y en el Instituto de Biología Andina, así como aquellos desarrollados en el extranjero sobre el efecto de la exposición aguda a la altura sobre las funciones del organismo, particularmente los hormonales y metabólicos, los hematológicos, cardiovasculares, y respiratorios.

CAMBIOS HEMATOLOGICOS

El estudio de los aspectos hematológicos es importante pues nos puede permitir aclarar mecanismos que llevan a la adaptación a la altura (Gonzales y Villena, 1993). Fue la observación inicial de Viault, en 1889, que permitió hacer conocer al mundo que durante la exposición a la altura ocurría una policitemia, es decir un incremento en la cantidad de glóbulos rojos en la sangre.

El traslado de varones nacidos a nivel del mar hacia la altura provoca un incremento del hematocrito al quinto día de permanencia en la altura de Cerro de Pasco (4340 m) en 2.5% (Gonzales y col, 1979). En

10 días, el hematocrito aumenta de $44.2 \pm 1.4\%$ a $46.0 \pm 2\%$ (Llerena y col, 1971). Vogel y col (1974) midiendo los niveles de hemoglobina demuestran que el ascenso a una altura de 4340 m produce un incremento de la hemoglobina de 15.6 gr\% a nivel del mar a 16.1 gr\% al décimo día de exposición a la altura. La medición de la hemoglobina al segundo día de exposición a la altura no fue diferente a la observada a nivel del mar.

Cuando los nativos de la altura de Cerro de Pasco (4340 m) son descendidos a Lima (150 m) se observa una disminución del hematocrito de $56.0 \pm 2.1\%$ en la altura a $46.3 \pm 4.7\%$ a los doce días de estancia a nivel del mar (Llerena y col, 1971).

Reynafarje y col (1964) han demostrado que cuando un sujeto del nivel del mar es llevado a las grandes alturas, aumenta progresivamente la cantidad de sus hematíes y al cabo de 8 meses llega a un equilibrio entre los mecanismos de producción y destrucción sanguínea.

El aumento de la hemoglobina, es un mecanismo importante para la aclimatación a la altura, ya que permite transportar una mayor cantidad de oxígeno a los tejidos (Reynafarje, 1966) y un individuo de nivel del mar o de bajas altitudes, al estar expuesto a los efectos de la hipoxia, requiere de un mecanismo compensador, de la disminuida tensión de oxígeno (Gonzales y Guerra-García, 1979).

El cambio en el hematocrito es un efecto propio del cambio en la presión parcial de oxígeno; así, nativos de la altura que son transportados a nivel del mar disminuyen rápidamente después del descenso a zonas bajas (Alfrey col, 1998). La eritropoyetina sérica disminuye con el traslado a nivel del mar, en tanto que la ferritina sérica, que refleja la cantidad de hierro en reserva, aumenta por el transporte a nivel del mar (Alfrey col, 1998).

CAMBIOS HORMONALES Y METABOLICOS

Se han investigado los niveles de serotonina plasmática en hombres normales (23-41 años) nacidos en Lima y expuestos agudamente a la altura de Cerro de Pasco (4340 m). La serotonina plasmática aumenta de $104 \pm 5 \text{ ng/ml}$ a 329 ± 49 ; 255 ± 25 ; 216 ± 27 ; 198 ± 17 a las 20, 48, 72, 90 y 120 horas de estar expuestos a dicha altura (Llaque y col, 1974). Este aumento está en armonía con la mayor concentración plasmática y en sangre total de serotonina encontrada en el nativo de la altura.

La mayor serotoninemia en la altura estaría relacionada con la pérdida de peso que ocurre en los primeros días de exposición en la altura, y con la menor

glicemia que se observa durante dicha exposición.

Los niveles de tiroxina sérica en varones adultos aumenta significativamente en los días 2 y 5 de exposición aguda a una altura de 4340 m (Gonzales y col, 1979).

Los niveles séricos de tri-iodotironina aumenta significativamente desde el segundo día y se mantiene en niveles altos aún al quinto día de estancia en la altura (Gonzales y col, 1979).

Cuando la exposición es de dos semanas, la captación tiroidea de iodo-131 a las 24 horas aumentó de $34.4 \pm 2.5\%$ en Lima a $51.4 \pm 3.7\%$ en Cerro de Pasco (4340 m). La tasa metabólica basal fue de $240 \pm 6 \text{ cc/min}$ en Lima y $249 \pm 9 \text{ cc/min}$; 243 ± 3 ; 245 ± 8 ; 241 ± 4 ; y $233 \pm 5 \text{ cc/min}$ al segundo, cuarto, quinto, sexto y treceavo día de exposición a la altura, sin diferencias significativas. La excreción urinaria de iodo fue mayor al cuarto día de exposición a la altura (Moncloa y col, 1966).

La glicemia disminuye gradualmente desde el segundo día hasta el quinto día en un 10% en una altura de 4340 m (Gonzales y col, 1979). Al sexto día de estancia en la altura, la glicemia ha disminuido de $82.3 \pm 6.2 \text{ mg/100 ml}$ a $65.5 \pm 9.3 \text{ mg/100 ml}$ ($P<0.01$) (Llerena y col, 1971).

Los ácidos grasos no esterificados medidos en 7 varones nacidos a nivel del mar y expuestos a una altura de 4340 m se elevan de $760 \pm 150 \text{ mEq/l}$ a 1372 ± 301 ; 1044 ± 197 ; 977 ± 220 , y $1611 \pm 157 \text{ mEq/l}$ ($P<0.01$) al segundo, tercer, cuarto y décimo día de exposición respectivamente (Llerena y col, 1971).

Es interesante el hallazgo de que el descenso de los nativos varones de la altura (4340 m) a nivel del mar resulta en un incremento en los niveles de la glucosa sanguínea de $58.0 \pm 7.1 \text{ mg/100 ml}$ a $85.7 \pm 9.4 \text{ mg/100 ml}$ a los doce días del descenso, y la disminución de los ácidos grasos no esterificados de $1198 \pm 241 \text{ mEq/l}$ en la altura a $757 \pm 40 \text{ mEq/l}$ a los doce días de exposición a nivel del mar (Llerena y col, 1971). Esto ocurrió, a pesar de que la dieta en ambos lugares fue comparable.

El cortisol plasmático aumenta al segundo día de exposición a la altura de Cerro de Pasco (4340 m) de 9.9 ± 0.6 a $15.5 \pm 3.1 \text{ ug/100 ml}$ ($P<0.05$). La tasa de depuración fue similar en la altura y nivel del mar. El cortisol es distribuido en dos compartimientos, disminuyendo en la altura, el segundo compartimiento de 11.7 ± 1.5 a 7.1 ± 1.01 ($P<0.02$); ésto puede ocurrir como consecuencia de una contracción en el espacio extracelular (Moncloa, Velasco y Beteta, 1968).

En doce varones entre 19 y 29 años expuestos agudamente a la altura de Cerro de Pasco (4340 m) se encontró una correlación inversa entre la presión arterial de oxígeno (Pa O_2) y la concentración de cortisol plasmático, 17-hidroxicorticosteroide urinario, o la concentración de esteroides cetogénicos urinarios. No se encontró correlación entre la presión arterial de CO_2 (Pa CO_2) o pH e indicadores de la función adrenal. Estos resultados son interpretados como indicativos de que la hiperactividad adrenal en la altura no es dependiente de la alcalosis, consecuencia de la hiperventilación (Moncloa, Carcelén y Beteta, 1970).

Durante el ejercicio físico en un ergómetro, la acidosis es más severa que a nivel del mar y está asociada con una disminución significativa del cortisol plasmático, la cual no fue observada a nivel del mar. La glicemia no se modificó con el ejercicio en la altura a diferencia de lo que ocurre a nivel del mar en que disminuye (Moncloa, Carcelén y Beteta, 1970).

Los niveles de testosterona sérica se incrementan con la exposición aguda a la altura (Gonzales y col, 1990). En otro estudio, en el cual dos sujetos fueron llevados a una altura de 4340 metros, por cinco días se presentó un incremento de la testosterona plasmática al segundo día y manteniéndose elevado al tercer día en un sujeto, mientras que el otro sujeto, el cual presentó síntomas de soroche, disminuyó sus niveles de testosterona plasmática al primer y segundo día de exposición a la altura, pero elevándose posteriormente al tercero, cuarto y quinto día de estancia en la altura, con la concomitante desaparición de los síntomas del mal de montaña agudo (soroche). En un estudio posterior realizado en doce sujetos expuestos agudamente a la altura, se observó una elevación de la testosterona sérica en 10 de ellos. Los dos restantes, que disminuyeron sus niveles de testosterona sérica presentaron también síntomas de mal de montaña agudo.

Recientemente se ha demostrado una asociación entre niveles de testosterona y la fatiga en varones expuestos por ocho días a una altura de 5486 metros. Los sujetos que presentaron mayor grado de fatiga presentaron menores niveles de testosterona sérica (Mohr y col, 1990).

Es interesante el hallazgo de que los nativos de altura con diagnóstico de mal de montaña crónico presentan menores niveles plasmáticos de testosterona y menor respuesta de testosterona a la hormona coriónica gonadotropa que los nativos normales de altura (Guerra-García y col, 1973).

Se sabe que la testosterona incrementa las actividades de las enzimas glicolíticas (Bass y col, 1971), y que los varones adultos y los animales aclim-

atados a la altura aumentan las actividades enzimáticas aeróbicas (Hochachka y col, 1982; Ou y Tenney, 1970; Reynafarje, 1962) y anaeróbicas (Komives y Bullard, 1967; Mager y col, 1968). Igualmente, la concentración de testosterona correlaciona en forma significativa y directa con la concentración de lactato sanguíneo (Fellmann y col, 1990).

La testosterona también tiene un efecto sobre la eritropoyesis; así, se ha observado una correlación directa entre la testosterona sérica y el hematocrito (Gonzales y Reynafarje, 1983).

Ambos efectos de la testosterona, sobre las enzimas glicolíticas y sobre la eritropoyesis son importantes en el proceso de aclimatación en la altura, por lo que esta hormona debe tener un rol prioritario en este proceso.

CAMBIOS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS

En 1957, Peñaloza y colaboradores observaron la aparición de signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha, con aumento de presión, en diez individuos sanos tras acceder desde el nivel del mar a la altura de Morococha a 4540 metros y permanecer en ella durante un año.

En la actualidad se interpreta que las alteraciones electrocardiográficas descritas se deben fundamentalmente al aumento de la presión sanguínea en el árbol vascular pulmonar desencadenada por la altura y sus condiciones de frío, baja presión barométrica e hipoxia fundamentalmente (Ferrer, 1985).

Una situación similar al del individuo aclimatado, y al nativo de la altura, donde ambos muestran una hipertrofia cardíaca, es la observada en los deportistas altamente entrenados. En efecto, el tamaño del corazón de un deportista es significativamente mayor que el de un no deportista. En los deportistas bien entrenados al trabajo aeróbico, la masa cardíaca aumenta un 25-30%. La hipertrofia cardíaca del atleta se acompaña de un aumento de la capilaridad de las fibras musculares, y de un menor ritmo de los impulsos sinusales que se evidencia por una baja frecuencia cardíaca. No hay evidencias de que la hipertrofia cardíaca del atleta sea dañino para el individuo.

El corazón de un atleta se diferencia del no atleta por el gran ahorro de su trabajo, por la disminución del volumen-minuto y por la menor frecuencia cardíaca. Considerando que uno de los mecanismos de adaptación a la altura es la hipertrofia ventricular, es probable que los atletas por tener a nivel del mar un mayor tamaño cardíaco puedan conseguir más rápidamente la aclimatación a la altura que aquellos no atletas. Por ello, se han

realizado estudios de la función cardiopulmonar en reposo y durante el ejercicio moderado (300 Kg/min x m²) y sub-máximo (600 Kg/min x m²) en ocho atletas de nivel del mar tanto a nivel del mar como al primer y quinto día de exposición a 2340 m de altitud, en la ciudad de Arequipa, Perú.

La saturación arterial de oxígeno en reposo disminuyó de 95.5 ± 0.7 (media ± DS) a nivel del mar a 91.8 ± 2.8% a las 4-6 horas de estancia en Arequipa, y se mantuvo en dichos valores al quinto día de permanencia a la altura (Sime y col, 1974). Con el ejercicio en la altura, la saturación arterial disminuyó 6%, con relación al valor en reposo a las 4-6 horas de exposición a la altura, y 4.5% al cabo de cinco días de permanencia en la altura.

El consumo de oxígeno durante el ejercicio moderado a nivel del mar aumenta en 4 veces el valor basal, y 7.5 veces en el ejercicio sub-máximo. En la altura de Arequipa (2340 m), el consumo de oxígeno, al cabo de 4-6 horas de exposición, o al cabo de 5 días de exposición a la altura es de similar magnitud de incremento ante el ejercicio moderado y sub-máximo que el de nivel del mar (Sime y col, 1974). A mayor altitud, el consumo de oxígeno continúa disminuyendo (Buskirk y col, 1966). Existe una relación directa entre el volumen del corazón y el consumo máximo de oxígeno, por lo que probablemente sea la causa que a una altitud moderada como la de Arequipa no se modifique el consumo máximo de oxígeno. Sin embargo, otros estudios han demostrado que el consumo máximo de oxígeno disminuye a partir de los 1500 metros, disminuyendo 1% por cada 100 metros por encima de 1500 m. En una altura de 2000-2300 m el consumo máximo de oxígeno disminuye 12-15% del valor de nivel del mar (Kotz, 1986). Estos valores se revierten, aunque no completamente, con el entrenamiento y los días de permanencia en la altura (9-12 días) (Mijailov y Panov, 1975).

La frecuencia cardíaca, tanto en reposo como en el ejercicio moderado, se mantienen en los mismos valores a nivel del mar, a las 4-6 horas y al quinto día de permanencia a una altura de 2340 m. En el ejercicio submáximo, la frecuencia cardíaca en la altura (4-6 h o 5 días) es significativamente menor que a nivel del mar. En la exposición a la altura de Cerro de Pasco (4340 m) se incrementa de 71.3 ± 3.6 (media ± error standar) pulsaciones por minuto en reposo a nivel del mar a 94.7 ± 5.3 pulsos por minuto al segundo día de permanencia en la altura ($P < 0.01$), en tanto que al décimo día retorna a valores de nivel del mar, 75.8 ± 2.6 pulsos/minuto (Cruz, Hartley y Vogel, 1975).

La frecuencia cardíaca en el ejercicio al 50% y 75% del consumo de oxígeno máximo fue similar a nivel del mar, a los dos días, y a los 10 días de perma-

nencia en Cerro de Pasco. En tanto, que en el ejercicio máximo, la frecuencia cardíaca disminuye significativamente al cabo de 10 días en la altura pero no al segundo día de exposición a la altura (Cruz, Hartley y Vogel, 1975).

Los deportistas altamente entrenados tienen a nivel del mar una bradicardia considerable en estado de reposo (Platonov, 1991). La frecuencia cardíaca en reposo fue 23 latidos por minuto menor en los deportistas (58.5 latidos por minuto) que en los no deportistas (81 latidos por minuto) (Gonzales y Villena 1998). La frecuencia cardíaca, para un esfuerzo dado, a nivel del mar, es menor en el atleta que en el individuo sedentario, sin embargo, la máxima frecuencia cardíaca es la misma en no deportistas que en deportistas (Gamboa, 1994).

La diferencia entre atletas y no atletas se encuentra en la frecuencia cardíaca en reposo (menor en atletas), el gasto cardíaco en el ejercicio (mayor en atletas), y el volumen de expulsión en reposo (mayor en atletas). La frecuencia cardíaca de 40-50 por minuto en estado de reposo a nivel del mar es habitual para los deportistas de alto nivel especializados en aquellos deportes que requieren un alto grado de resistencia (Platonov, 1991). Es evidente que esta característica a nivel del mar puede resultar importante durante un proceso de aclimatación a la altura, particularmente cuando se va a realizar alguna actividad deportiva.

Un individuo a nivel del mar que tiene un valor de la frecuencia cardíaca en reposo mayor que el de un deportista va a tener una menor capacidad aeróbica (Gamboa, 1994; Platonov, 1991), y va a soportar menos una actividad física intensa y prolongada. Si al mismo individuo lo trasladamos a la altura, se va a incrementar más aún su frecuencia cardíaca en reposo por lo que su capacidad aeróbica se reducirá mucho más aún. El atleta que tiene bradicardia en reposo incrementa su frecuencia cardíaca en la altura a un nivel menor que el no deportista y por lo tanto podrá realizar esfuerzos físicos de mayor duración que el no atleta. Sin embargo, es probable que el deportista demore más en recuperar en la altura, los niveles en reposo de la frecuencia cardíaca. En efecto a los 5 días de exposición a la altura los no deportistas tienen valores de frecuencia cardíaca similares a los de nivel del mar; esto ocurre recién al séptimo día en los atletas (Gonzales y Villena, 1998).

Se ha descrito que un corazón apto para una carga física intensa es aquel que aumenta su trabajo no a expensas del aumento de la frecuencia cardíaca, sino a expensas de un incremento en el volumen de expulsión por latido (Astrand y Rodahl, 1977). Es evidente que esta situación debe mantenerse en la altura, y para que se pueda realizar una actividad física por

Cambios Fisiológicos en la Altura

encima de 3000 metros de altura, es necesario que el organismo mantenga una frecuencia cardíaca baja. Esta situación se logra con el entrenamiento, el cual debe ser completado a nivel del mar.

La presión de la arteria pulmonar se incrementa en 18% en reposo, y 20 y 30% en el ejercicio moderado y sub-máximo desde las 4-6 horas y al quinto de exposición a una altura de 2340 m en comparación del valor basal a nivel del mar. Normalmente durante el ejercicio a nivel del mar ocurre un incremento de la presión de la arteria pulmonar que oscila del 60% en el ejercicio moderado a 90% en el ejercicio submáximo; en la altura (2340 m) el incremento es de 80 y 120% respectivamente (Sime y col, 1974).

CAMBIOS CEREBRO-VASCULARES

La exposición aguda a la altura provoca un aumento del flujo sanguíneo cerebral que es máximo en las primeras horas y va decreciendo en el curso de los días subsiguientes. Buena parte de este aumento parece ser ocasionado por un aumento del flujo en la arteria carótida externa (Barragán, 1992).

EJERCICIO MUSCULAR Y RENDIMIENTO FÍSICO EN LA ALTURA

Cuando se hace ejercicio en una zona con baja presión parcial de oxígeno, el organismo enfrenta doble problema, ya que los sistemas circulatorio y respiratorio, además de satisfacer las necesidades del organismo motivadas por el ejercicio, reciben aire con un contenido menor de oxígeno.

Es por lo anteriormente expuesto que se acepta que un sujeto se ha aclimatado a la altura, cuando el individuo puede realizar actividad física con sólo la sintomatología propia del esfuerzo físico.

Como variable de evaluación del rendimiento físico se acepta al consumo máximo de oxígeno ($\text{VO}_2 \text{ max.}$) también denominado capacidad aeróbica.

En el Departamento de Bioenergética del Instituto Boliviano de Biología de Altura se han analizado 500 pruebas de esfuerzo máximo con medición del $\text{VO}_2 \text{ max.}$ en circuito abierto en diferentes personas que fueron agrupadas de acuerdo a sexo, edad, procedencia, y estado de entrenamiento (Spielvogel y col, 1992). Los resultados obtenidos sugieren lo siguiente:

- 1.- Por lo general el rendimiento físico en la altura está disminuido porque no se alcanza la potencia que se consigue a nivel del mar.

- 2.- El deportista recién llegado a la altura, pierde 10-15% de su capacidad aeróbica ($\text{VO}_2 \text{ max.}$).
- 3.- Parece existir un factor genético de adaptación, puesto que adolescentes de ascendencia aymara tienen una mayor capacidad aeróbica que los adolescentes de ascendencia europea, ambos nativos de altura.
- 4.- También en la altura, los deportistas de disciplinas de largo aliento, tienen las mayores capacidades aeróbicas, siendo la más alta medida hasta ahora en La Paz 77.9 ml/Kg/min en un fondista nativo que entrenaba corriendo 150 km por semana (Spielvogel y col, 1992).

Cabello y Valenzuela (1993) han estudiado las variaciones cardio-respiratorias y hematológicas que se producen durante el ejercicio en varones jóvenes elegidos al azar de la población general a nivel del mar en Arica, Chile y después a 3530 metros de altura en Putre, Chile. Los resultados indican que a los 15 días de permanencia a la altura, ya había un aumento significativo en el hematocrito y en la concentración de hemoglobina. Recién 22 días después de llegados a Putre se logró el mismo porcentaje de rendimiento que a nivel del mar. Esto que ocurre en sujetos no entrenados, no ha sido demostrado en deportistas.

REFERENCIAS

Alfrey CP, Rice L, Gonzales GF y col. Blocking deadaptation of high altitude residents by erythropoietin administration. The 3rd World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology. May 20-24. Matsumoto:Japan. 1998; 215.

Astrand PO., Rodahl K. Textbook of Work Physiology: Physiological basis of exercise. New York:ST Louis: MacGraw Hill. 1977;682 pp.

Barragán M. El flujo sanguíneo cerebral en la altura. Acta Andina 1992;1:52

Bass A., Gutmann E., Hanzlikova V., Syrový I. Sexual differentiation of enzyme pattern and its conversion by testosterone in the temporal muscle of the guinea-pig. Physiol. Bohemoslov. 1971; 20: 423-431.

Bonavía D, León-Velarde F, Monge C, Sánchez-Griñán MI, Whittembury J., Tras las huellas de Acosta 300 años después. Consideraciones sobre su descripción de “mal de altura”. Histórica (Lima) 1984;8:1-31.

Buskirk ER., Kollias J., Picón-Reátegui E., Akers R., Prokop E., Baker P. Physiology and performance of track athletes at various altitudes in the United States and Peru. En: International Symposium on the Effects of Altitude on Physical Performance. New Mexico: Athletic Inst. 1966; pp. 65-72.

Cabello G., Valenzuela M. Influencia de la altura en las adaptaciones a la actividad física. *Acta Andina* 1993;2: 44.

Cruz JC., Hartley H., Vogel J. Effect of altitude relocations upon AaDO_2 at rest and during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1975;39: 469-474.

Faulkner JA., Kollias J., Favour CB., Buskirk ER., Balke B. Maximum aerobic capacity and running performance at altitude. *J. Appl. Physiol.* 1968; 24: 685-691.

Feldmann N., Bedu M., Coudert J., Spielvogel H., Falgairette G., van Praagh E., Jarrige JF. El metabolismo anaeróbico durante la pubertad en la altura. Propuesta UNSA (Bolivia) 1990; 2: 50-63.

Ferrer JN. Adaptación Humana a la Extrema Altura. Instituto Municipal del Deporte (Ed). España. 1985;155 pp.

Gamboa R. Fisiología del Esfuerzo Físico. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 1994;160 pp.

Gonzales GF. Endocrinología en las grandes alturas. Revista de la ANBIOP (Lima, Perú) 1983;2: 9-61

Gonzales GF., Reynafarje C. Cambios del hematocrito con la pubertad. Diagnóstico (Lima). 1983

Gonzales GF., Villena A. Contribución peruana a la hematología en poblaciones de altura. *Acta Andina* 1993;2: 213-225.

Gonzales GF., Villena A. Exposición aguda a la altura: Cambios fisiológicos. En: *El futbol y la aclimatación a la altura*. Lima: Ediciones IIA. 1998; pp. 63-93.

Gonzales GF., Guerra-García R. Niveles de hemoglobina en residentes de Cerro de Pasco (4340 m): Según procedencia, actividad y edad. Actas de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de la Altura. 4-7 Oct. 1978. La Oroya, Perú. 1979;pp. 166-171.

Gonzales GF., Kaneku L., Abuid J. La interrelación hormonal durante la exposición aguda a la altura de Cerro de Pasco (4340 m) en humanos. VIII Jornadas Peruanas de Endocrinología. Piura, Perú. Oct. 28-31. 1979;pp. 22. Res. 11.

Gonzales GF., Villena A., Aparicio R. El proceso de aclimatación a la altura en futbolistas Peruanos. En :

El futbol y la aclimatación a la altura. Lima: Ediciones IIA. 1998; pp. 115-145.

Gonzales GF., Rodríguez L., Valera J., Sandoval E., García-Hjarles M. Prevention of high altitude-induced testicular disturbances by previous treatment with cyproheptadine in male rats. *Arch. Androl.* 1990;24: 201-205.

Guerra-García R., Llerena LA., Garayar D., Ames R. Función endocrina hipófiso-testicular en nativos de altura y en pacientes con mal de montaña crónico. V Jornadas Peruanas de Endocrinología. Cusco-Perú. 1973;Res. 22.

Hansen JE., Vogel JA., Stelter GP., Consolazio CF. Oxygen uptake in man during exhaustive work at sea level and high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1967;23: 511-522.

Hartley LH., Alexander JK., Modelska M., Grover RF. Subnormal cardiac output at rest and during exercise in residents at 3100 m altitude. *J. Appl. Physiol.* 1967; 23: 839-848.

Hochachka PW., Stanley C., Merkt J., Sumar-Kalinowski J. Metabolic meaning of elevated level of oxydative enzymes in high altitude adapted animals: an interpretative hypothesis. *Respir. Physiol.* 1982; 52: 303-313.

Komives GK., Bullard RW. Function of the phrenic nerve-diaphragm preparation in acclimation to hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1967; 212: 788-792.

Llaque W., Utano L., Guerra-García R. Incremento de la serotonina plasmática en hombres expuestos agudamente a la altura de Cerro de Pasco (4340 m). 8º Congreso Panamericano de Endocrinología, Buenos Aires-Argentina. Oct. 27-Nov. 2.1974; pp. 101.

Llerena LA., Pretell EA., Montoya C., Cruz JC. Glicemia y ácidos grasos no esterificados (AGNE) en cambios agudos de altitud. III Congreso Bolivariano de Endocrinología. Caracas-Venezuela. Oct. 19-22. 1971;pp. 63. Res. 24.

Mager M., Blatt WF., Natale PY., Blatteis CM. Effect of high altitude on lactic dehydrogenase isoenzymes of neonatal and adult rats. *Am. J. Physiol.* 1968; 215: 8-13.

Mohr LC., Bernhard WN., Glass AR., Picano JJ. Serum testosterone decrease in healthy males at high altitude: Correlation with fatigue. Sixth International Hypoxia Symposium. in Hypoxia. The Adaptations. Sutton, Coates y Remmers (Eds). Toronto. 1990;Abst. 47, pp. 287.

- Moncloa F., Guerra-García R., Subauste C., Sobrevilla LA., Donayre J.** Endocrine studies at high altitude. I. Thyroid function at sea level natives exposed for two weeks to an altitude of 4300 meters. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966;26: 1237-1239
- Moncloa F., Carcelen A., Beteta L.** Physical exercise, acid-base balance, and adrenal function in newcomers to high altitude. *J Appl Physiol* 1970;28: 151-155.
- Moncloa F., Velasco I., Beteta L.** Plasma cortisol concentration and disappearance rate of 4-14C-cortisol in newcomers to high altitude. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1968; 28: 379-382.
- Ou LC., Tenney SM.** Properties of mitochondria from hearts of cattle acclimatized to high altitude. *Respir. Physiol.* 1970; 8: 151-159.
- Peñaloza D., Echeverría M.** Electrocardiographic observations on ten subjects at sea level and during one year of residence at high altitude. *Am. Heart J* 1957;54: 811-822.
- Platonov VN.** La adaptación en el deporte. Editorial Paidotribo SA. Barcelona, España. 1991;313 pp.
- Pugh LG., Gill MB., Lahiri S., Milledge JS., Ward MP., West JB.** Muscular exercise at great altitude. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19: 431-440.
- Reynafarje B.** Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J. Appl. Physiol.* 1962;17: 301-305.
- Reynafarje C.** Physiological patterns: Hematological aspects in life at high altitude. *Pan. Am. Health Org. Sci. Pub.* 140. Washington DC. 1966
- Reynafarje C., Ramos J., Faura J., Villavicencio D.** Humoral control of erythropoietic activity in man during and after altitude exposure. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1964; 116: 649.
- Saltin B., Grover RF., Blomqvist CG., Hartley LH., Johnson RL.** Maximal oxygen uptake and cardiac output after two weeks at 4300 m. *J. Appl. Physiol.* 1968;25: 400-409.
- Villena AE.** La contribución francesa a los estudios de la fisiología de altura. *Acta Andina* 1994;3: 3-18.
- 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: 169-172.
- Wade OL., Bishop JM.** Cardiac output and regional blood flow. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1962;144 pp.

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR DURANTE LA EXPOSICIÓN AGUDA A LA ALTURA

Dr. Raúl Gamboa

Departamento de Ciencias Fisiológicas.

Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESUMEN

Con los incrementos de altitud disminuye la presión barométrica, la presión parcial del oxígeno inspirado disminuye paralelamente con la reducción en la densidad atmosférica, de tal manera que existe menos oxígeno por unidad de volumen que a nivel del mar. La máxima capacidad para trabajo aeróbico (VO_{max}) está directamente relacionada con el transporte de oxígeno, el cual tiene dos grandes componentes: contenido arterial de oxígeno, y gasto cardíaco. La exposición a la hipoxia al ascender a grandes alturas disminuye el VO_{max} al reducir el transporte de oxígeno. Inicialmente el responsable es la reducción en el contenido de oxígeno arterial. Sin embargo, en el tiempo, al producirse la hemoconcentración y restablecerse el contenido, se reduce el gasto cardíaco, consecuentemente el VO_{max} permanece reducido. El primer impacto de la hipoxia hipobárica sobre el organismo constituye un definido síndrome clínico, el «soroche agudo». En este síndrome no se observan cambios cardiovasculares significativos, excepto por una discreta reducción en la presión arterial sistémica, y mayor reducción en el volumen sanguíneo. En contraste con el soroche agudo que es de presentación común, el Edema Pulmonar Agudo de las Grandes Alturas (EPAAG) es menos frecuente. Su incidencia se incrementa por encima de la línea de nieves y ocurre en individuos que ascienden rápidamente. Se presenta dentro de los cuatro primeros días de ascenso. Es más frecuente en niños y en adultos jóvenes que en la tercera edad. No es rara su ocurrencia en nativos de grandes alturas que retornan a sus lugares de origen después de breves estadías a nivel del mar, siendo el ejercicio o el sueño factores precipitantes. Los hallazgos cardiovasculares característicos comprenden: hipoxia severa, gran hipertensión pulmonar, gasto cardíaco reducido, y presión capilar pulmonar normal. La forma más rara entre las reacciones adversas a las grandes alturas es el edema cerebral. Sus principales manifestaciones clínicas incluyen: confusión mental que progresiva hacia el coma y muerte. Aunque el soroche agudo, y el edema pulmonar agudo y el edema cerebral son descritos separadamente, ellos representan diferentes manifestaciones y diferentes grados de agresión de la hipoxia hipobárica sobre el organismo. Tanto el edema pulmonar como el edema cerebral son condiciones clínicas serias y potencialmente fatales, que deben ser tratadas de manera urgente y efectiva. La regla de oro para ambas situaciones es el rápido traslado del paciente a nivel del mar, las medidas generales incluyen la inmediata administración de oxígeno al 100%, dexametasona, morfina, y furosemida con cautela.

SUMMARY

As altitude increases, so barometric pressure decreases, the partial pressure of inspired oxygen decreases in parallel with the reduction in atmospheric density; thus, there is less oxygen per unit volume available than at sea level. Aerobic work capacity (VO_{max}) is directly related to oxygen transport, which has two major components, arterial oxygen content and cardiac output. Exposure to atmospheric hypoxia by ascending to high altitude decreases VO_{max} by lowering oxygen transport. Initially, it is the reduction in arterial oxygen content that is responsible, while maximum cardiac output remains unaltered. However, as hemo-concentration occurs, restoration of arterial oxygen content is traded for a decrease in cardiac output. Consequently, VO_{max} remains decreased because oxygen transport is still reduced. The first impact of hypobaric hypoxia upon body physiology constitutes a definite clinical syndrome, the Acute Mountain Sickness or «Soroche». Except for a slight reduction in systemic blood pressure, and a greater one in blood volume, no other significant cardiovascular changes have been described in this syndrome. In contrast to Acute Mountain Sickness, which is common, a much less frequent reaction to high mountains is High-altitude pulmonary edema. The incidence appears to increase above the «snow-line», and clearly more frequently at higher altitudes. It is a life-threatening syndrome that occurs only in individuals who make rapid ascents and only during the first one to four days following ascent. More frequently in children and young adults than in older persons, and in individuals that return home after a brief visit to low altitude. Severe hypoxemia, a marked degree of pulmonary hypertension, low cardiac output and normal pulmonary wedge pressure are the cardiovascular characteristic findings. The rarest but most lethal adverse reaction to high altitude is cerebral edema. The clinical picture is mental confusion progressing to coma and death. Although acute mountain sickness, high altitude pulmonary edema, and cerebral edema are described separately, they may in fact be related and represent different manifestations of a common derangement of bodily function, all initiated by hypoxia. High altitude pulmonary edema and cerebral edema are both serious and potentially fatal conditions and must be treated urgently and effectively. The golden rule for both must be to arrange descent to sea level as soon as possible. General measurements include immediate administration of 100% oxygen, dexamethasone, morphine, and furosemide with caution.

Para entender los efectos de la altura sobre el rendimiento físico, debemos tener en cuenta que la altura no es una entidad única. Ella representa un espectro de altitudes, y consecuentemente un espectro de efectos sobre el rendimiento físico.

De los factores ambientales relacionados con el rendimiento físico en la altura, el más importante y el mejor estudiado es el factor hipóxico. Es importante tener en cuenta que, el grado de hipoxia no tiene una relación constante con el nivel de altitud. La posición del cuerpo, el sueño, y fundamentalmente la actividad física causan variaciones intensas en la saturación de oxígeno de la sangre arterial (Hurtado, 1964; Peñaloza y col, 1962; Banchero y col, 1966; West y col, 1962).

Fisiología Cardiovascular durante la exposición Aguda a las Grandes Alturas

El sistema cardiovascular desempeña un rol esencial como integrante del complejo sistema de transporte de oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos. Para comprender su accionar, tanto en salud como en enfermedad, es conveniente tener en cuenta las diversas etapas en la línea de conducción del oxígeno (Fig.1) y en su consumo, etapas que son afectadas en relación directa con los diferentes niveles de altitud y de actividad física (Heath y Williams, 1977).

Línea de Conducción del Oxígeno

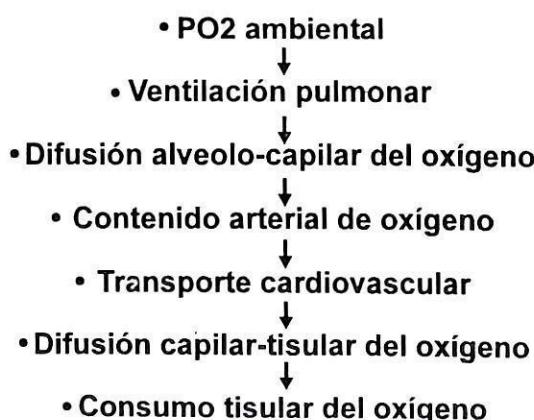


Figura 1

Presión parcial del Oxígeno ambiental. En 1878 P. Bert publicó en París su obra «La Pression Barométrique», en ella señala que los efectos indeseables de las grandes alturas son debidos a la **reducción en la presión parcial del oxígeno** secundaria a la disminución en la presión barométrica. Esta presión, en cada altitud, depende del peso de una columna de aire sobre el punto de referencia. La atmósfera se encuentra comprimida bajo ese peso y, su presión y densidad son máximas sobre la superficie terrestre y disminuyen exponencialmente con la altitud. Debido a dife-

ncias de temperatura y a turbulencias, las moléculas de gases de diferente peso molecular no sedimentan, consecuentemente la composición química de la atmósfera es prácticamente uniforme hasta más de los 20,000 metros de altitud (Fig.2).

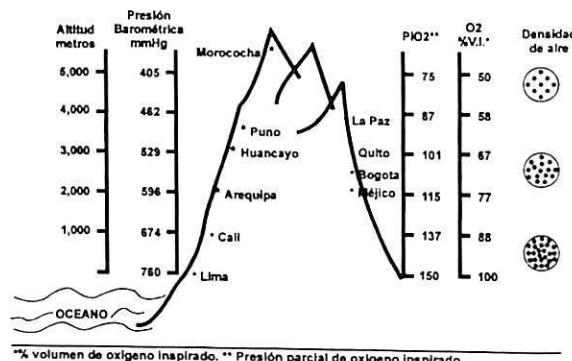


Figura 2

Ventilación Pulmonar. El ascenso a grandes alturas, (mayores de 2,500 m.) y la consecuente disminución en la presión parcial del oxígeno atmosférico (PO_2), reducen la presión parcial del oxígeno alveolar (PAO_2) y por lo tanto la presión parcial del oxígeno arterial (PaO_2). Cuando la PaO_2 disminuye, estimula a sus sensores los quimoreceptores carotídeos y aórtico, los cuales envían más impulsos nerviosos al centro respiratorio, causando la hiperventilación característica de la exposición a la altura (Astrand y col, 1964; Heath y Williams 1977). Sin embargo, la PAO_2 no logra alcanzar los niveles del nivel del mar, existiendo una persistente reducción de PaO_2 . Normalmente, la hiperventilación secundaria a la hipoxia hipobárica persiste mientras el individuo permanece en las grandes alturas. Esta hiperventilación es percibida como una sensación de «falta de aire», siendo más notable durante el ejercicio.

Sin embargo, si bien por cada incremento en el consumo de oxígeno (VO_2) la ventilación BTPS (volumen saturado con vapor de agua, corregido por temperatura corporal y presión barométrica), se incrementa con la altitud, la ventilación STPD (volumen seco, temperatura 0°C. y presión standard de 760 mm.Hg.), una expresión cuantitativa del número de moléculas de gases presentes, es menor que al nivel del mar, indicando que el incremento ventilatorio no es capaz de compensar por la disminución en la densidad del aire inspirado (Astrand y Rodahl 1964; Gamboa y Marticorena 1986) (Fig.3).

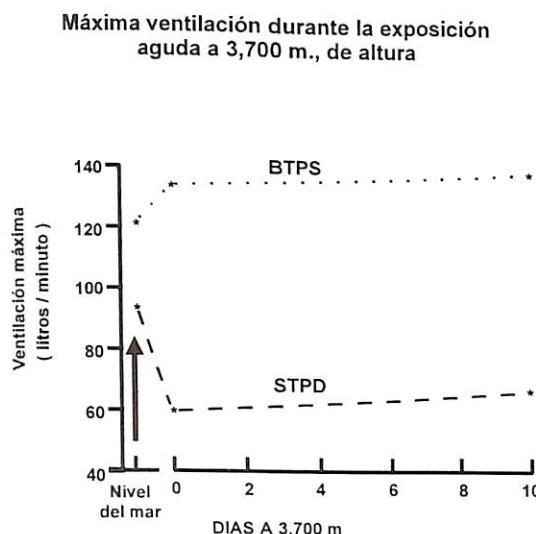


Figura 3.-Valores ventilatorios BTPS y STPD máximos en deportistas ejercitados en Lima (150 m) y Oroya (3700m). Se aprecia que aún a los diez días la ventilación STPD no alcanza los niveles del nivel del mar (Gamboa y Marticorena)

Difusión Alveolo-Capilar. La disminución de la PaO₂, la asociada desaturación arterial y el progresivo incremento del gradiente alveolo-capilar (A-aDO₂) son factores contribuyentes a la menor capacidad aeróbica al ascender a la altura. En alturas superiores a los 3,000 metros, el consumo de oxígeno está limitado por la difusión (Johnson 1967). Con cada incremento del VO₂, el gradiente A-aDO₂ aumenta, la PaO₂ disminuye y, consecuentemente, la saturación arterial de oxígeno se reduce.

Contenido Arterial de Oxígeno. Parece evidente que la reducción en la capacidad de consumir oxígeno (VO₂) durante la hipoxia aguda, está relacionada con la disminución en el contenido arterial de oxígeno. Como es de esperar, esta influencia se incrementa con la altura y se magnifica con el ejercicio.

Si bien durante la exposición aguda a la altura, la disminución en la saturación arterial del oxígeno es causa fundamental en la caída de su contenido en oxígeno, el proceso continuo de adaptación modifica los mecanismos iniciales e intenta corregir ese déficit incrementando la capacidad de transportar oxígeno al aumentar la concentración de hemoglobina, en un primer momento por hemoconcentración y después, por estímulo hipóxico a la médula ósea. Así mismo, facilita la entrega de oxígeno a los tejidos al desplazar la curva de disociación de oxi-hemoglobina hacia la derecha (Rorth y col,1972).Después de la hemoconcentración adaptativa, (más de 24 horas) el contenido arterial de oxígeno deja de ser un factor limitante del VO₂ máximo (Grover,1972).

Transporte Cardiovascular. El mayor componente en el transporte de oxígeno hacia los tejidos está representado por la circulación. La hipoxemia causa un aumento en la actividad simpática la cual incrementa inicialmente la frecuencia cardíaca y aumenta el gasto cardíaco, contribuyendo así a mantener el transporte en la condición de reposo. Sin embargo, es sabido que la reducción aguda de la presión parcial del oxígeno inspirado (PIO₂), disminuye la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio de manera proporcional a la severidad de la hipoxia (Cerretelli y col,1967), lo cual limita en esta condición la capacidad compensadora de la frecuencia cardíaca. El volumen de expulsión del corazón, tanto en condiciones de trabajo submáximo, como máximo, no es modificado por la hipoxia aguda inmediata (<24 hs.) (Grover 1979). De otro lado, el gasto cardíaco, en reposo y durante el esfuerzo submáximo, se eleva durante la exposición aguda inmediata debido al incremento de la frecuencia cardíaca (Fig.4), compensando parcialmente la reducción en el contenido de oxígeno arterial. Sin embargo, la máxima frecuencia alcanzable, no puede ser elevada existiendo así un límite en este mecanismo compensador durante el ejercicio máximo. Por lo tanto durante la exposición aguda inmediata, con un máximo gasto cardíaco, pero con un contenido de oxígeno arterial reducido, el máximo transporte de oxígeno debe ser menor, lo cual reduce el máximo consumo de oxígeno (Fig.5).

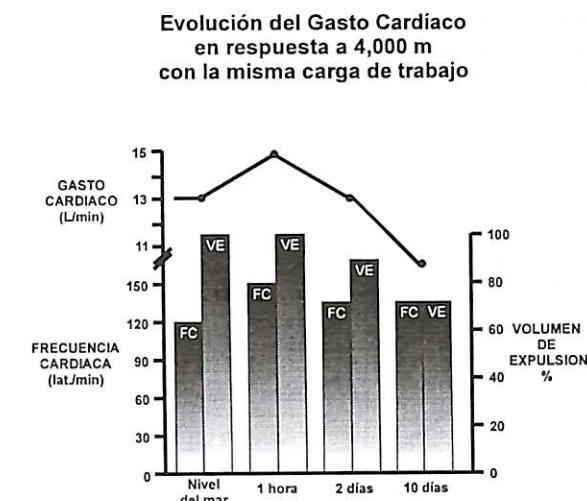
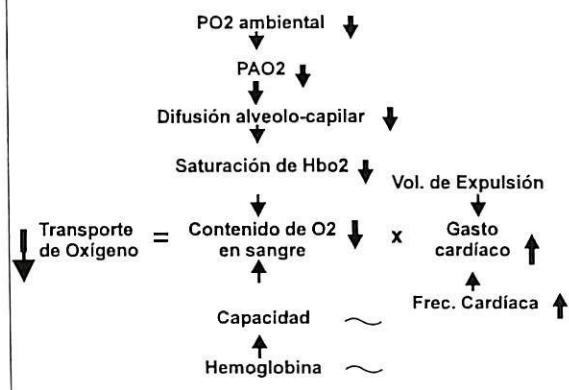


Figura 4: Obsérvese el incremento del gasto cardíaco durante la primera hora de exposición aguda a 4,000m., a expensas del incremento de la frecuencia cardíaca y con el mismo volumen de expulsión. A partir del segundo día de exposición a la altura, se aprecia la reducción del gasto cardíaco a expensas de la caída en el VE. (Adaptado de Grover,1979).

Transporte de Oxígeno durante la exposición aguda inmediata



Transporte de Oxígeno durante la exposición aguda mediata

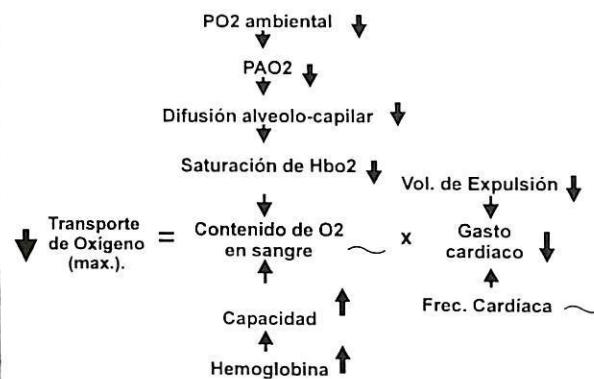


Figura 5: Durante la exposición aguda inmediata a las grandes alturas (< 24 hs), el transporte de oxígeno se reduce como consecuencia de la gran reducción del contenido de O₂ arterial, no obstante el incremento en el gasto cardíaco.

Después del primer día de ascenso a las grandes alturas (respuesta inmediata), se produce una recompartimentalización de fluidos; mientras que el volumen plasmático, el flujo sanguíneo periférico y el agua extracelular disminuyen significativamente, el agua intracelular, así como el volumen sanguíneo pulmonar y el flujo cerebral se incrementan notablemente, aunque los dos últimos tienden a valores iniciales alrededor del cuarto día (Hannon y Chin, 1967; Roy, 1972) (Fig.6). A partir del segundo día de exposición aguda, y debido a la disminución en el volumen plasmático, se observan reducciones de 20 a 25% en el volumen de expulsión, consecuentemente menor gasto cardíaco y disminución del máximo consumo de oxígeno (Grover, 1979) (Fig.7).

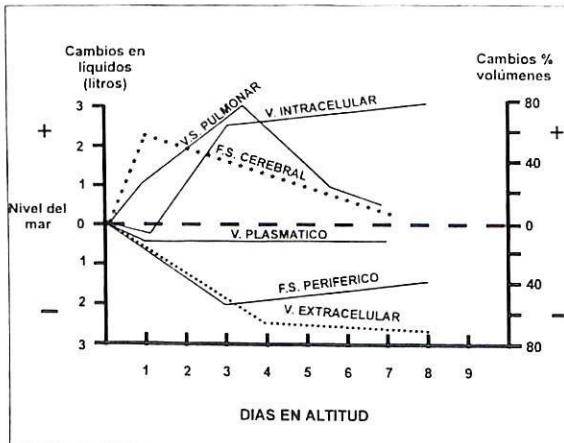


Figura 6: La exposición aguda a las grandes alturas determina marcados cambios en los líquidos corporales. Obsérvense los incrementos del volumen sanguíneo pulmonar, flujo sanguíneo cerebral y, volumen de agua intracelular. Mientras los dos primeros tienden a valores normales a los siete días, el volumen de agua intracelular permanece elevado. De otro lado, nótese la reducción del volumen plasmático, flujo sanguíneo periférico y volumen extracelular. (Adaptado de Hannon y Chin, 1967; y Roy, 1972).

Figura 7: Durante la exposición aguda mediata a las grandes alturas (>24hs), el transporte de oxígeno se reduce a expensas de la disminución en el gasto cardíaco, a pesar de la recuperación en el contenido de O₂ arterial.

La presión arterial sistémica disminuye (sistólica y diastólica), para luego con aclimatación, retornar a sus valores basales. Esta caída inicial en la presión arterial es debida a reducción en las resistencias periféricas totales (Levine y col, 1997). La exposición aguda a la altura produce hipertensión pulmonar debida a vasoconstricción al nivel precapilar, inducida directamente por el estímulo hipóxico (Hurtado, 1964; Peñaloza, 1962), o indirectamente a través del incremento de los niveles de endotelina plasmática, dando lugar al aumento de las resistencias pulmonares (Cody y col, 1992; Goerre y col, 1995) (Fig.8).

Endotelina plasmática y exposición a la Altura

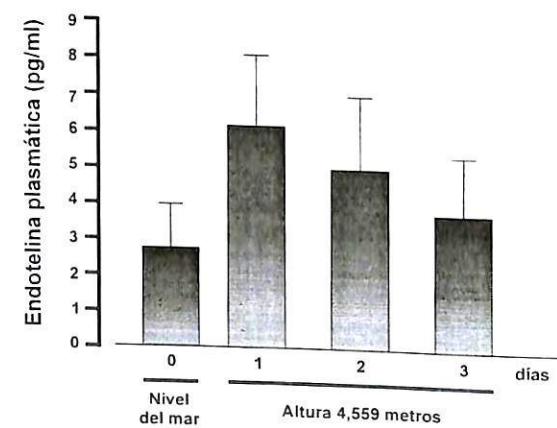


Figura 8: Los niveles de endotelina plasmática se elevan notablemente durante las primeras 24 horas de exposición a las grandes alturas, observándose su reducción en días consecutivos. (Modificado de Goerre y col, 1995).

Difusión capilar-tisular del oxígeno.

No obstante los procesos regulatorios que amortiguan la serie de reducciones de la presión parcial del oxígeno en el camino entre el aire inspirado y

los capilares tisulares (Rahn, 1966), las reducciones significativas del PO_2 en la sangre venosa mixta durante el ejercicio, son claros indicadores de la disminución del gradiente con el PO_2 tisular.

Por debajo de algún gradiente de tensión de oxígeno, la resistencia se torna muy alta para tal diferencia de presión y la conductancia para el oxígeno cae. La consecuencia inmediata es un aporte inadecuado de oxígeno a las enzimas mitocondriales y, el ritmo del VO_2 debe disminuir (Tenney y Ou, 1967). Desde que se requiere oxígeno para que el sistema transportador de electrones funcione adecuadamente, la captación del oxígeno iguala el ritmo del transporte de electrones. Tal como señalan Stainsby y Otis (1964), la mitocondria usará una molécula de oxígeno tan pronto pueda conseguirla, pero en las grandes alturas tendrá que esperar hasta que se aproxime una y, como consecuencia, el ritmo de transformación de energía se reducirá.

Consumo tisular de Oxígeno. La capacidad de un individuo para el trabajo aeróbico se mide en términos de la máxima cantidad de oxígeno que su cuerpo puede consumir en un minuto, es el llamado «máximo consumo de oxígeno» o « $\text{VO}_2 \text{ max}$ ». Diferentes investigadores han reportado que cuando el $\text{VO}_2 \text{ max}$ es medido en el mismo individuo, a nivel del mar y en las grandes alturas, el valor obtenido es menor en la altitud. La reducción promedio se estima, aproximadamente, en 2% por cada 300 metros de ascenso (Balke, 1960; Pugh y col, 1964; Cerretelli, 1976; Saltin y col, 1968).

De otro lado, el consumo de oxígeno para una determinada carga submáxima, es el mismo a diferentes altitudes (Pugh y col, 1964), resultando difícil comprender el porqué del agotamiento precoz en grandes alturas.

Para realizar un trabajo muscular sostenido, es indispensable recibir un continuo aporte de oxígeno. La disminución en la máxima capacidad aeróbica refleja una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno. Así, si un individuo a nivel del mar es capaz de realizar un ejercicio en el cicloergómetro equivalente a 300 vatios con un VO_{max} de 5 litros/minuto, al ascender a 3,700 metros de altura su VO_{max} alcanza sólo 3.7 litros/minuto, reduciendo su trabajo ergométrico a 260 vatios, disminuyendo su capacidad aeróbica en 25% y demostrando que un trabajo submáximo a nivel del mar, se convierte en máximo en la altura (Gamboa y Marticorena, 1986) (Fig. 9).

La disminución de la capacidad aeróbica en grandes alturas se refleja en el llamado «umbral anaeróbico» o momento de elevación del ácido láctico plasmático. Conforme se incrementa la altitud y el

individuo reduce su máxima capacidad aeróbica, la aparición del umbral anaeróbico se hace más precoz, y como consecuencia, utiliza más oxidación anaeróbica para un trabajo dado (Hermansen y Saltin, 1967) (Fig. 10). Como previamente se ha demostrado (Astrand y Saltin, 1961), para el mismo trabajo absoluto, el déficit de oxígeno es mayor en hipoxia que en normoxia. Knuttgen y Saltin (1972) demostraron que en normoxia existe una relación directa entre la intensidad del ejercicio y la aceleración del VO_2 para alcanzar un estado estable durante la transición de reposo a ejercicios submáximos. Astrand y Saltin (1961) habían demostrado la misma relación tratándose de ejercicios máximos.

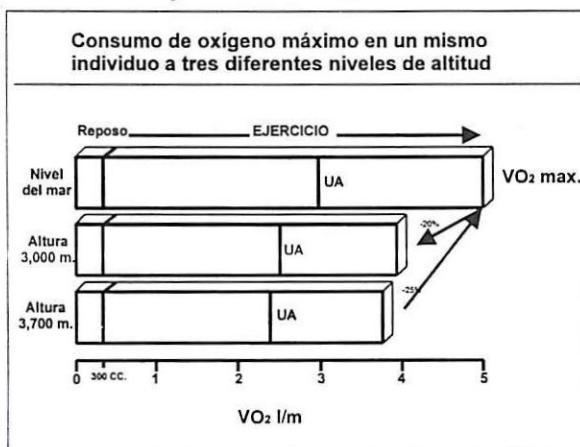


Figura 9: Obsérvese la reducción del máximo consumo de oxígeno (VO_{max}), así como la más temprana aparición del umbral anaeróbico (UA) cuando el mismo individuo es sometido a máximo ejercicio a nivel del mar, 3,000 y 3,700mts., de altura. (Gamboa y Marticorena, 1986).

Concentraciones de Lactato sanguíneo en un individuo a diferentes alturas y crecientes intensidades de ejercicio

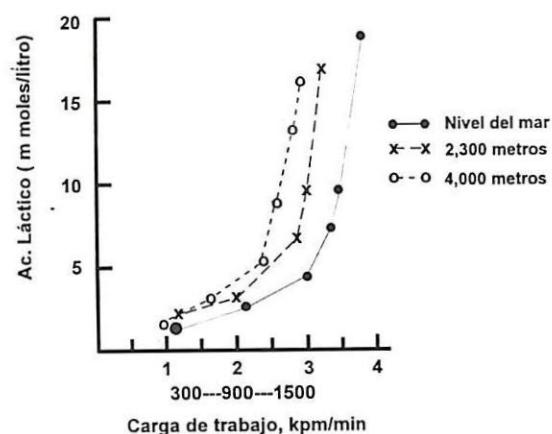


Figura 10: Obsérvese la más temprana elevación del lactato plasmático conforme se eleva la altitud en la que es ejercitado un mismo individuo. (Adaptado de Hermansen y Saltin, 1967).

El mayor agotamiento físico observado en el individuo que se ejercita en grandes alturas, se explicaría en virtud al hecho observado de que el mismo trabajo absoluto a aquel realizado a nivel del mar, se

convierte en un esfuerzo mayor cuando es realizado en hipoxia, resultando en una menor aceleración para alcanzar un determinado VO₂ y un mayor déficit de O₂ (Knutgen y Saltin, 1973).² La relación entre el déficit de O₂ y la reducción de los niveles de ATP y creatinafósfato, y acumulación de ácido láctico en la musculatura durante normoxia reportados por Karlson (1971) y, Knutgen y Saltin (1972), se aplican a condiciones hipóxicas. Los grandes déficits de oxígeno en condiciones hipóxicas se acompañan de grandes reducciones de fosfágenos musculares y mayores acumulaciones de lactatos en músculos (Knutgen y Saltin 1972).

Fisiopatología Cardiovascular durante la exposición aguda a las grandes alturas

Todo individuo no aclimatado que asciende rápidamente por encima de 2,500 metros de altura, recibe en algún grado el impacto de la hipoxia hipobárica bajo un definido síndrome clínico llamado «soroche agudo» o «enfermedad aguda de montaña» (Hurtado, 1937), constituido por: cefalea, náuseas, vómito, anorexia, insomnio, somnolencia, disnea, palpitaciones, depresión, perturbaciones en el juicio, e irritabilidad. Los síntomas generalmente alcanzan el pico de su severidad dentro de las primeras 24 a 48 horas, disminuyendo gradualmente durante los siguientes dos a cuatro días. El síndrome puede presentarse de manera muy discreta, o con tal severidad que el individuo afectado se siente temporalmente incapacitado. El estudio de diversos parámetros circulatorios en individuos padeciendo soroche agudo, revela que con excepción de mayor reducción en el volumen sanguíneo total y discreta reducción en la presión arterial sistólica, otros parámetros tales como el índice cardíaco, presión arterial sistémica, presión arterial pulmonar, presión capilar, y flujos sanguíneos periférico y cerebral fueron similares a los observados en sujetos no afectados (Roy,1972; Bardales,1955).

En el aspecto propiamente fisiopatológico cardiovascular, dos son las entidades clínicas cuya aparición preocupa durante la exposición aguda a grandes alturas; «el edema pulmonar agudo» y el «edema cerebral agudo».

Edema Pulmonar Agudo de Grandes Alturas (EPAA).-

En contraste con la frecuente observación del «soroche agudo», el EPAA es poco común, su incidencia varía en la literatura, oscilando entre 25 a 155 por mil (Hurtado,1937; Bardales,1955; Lundberg, 1952; Lizárraga,1955; Houston,1960; Hultgren y col.1961; Marticorena y col.1964; Hultgren,1997).

Causas Predisponentes. La exposición aguda a grandes alturas es el evidente factor precipitante. Probablemente no existe edad de excepción. Frecuentemente aflige a individuos jóvenes, no aclimatados que ascienden rápidamente a lugares de altura y realizan ejercicios intensos o aún en reposo. También ha sido observado en deportistas entrenados, tales como esquiadores y montañistas (Houston,1960). La condición no es rara en niños o en foráneos previamente aclimatados (Hultgren y col,1961), así como en nativos que retornan a lugares de altura después de cortas estadías a nivel del mar y realizan esfuerzos físicos (Peñaloza y Sime, 1969), o durante el sueño (Marticorena y col,1964). Infecciones respiratorias recientes, bajas temperaturas y, el uso de anorexígenos han sido reportados como agentes precipitantes (Naeije y col,1996).

La altura vulnerable varía de país a país, dependiendo aparentemente de la «línea de nieve», la cual se presenta a los 2,400 metros en Estados Unidos, 3,300 metros en los Himalayas, y 3,600 metros en los Andes peruanos.

El EPAA se observa generalmente entre las 6 y 90 horas del arribo a grandes alturas, justamente cuando se produce la gran recompartimentalización de fluidos. Las posibilidades disminuyen notablemente después del cuarto día, siendo remotas después del séptimo día (Hannon y Chin,1967; Roy,1972).

Aspectos Clínicos. De manera característica la oliguria invariablemente precede la aparición del edema pulmonar. Hultgren y colaboradores (1996), en reciente revisión de 150 pacientes estudiados a 2,928 metros de altura señalan que los síntomas comunes fueron: tos seca inicial, que luego se hace productiva, disnea, cefalea, congestión pulmonar, náusea, fiebre, debilidad y cianosis de cara y extremidades. La taquicardia es comparativamente menos acentuada que la disnea. En casos fulminantes el paciente puede presentar un estado de colapso circulatorio. Temperatura mayor a 37.5°C ocurrió en 20% de casos. Presión arterial sistólica mayor de 150 mmHg se observó en 17% de pacientes. Estertores e infiltrados pulmonares estuvieron presentes en 85% y 88% de los casos respectivamente, ambos fueron generalmente bilaterales o en el lado derecho. La saturación arterial del oxígeno varió entre 38% y 93%. Los hombres parecen más susceptibles que las mujeres para padecer este síndrome.

Radiografías de tórax. Los Rayos X muestran inicialmente moteados difusos en ambos campos pulmonares, siendo más acentuados en las regiones superiores y perihiliares, estando las regiones basales muy poco comprometidas (Fig.11). En ocasiones se

visualizan líneas septales interlobares, indicativas de edema intersticial. En casos severos se observa derrame pleural en una o en ambas bases pulmonares. La arteria pulmonar puede observarse dilatada. La silueta cardíaca es por lo general normal, excepto

cuando se asocia la insuficiencia ventricular derecha, en cuyo caso la imagen se hace globular. Con la evacuación del paciente a nivel del mar o después de un adecuado tratamiento, las alteraciones radiológicas desaparecen en 6 a 48 horas.

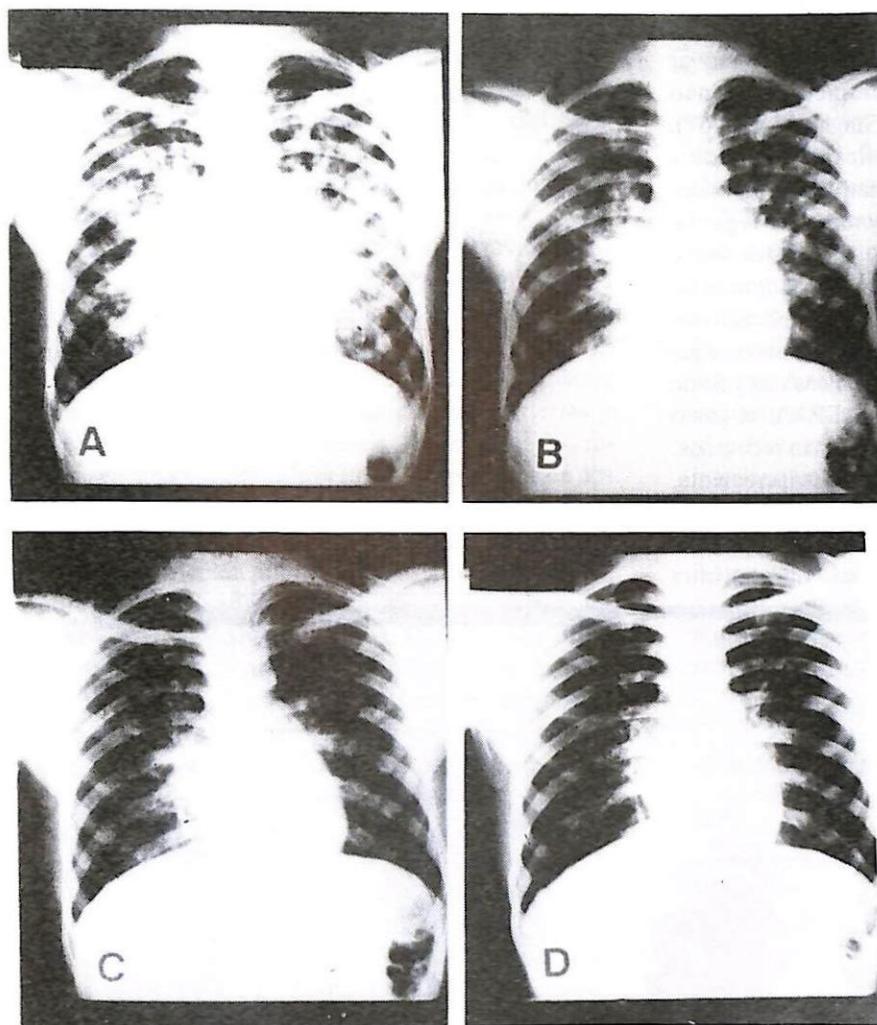
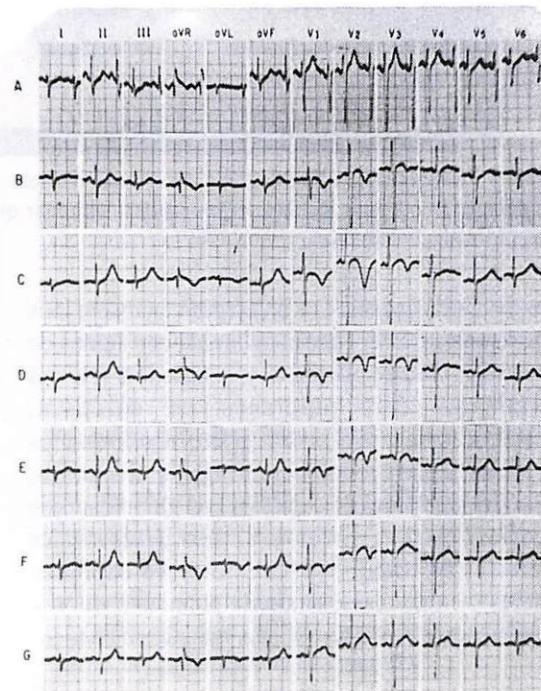


Figura 11: Series de radiografías de tórax registradas cada 24 horas. A, primer día; B, segundo día; C, tercer día; y D, cuarto día. Se puede observar una progresiva regresión del edema pulmonar.
(cortesía de Peñaloza y Sime, 1969).

Electrocardiograma. El electrocardiograma muestra generalmente taquicardia sinusal, marcada desviación del AQRS hacia la derecha, complejos rS en todas las derivaciones precordiales y, ondas T positivas altas en las precordiales derechas que luego se hacen negativas. En casos severos la onda P puede observarse acuminada. Estos cambios probablemente representan efectos de la hipertensión pulmonar acompañante del edema pulmonar (Fig.12) (Peñaloza y Sime, 1969).

Figura 12: Electrocardiogramas seriados: A a F intervalos de 24 horas; G, al mes. Obsérvese las modificaciones en la onda T, sugestivas de sobrecarga ventricular derecha. (cortesía de Peñaloza y Sime, 1969).



Hemodinámica. Diversos estudios hemodinámicos (Houston, 1960; Hultgren y col, 1961; Marticorena y col, 1964; Peñaloza y Sime, 1969; Roy, 1972; Hultgren, 1997) son concordantes en demostrar incremento en la frecuencia cardíaca, hemoglobina y hematocrito, gran desaturación arterial, incremento en las resistencias vasculares pulmonares y, consecuente hipertensión pulmonar, con presión capilar pulmonar normal. Incrementos en el volumen sanguíneo pulmonar han sido reportados por Singh y Roy (1967). Peñaloza y Sime en 1969 publican los estudios hemodinámicos de dos jóvenes nativos de grandes alturas (17 y 21 años), que al retornar a su lugar de residencia (4300 metros de altura), después de breve estadía a nivel del mar, desarrollaron el síndrome. Se debe mencionar que la gran mayoría de publicaciones al respecto, son referidas a individuos foráneos agudamente expuestos a grandes alturas. Peñaloza y Sime (1969) demostraron que durante el EPAA, el gasto cardíaco así como el índice cardíaco están reducidos, la diferencia de oxígeno arterio-venosa se incrementa, así como el trabajo ventricular derecho. La inhalación de oxígeno al 100% redujo la presión arterial pulmonar y normalizó la saturación arterial. La continua

monitorización de la presión pulmonar durante oxigenoterapia permitió observar su rápida reducción (durante los tres primeros minutos), mostrando cómo con la interrupción del oxígeno, la presión pulmonar retornó a sus valores hipertensivos (ver Tabla 1 y Fig.13).

Tabla I. Datos hemodinámicos obtenidos durante el Edema Pulmonar Agudo y en recuperación

	Condición clínica	Frec. cardíaca	Hb.	Sat. Arterial O ₂	Presión Sist. A.P. (mmHg)	Presión Capilar Pulm.	Resist. Pulmonares	Gasto Cardíaco
Caso 1	Edema Pulmonar	138	21.5	55.3	80	1	1301	2.3
	Recuperación (1 semana)	60	18.2	84.8	30	4	144	4.9
Caso 2	Edema Pulmonar	135	19.3	59.9	75	2	1118	2.7
	Recuperación (1 semana)	65	15.6	82.5	35	3	154	3.9
	Nivel del Mar (1 año)	56	14.5	94.6	30	8	72	4.0

Peñaloza y Sime, (1969).

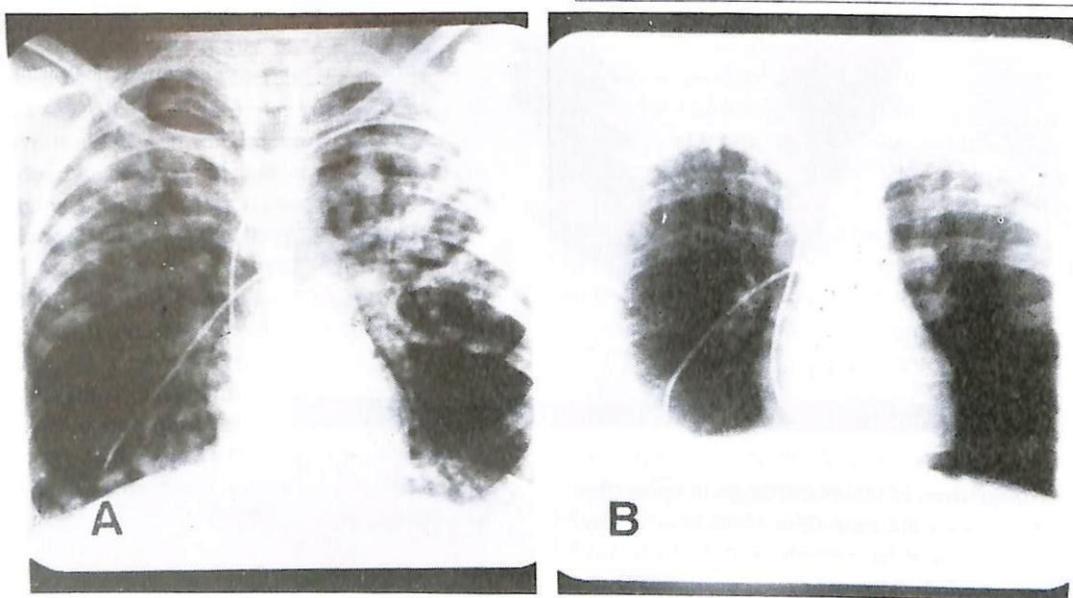


Figura 13 Características radiológicas observadas durante el episodio de Edema Agudo (A), y después de recuperación (B). Obsérvese la posición del cateter en capilar pulmonar que permitió demostrar la ausencia de alteraciones en la presión capilar. (cortesía de Peñaloza y Sime, 1969).

Hallazgos necrópsicos. Los hallazgos macroscópicos son característicos del edema pulmonar con signos de insuficiencia cardíaca derecha y congestión visceral generalizada. Los pulmones no colapsan. Microscópicamente se describe: gran distensión de los vasos pulmonares, focos hemorrágicos alveolares, extenso taponamiento de capilares con glóbulos rojos y leucocitos, exudado fibrinoso alveolar, áreas focales de atelectasias, trombosis fibrinoide en capilares alveolares y en ramas de la arteria pulmonar, riñón y sinusoides hepáticos. Membranas hialinas se encuen-

tran en contacto con las paredes alveolares. Gran dilatación de los vasos linfáticos pulmonares y edema pulmonar intersticial. También se reportan hemorragias y edema cerebral (Arias-Stella y Kruger, 1963).

Tratamiento. El uso preventivo de la acetazolamida (Diamox), un inhibidor de la anhidrasa carbónica, logra reducir la alcalosis respiratoria y acelerar el proceso de adaptación a la altura(46).

El descenso inmediato al nivel del mar constituye la regla de oro. Las medidas generales consisten

en: reposo en cama, abrigo, inmediata administración de oxígeno al 100%, morfina, furosemida con cauteña, nifedipina, y aminofilina para aliviar el broncoespasmo. Se emplea dexametasona para reducir el edema cerebral. La inhalación de óxido nítrico produjo significativas reducciones en la hipertensión pulmonar, mejoría en la oxigenación arterial (Frostell y col,1993;Scherrer y col,1996;). Los estudios de perfusión pulmonar demostraron notable mejoría en la relación ventilación/perfusión (Scherrer y col,1996).

Mecanismos en el Edema Pulmonar Agudo de las Grandes Alturas.-

La ausencia de hipertensión a nivel de los capilares pulmonares excluye la hipótesis de falla ventricular izquierda como causa del EPAA (Peñaloza y Sime,1969). El rol de la hipertensión pulmonar en el mecanismo del EPAA aún no es claro. Es evidente que la vasoconstricción hipódica de las arterias y arteriolas pulmonares terminales muscularizadas, resulta en una excesiva hipertensión pulmonar en los individuos que desarrollan EPAA (Peñaloza y Sime,1969). Hultgren (1997) considera la hipótesis que la vasoconstricción pulmonar hipódica es extensa pero no-uniforme, resultando en una hiperperfusión de los vasos menos contraídos con transmisión de la hipertensión arterial pulmonar a los capilares. La dilatación capilar y el flujo incrementado, principalmente durante el ejercicio, resulta en injuria capilar con filtración proteica y de células rojas dentro del alveolo. Mientras que la vasoconstricción hipódica parecería ser la causa mayor de las obstrucciones vasculares parcelares, la ocurrencia de trombosis en los vasos pulmonares puede complicar los casos de mayor severidad. Junto con los mencionados factores hemodinámicos, el incremento de la permeabilidad capilar debido a la injuria de su pared, es un importante contribuyente a la formación del edema (Hultgren,1997). Además, es sabido que la hipoxia experimental produce constrección de las vérulas pulmonares, lo cual contribuye al mayor incremento de la presión transmural en los capilares alveolares, sin afectar la presión «capilar pulmonar» o presión en cuña (Goetz y col,1996). Debe tenerse en consideración que los capilares pulmonares no solamente se originan en pequeñas arteriolas precapilares sino que también lo hacen de arteriolas más grandes y por lo tanto, estos capilares, están menos protegidos por la vasoconstricción hipódica y son particularmente expuestos a la excesiva hipertensión pulmonar y presión transmural. El incremento del volumen sanguíneo pulmonar durante los cuatro primeros días de exposición, especialmente con el ejercicio, el concomitante incremento de la presión arterial pulmonar, y el probable daño al endotelio capilar debido a la hipoxia, iniciarían el edema pulmonar (Goetz y col,1996).

Jerome y Severinghaus (1996) consideran que el edema pulmonar es consecuencia de la

sobredistensión de las arterias pulmonares de paredes delgadas y no de la ruptura capilar. La sobredistensión arterial pulmonar produciría una filtración transarterial y edema perivasculares con flujo retrógrado hacia el alveolo.

La posibilidad de que el incremento de la capilaridad pulmonar sea un mecanismo causal ha sido recientemente cuestionada por Kleger y colaboradores (1996), estos investigadores midieron el escape sistémico de albúmina inyectando por vía endovenosa albúmina marcada, las concentraciones de citoquinas, F-2-isoprostanoides (productos de peroxidación lipídica), y proteínas **fase-aguda** en 24 individuos expuestos a 4,559 metros de altura. Diez sujetos presentaron soroche agudo, y cuatro desarrollaron EPAA. Los individuos con EPAA tuvieron un insignificante incremento en el escape transcapilar de albúmina. Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, alfa-1-glicoproteína ácida, proteína C reactiva, e interleuquina-6 no tuvieron variaciones en las fases iniciales, para luego elevarse significativamente. En cambio el factor de necrosis tumoral alfa y los isoprostanoides no presentaron variaciones. Estos hallazgos sugieren que la reacción inflamatoria fué mas bien una consecuencia y no un factor causal del EPAA (Kleger y col,1996).

Diversos estudios sugieren la hipótesis de que el mecanismo del EPAA puede estar relacionado con precoces cambios hormonales que regulan la homeostasis del sodio. Cosby y col.(1988) postulan la teoría que el **edema nocardiógenico de grandes alturas** es inducido en parte por la acción del factor natriurético auricular y por la vasopresina inducida por la hipoxia. La hipertensión pulmonar al incrementar la presión auricular derecha, induce la liberación del péptido natriurético auricular, hormona que actúa sobre receptores vasculares renales y pulmonares. El péptido natriurético auricular causa vasodilatación de las arteriolas pulmonares preterminales y un incremento en la permeabilidad capilar pulmonar y cerebral. Esta sería la causa directa del **edema pulmonar vasogénico** de un lado, y de otro lado del **«shunting»** intrapulmonar, que explica el alto contenido proteico y celular del fluido edematoso, las alteraciones en la relación ventilación/ perfusión, la cianosis, y el componente cerebral de este síndrome. Al mismo tiempo el péptido natriurético auricular es un inductor de natriuresis e inhibe la activación del sistema renina-angiotensina -aldosterona. Cosby y col.(1988) reportan una significativa hiponatremia y actividad de renina plasmática normal o reducida así como de aldosterona. De otro lado DeAngelis y col.(1996) reportan un temprano incremento en la actividad de la renina plasmática paradojalmente asociada con reducción en los niveles de aldosterona, en tanto que el péptido natriurético auricular y la vasopresina también mostraron un significativo incremento.

El incremento de **vasopresina** inducida por la hipoxia durante el EPAA produce retención de agua y contribuye a la hiponatremia inducida por el factor natriurético auricular (Goetz y col,1996).

Finalmente la posible existencia de disfunción endotelial a nivel de la vasculatura pulmonar parece demostrarse por Scherrer y col.(1996) cuando reportan que la inhalación de óxido nítrico en individuos con EPAA mejoró su oxigenación arterial, mientras que empeoró la de sujetos resistentes al EPAA. La mejor oxigenación arterial de los casos con EPAA se acompañó de cambios en el flujo pulmonar hacia segmentos no edematosos. Los autores concluyen señalando que un defecto en la síntesis del óxido nítrico puede contribuir a la génesis del edema pulmonar agudo de las grandes alturas al no frenar la vasoconstricción pulmonar.

Como resultado de la revisión de la literatura, los mecanismos causantes de la producción del exudado alveolar en el **edema pulmonar agudo de las grandes alturas** son aún controversiales, siendo necesario un mayor conocimiento de la biología molecular de los mecanismos homeostáticos en la exposición aguda a las grandes alturas para desentrañar los misterios de este síndrome.

Edema Cerebral Agudo de las Grandes Alturas

La más rara pero la más letal forma de reacción fisiopatológica a las grandes alturas es el **edema cerebral agudo**. El cuadro clínico, de predominio neurológico, se caracteriza por cefalea occipital asociada con intensa depresión física, sensaciones anestésicas y parestésicas en las extremidades, caminar atáxico, alteración de conciencia, rigidez nucal, hiperreflexia y luego coma. La punción lumbar puede mostrar líquido hemorrágico.

La mayoría de casos han ocurrido por encima de los 4,000 metros de altura especialmente entre montañistas (Chiodi,1960; Fitch, 1964).

Aunque el **soroche agudo**, el **edema pulmonar agudo** y, el **edema cerebral agudo de las grandes alturas** son descritos separadamente, ellos en efecto están relacionados por un denominador común, la hipoxia aguda. Por ejemplo, la frecuente cefalea del soroche agudo puede ser una temprana manifestación de grado menor de edema cerebral. Del mismo modo, la confusión mental y la pérdida de conciencia ocurren en casos severos de edema pulmonar agudo así como en casos de edema cerebral. Por consiguiente, las diversas reacciones a las grandes alturas constituyen diferentes manifestaciones fisiopatológicas de grados de insuficiente adaptación orgánica a la exposición aguda a las grandes alturas.

Dentro de los mecanismos expuestos para explicar el edema cerebral de altura, Balke (1964) ha postulado que estos pacientes pueden tener una **respuesta negativa** a la hipoxia, es decir que el individuo no hiperventila en respuesta a la hipoxia. Sin hiperventilación y alcalosis respiratoria, el efecto Bohr del cambio del pH en la curva de disociación de la curva de oxi-hemoglobina no es operativo, y la hemoglobina no capta más oxígeno con una determinada tensión de oxígeno alveolar. Douglas (1954) señala que la «normal» hiperventilación de la hipoxia, con la resultante disminución en la presión parcial del dióxido de carbono alveolar, permite una ganancia relativa de presión alveolar de oxígeno. De otro lado, Malette (1959) ha demostrado que la hiperventilación, con su resultante hipocapnia y alcalosis, produce hipoxia cerebral por dos mecanismos. La alcalosis altera la curva de disociación de la oxi-hemoglobina, limitando la liberación de oxígeno a nivel tisular. Lambertsen y col,(1957) observaron que la combinación de hipoxia e hipocapnia reduce el flujo cerebral, el PO₂ del capilar cerebral, y el consumo de oxígeno. La deshidratación causada por náuseas y vómitos pueden contribuir reduciendo volumen circulatorio total y el flujo cerebral.

El tratamiento del edema cerebral agudo sigue los mismos lineamientos que el manejo del edema pulmonar agudo. El traslado inmediato a nivel del mar es de fundamental importancia.

REFERENCIAS

1. Arias-Stella,J. Kruger,H.:Pathology of high altitude pulmonary oedema. Archives of Pathology, 1963; 76:147-156.
2. Astrand,P.O., Saltin,B. Oxygen uptake during the first minutes of heavy muscular work. J.Appl.Physiol.,1961; 16:971-976.
3. Astrand,P.O., Rodahl,K. Factors Affecting Performance. In : Textbook of Work Physiology, Ed.McGraw-Hill Book Co.New York, St.Louis,San Francisco, London, Syney, Toronto, Panama.1964; p567-582.
4. Balke,B.:Work Capacity at Altitude. In: «Science and Medicine of Exercise and Sports»,edited by W.R.Johnson.Harper & Row, Publishers, Incorporated, New York,1960,p339-342.
5. Balke,B.,citado por Fitch (54).
- 6.Bardales,A. Algunos casos de edema pulmonar agudo por soroche grave. Anales de la Facultad de medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos,1955;38:232-235.
7. Banchero, N Sime, F., Peñaloza, D, Cruz,J.

- 1. Gamboa, R., Marticorena, E.** Pulmonary pressure, cardiac output, and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude and at sea level. *Circulation*;1966;33:249-258.
- 2. Bert,P.» La Pression Barométrique»,** Masson et Cie,Paris,1878.
- 3. Cain,S.M., Kronenberg,R.S.:** The effects of carbonic anhydrase inhibition on the responses of men to 14,000 feet simulated altitude.In:*Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations*. Natick,Mass. H e q n a h u e r (ed.).U.S.Army Research Institute of Environmental Medicine.1967; p320-330.
- 4. Cerretelli,P.U.Bordoni,R.Debijadij,R., Saracino,F.: Respiratory and circulatory factors affecting the maximal aerobic power in hypoxia. . Arch.Fisiol.** 1967; 65:344-357.
- 5. Cerretelli,P.** Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J.Appl.Physiol.* 1976; 40:658-663.
- 6. Chiodi,H.: Mal de montaña, la forma cerebral: posible mecanismo etiopatogénico.***An.Fac.Med.Lima.* 1960; 43:437-440.
- 7. Cody,R.J.,Haas,G.J.,Binkley,P.F., Kelley.** Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992; 85:505-509.
- 8. Cosby, R. L, Sophocles, A. M., Durr, J.A., Perrinjacquet, CL., Yee,B., Schrier, R.W.** Elevated plasma atrial natriuretic factor and vasopressin in high-altitude pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 1988; 109:796-799.
- 9. De Angelis,C.,Ferri,C.,Urbani,L., Farrace,S.** Effect of Acute Exposure to hypoxia on Electrolytes and Water Metabolism. *Aviat Space Environ Med.* 1996; 67/8:746-750.
- 10. Douglas,C.G.: Pulmonary function.**In: *Handbook of Respiratory Physiology*.edited by Boothby,W.M. USAF School of Aviation Medicine (Randolph Air Force,Texas)1954,p45-50.
- 11. Fitch.R.F.** Mountain Sickness. A Cerebral Form.*Ann Intern Med.* 1964; 60:5/871-876.
- 12. Frostell,C.G. Blomqvist,H. Hedenstiema, G. Lundberg, J., Zapol W.M.** Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology*. 1993; 78:427-435.
- 13. Gamboa,R. Marticorena,E.** Observaciones no publicadas. 1986.
- 14. Goetz,A.E.,Kuebler,W.M. Peter,K.** High-Altitude Pulmonary Edema.*N Engl J Med.* 1996; 335:206-207.
- 15. Grover,R.F.:Performance at Altitude.** In: *Sports Medicine and Physiology*,edited by Strauss,R.H. W.B.Saunders Co.Philadelphia PA.1979, p350-385.
- 16. Hannon,J.P., Chin,K.S.K.** Effects of High Altitude on Body Fluid Volumes. *Fed.Proc.* 1967; 26(2):719-732.
- 17. Heath,D., Williams,D.R.**The Carotid Bodies.In: *Man at High Altitude*. Ed. Churchill Livingstone,Edimburgh London and New York 1977,p60-82.
- 18. Heath,D. Williams,D.R.** The Environment. In:*Man at High Altitude*.Ed.Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York 1977,p4-9
- 19. Hermansen,L.,Saltin,B.: Blood Lactate Concentration during Exercise at Acute Exposure to Altitude.** In:*Exercise at Altitude*,edited by Margarita. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam,1967,p48-55.
- 20. Houston,C.S.** Acute pulmonary oedema of high altitude.*N Engl JMed.* 1960; 263:478-486.
- 21. Hultgren,H.N.,Spickard,W.,Hellriegel,J. Houston,C.S.** High altitude pulmonary oedema. *Medicine*, 1961; 40:289-294.
- 22. Hultgren,H.N.,Honigman,B.,Theis,K., Nicholas,D.** High altitude pulmonary edema at a ski resort. *Western J Med.* 1996; 164/3:222-227.
- 23. Hurtado,A.: Aspectos Físicos y Patológicos de la Vida en las Alturas.** Lima,Imprenta Rimac,1937.
- 24. Hurtado,A.** Adaptation to the Environment. In:*Handbook of Physiol.*,Sect.4. Am.Physiol.Soc. Wash.D.C.,1964.p847-848.
- 25. Hurtado,A.: Acclimatization to High Altitudes.**In: *The Physiological Effects of High Altitude*. edited by W.H.Weihe.London, Pergamon Press,1964,p1-20.
- 26. Jerome, E.H. Severinghaus,J.W. 1996.** High-Altitude Pulmonary Edema.*N Engl J Med.* 1996; 334:662-663.
- 27. Johnson,R.L.** Pulmonary diffusion as a limiting factor in exercise stress. *Circ.Res.*20 1967; (Supp.I) 154-160.

- 36. Karlsson,J.:Lactate and phosphagen concentrations in working muscle of man.** Acta physiol.scand. Suppl. 1971; 358:246-250.
- 37. Kleger,G.R., Bartsch, P., Vock,P.,Heilig, B., Roberts, L.J.,Ballmer P.E.** J Appl Physiol. 1996; 81/5:1917-1923.
- 38. Knutgen,H.G., Saltin,B.** Muscle metabolites and oxygen uptake in short-term submaximal exercise in man. J.Appl.Physiol. 1972; 32:690-694.
- 39. Knutgen,H.G.Saltin,B.** Oxygen Uptake,Muscle High Energy Phosphates, and Lactate in Exercise under Acute Hypoxic Conditions in Man. Acta Physiol. Scand. 1973; 87:368-376.
- 40. Lambertsen,C.J., Owens,S.G., Chiodi, H.P., Gelfand, R.** Effects on cerebral circulation and cerebral oxygen consumption of hypocapnia and combined hypoxia and hypocapnia.Meeting of Aerospace Medical Association, Denver,Colorado.(abstract) J.Aviat.Med. 1957; 28:206-210.
- 41. Levine,B.D.,Zuckerman,J.H.,de Filippi,Ch.R.** Effect of High Altitude Exposure in the Elderly. The Tenth Mountain Division Study. Circulation. 1997; 96:1224-1232.
- 42. Lizarraga,L.** Soroche Agudo:Edema agudo del Pulmón.Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1955;38:244-250.
- 43. Lundberg,E.** Edema agudo del pulmón en el soroche. Conferencia, Asociación Médica de Yauli,Oroya. 1952.
- 44. Malette,W.: Cerebral anoxia resulting from hyperventilation.**In: Surgical Forum,Vol.IX,edited by the Forum Committee,Chicago, American College of Surgeons,1959; p.208-212.
- 45. Marticorena,E., Tapia, F.A.,Dyer,J., Severino, J.,Banchero,N.,Gamboa,R.,Kruger,H., Peñaloza,D.** Pulmonary edema by ascending to high altitudes. Dis.of the Chest, 1964; 45:273-280.
- 46. Naeije,R., De Backer,D.,Vachiery,J.L.De Vuyst,P.** High altitude pulmonary edema with primary pulmonary hypertension.Chest. 1996; 110(1): 286-289.
- 47. Peñaloza,D.,Sime,F.,Banchero,N., Gamboa,R.** Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes Med.thorac.; 1962; 19:449-454.
- 48. Peñaloza,D., Sime,F.** Circulatory Dynamics During High Altitude Pulmonary Edema.Am J Cardiol. 1969; 23:369-378.
- 49. Pugh,L.G., Gill, M.B., Lahiri, S.,Milledge, M., Ward, P., West, J.B.** Muscular Exercise at Great Altitudes. J.Appl.Physiol. 1964; 19:431-437.
- 50. Rahn,H.: Introduction to the study of man at High Altitude: Conductance of O₂ from the environment to the tissues.**In:Life at High Altitudes. Proceedings of the Special Session,Fifth Meeting of the PAHO Advisory Committee on Medical Research. Washington,D.C.,June 1966.
- 51. Rorth,M.,Nygaard,S.F., Parving,H.H.: Red cell metabolism and oxygen affinity of healthy individuals during exposure to high altitude.** In: Hemoglobin and Red Cell Structure and Function,edited by Brewer,G.J.New York, Plenum,1972, p.631-655.
- 52. Roy,S.B. Singh,I.: Acute Mountain Sickness in Himalayan Terrain: Clinical and Physiological Studies.** In:Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations.edited by Hegnauer A.H.Natick,Mass. U.S.Army Research Institute of Environmental Medicine, 1967,p32-41.
- 53. Roy, S.B.** Circulatory and Ventilatory effects of High Altitude Acclimatization and Deacclimatization of Indian Soldiers. Indian Council of Medical Research. New Delhi-India. 1972.
- 54. Saltin,B.,Grover, R.F., Blomqvist, L., Hartley, H., Johnson, R.L.** Maximal oxygen uptake and cardiac output after 2 weeks at 4,300 mm J.Appl.Physiol. 1968; 25:400-410.
- 55. Scherrer,U.,Vollenweider,L.Delabays,A.et al.** Inhaled nitric oxide for high altitude pulmonary edema.N Engl J Med. 1996; 334:624-629.
- 56. Shields,J.L.,Hannon,J.P.,Carlson,R.P.,Chinn, K.S.K. Evans,W.O.** Pathophysiology of Acute Mountain Sickness.In:Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations.edited by Hegnauer A.H.Natick,Mass. US Army Research Institute of Environmental Medicine. 1967; p251-298.
- 57. Stansby,W.N. Otis,A.B.** Blood flow,blood oxygen tension, oxygen uptake, and oxygen transport in skeletal muscle. Am.J.Physiol.1964; 206:858-866.
- 58. Tenney,S.M., Ou,L.C.: Some tissue factors in acclimatization to High Altitude.** In: Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations. Proceedings of Symposium.U.S.Army Research of Environmental Medicine,Natick,Mass.1967; p160-165.
- 59. West, J.B., Gill,M.B., Lahiri, S.Milledge, J.S., Pugh,L.G.C.E. Ward,M.P.** Arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. J.Appl. Physiol.; 1962; 17:617-622.

RESPUESTA VENTILATORIA HIPOXICA Y AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA: UNA PERSPECTIVA DE FISIOLOGIA COMPARATIVA

María Rivera-Ch., Luis Huicho

Unidad de Transporte de Oxígeno, Departamento de Ciencias Fisiológicas e
Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia

RESUMEN

El presente artículo tiene como objetivo hacer una evaluación de las características del transporte de oxígeno, específicamente la respuesta ventilatoria hipoxica (RVH) y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (afinidad Hb-O₂), entre especies animales con diseño biológico de hipoxia y aquellos sin tal diseño, enfatizando en los estudios comparativos entre cobayo y rata. El uso de cianato de sodio (NaCON) y el ácido fítico, que modifican la afinidad Hb-O₂ permite evaluar la correlación entre los dos componentes de la cascada de transporte de oxígeno y entre ambos tipos de animales. La ventilación normoxica, la concentración de hemoglobina (Hb) y el P50 son significativamente menores en cobayos que en ratas. La administración de NaCON disminuye el P50 significativamente menos en cobayos que en ratas. La alta afinidad inducida por el NaOCN no modifica la RVH de cobayos ni de ratas. Al mismo nivel de hipoxia aguda (PO₂ 78 torr), la RVH es significativamente menor en cobayos que en ratas tratados con NaOCN. La administración de ácido fítico aumenta el P50 significativamente más en cobayos que en ratas. Cobayos con baja afinidad Hb-O₂ inducida por ácido fítico no modifican su RVH significativamente. El porcentaje de cambio en la ventilación (de normoxia a hipoxia) no es muy diferente en cobayos que en ratas tratados con ácido fítico. Similarmente, al mismo nivel de hipoxia aguda (PO₂ 78 torr), la RVH es menor en cobayos que en ratas tratadas con ácido fítico. Cuando el P50 inicial es relativamente alto (ratas) el ácido fítico modifica el P50, pero en menor grado que cuando el P50 inicial es relativamente bajo (cobayos). Los estudios realizados demuestran que RVH y P50 se comportan como parámetros fisiológicos más bien independientes, por lo menos bajo condiciones experimentales. Estos datos también sugieren que el cobayo utiliza probablemente estrategias adaptativas tisulares y bioquímicas, además de sus respuestas extracelulares limitadas, para enfrentar con éxito la hipoxia ambiental. Estudios adicionales realizados en cobayos nativos de altura, demuestran que el volumen espiratorio no difiere significativamente en los controles y los tratados con NaOCN cuando respiran mezcla normoxica (PO₂ 151 torr), aire ambiental hipoxico (PO₂ 104 torr) y mezcla hipoxica (PO₂ 43 torr). Los cobayos tratados con ácido fítico que respiran una mezcla hipoxica de 43 torr muestran una respuesta hiperventilatoria, pero no los controles. La inducción experimental de baja afinidad en un animal que tiene característicamente alta afinidad resulta en hiperventilación frente a un bajo PO₂. Esto se debe probablemente a una alteración en la homeostasis del transporte de oxígeno.

Palabras Clave: Afinidad de la Hemoglobina, Cianato de sodio, Ácido fítico, Respuesta ventilatoria hipoxica, Hipoxia aguda, Transporte de oxígeno, Adaptación.

SUMMARY

The aim is to evaluate comparatively the characteristics of oxygen transport, particularly the hypoxic ventilatory response (HVR) and the hemoglobin-oxygen affinity (Hb-O₂ affinity), in animals with and without a high altitude biologic design. We emphasize the information obtained from comparative studies between guinea pigs and rats performed by our group. The utilization of sodium cyanate (NaOCN) and phytic acid which modify the Hb-O₂ affinity allow the correlation between this parameter and the ventilation. Normoxic ventilation, hemoglobin concentration (Hb) and P50 are significantly lower in guinea pigs than in rats. NaOCN administration decreases the P50 significantly less in guinea pigs than in rats. The high Hb-O₂ affinity induced did not modify the HVR of guinea pigs and rats. At the same level of acute hypoxia (PO₂ 78 torr), HVR is significantly lower in treated guinea pigs than in treated rats. Phytic acid administration increases the P50 significantly more in guinea pigs than in rats. Guinea pigs with low Hb-O₂ affinity induced by exogenous phytic acid did not modify their HVR significantly. The percent of change of ventilation was not very different in guinea pigs as compared with rats. At the same level of hypoxia (PO₂ 78 torr), HVR was significantly lower in phytic acid treated guinea pigs than in treated rats. When P50 is relatively high (rats), phytic acid administration changed P50, but in a lesser degree than when the values were relatively low (guinea pigs). The above results support the notion that the guinea pig most probably resort to cell-level strategies to successfully tolerate the hypoxia ambient in addition to their limited extracellular responses. More recent studies performed in guinea pigs native to high altitude show that expiratory volume does not differ significantly in controls and NaOCN-treated animals when they breath a normoxic gaseous mix (PO₂ 151 torr), hypoxic ambient air (PO₂ 104 torr) and severe hypoxic mix (PO₂ 43 torr). In addition, phytic acid-treated guinea pigs breathing a hypoxic mix (PO₂ 43 torr) show a hyperventilatory response, but not the controls. The experimental induction of low affinity in an animal with a naturally high Hb-O₂ affinity results in hyperventilation when the animal is challenged with a low PO₂. This is probably due to an alteration in the homeostasis of oxygen transport.

Key Words: Hemoglobin-Oxygen affinity; Sodium cyanate; Hypoxic ventilatory response; acute hypoxia; Oxygen transport; Adaptation.

INTRODUCCION

La historia evolutiva de los animales demuestra que estos se trasladaron de los ambientes marinos hacia el ambiente terrestre, donde se encuentra la mayor concentración ambiental de oxígeno en el planeta. En América, hacia finales del Oligoceno, se produjo el inicio del levantamiento de los Andes, los cuales alcanzaron una altura menor a 500 m aproximadamente al final de Oligoceno (Mac Fadden y col, 1994). Este evento posibilitó el poblamiento de los Andes por diversas especies animales y mucho después por el hombre.

En los ambientes de altura la presión barométrica disminuye y por tanto lo hace la presión de oxígeno ambiental. Dependiendo del tiempo evolutivo de exposición a la hipoxia, un animal se puede comportar como un organismo con diseño genético de altura, si su historia de poblamiento de altura es larga, o como un animal con diseño de nivel del mar o de baja altitud, si su historia de poblamiento de altura es breve. Es de esperarse que un animal genéticamente adaptado a la altura haya desarrollado modificaciones estructurales y funcionales que en conjunto le permitan vivir y reproducirse con éxito en tal ambiente. Aquellos animales no genéticamente adaptados en cambio no han desarrollado dichas modificaciones y eso a largo plazo limitará una adecuada supervivencia y reproducción. Pueden presentar incluso condiciones patológicas (Mal de Montaña Crónico), como consecuencia de la desadaptación o maladaptación a la disminución de la PO₂ ambiental. La mayoría de estos animales fueron introducidos en tiempos históricos recientes, contemporáneos con la conquista española (Monge-C y León-Velarde, 1991).

Los humanos también tienen un diseño genético que concuerda más con el de los animales no genéticamente adaptados. En humanos nativos de altura, al igual que en los animales no genéticamente adaptados, se ha demostrado que la hipoventilación, que se produce con la edad, lleva eventualmente al Mal de Montaña Crónico (Sime, 1973), por supuesto de la mano con otros factores concurrentes. Se ha sugerido sin embargo, que incluso en los humanos, aquellas poblaciones con historias más largas de exposición a la altura, como las poblaciones del Tibet, pueden haber desarrollado estrategias adaptativas relativamente más avanzadas que los nativos de los Andes sudamericanos. A diferencia de las especies no genéticamente adaptadas, entre algunas características distintivas desarrolladas por los animales con diseño genético de altura, se puede mencionar tres que se han demostrado de manera consistente en múltiples estudios: una respuesta ventilatoria menor a la hipoxia, una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (P50) y la ausencia de eritremia como respuesta a una disminución de la PO₂.

Por lo tanto, en esta revisión concentraremos nuestra atención en estos tres componentes de la cascada del transporte de oxígeno.

VENTILACION

La ventilación permite movilizar el aire desde el ambiente hacia los alvéolos y viceversa. Es de esperarse que las especies con mayor sensibilidad para captar presiones de oxígeno menores tengan más probabilidades de incrementar su ventilación para tratar de captar del ambiente mayor proporción de oxígeno. En cobayos aclimatados a hipoxia correspondiente a 430 torr de presión barométrica durante 11-15 semanas, se ha encontrado una diferencia en la ventilación 30% mayor que en los controles, básicamente debido a un incremento en el volumen de aire corriente (volumen tidal), sin que haya un incremento simultáneo en el consumo de oxígeno, (Blake y Banchero, 1985). Se ha descrito que la respuesta ventilatoria a la hipoxia (RVH) varía entre diferentes especies, y que parece depender de la severidad y la duración de la hipoxia (Bouverot, 1985). En mamíferos pequeños, específicamente en ratones, se ha encontrado una respuesta ventilatoria atenuada a la hipoxia (umbral menor de respuesta ventilatoria a una menor PIO₂) (Barclay, A. 1982; Muñoz MS. 1983.), y lo mismo se ha demostrado en ratas (Barer y col. , 1976). En el ganso de los Himalayas, la llama (Van Nice y col. , 1980) y el cobayo (Blake y Banchero, 1985) el umbral de respuesta a la hipoxia es mayor en comparación con los animales no genéticamente adaptados. Se entiende por umbral ventilatorio hipódico la PaO₂ a la cual se produce un incremento significativo en la ventilación. Aún cuando hay necesidad de estudios adicionales de respuesta ventilatoria hipódica en otras especies animales nativas y no nativas de altura, los datos disponibles indican que los animales nativos de altura necesitan grados de hipoxia aguda más severos para incrementar su ventilación. Nuestro grupo ha demostrado también que los cobayos tienen una menor ventilación en condiciones de normoxia en comparación con las ratas, y que requieren respirar mezclas hipódicas con menores concentraciones de oxígeno para incrementar significativamente su respuesta ventilatoria (Rivera-Ch. y col. ; 1994, Rivera-Ch. y col. al. , 1995).

AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA POR EL OXIGENO

Este componente de la cascada del transporte de oxígeno (afinidad Hb-O₂) determina la facilidad con la que la hemoglobina cede oxígeno a los tejidos. Es posible medir esta característica de la hemoglobina a través de la determinación de la P50, que se define como la PO₂ a la cual la hemoglobina está saturada

en un 50%. Una alta afinidad Hb-O₂, traducida en una baja P50 para el peso corporal, es característica de aves o mamíferos genéticamente adaptados a la altura (Monge-C y Whittembury, 1976; Monge-C y León-Velarde, 1991). En estos animales nativos de altura, la selección natural parece favorecer una alta afinidad Hb-O₂ (Tenney SM, 1995). Una curva de disociación del oxígeno (ODC) desviada a la izquierda permite a tales animales mantener una alta saturación venosa de oxígeno en presencia de una baja presión arterial de oxígeno. Según Barker (1957), Banchero y col. (1971) y Turek y Rakusan (1993), esta desviación de la curva a la izquierda se acompaña de una utilización de oxígeno más eficiente por los tejidos, permitiendo una mejor tolerancia de estos animales a condiciones hipoxicas. En cambio, una ODC desviada a la derecha implica mayor facilidad de entrega del oxígeno a los tejidos, pero con la consecuente desventaja de una disminución de la cantidad de oxígeno en la hemoglobina. Esta baja afinidad Hb-O₂ o alta P50 es característica fisiológica de animales considerados no genéticamente adaptados a la altura.

MODIFICACION FARMACOLOGICA DE LA AFINIDAD Hb-O₂

Los organismos poseen sustancias endógenas que regulan la afinidad Hb-O₂ (P50). El tipo particular de estos reguladores puede variar. Así por ejemplo, en los glóbulos rojos nucleados de las aves predomina el inositol pentafosfato (IPP), identificado por Johnson y Tate (1969). En cambio, el fosfato orgánico que se encuentra en los glóbulos rojos de los mamíferos, excepto en los de algunos rumiantes (vaca, oveja), es el 2,3-DPG. Según algunos reportes el IPP tiene función similar al 2,3-DPG de los glóbulos rojos no nucleados de mamíferos (Vandecasserie y col., 1971; Ochiai y col., 1972; Vandecasserie y col., 1973). Ambos, el inositol pentafosfato y el 2,3-DPG, actúan como modificadores alostéricos de la hemoglobina. Tal modificación sucede al producirse la unión de los grupos fosfato a la deoxihemoglobina a nivel del grupo amino terminal de las cadenas beta (Benesh y col., 1972), ocasionando un aumento del P50. El ácido fítico (inositol hexafosfato) es un fosfato orgánico que inicialmente fue reconocido como el fosfato orgánico predominante en los glóbulos rojos de aves. Se lo encuentra en forma de sal dodecasódica (inositol hexaortofosfato) en los cereales (Johnson y Tate, 1969).

Es posible modificar la afinidad Hb-O₂ a través de la administración exógena de agentes farmacológicamente activos. Tal vez el agente mejor conocido en tal sentido es el cianato de sodio (NaOCN). Se ha descrito que el NaOCN incrementa la afinidad Hb-O₂ (P50 menor) (Cerami y col., 1973) al producir una carbamilación del grupo amino terminal de la

valina de las cadenas beta de la hemoglobina. El NaOCN ha sido utilizado para estudiar las modificaciones que se producen en las respuestas fisiológicas de animales no genéticamente adaptados a la altura (Turek y col., 1976, 1978 a y b; Eaton y col., 1974; Fukuda y col., 1988; Shumacker y col., 1985; Rivera-Ch y col., 1991). Para una revisión más detallada de la utilidad del NaOCN como instrumento para estudiar diversos componentes de la cascada de transporte de oxígeno en diversas especies animales y en diversas circunstancias, se remite al lector a una revisión más extensa sobre el tema (Rivera-Ch et al., 1996). En contraste, los estudios realizados para desviar la curva de la afinidad Hb-O₂ a la derecha administrando agentes farmacológicamente activos, son muy escasos en la literatura. Por ejemplo, *in vitro*, el bezafibrato, una droga hipolipemiante, disminuye significativamente la afinidad Hb-O₂ (Perutz y Poyart, 1983). La encapsulación *in vitro* de ácido fítico en eritrocitos es capaz de reducir la afinidad Hb-O₂ de la hemoglobina, manteniendo las propiedades reológicas y la función de membrana de los hematíes (Weiner y Franco, 1986). Sin embargo, no se conoce de estudios previos de la administración exógena *in vivo* del ácido fítico para evaluar sus efectos sobre la afinidad Hb-O₂ en animales de experimentación o en humanos. Con la información obtenida en estudios de múltiples autores y los de nuestro grupo con el uso del NaOCN, decidimos intentar modificar experimentalmente la afinidad Hb-O₂ en el sentido inverso, es decir, tratar de disminuir dicha afinidad, para lo que decidimos usar ácido fítico. En resumen, podemos citar entre los hallazgos más notables revelados con esta manipulación farmacológica las siguientes. Primero, el NaOCN disminuye la P50, pero lo hace significativamente menos en cobayos que en ratas (Rivera-Ch et al., 1994).

El ácido fítico, por su parte, produce un aumento en la P50, comparativamente mayor en los cobayos que en las ratas (Rivera-Ch et al., 1995). El porcentaje de disminución en el P50 después de la administración del cianato en cobayos fue menor comparado con el observado en las ratas (fig 1). Si bien una alta afinidad Hb-O₂ puede llevar a una menor liberación del oxígeno en los tejidos (Banchero y col., 1971) encontraron en llamas, un PvO₂ más bajo que en muchos otros mamíferos, reflejando este hecho un eficiente mecanismo de captación de oxígeno por los tejidos. Turek y col. (1978) mostraron que bajo condiciones de normoxia, las ratas tratadas con NaOCN tienen una baja PO₂ venosa con respecto a los controles. Estos autores infieren que esta característica es ventajosa para animales que son expuestos a hipoxia severa (5.6% de oxígeno), los que muestran una PO₂ venosa mayor que los controles. Sin embargo, podría argumentarse que la combinación de alta afinidad Hb-O₂ con ausencia de incremento significativo de Hb podría resultar en una oxigenación deficiente a nivel tisular.

Con el objeto de conocer el efecto que tiene una alta afinidad combinada con una baja Hb sobre la oxigenación tisular, Turek y Rakusan (1993), desarrollaron un modelo teórico computarizado sobre la oxigenación tisular. Estos autores encontraron que tal combinación en cobayos resulta en una mejor oxigenación tisular del miocardio cuando se compara con los resultados obtenidos en ratas expuestas a altura.

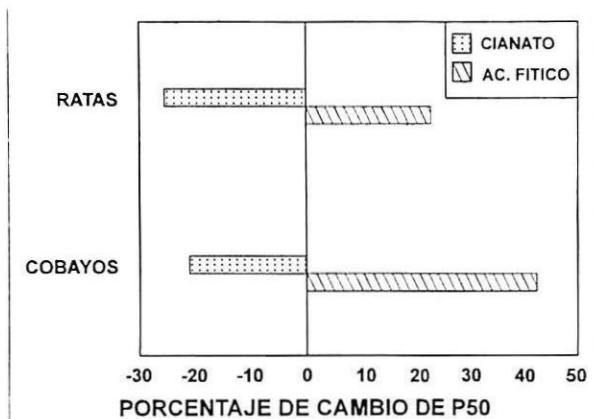


Figura 1. Variación del P50 (%) en ratas y cobayos tratados con cianato y ácido fítico.

Figura 1

Contrariamente a lo observado cuando se utilizó NaOCN, la administración de ácido fítico produjo una disminución de la afinidad Hb-O₂ significativamente mayor en cobayos que en ratas expuestas a este agente farmacológico. El rango de valores de P50 que se encuentra en condiciones naturales es amplio. Pequeños mamíferos no nativos de altura, como el ratón y la rata, tienen valores cercanos a 40 torr (Schmidt-Nielsen y Larimer, 1958; Bullard, 1972; Burggren, 1991; Monge & Whittembury, 1976; Turek y col., 1973). De otro lado, en cobayos de nivel del mar, Turek y col., (1980) reportaron un valor de 28.4, en comparación con 37 para ratas de nivel del mar. Nuestros resultados de P50 en animales no expuestos previamente a NaOCN o ácido fítico muestran valores similares a los reportados por Turek y col. (1980). Los cobayos son animales con un P50 natural comparativamente bajo con respecto a las ratas. El P50 de los cobayos está más cercano al límite inferior del rango observado en la naturaleza para mamíferos pequeños, mientras que el de las ratas está más cercano al límite superior (Prosser, 1973; Monge & Whittembury, 1976; Turek y col., 1973). En los cobayos, la administración de NaOCN desvió el P50 en una proporción significativamente menor que en las ratas y contrariamente, el ácido fítico desvió el P50 en un grado significativamente mayor en los cobayos que en las ratas. Este hallazgo parece sugerir que cuando los valores de P50 son cercanos al límite inferior determinado por la naturaleza para cada especie en particular, agentes que desvían el P50 a la izquierda como el NaOCN, son capaces de desplazar en

una menor proporción que cuando los valores de P50 están cercanos al límite superior. En contraste, agentes como el ácido fítico, que desvían la curva hacia altos valores de P50, producen el efecto contrario.

Es interesante señalar que, independientemente del grado de desviación del P50 con NaOCN y ácido fítico, los valores de P50 se mantienen siempre significativamente menores en cobayos que en ratas. Más aún, los cobayos muestran una ventilación/min/peso corporal menor en normoxia, en hipoxia aguda sin NaOCN o ácido fítico, y en hipoxia aguda ya sea con curva desviada a la izquierda por NaOCN o a la derecha por ácido fítico. Estos hallazgos son congruentes con una respuesta extracelular limitada de los cobayos a la hipoxia. Estos animales, genotípicamente adaptados a la altura, no protegen su PO₂ tisular con respuestas extracelulares, y muy probablemente deben recurrir a adaptaciones tisulares y/o bioquímicas para adaptarse a la hipoxia característica de los ambientes de altura. Existen evidencias de tales adaptaciones en diferentes especies. Se ha encontrado diferencias en la capacidad oxidativa muscular entre animales de altura y controles domésticos de nivel del mar en diversas especies animales estudiadas (Reynafarje, 1961; Barrie et al, 1975; Hochachka y col, 1982; Hochachka, 1993). De acuerdo a los estudios reportados y a los resultados de este estudio, parece razonable proponer que el grado de adaptación tisular y/o bioquímica sería mayor en animales genotípicamente adaptados a la altura. Este tema requiere de estudios adicionales.

En los animales tratados con ácido fítico, independientemente de una baja afinidad Hb-O₂ inducida por la droga, la VH expresada como porcentaje de respuesta a la hipoxia no varió significativamente tanto en ratas como en cobayos. Igualmente, la VH fue menor en cobayos que en ratas tanto antes como después de la administración de ácido fítico.

En lo concerniente a los mecanismos que conducen a la respuesta ventilatoria hipoxica, se ha planteado que los sensores de O₂ a nivel celular serían familias de hemoproteínas extramitocondriales parecidas a la citocromo b mitocondrial (Boggs, 1995). Estas proteínas tienen una afinidad por el O₂ mucho menor que la hemoglobina. Se encuentran en una variedad de células tales como células productoras de eritropoyetina, células neuroepiteliales en los pulmones, células musculares lisas en los vasos pulmonares y células tipo I en los cuerpos carotídeos. Los mecanismos exactos implicados en su respuesta a la hipoxia no se conocen bien. Se ha planteado que, de existir una correlación entre RVH y afinidad Hb-O₂, las hemoproteínas sensoras de oxígeno serían el eslabón que une ambos parámetros fisiológicos (Boggs, 1995). La posible relación genética entre estas hemoproteínas y la hemoglobina no ha sido definida con precisión,

Respuesta Ventilatoria Hipóxica y Afinidad de la Hb.

pues no se conoce con certeza si tienen o no genes comunes. En nuestro estudio, el hecho de que la ventilación hipóxica no varió de manera significativa con los cambios inducidos en la afinidad Hb-O₂, estaría indicando que las variaciones inducidas farmacológicamente en la molécula de hemoglobina no se acompañan de cambios similares en las moléculas de hemoproteínas sensibles a oxígeno. Podría especularse que exposiciones crónicas al NaOCN y al ácido fítico producirían cambios definitivos en las propiedades de la hemoglobina y de las hemoproteínas a través de modificaciones en los genes de dichas moléculas.

Un factor que podría complicar la interpretación de los resultados de esta manipulación es la posibilidad de toxicidad medicamentosa, particularmente con el NaOCN, si se la administra a dosis comparativamente altas y por tiempos más prolongados (Rivera-Ch y col. al., 1991). No conocemos de reportes similares de toxicidad con la administración de ácido fítico. Debemos remarcar que cuando la P50 fue relativamente alta (ratas), la administración del ácido fítico modificó la P50, pero en un grado menor que cuando los valores iniciales fueron relativamente bajos (cobayos). Estos resultados podrían estar sugiriendo que cuando los valores de la P50 están cerca al extremo inferior «fijado» por la naturaleza para cada especie particular, agentes como el ácido fítico que disminuyen la afinidad pueden mover la P50 en mayor grado que cuando los valores iniciales están cerca al límite superior natural fijado. En contraste, con el NaOCN, que produce un aumento en la afinidad de la hemoglobina, obtuvimos un efecto contrario.

ERITROPOYESIS

La exposición a hipoxia ambiental o simulada, hace que los animales genéticamente adaptados respondan con un ligero incremento de su hematocrito o sin incremento del mismo (Banchero y col., 1971; Brooks y Tenney, 1968; Hall, 1937; Reynafarje y col., 1968). Los camélidos sudamericanos, si bien tienen bajo hematocrito, poseen una alta concentración de hemoglobina intraeritrocitaria, lo que les confiere una mayor capacidad de transporte de oxígeno, por lo que no desarrollan incrementos significativos del hematocrito cuando son expuestos a hipoxia. Igualmente, Morrison y col (1963) han encontrado que varias especies de ratones nativos de altura no muestran evidencia de respuesta eritropoyética incrementada. En contraste, los animales considerados como no genéticamente adaptados, incluido el hombre, muestran eritrocitosis de diferentes grados, algunos de ellos desarrollan eritrocitosis tan excesivas que los llevan al MMC (Monge-M y Monge-C, 1968; Lenfant, 1973; Monge y Whittembury, 1976).

El NaOCN no incrementó significativamente la hemoglobina, ni en cobayos ni en ratas. Al respecto, hemos reportado previamente un incremento pronunciado de la Hb en ratones tratados con NaOCN por vía oral (Rivera-Ch y col., 1995). Teisseire y col. (1979; 1986) encontraron un incremento significativo de Hb en ratas tratadas. Sin embargo, Cerami y col. (1973) no encontraron cambios eritropoyéticos significativos en la mayoría de las especies animales tratadas con esta sustancia. Esta variedad en los resultados se puede deber a diferencias de respuesta existentes entre las especies, a diferencias debidas a la vía de administración, o al tiempo de administración del NaOCN, entre otros factores.

Los animales tratados con ácido fítico tampoco mostraron diferencias en su respuesta eritropoyética con respecto a los controles. La entrega de oxígeno a mayores valores de PaO₂ protegería contra la hipoxia tisular evitando la respuesta eritropoyética en los animales tratados con ácido fítico. No conocemos de estudios previos que hayan evaluado la respuesta eritropoyética en animales con baja afinidad Hb-O₂ inducida por ácido fítico.

RELACION ENTRE LA VENTILACION Y LA AFINIDAD Hb-O₂

Puesto que la ventilación, la afinidad Hb-O₂ y la eritropoyesis se comportan consistentemente de manera diferente en animales nativos y no nativos de altura, hemos estudiado conjuntamente estas variables en cobayos y ratas, enfatizando en la posible interdependencia o no entre afinidad y ventilación, comparando estas características específicamente en cobayos y ratas. El cobayo es un animal con el que es relativamente fácil de trabajar en condiciones experimentales, y existen diversos tipos de evidencia que apuntan hacia indicarlo como un animal genotípicamente adaptado a la altura. Los datos paleontológicos indican que los antecesores del cui llegaron al continente Sudamericano hace aproximadamente 30 millones de años. Se cree que los roedores Caviomorfos ancestrales inmigraron desde África hacia América aproximadamente entre la mitad y fines del Oligoceno, encontrándose pruebas de ello en la zona central de Chile (Wyss y col. 1993; Marshall, L. 1985; Savage B. 1993). Según estos autores, es probable que desde esta zona sus descendientes migraron a lo largo del continente americano. Uno de tales descendientes, mamífero roedor, el cobayo, ya se había distribuido ampliamente y por tanto había poblado los Andes, asistiendo de esta manera al levantamiento de los mismos. Este largo tiempo evolutivo ha sido suficiente para que este animal desarrolle cambios adaptativos a la vida en las grandes alturas. La rata en cambio, es un roedor que llegó al continente americano durante la conquista española (De Muizon, comunicación personal). En el

cobayo, dichas adaptaciones involucran cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos (Bartels y col., 1979; Garayar 1989; Heath y col, 1995). Este animal, presenta de manera consistente una alta afinidad Hb-O₂ (Turek y col., 1980); esta característica permanece fija en animales que viven por mucho tiempo a nivel del mar. La rata, por el contrario, muestra un P50 alto (baja afinidad). Además, a diferencia del cobayo, desarrolla una eritrocitosis importante en respuesta a la hipoxia crónica (Turek y col., 1980). Si bien la rata puede aclimatarse a la altura, no es un animal genotípicamente adaptado.

Estudios previos dirigidos a establecer la interrelación entre respuesta ventilatoria hipódica (RVH) y la afinidad Hb-O₂ han demostrado, en especies diferentes, que la RVH es baja cuando la afinidad Hb-O₂ es alta (Van Nice y col, 1980). Además, en comparaciones intraespecie (Birchard y Tenney, 1986), se ha reportado que ratas con un bajo P50 inducido por NaOCN muestran una RVH similar que las ratas controlas. Los autores concluyen que sus resultados parecen indicar que la afinidad Hb-O₂ y la RVH son propiedades interespecíficas.

Van Nice y col. (1980) realizaron un estudio comparativo en gatos, ratas, llamas, patos pekineses y gansos de los Himalayas. Estos autores hallaron que el «umbral» para un primer incremento significativo de la ventilación pareció ser bajo si la afinidad Hb-O₂ de la hemoglobina era alta. Adicionalmente, se ha propuesto que hay una correlación entre la afinidad Hb-O₂ y la respuesta ventilatoria a la hipoxia (RVH) y que las relaciones entre afinidad Hb-O₂ y RVH son una propiedad interespecífica (Van Nice y col., 1980; Boggs y Birchard, 1983; Birchard y Tenney, 1986). En nuestro estudio, los cobayos muestran una ventilación hipódica (VH) menor comparada con la de las ratas, tanto antes como después de la administración de NaOCN. Se observa además una VH menor en los animales con alta afinidad Hb-O₂ inducida por NaOCN.

Nuestro equipo ha extendido dichos estudios con el objetivo básico de evaluar la posible relación entre la afinidad Hb-O₂, modificada exógenamente, y la respuesta ventilatoria a la hipoxia en ratas y cobayos, haciendo comparaciones intraespecie entre cobayos y ratas tratados con NaOCN o ácido fítico y sus respectivos controles sin exposición a dichos agentes farmacológicos. En cada caso, tanto con NaOCN como con ácido fítico, se determinó específicamente la respuesta ventilatoria a la hipoxia, la respuesta eritropoyética y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (afinidad Hb-O₂) en ambas especies tratadas. Adicionalmente, decidimos evaluar la respuesta ventilatoria hipódica (medida por pletismografía) frente a exposiciones a grados de hipoxia más severa, de

hasta 43 torr de PO₂, en cobayos nativos de altura tratados con NaOCN y ácido fítico y en sus respectivos controles, para evaluar la relación entre las modificaciones de la afinidad en uno y otro sentido y la respuesta ventilatoria.

Debemos remarcar que obtuvimos de manera consistente valores menores de inicio de ventilación, concentración de hemoglobina y P50 en cobayos, en comparación con las ratas.

En el caso de los experimentos con NaOCN, la alta afinidad Hb-O₂ experimentalmente inducida en ambos grupos de animales (con una disminución significativamente menor de la P50 en cobayos), no modificó la RVH de cobayos ni de ratas cuando se las hizo respirar mezclas con 11% de oxígeno en nitrógeno, en comparación con los controles de su misma especie. En cambio, al hacer las comparaciones interespecie, al mismo nivel de hipoxia aguda, la RVH fue significativamente menor en cobayos tratados con NaOCN que en ratas tratadas con el agente por tres semanas.

Cuando se realizaron los estudios con ácido fítico, la P50, como se mencionó antes, incrementó significativamente más en cobayos que en ratas. Al hacer las comparaciones intraespecie, los cobayos con baja afinidad inducida por el ácido fítico no modificaron su RVH significativamente. Por otra parte, el porcentaje de cambio en la ventilación fue de 32% en cobayos control y 39% en cobayos tratados (diferencia no significativa, mientras que el porcentaje de cambio fue 56% en ratas control y 44% en ratas tratadas, diferencia tampoco significativa). Sin embargo, al hacer las comparaciones interespecie, al mismo nivel de hipoxia aguda (11% de oxígeno en nitrógeno), la RVH fue significativamente menor en cobayos tratados con ácido fítico que en ratas tratadas con el mismo agente farmacológico (fig 2).

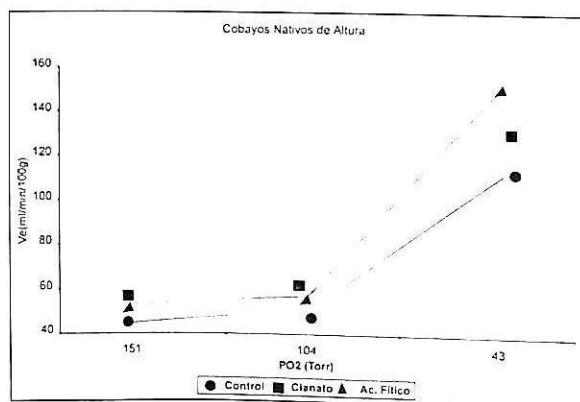


Figura 2

Un estudio adicional que se desprendía de los anteriores se relacionaba con la evaluación de la RVH en animales con afinidad modificada, pero enfrentados a grados más severos de hipoxia aguda. La comparación con la rata no fue factible debido a que estos animales no toleraron la exposición a mezclas hipoxicas con concentraciones más bajas de oxígeno que las usadas en los estudios previos. Así, estudiamos la ventilación frente a diversas concentraciones de oxígeno en cobayos nativos de altura tratados con ácido fítico o cianato y sus respectivos controles. Decidimos utilizar cobayos nativos de altura para evaluar la hipótesis de que el umbral de incremento de la ventilación en estos animales es mayor que en los cobayos de nivel del mar. Nuestros resultados en este último estudio (Rivera-Ch, datos no publicados) muestran que en cobayos nativos de altura, el volumen espiratorio no difiere significativamente en los controles y los tratados con NaOCN cuando respiran mezcla normoxica (PO_2 151 torr), aire ambiental hipoxico (PO_2 104 torr) y mezcla hipoxica (PO_2 43 torr). Los cobayos tratados con ácido fítico que respiran una mezcla hipoxica de 43 torr muestran una respuesta hiperventilatoria, pero no los controles. La inducción experimental de baja afinidad en un animal que tiene caracteristicamente alta afinidad resulta en hiperventilación frente a un bajo PO_2 (fig 3). Esto se debe probablemente a una alteración en la homeostasis del transporte de oxígeno.

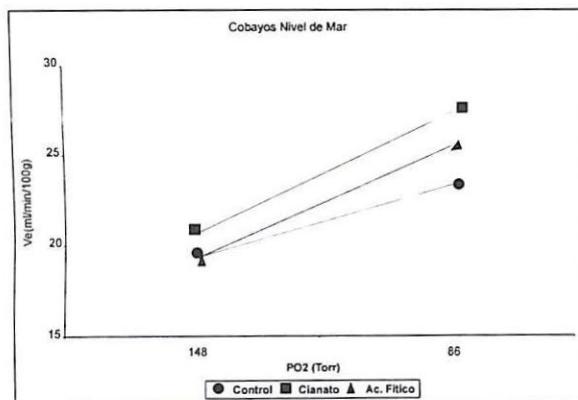


Figura 3

Los hallazgos anteriores nos permiten concluir que la afinidad Hb-O₂ y la ventilación parecen comportarse como dos variables fisiológicas más o menos independientes, es decir, que la alta o baja afinidad experimentalmente inducidas no modifican de manera importante la RVH.

Igualmente, los valores basales de ventilación, hemoglobina y P50 fueron consistentemente menores en cobayos que en ratas. Además, los cambios de P50 y de RVH a la hipoxia fueron comparativamente menores en cobayos que en ratas. Estos datos parecen corroborar la idea de que el cobayo es un animal

genéticamente adaptado, que utiliza limitadamente estrategias extracelulares de transporte de oxígeno para optimizar su captación de oxígeno del ambiente o para optimizar su entrega en los tejidos, sino que muy probablemente recurre a mecanismos celulares para utilizar de manera más eficiente el poco oxígeno disponible en condiciones de hipoxia ambiental.

REFERENCIAS

- Banchero N, Grover RF, Will JA.** Oxygen transport in the llama. *Respir Physiol* 1971;13:102-115.
- Barclay, A.** Pérdida de la sensibilidad de los quimiorreceptores de oxígeno en ratones de altura, comparación con el humano. (Tesis de Bachiller en Biología). Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1982.
- Barer GR, Edwards CW, Jolly AI.** Changes in the carotid body and the ventilatory response to hypoxia in chronically hypoxic rats. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50:311-313.
- Barker JN.** Role of hemoglobin oxygen affinity and concentration in determining hypoxia tolerance of mammals during infancy, hypoxia, hyperoxia and irradiation. *Am J Physiol* 1957; 189:281-289.
- Barrie E, Heath D, Arias-Stella J, Harris P.** Enzyme activities in red and white muscles of guinea pigs and rabbits indigenous to high altitude. *Envir Physiol Biochem* 1975; 5: 18-26.
- Bartels H, Bartels R, Rathschlag-Schafeer AN, Robel H, Ludders S.** Acclimatization of newborn rats and guinea pigs to 3000 to 5000 m simulated altitudes. *Resp Physiol* 1979; 36:375-389.
- Benesch RE, Benesch R, Renthal RD, Maeda N.** Affinity labeling of the polyphosphate binding site of hemoglobin. *Biochemistry* 1972; 11:3576-3582.
- Birchard GF, Tenney SM.** The hypoxic ventilatory response in rats with increased blood oxygen affinity. *Respir Physiol* 1986; 66:225-233.
- Blake, CI, Banchero N.** Effects of cold and hypoxia on ventilation and oxygen consumption in awake guinea pigs. *Respir Physiol* 1985; 61:357-368.
- Boggs DF, Birchard GF.** Relationship between haemoglobin affinity and the ventilatory response to hypoxia. *J Exp Biol* 1983; 102:347-352.
- Boggs DF.** Hypoxic ventilatory control and hemoglobin oxygen affinity. In: Sutton JR, Houston CS, Coates G eds. *Hypoxia and the Brain*. Queen City Printers Inc. Burlington, Vermont, 1995;69-86.

- Bouverot P.** Ventilatory adaptations. In: Franer DS, Heinrich B, Johansen K, Langer H, Neuweiller G, Randall DJ, eds. *Adaptation to Altitude-Hypoxia in Vertebrates*. Springer-Verlag, Berlin, 1985:35-60.
- Bullard RW.** Vertebrates at altitude. In: Yousef MK, Horvath SM, Bullard RW, eds. *Physiological Adaptations: Desert and Mountain*. Academic Press, New York. 1972: 209-225.
- Burggren W., McMahon B., Powers D.** Respiratory functions of blood. In: Prosser CL, ed. *Comparative Animal Physiology*. Wiley-Liss, New York 1991:437-508.
- Cerami A, Allen TA, Graziano JH, De Furia FG, Manning JM, Gillette PN.** Pharmacology of cyanate. I. General effects on experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185:653-666.
- Dejours P.** Principles of Comparative Respiratory Physiology. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1975;21-30.
- Eaton JW, Skelton TD, Berger EM.** Survival at extreme altitude: protective effect of increased hemoglobin-oxygen affinity. *Science* 1974; 183:743-744.
- Edwards MJ, Martin RJ.** Mixing technique for the oxygen-hemoglobin equilibrium and Bohr effect. *J Appl Physiol* 1966; 21:1898-1902.
- Fukuda Y, Kimura H, Kobayashi T, Mikami M, Kuriyama T.** Protection of hypoxic ventilatory depression by administration of Na-cyanate or progesterone in the rat. 1988. In: Ueda G, Kusama S, Voelkel NF, eds. *High Altitude Medical Science*. The Shinshu University, Japan, 1988:234-238.
- Garayar VD.** Auxología, endocrinología y morfometría del cobayo (*Cavia aperea*). (Tesis Maestría) Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1989.
- Hall FG.** Adaptations of mammals to high altitude. *J Mammals* 1937; 18:468-472.
- Heath., Williams.,** High-altitude Medicine and Pathology. Fourth edition. Oxford University Press. 1995 pp. 403-423.
- Hochachka PW, Stanley C, Merkt J, Sumar-Kalinowski J.** Metabolic meaning of elevated levels of oxydative enzymes in high altitude adapted animals: an interpretive hypothesis. *Respir Physiol* 1982; 52:303-313.
- Hochachka PW.** The Monge legacy: learning from hypoxia adapted animals and man. In: León-Velarde F, Arregui A, eds. *Hipoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas*. Homenaje a Carlos Monge Cassinelli.
- Tomo 76 de la serie *Travaux de l'Institut Français d'Etudes Andines*, Lima, Peru, 1993:361-374.
- Lefant C.** High altitude adaptation in mammals. *Am Zool* 1973; 13:447-456.
- MacFadden B.J., Wang Y., Cerling T. E. Anaya F.** South American fossil mammals and carbon isotopes: a 25 million-year sequence from the Bolivian Andes. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, palaeoecology*. 1994;107.
- Marshall L.G.** Geochronology and land-mammal biochronology of the transamerican faunal interchange. In Stehli F.G. and Webb D., eds. *The Great American Biotic Interchange*. Topics in geobiology. Plenum Press. New York and London, 1985; 4:49-85.
- Monge-C.C., León-Velarde F.** Physiological adaptation to high altitude: oxygen transport in mammals and birds. *Physiol Rev* 1991; 71:1135-1172.
- Monge-C C, Whittembury J.** High altitude adaptation in the whole animal. In: Bligh J, Cloudsley-Thompson JL, Macdonald AG, eds. *Environmental Physiology of Animals*. Blackwell Scientific Publications, London, 1976:289-308.
- Monge-C C.** Medical research in the Andes. *Ann Sports Med* 1988; 4:245-254.
- Monge-M, Monge-C.** Adaptation to high altitude. In: Hafez ESE ed. *Adaptation of Domestic Animals*. Lea and Febiger, Philadelphia. 1968;194-201.
- Morrison PR, Kerst K, Reynafarje C, Ramos J.** Hematocrit and hemoglobin levels in some Peruvian rodents from high and low altitude. *Int J Biometeorol* 1963; 7:51-58.
- Muñoz MS.** Respuesta sanguínea de las presiones parciales de oxígeno y anhídrido carbónico al estímulo de la hipoxia aguda, comparación entre ratones aclimatados a hipoxia hipobárica y controles normóxicos. Tesis de Maestría en Ciencias. Lima. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1983
- Ochiai T, Toshio G, Shikama K.** Effect of intracellular organic phosphates on the oxygen equilibrium curve of chicken hemoglobin. *Arch Biochem Biophys* 1972; 149: 316-322.
- Perutz MF, Poyart C.** Bezafibrate lowers oxygen affinity of haemoglobin. *Lancet* 1983; 2: 881-882.
- Prosser CL.** Oxygen: Respiratory functions of blood. In: Prosser CL, ed. *Comparative Animal Physiology*. W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1973:317-361.

Reynafarje B. Pyridine nucleotide oxidases and transhydrogenase in acclimatization to high altitudes. *Am J Physiol* 1961; 200: 351-353.

Reynafarje C, Faura J, Paredes A, Villavicencio D. Erythrokinetics in high altitude adapted animals (llama, alpaca, vicuña). *J Appl Physiol* 1975;38:806-810.

Rivera-Ch M, Dunin-Borkowski F, León-Velarde F, Huicho L, Vargas M, Monge-C C. Metabolic effects on cyanate on mice at sea level and in chronic hypobaric hypoxia. *Life Sci* 1991; 49: 439-445.

Rivera-Ch M, León-Velarde F, Huicho L, Monge-C C. Time-course of the polycytemic response in normoxic and hypoxic mice with high blood oxygen affinity induced by cyanate administration. *J Comp Physiol B* 1995, 164:659-662.

Rivera-Ch M, León-Velarde F, Huicho L, Monge-C C. Ventilatory response to severe acute hypoxia in guinea-pigs and rats with high hemoglobin-oxygen affinity induced by cyanate. *Comp Biochem Physiol* 1994;109A:675-680.

Rivera-Ch M, León-Velarde F, Huicho L, Monge-C C. Ventilatory response to severe acute hypoxia in guinea pigs and rats with low hemoglobin-oxygen affinity induced by phytic acid. *Comp Biochem Physiol* 1994; 112A:412-416.

Rivera-Ch M, León-velarde F, Huicho L. Sodium cyanate: from a promising therapeutic agent to a research tool in high altitude physiology. *Biol Res* 1996;29:167-176.

Scheid, P, Meyer M. Mixing technique for the study of oxygen-hemoglobin equilibrium : a critical evaluation. *J Appl Physiol* 1978; 45: 818-822.

Schmidt-Nielsen K, Larimer JL. Oxygen dissociation curves of mammalian blood in relation to body size. *Am J Physiol* 1958; 195: 424-428.

Schmidt-Nielsen K. Animal Physiology. Adaptation and Environment. Cambridge University Press, Cambridge 1990;192-200.

Shumacker, PT, Suggett AJ , Wagner PD, West JB. Role of hemoglobin P50 in O₂ transport during normoxic and hypoxic exercise in the dog. *J Appl Physiol* 1985; 59: 749-57.

Sime, F.J. Ventilación humana en hipoxia crónica. Etiopatogenia de la enfermedad de Monge o desadaptación crónica a la altura. (Tesis Doctoral) Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1973.

Teisseire B, Vieilledent C, Teisseire L, Vallez M, Herigault R, Laurent D. Chronic sodium cyanate treatment induces «hypoxia like» effects in rats. *J Appl Physiol* 1986; 60:1145-1149.

Teisseire BP, Soulard CD, Herigault R, LeClerc LF, Laver MB. Effects of chronic changes in hemoglobin-O₂ affinity in rats. *J Appl Physiol* 1979; 46:816-822.

Tenney SM. Functional significance of differences of mammalian hemoglobin affinity for oxygen. In: Sutton JR, Houston CS, Coates G eds. Hypoxia and the Brain. Queen City Printers Inc. Burlington, Vermont, 1995;57-68.

Turek Z, Rakusan K. Computer model analysis of myocardial tissue oxygenation: a comparison of high altitude guinea-pig and rat. In: León-Velarde F, Arregui A, eds. Hipoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas. Homenaje a Carlos Monge Cassinelli. Tomo 76 de la serie Travaux de l'Institut Francais d'Etudes Andines, Lima, Peru, 1993:141-153.

Turek Z, Ringnalda BEM, Morán O, Kreuzer F. Oxygen transport in guinea pigs native to high altitude (Junín, Perú, 4,105 m). *Pfluegers Arch* 1980; 384:109-115.

Turek, Z, Kreuzer F, Ringnalda BEM. Blood gases at several levels of oxygenation in rats with a left-shifted blood oxygen dissociation curve. *Pfluegers Arch* 1978; 376:7-13.

Turek, Z, Kreuzer F, Turek-Maischeider M, Ringnalda BEM. Blood O₂ content, cardiac output, and flow to organs at several levels of oxygenation in rats with a left-shifted blood oxygen dissociation curve. *Pfluegers Arch* 1978; 376:201-207.

Van Nice P, Black CP, Tenney SM. A comparative study of ventilatory responses to hypoxia with reference to hemoglobin O₂ affinity in llama, cat, rat, duck and goose. *Comp Biochem Physiol* 1980; 66:347-350.

Vandecasserie C, Paul C, Schnek AG, Leonis J. Oxygen affinity of avian hemoglobins. *Comp Biochem Physiol* 1973; 44:711-718.

Vandecasserie C, Schnek AG, Lonis J. Oxygen-affinity studies of avian hemoglobins. Chicken and pigeon. *Eur. J Biochem* 1971; 24:284-287.

Weiner M, Franco RS. Incorporation of phytic acid into erythrocytes and its medical use. In: Graf E, ed. Phytic Acid Chemistry and Applications. Pilatum Press, Minneapolis, 1986:249-264.

Wyss A.R., Flynn J.J., Norell M.A., Swisher III C.C., Charrier R., Novacek M. McKenna M. South America's earliest rodent and recognition of a new interval of mammalian evolution. *Nature* 1993; 365:434-437.

CONTRIBUCION PERUANA AL ESTUDIO DE LA REPRODUCCION HUMANA EN LA ALTURA, DESDE LOS CRONISTAS DE LA CONQUISTA A LA ACTUALIDAD

Gustavo F. Gonzales

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de la Altura.
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

RESUMEN

La presente es una revisión sobre la contribución peruana al estudio de la reproducción humana en la altura desde las crónicas de la conquista del Perú hasta la actualidad.

Las crónicas revelan la existencia de infertilidad por la exposición a la altura, que es temporal y que no se presenta en todos los miembros de una especie. En cambio la supervivencia neonatal en la altura, si se encuentra disminuida. El padre Cobo hace referencia entre el grado de mestizaje y supervivencia en la altura. Los hijos que tienen más sangre nativa tienen más probabilidad de sobrevivir en la altura que los que tienen menos sangre nativa. Los relatos invocan al frío como una de las causas de la alta tasa de mortalidad neonatal e infantil.

Los estudios científicos se desarrollan en el presente siglo a partir del cuarenta. En resumen, los estudios en animales expuestos agudamente a la altura demuestran oligozoospermia y azoospermia al cabo de 50 días de exposición. Esta infertilidad se revierte a los 6 meses de permanencia en la altura. En humanos disminuye el número de espermatozoides y en la motilidad de los mismos. Las concentraciones séricas de testosterona se incrementan en varones durante la exposición aguda a la altura.

En la exposición aguda a la altura hay una normal producción de testosterona (T) pero su excreción está disminuida lo que condiciona una mayor disponibilidad del andrógeno circulante. Sujetos que a nivel del mar tienen los más altos niveles de T sérica, como es el caso de los varones de raza negra, se aclimatan más rápidamente a la altura. El incremento de la T permitiría regular la hiperventilación que se produce durante la exposición aguda a la altura para evitar llevar a una alcalosis prolongada por pérdida de CO₂, lo que afectaría la salud. En el mal de montaña agudo no se observa el incremento de la T. En este caso la hiperventilación, sin un mecanismo contraregulatorio, conllevaría a una hipocapnia, concomitante con la sintomatología del soroche.

En conclusión la T favorece los mecanismos de aclimatación.

SUMMARY

The present is a review about the peruvian contribution to the knowledge of human reproduction at high altitude from the chronicles of the conquest of Peru up to now.

The chronicles show that infertility may be possible by acute exposure to altitude, but it is not presented in all members of a species and it is of short duration. However, neonatal survival rate at high altitude is reduced. Father Cobo refers a relationship between magnitude of admixture between spaniards and natives and rate of neonatal survival at altitude. Children from natives survive more than children with less grade of aborigen component. In relation to the environment, the chronicles associated reproductive problems or neonatal and infant mortality with cold, and they do not refer hypoxia as cause.

Scientific studies began the present century since forties. In summary, studies on animals exposed acutely to altitude demonstrated oligozoospermia or azoospermia at 50 days of exposure to altitude. This infertility was reversible at six months of residence at high altitude. Men exposed to high altitudes showed reduction in sperm count and sperm motility. Serum testosterone levels increased significantly during exposure to high altitude.

During acute exposure to high altitude, there is a normal production of testosterone, but urinary excretion is diminished conditioning a high availability of the peripheral androgen. Men at sea level with high serum testosterone (T) levels, as black men, may acclimate to high altitude earlier than white men. The high serum testosterone levels will allow regulation of hyperventilation which is produced as initial response to altitude. Testosterone will reduce ventilation aimed to avoid prolonged alkalosis resulting from hyperventilation. In acute mountain disease there is not the altitude-induced serum T increase. Hyperventilation without a counterregulatory mechanism may results in hypocapnia with symptoms of soroche.

In conclusion T enhances mechanisms of acquired acclimatation.

1. INTRODUCCION

El estudio de la reproducción humana es apasionante, y a la vez controversial, pues involucra el conocimiento de los mecanismos que rigen el origen de un nuevo ser. Las poblaciones a través de los tiempos se han caracterizado por tener un número elevado de hijos, la mayor parte de veces tratando de compensar la alta tasa de mortalidad infantil, y en otros casos porque representa una mayor fuerza laboral, particularmente para el trabajo de la tierra (agro). De esto se genera el concepto que el número de hijos es determinado por la pareja de acuerdo a determinadas circunstancias, lo que deviene a ser una práctica de la planificación de la familia.

El concepto actual de planificación familiar involucra la determinación por parte de la pareja del número de hijos que una pareja ha de tener (tamaño familiar) y en qué momento lo tendrá (intervalo intergenésico). Este concepto involucra tanto a la infertilidad como a la contracepción. El gran tamaño familiar como el nacimiento muy seguido de los hijos (intervalo intergenésico corto) están fuertemente asociados a un bajo desarrollo socioeconómico, y a una alta tasa de morbilidad y mortalidad tanto materna como infantil. Su importancia y preocupación se remonta a los tiempos bíblicos.

En el cántico de Ana escrito en Samuel 2,5 se lee: «*La mujer estéril da a luz siete veces; pero se marchita la madre de muchos hijos*». Esta es tal vez la primera referencia sobre la relación entre el tamaño familiar y la salud de la mujer que constituye en la actualidad parte de la definición de la planificación familiar. Sobre la infertilidad se tiene referencia desde la época de Abraham (Génesis 16,1). «*Y dijo Saray a Abram: «Ya que Yavé me ha hecho estéril, toma a mi esclava por mujer a ver si por medio de ella tendré algún hijo*». Igualmente hay referencia de la infertilidad en el Libro de Samuel (1,1;1,2): *Hubo un hombre de Ramá, en la sierra de Efraím, que se llamaba Elcaná... Tenía dos mujeres: una se llamaba Ana y la otra Penena. Penena tenía hijos, pero Ana no tenía*.

Estos dos aspectos de la reproducción, una que involucra a la salud de la mujer, y la otra al deseo de tener un hijo, son condiciones que el ser humano debe satisfacer, y que preocupan desde la antiguedad y que aún mantiene su vigencia. Así, en la actualidad, los médicos en servicio activo y las comadronas han observado que las mujeres que tienen muchos hijos y las que corresponden a ciertos patrones reproductivos afrontan mayores riesgos en lo relativo a mala salud y mortalidad (National Research Council, 1990).

2. ADAPTACION : MEDIO AMBIENTE Y REPRODUCCION

El mundo a través de su evolución ha soporta-

do muchos cambios climatológicos, a los cuales las especies vivientes han debido adaptarse para poder sobrevivir.

La adaptación es la capacidad de los individuos de desarrollarse en un nuevo medio ambiente, realizando las mismas actividades físicas que en su ambiente anterior y manteniendo su capacidad de reproducirse. Muchas especies han desaparecido del planeta al perder su capacidad de reproducirse en situaciones en que han ocurrido cambios ambientales tan dramáticos que se han suscitado a través de la evolución del mundo.

Verzhbinskaya (1962) del Instituto Pavlov de Fisiología dice: «*Una indicación de que se ha conseguido una completa adaptación a un ambiente cambiado es no sólo la supervivencia del organismo en condiciones satisfactorias, sino también su capacidad para multiplicarse normalmente y tener descendencia cuyo promedio de vida sea bueno y cuyo desarrollo y maduración sigan un curso normal*».

Un ejemplo de adaptación es la que se observa en las poblaciones que habitan en las alturas de los Andes, que en nuestro país representa prácticamente el 30% de la población; ésto es, 8 millones de habitantes. Estas poblaciones se caracterizan por presentar una mayor tasa global de fecundidad que la observada en las poblaciones de la costa (INEI, 1997). Ello ocurre, a pesar de que las condiciones biológicas del nativo del ande favorecerían a una menor tasa de fertilidad. Estas son, un inicio de la reproducción a edades tardías, y una menor duración de la vida reproductiva (inicio tardío de las menstruaciones y fin de la vida reproductiva ocurre a una edad más temprana que en poblaciones de nivel del mar) (Gonzales y Villena, 1997). Si bien es cierto, la mayor tasa de fertilidad es posible explicarla desde un punto de vista socioeconómico, es evidente que la reproducción se mantiene apesar de las condiciones adversas del medio ambiente.

El hombre andino ha debido enfrentar este clima agreste durante muchas generaciones, lo que le ha permitido mantener su capacidad reproductiva.

De acuerdo a Bonavía (1991, pp. 54), hacia fines del Paleolítico medio (hace aproximadamente 40,000 años), el hombre había ocupado casi todo el mundo; le faltaba sólo hacerlo en Australia y América. Esto quiere decir que la antiguedad del hombre americano no debe ser mayor de 40,000 años.

Los primeros hombres que llegaron a los Andes, fueron cazadores-recolectores que proceden del Norte (Bonavía, 1991, pp 69). Es probable que el poblamiento de América ocurrió a través del estrecho de Bering en la última glaciación, y que del norte se hayan trasladado progresivamente al sur.

Los restos más antiguos de la presencia del hombre en los Andes Peruanos data de hace 20,000 años. En efecto, Mac Neish (1971) encontró dichos restos en Pikimachay (2700 msnm) cerca a Ayacucho.

Cuando el hombre llegó por primera vez a Ayacucho a fines del cuaternario, encontró en las zonas de puna un ambiente frío pero en la cuenca un ambiente abrigado, templado y con buenas fuentes de agua (Bonavia, 1989; pp. 89). Según Bonavia (1991, pp.89), la primera aparición del hombre en Ayacucho hay que considerarla a partir de los 12,000-13,000 años ac.

En muchos pasajes del libro escrito por Bonavia se puede encontrar que los primeros pobladores peruanos se ubicaron en las zonas alto-andinas. Así, hace alrededor de 10,000 años el hombre estaba ocupando las cuevas altoandinas que están sobre los 4000 m e inclusive en algunos casos, un poco más, como en Telarmachay en San Pedro de Cajas a 4400 m (Bonavia, 1991, pp. 73).

Se han encontrado restos en Pampa de Lampas de más de 9500 años aC, y en la cueva de Lauricocha en Huánuco, donde Augusto Cardich encontró restos de vida humana de hace 10,000 años (Bonavia, 1991, pp. 78).

Lo anterior quiere decir, que el hombre peruano se asentó inicialmente en los Andes, en Ayacucho, que en términos generales, ofreció condiciones muy favorables para el desarrollo humano en la fase de transición entre el Pleistoceno y el Holoceno, pues fué un área periglaciar de valle más abierto que en otras partes del territorio (Bonavia, 1991, pp.90).

Es evidente que estos nativos hayan experimentado el efecto de la altura, pero con el transcurrir del tiempo se hayan adaptado.

El efecto de la altura sobre el organismo ha sido referida en las crónicas de la conquista. El Padre de Acosta (1590) hace referencia al aire sutilísimo en los cerros del Pariacaca, zona que atravesaba con un grupo de españoles en los Andes centrales. Por lo general se ha achacado el mayor efecto de la altura, al frío allí reinante. Por ejemplo, Garcilaso De La vega (1609, pp. 317, Libro Quinto, Cap. XXVII) refiere que «*del Cuzco van a convalecer al valle de Yucay (2830 m) todos los enfermos que pueden ir porque la ciudad (Cuzco), por ser de temple más frío, no es buena para convalecientes*». Igualmente Garcilaso refiere, que los nativos de zonas frías no pueden vivir en zonas de calor porque enferman y mueren, y que los de tierras calientes mueren en tierras frías. «*El Inca, teniendo atención a este peligro, llevó indios de tierra caliente para poblar en tierra caliente*» (Garcilaso, 1609, pp. 187. Libro III, Cap. XIX). Sobre ésto mismo Monge Medrano (1935) en su «*Política sanitaria india y colonial en el Tahuantinsuyo*» hace referencia a numerosos documentos históricos, que tratan en lo que deviene a llamar la «*agresión climática*».

De esto es evidente que el efecto del clima sobre el organismo fue una preocupación desde épocas muy antiguas. Si bien en la altura predomina el frío, también existe menor presión barométrica, menor presión parcial de oxígeno, menor humedad lo que con-

diciona mayor aridéz, y una mayor radiación solar y cósmica, los que deben tener importante influencia sobre el organismo.

3. LA REPRODUCCION HUMANA EN LA ALTURA DEL PERU: ANTECEDENTE HISTORICO

Los estudios científicos sobre reproducción humana en la altura se han desarrollado teniendo como base reportes en las crónicas de la conquista del Perú de como influía el medio ambiente en la fertilidad y en la supervivencia del recién nacido. El análisis de estas crónicas también nos ha permitido conocer patrones reproductivos en la población inca.

Características de la Reproducción en el Incanato

Los Incas anualmente realizaban censos, contabilizándose el número de muertos y el número de nacidos (Cieza de León, 1553a, pp 54, Libro II, Cap. XIX; Garcilaso, 1609, pp. 344. Libro Sexto, Cap VIII). Esto se hacía con la finalidad de tener conocimiento cuantos iban a pagar los tributos, de que población se disponía para las guerras, y cuántos podían quedar para la defensa del pueblo. Igualmente se conocía el número de discapacitados y de viudas, los cuales recibían manutención del estado (Cieza de León, 1553a, pp 55, Libro II, Cap. XIX).

No son muchos los datos que se tienen sobre reproducción humana en el Incanato, y la mayoría de la información está referida a usanzas o costumbres sobre la vida sexual.

Se describe la curiosa costumbre que el Capac Inca tuvo de casarse con su propia hermana (Uhle, 1969). En el tiempo del imperio incaico, los grupos eran endogámicos. Dice Garcilaso (1609, pp 217, Libro Cuarto, Cap VIII): «*No les era lícito casarse los de una provincia en otra ni los de un pueblo en otro, sino todos en sus pueblos y dentro de su parentela, por no confundir los linajes y naciones mezclándose unos con otros*». Resulta inadmisible pensar que a través de generaciones se hayan originado descendencia de hijos entre hermanos, puesto que la raza se hubiera convertido en estéril; sin embargo todas las referencias demuestran la gran capacidad fértil del poblador de los Andes. Cieza afirma que desde el principio fue ley que los incas se casaran con sus hermanas; pero reconoce que Lloque Yupanqui y Mayta Cápac tomaron por mujeres a las hijas de los curacas vecinos (Cieza, 1553, pp 100, Libro II, Cap. XXXIII).

En general, el matrimonio del Tahuantinsuyo era endogámico, pues sólo eran legítimas las uniones con mujeres de la propia tribu, y por consiguiente de la propia parentela, pues cada tribu se consideraba como un sólo linaje (De La Riva Aguero, 1952). Los varones se casaban después de los 24 años y las mujeres de 18 a 20 años (Garcilaso, 1609, pp 216, Libro

Cuarto, Cap VIII). Y no los permitían que se casasen antes, porque decían que era menester que tuviesen edad y juicio para gobernar casa y hacienda. En este respecto, el padre Blas Valera (referido en Garcilaso, 1609, pp. 238. Libro Cuarto, Cap. XIX) dice que el rey Inca Roca dió la siguiente ley: «*Que los hijos sirviesen a sus padres hasta los 25 años y de allí en adelante se ocupasen en el servicio de la república*». Refiere Garcilaso, que los mozos hasta los 25 años ayudaban a sus padres y no podían casarse, y no pagaban tributo. Y después de casados por el primer año estaban libres de cualquier tributo (Garcilaso, 1609, pp. 265. Libro Quinto, Cap. VI). Aquí se expresa una aplicación de la planificación familiar asociado a patrones socio-económicos, basados en un sentido de responsabilidad, permitiendo que el jóven llegue a un estado de maduración física, mental y social.

Otro patrón reproductivo es el referido a la virginidad. Entre los indígenas, la virginidad femenina no tenía el mismo significado que le daban en Europa. Las jóvenes gozaban de libertad y el acto coital formaba parte de ciertos ritos de fecundidad. Dice Cieza de León (1553, pp 73, Libro I, Cap XIX): «*Y muy pocos hallan las mugeres vírgenes*». Existió también el matrimonio a prueba, y si la pareja decidía separarse, la muchacha y su(s) hijo(s) regresaban al ayllu familiar. Sin embargo, cuando la pareja era unida en una ceremonia matrimonial constituía un todo, y severos castigos recaían sobre los adulteros de ambos géneros (Rostworowski, 1994). Cieza de León (1553, pp 274, Libro I, Cap C) dice sobre esto: «*Las cuales dizen (de las mujeres), que puesto que antes que se casen pueden andar sueltamente, si después de entregada al marido le haze trayción vsando de su cuerpo con otro varón, la matauan*».

Refiere Guamán Poma de Ayala (Carrillo, 1992, pp. 146), en el capítulo IV de Orden y Costumbres Incaicas de su Primer Nueva Corónica y Buen Gobierno de este Reino, entre algunas leyes y ordenanzas de Topa Inga Yupangui: «*Iten mandamos que la viuda en seis meses no descubriese su cara, ni salga de casa, y de un año tuviese luto, y toda su vida no conociese a hombre, que estuviese honesta y recogida, y criase a sus hijos en su hacienda y chácaras y lucri, y que llorase de allí como viuda y pobre*». «*Iten mandamos que la mujer viuda no se casase otra vez ni que fuesen amancebadas, después de haber muerto su marido*». Al respecto, Garcilaso refiere que las viudas guardaban clausura durante el primer año de viudez. Y muy pocas de las que no tenían hijos se volvían a casar. Y las que tenían no debían casarse jamás, sino que vivían en continencia (De La Vega, 1609, pp. 215, Libro Cuarto, Cap. VII). Cieza dice: «*Y ha de estar con esta viudez vn año. El qual passado, según que yo lo entendí, y no antes, se puede casar, si lo quiere hacer*» (Cieza de León, 1553, pp 241, Libro I, Cap LXXIII).

Hace Guamán Poma igualmente referencia al

abuso y dice: *Iten mandamos que la mujer que (mviése a) [abortase] su hijo que muriese, y si es hija que le castigasen doscientos azotes, y desterrasen a ellas*. (Carrillo, 1992, pp. 146). Aquí, se revela igualmente el carácter machista que predominó en el Incanato.

En el libro primero de Cieza de León (1553, pp 265, Libro I, Cap XCV) se describe la zoofilia así: «*También he oydo por muy cierto que Francisco de Almendras, que fue vezino de la villa de Plata tomó a vna india y a vn perro: cometiendo este pecado y que mandó quemar la india. Y sin todo esto he oydo a Lope de Mendieta, y a Juan Hortiz, y a otros vezinos de la villa de Plata, que oyeron a Indios suyos como en la prouincia de Aulaga parió vna india de vn perro tres o quatro monstruos, los quales biuieron pocos días.*

En el mismo libro, Cieza de León (1553, pp 199, Libro I, Cap LXIII) se refiere a la homosexualidad: «*Verdad es, que generalmente entre los serranos et Yungas ha... Yes, que cada templo o adoratorio principal tiene vn hombre o dos, o más: según es el ydolo. Los cuales andan vestidos como mugeres dende el tiempo que eran niños, y hablauan como tales: y en su manera, trage y todo lo demás remedauan a las mugeres*.

En otro párrafo del libro de Cieza dice: «*El pecado nefando no he oydo que lo vsassen. Verdad es, que como suele ser en todas partes, no dexavan de auer algunos malos: mas estos tales, si los conocen y lo saben, son tenidos en poco, y por afeminados: y casi los mandan como a mugeres: según tengo scripto*» (Cieza de León, 1553, pp 235, Libro I, Cap LXXX).

En el Incanato se oponían al sexo contranatura (Cieza de León, 1553, pp 199, Libro I, Cap LXIII). Este acto no se observaba en la sierra durante el incanato, aunque sí en los llanos. Fué una excepción encontrarlos entre los Guaylas (Cieza de León, 1553, pp 241, Libro I, Cap LXXXIII). Cieza de León en su segundo libro se refiere así: «*En este reyno del Perú pública fama es entre todos los naturales dél cómo en algunos pueblos de la comarca de Puerto Viejo se usava el pecado nefando de la sodomía- y también en otras tierras avría malos como en las demás del mundo. Y nótase desto una gran virtud destos Yngas, porque, siendo señores tan libres y que no tenían a quien dar cuenta y ni avía ninguno tan poderoso entre ellos que se la tomase...ninguno dellos usava el pecado susodicho, antes aborrecían a los que lo usavan...*

La prostitución estaba permitida, reglamentada, controlada y garantizada por el estado. Las que la practicaban lo hacían por imposición del gobierno y se las llamaba «pampayrunas» (porque vivían en el campo) o «mitahuarmis» (mujeres de turno)

(Garcilaso, 1609, pp. 228, Libro Cuarto, Cap. XIV; Espinoza, 1997).

En el libro II de Cieza de León (1553, pp 22, Libro II, Cap VIII) hace referencia a la infertilidad: «*La una de sus mugeres (de Manco Cápac) fue estéril, que nunca se empreñó; en la otra ovo tres hijos varones y una hija.* En el libro I, Cieza de León (1553, pp 65, Libro I, Cap XVI, pp 81, Cap XXIII, pp 85, Cap XXIII), repite en varias oportunidades, para casos de aborígenes de zonas bajas, de que si el varón casado con su hermana no tiene hijos le sucede el hijo de la hermana.

Estos escritos revelan la existencia no rara de infertilidad. Garcilaso refiere que Huayna Cápac no tuvo hijos con su primera mujer y hermana mayor llamada Pillcu Huaco (Garcilaso, 1609, pp. 511. Libro Octavo, Cap. VIII). De su segunda mujer, Raua Ocllo, la segunda hermana nació Huascar. Se dice que Huayna Cápac llegó a tener más de 200 hijos (Garcilaso, 1609, pp. 512). Esto revelaría que lo más frecuente sería, la infertilidad femenina.

La fertilidad de los Incas era muy alta, se dice que Pachacuteec tuvo más de 300 hijos (De La Vega, 1609). El libro II de Cieza de León (1553, pp 25, Libro II, Cap X) trata de la vida de los Incas, lo cual ocurre en zonas altas (>3000 m). Aquí, se hace referencia de la gran fertilidad de los pobladores: «..porque estos señores no avía ninguno dellos que no tenía más de setecientas mugeres...: y así todos ellos tuvieron muchos hijos que avían en estas que tenían por mugeres o mancibas..».

Las madres parían sin requerir de partera (Garcilaso, 1609, pp. 224). La lactancia materna duraba más de dos años, dándole de lactar tres veces al día (Garcilaso, 1609, pp. 221, Libro Cuarto, Cap. XI). Mientras criaban al niño se absténian del coito (Garcilaso, 1609, pp. 223. Libro Cuarto, Cap. XII). Estas costumbres aún persisten en la actualidad.

Características de la Reproducción en la Conquista y la Colonia

Después que Francisco Pizarro toma el Cuzco el 15 de noviembre de 1533, funda la ciudad del mismo nombre el 23 de Marzo de 1534. Y en los años 1534-1535, se asentaron los principales establecimientos de españoles en el Perú (Pérez, 1986, pp 89).

La más destacada e insigne de las mestizas de la primera generación fue doña Francisca Pizarro, hija de Francisco Pizarro y de doña Inés Huaylas Yupanqui (Quispe Sisa) hija de Hayna Cápac y de Contarhuacho, curaca y señora de Huaylas (2758 m). De la unión con Francisco Pizarro tuvo dos hijos, Francisca, la primera mestiza del Perú, nacida en Jauja (3410 m) en diciembre de 1534 y Gonzalo en 1535. Quispe Sisa es entregada a Pizarro por Atahualpa en Cajamarca (2750 m), hecho que debe haber ocurrido entre el 16 de noviembre de 1532, fecha de la captura de Atahualpa y el 29 de agosto de 1533, fecha de su muerte (Pérez, 1986, pp 46). Cuando los episodios de Cajamarca,

Quispe Sisa, se hallaba en el Cusco de donde partió con la corte hacia esa ciudad del norte a reunirse con su hermano Atahualpa (Rostworowski, 1994, pp 17), por lo que es probable que Quispe Sisa haya conocido a Pizarro recién en 1533.

La fundación de Jauja ocurrió el 25 de abril de 1534, por lo que al nacer Francisca Pizarro (Diciembre de 1534) habrían transcurrido ocho meses, por lo que es probable que Quispe Sisa haya llegado embarazada a Jauja. Francisco Pizarro entra al Cusco el 15 de Noviembre de 1533 y funda la ciudad el 23 de marzo de 1534 (Pérez, 1986, pp. 47).

Aparentemente han pasado más de doce meses desde la primera unión de Francisco Pizarro con Quispe Sisa y el momento en que ocurre el embarazo, lo que a nuestro entender puede deberse a algún efecto de la altura.

Posteriormente, Pizarro se une con una fiesta llamada Cuxirimay Ocllo (Angelina), hija de Yanque Yupanqui y Tocto Ocllo, ésta última hermana de la madre de Atahualpa. De la unión de Francisco Pizarro con doña Angelina nacieron Francisco, en el Cuzco en 1537, y Juan, que murió de niño (Rostworowski, 1994, pp 19). Pizarro se encuentra en Cusco desde el 12 de Junio de 1535, y en Octubre parte para Lima (Pérez, 1986, pp 53), aunque luego retorna a Cuzco en varias oportunidades.

Otro de los nacimientos de mestizos notables fue el de Garcilaso de la Vega, quien nació en el Cusco (3400 m), el 12 de abril de 1539, siendo hijo natural del capitán Garcilaso de la Vega y de la fiesta Isabel Chimpú Ocllo, sobrina de Huayna Cápac y nieta de Túpac Yupanqui (De la Riva Aguero, 1952). Garcilaso nació ocho años después que los españoles conquistaron el Cuzco, y cinco años después que su padre llegara al Perú en febrero de 1534 (Garcilaso, 1609, pp. 49 libro I).

Otro nacimiento fue el de Blas Valera, quien nació en Chachapoyas (2334 m) en 1538 y fué hijo ilegítimo del conquistador Luis Valera y la nativa Francisca Pérez (De La Riva Aguero, 1952).

Estos hechos nos demuestran que la reproducción de los españoles con nativas de zonas de hasta 3400 metros de altura si bien podría afectarse, era temporal y no mayor de doce meses de duración. Otra situación podría ocurrir en zonas por encima de 3500 metros de altura, como se refiere en líneas más abajo.

Entre los cronistas que describen de alguna manera las características de la reproducción en la altura se encuentra el padre Antonio de la Calancha. El agustino fray Antonio de la Calancha nació el año de 1584 en Chuquisaca (Alto Perú), comprendida entonces, en el virreinato peruano. Hijo primogénito del capitán Andaluz Francisco de la Calancha y de su esposa doña María de Benavides.

Durante la colonia, el padre Antonio de la Calancha (1639) en su Crónica Moralizadora de la Orden de San Agustín remarcaba que en la ciudad de

Potosí (5400 msnm) aunque el nativo de altura se reproducía normalmente, los españoles afincados no pudieron tener descendencia, sino hasta 53 años después de su llegada, atribuyendo el primer nacimiento de un criollo ocurrido en 1598, a un milagro de San Nicolás de Tolentino.

En lo referente a este hecho, Fray Antonio de La Calancha lo describe así: «*En Potosí cuantos niños nacían de padres españoles morían al nacer y antes de los 15 días de nacido, porque el frío grande y los aires helados, los mataban. Salíanse a parir las madres a los valles vecinos, y hasta que el niño tenía más de un año se desterraban las madres de la villa. Francisco Flores que hoy es secretario de ésta Real Audiencia de Lima no logró hijos de algunos que tuvo o muertos luego de nacidos o helados luego que traídos de los valles calientes. Era devoto de San Nicolás, determinó dedicar el primer hijo a su amparo fiando de que sin sacarlo de Potosí le había de guardar. Los deudos y amigos antes que naciese le juzgaban temerario por querer que naciese en Potosí, repetía que en confianza de San Nicolás lo avia de criar allí. Nació vispera de navidad del año 1598. Púsole por nombre Nicolás y crióse allí, sanándole achaques grandes, no causados del frío, sino de otros mortales milagrosamente. Hoy es Doctor en esta Universidad y Regidor de este Cabildo, llamado el Doctor Nicolás Flores, éste fué el primer criollo de Potosí, que en 53 años se logró de los que allí nacieron. Obró tanto esta novedad, que se aclamó por milagro, que ya todos dedicaban sus hijos a San Nicolás, y poniéndole su nombre se lograron, con que en aquellos tiempos cuanto nacían se llamaban Nicolases».*

Según De La Riva Aguero (1952, pp 231), al Fray de La Calancha «aparte su diligencia de investigador, que fué notable, hay que reconocerle efectivo ingenio, que pugna por lucir entre las sombras del mal gusto del siglo y de la pedantería monástica». Esto nos revela que la descripción de parte de La Calancha debe considerarse como fiable.

Igualmente, sobre el milagro de San Nicolás nos cuenta el escritor Martínez Vela (1872), en los Anales de la Villa Imperial de Potosí (4300 m), que «*Don Francisco Flores y doña Leonor de Guzmán tuvieron seis hijos, más ninguno le vivió. Un día el Padre Prete les dijo que se encomendaran a San Nicolás de Tolentino, siguió el consejo y el día de la Navidad parió un niño muy hermoso. Fué el primero que se logró (sobrevivió) que los que en Potosí nacieron».*

Esta información revela que la fecundación ocurría en la altura en los recién expuestos (nacidos en el llano y que viajaron a vivir en la altura), y si la infertilidad existe es de corta duración (no mayor de 12-24 meses), y ello se evidencia en los primeros hijos de los españoles en el Perú con nativas. Lo importante de la observación del padre de la Calancha, es que nos refiere que a alturas por encima de 4000 m

era difícil mantener un hijo vivo para los que no eran nativos de la zona, situación que contrastaba con la facilidad con que se reproducían y sobrevivían los nativos de la zona. Cieza de León (1553) refiere que fué un español llamado Villaroel, en 1547 el primero que detectó la riqueza del Potosí, a partir del cual se comenzó a poblar la falda del cerro llamado Potosí (4200 m). No se conoce en qué momento comenzaron a habitar juntos hombres y mujeres españoles. Refiere Martínez Vela que a principios de su fundación, Potosí albergaba 100,000 indígenas y cerca de 20,000 españoles, y que mientras que los primeros se reproducían con rica fecundidad india, los últimos no llegaban a tenerlos o no vivían (ver Monge, 1935).

Esta menor supervivencia de los hijos de españoles en las zonas alto-andinas podría estar asociada a una falta de adaptación a la altura, lo cual no ocurría con los nativos que si se encontraban adaptados.

Existe también la afirmación de que la Capital del Perú fué trasladada de Jauja (3300 msnm) a Lima (150 msnm), porque los caballos, gallinas y chanchos no se reproducían (Libros de Cabildos de Lima, 1935). En el Acta de Fundación de Lima se puede leer lo siguiente con respecto al cambio de la capital de Jauja a Lima: «*que en ella ni en sus términos ni en ninguna parte de la sierra se puede criar puercos ni yeguas ni aves por razón de las muchas frialdades y esterilidad de la tierra y porque hemos visto por experiencia muchas yeguas que aquí han parido morir sus crías..*» Los caballos eran animales de importancia para el traslado de los españoles, por lo que su menor capacidad para reproducirse en la altura, probablemente contribuyó en alguna medida a cambiar el lugar de la capital originalmente asignado a un lugar de altura por uno de nivel del mar.

El padre Bernabé Cobo (1897, pp 162) en su «*Historia del Nuevo Mundo*» refiere que «*Otro indicio hallo yo no menor del gran calor desta gente, y es, que los que nacen en páramos y cunas frigidísimas del primero y segundo grado de Sierra, se crían y logran mejor que los nacidos en tierras templadas y calientes: antes vemos que donde más enteros están los indios hoy y donde más se multiplican, es en los dichos templos; sucediendo al contrario en los niños hijos de españoles, que los más que nacen en tales tierras no se logran (no sobreviven); y que mueran por el rigor del frío se halla por experiencia en que, los que escapan, es por el gran cuidado que en su abrigo ponen. Ni vale alegar en contra desto que los indios están en su natural y que, por criarse desnudos y sin el regalo de los españoles, salen más duros y curtidos de las inclemencias del tiempo; por que a lo primero responde que supuesto que los hijos de españoles son engendrados y nacen en el mismo suelo y constelación que los indios, ya para ellos es tan natural la tierra y clima como para estos; y a lo segundo, que también los hijos de caciques e indios ricos se crían con tanto y más regalo que muchos*

hijos de españoles pobres, y con todo ello se halla entre ellos esta diferencia. Pero donde más se descubre es en los mestizos y cuarterones y en cuantos tienen alguna mezcla de indio; porque, criándose aquestos con el mismo regalo de los españoles, se logran tanto más que ellos cuanto más participan de sangre de indios; de suerte que ya es dicho común tomado de la experiencia cotidiana que las criaturas que tienen algo de indio corren menos riesgo en las tierras frías que las que carecen de esta mezcla» «De lo cual no sé yo que otra razón se pueda dar más congruente que la que tengo dicha, esto es, que la complejión cálida de los indios resiste el rigor del frío extrínseco; y como cuanto una criatura participa de este complejión heredada con la sangre de sus padres, tenga tanto más calor, de ahí viene que los que se allegan más a la naturaleza de los indios, corren menos riesgos en su niñez de que los acabe el frío, como acaba y quita la vida a los más de los niños españoles de todos cuatro costados».

En estas descripciones se puede apreciar o percibir el concepto de adaptación a la altura. Un individuo que no puede reproducirse o que si se reproduce, la chance de que sus hijos sobrevivan es baja, son indicios de una falta de adaptación a la altura. En cambio, la descripción de que los nativos de altura pueden reproducirse prolíficamente y que sus hijos sobreviven bien en dicho ambiente revelan que ellos han alcanzado una adaptación a la altura, que puede haberse producido por la permanencia de esta raza humana por más de 10,000 años en los Andes.

Las crónicas revelan que si bien puede existir la infertilidad por la exposición a la altura, ésta no se presenta en todos los miembros de una especie, y si se presenta es temporal. En cambio la supervivencia neonatal en la altura, sí se encuentra notablemente disminuida.

COMENTARIOS

Toda estas observaciones devienen en empíricas y anecdóticas, pero permiten orientar a pensar sobre los procesos reproductivos que acontecieron durante el incanato y la colonia en asociación a un medio ambiente de altura. Muchas de las conductas reproductivas probablemente no tengan nada que ver con el fenómeno altitud, sin embargo es probable que la altura tenga algún efecto sobre la capacidad fértil de los individuos y sobre la capacidad de sobrevivencia del recién nacido. Es probable, de acuerdo a las observaciones referidas líneas más arriba, que la exposición aguda a la altura, que fué la que tuvieron los españoles que llegaron a los Andes del Perú debe haber afectado negativamente su fertilidad, la cual sin embargo, fué temporal y reversible.

Otra es la situación del nativo de la altura, en el cual en un proceso que ha llevado, probablemente, muchas generaciones ha permitido que la capacidad fértil sea óptima y que sus hijos sobrevivan sin difi-

cultad. En relación al medio ambiente los relatos no invocan mayormente al efecto de la hipoxia como causa de los problemas reproductivos, más bien piensan que el frío sería una de las causas de la alta tasa de mortalidad neonatal e infantil.

4. CONTRIBUCION PERUANA AL ESTUDIO CIENTIFICO DE LA REPRODUCCION EN LA ALTURA

4.1. INTRODUCCION

La contribución peruana en los estudios científicos acerca de la reproducción se basa principalmente en las investigaciones desarrolladas para determinar el impacto de la altura, inicialmente sobre la infertilidad que produce la exposición aguda a la altura. Posteriormente los estudios se abocan a lo que acontece en los pobladores que nacen, viven y se reproducen en la altura.

Es Monge Medrano el primero que aborda científicamente el estudio de la reproducción humana en la altura. Los estudios de este insigne investigador y su grupo los realiza entre 1940 y 1945. En una revisión publicada en 1945 dice: «...el primer hecho perfectamente observado por nosotros fué constatar la fertilidad de los seres en el Altiplano y la infertilidad humana de algunas parejas costeñas durante su residencia en los Andes, que, sin embargo, se habían reproducido antes y se reprodujeron más tarde a nivel del mar»

Es igualmente Monge Medrano uno de los primeros que empezó a indagar en crónicas coloniales en las cuales aparecían confirmaciones históricas de aclimatación en la altura y de su efecto sobre la reproducción y la supervivencia de los neonatos (Cueto, 1989, pp 164).

Monge Medrano se constituye pues en padre de los estudios científicos sobre la reproducción humana y animal en la altura, y durante la década del cuarenta con Mauricio San Martín, Pablo Morichávez, y Jorge Atkins desarrollan una serie de estudios sobre la fertilidad de diversos animales del lago de utilidad económica llevados a la altura. Esta actividad se desarrolla en el Instituto Nacional de Biología Andina.

4.2. CONTRIBUCION PERUANA EN LA INVESTIGACION EN REPRODUCCION HUMANA EN LA ALTURA

La contribución peruana a la investigación en reproducción humana en la altura debemos separarla en dos líneas de investigación, la primera referida a la exposición aguda a la altura, y la segunda al nativo de altura.

Esta contribución se realiza igualmente en dos etapas, la primera a través del grupo liderado por el Dr. Monge Medrano en el Instituto de Biología Andina

de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, entre los años 1940-1950, y la segunda a través del grupo liderado por el Profesor Alberto Hurtado en el Instituto de Investigaciones de la Altura, desde 1961 y cuyos programas de investigación persisten en la actualidad.

4.2.A. EXPOSICION AGUDA A LA ALTURA

Primera Etapa: Estudios en animales

En el presente siglo, a partir de la década del cuarenta se inician los estudios científicos acerca del efecto de la exposición aguda a la altura sobre la fertilidad. Esto fue debido a que los animales de importancia económica que eran transportados de nivel del mar a la altura no lograban reproducirse. Estos estudios estuvieron a cargo de Carlos Monge Medrano, Mauricio San Martín y Pablo Mori-Chávez en el Instituto Nacional de Biología Andina.

Monge Medrano haciendo referencia a los datos del censo en 1939 decía que “*mientras el coeficiente de natalidad es aproximadamente el mismo a nivel del mar (30.0) y hasta 2697 metros de altitud (37.0), es mucho mayor (47.4) en aquellas localidades situadas entre 2737 y 3182 metros sobre el nivel del mar*” (Monge, 1945). Con ésto hacia una distinción importante, que la situación en el nativo del Ande era diferente al del nativo o del animal del Llano que es expuesto agudamente a la altura.

Decía igualmente Monge: “*Es un hecho conocido que en la Sierra, ciertos animales no se reproducen como a nivel del mar. La industria animal, a cada paso ha demostrado fracasos que significan pérdidas económicas ingentes. Los ensayos de aclimatación de la raza caballar o de ganado vacuno han sido poco promisores...*”. En esta sentencia Monge plantea una situación que tenía importante repercusión económica, de como la “agresión climática” de la altura impedía la reproducción y supervivencia de animales de utilidad económica. Hace igualmente referencia que el humano no podía sustraerse a un imperativo biológico semejante (Monge, 1945).

La información así obtenida, le lleva a Monge Medrano a desarrollar una serie de investigaciones orientadas a confirmar científicamente la infertilidad durante la exposición aguda a la altura, y si esta infertilidad era de predominio masculino o femenino. Para ello diseña una serie de estudios en animales. Dice Monge Medrano: “*Pero, permítaseme insistir en la necesidad del más riguroso control científico, lo que exige tiempo, recursos e investigadores. En 10 años se ha llegado a conocer el problema que por primera vez se plantea en términos precisos. No sé cuántos más ha de necesitar para hacer posible su aplicación industrial, que debe ser precedida por la experimentación de laboratorio. Un laboratorio de fertilidad debidamente montado, con técnicos capacitados y becarios que debieran entrenarse en determinados pun-*

tos en América, permitirían en un año resolver definitivamente todo lo concerniente a la experimentación en laboratorio primero, y su aplicación industrial después, en lo que no me cansaré de insistir” “*Huelga todo comentario sobre el beneficio de la economía ganadera.*”

En sus expresiones Monge Medrano demuestra una capacidad de integrar una investigación experimental básica en una proyección futura y de utilidad al país. Es decir orienta una investigación a la realidad nacional.

La investigaciones iniciales en reproducción se realizan en gatos y conejos transportados a diferentes alturas. Un gato fué transportado a Morococha (4500 m) y a los seis meses castrado para estudiar histológicamente el testículo detectándose ausencia de células germinales. Un dato importante y que nunca se tomó en cuenta, es que el estudio histológico de las células de Leydig demostraba hiperactividad endocrina (Monge y Mori-Chávez, 1942). Como se verá más adelante la mayor actividad androgénica durante la exposición aguda a la altura es una característica que se observa en animales y en humanos.

Las primeras investigaciones realizadas en conejos llevados a la altura demuestran en forma más discreta y transitoria, una inhibición de la espermatogénesis, pero que se presenta en todos los animales. En conejos que han permanecido más tiempo, un mes o más, no se encuentran tales alteraciones, lo que hace suponer una acción transitoria de la altura sobre la espermatogénesis (Monge y Mori-Chávez, 1942).

San Martín y Atkins (1942) realizan estudios en carneros, y demuestran que el semen de carneros importados y el de los hijos de éstos, nacidos en la altura, presentan diferencias notables comparados con los caracteres que se obtienen al nivel del mar. Igualmente encuentran que el semen en la altura tiene un menor poder fecundante, comparado con el que se obtiene a nivel del mar. La tasa de natalidad es menor con la observada a nivel del mar. Igualmente, los diluyentes del semen que se usan a nivel del mar para inseminación artificial no tienen utilidad en la altura, debiéndose modificar su composición, incrementando la concentración de glucosa y disminuyendo la de tartratos (San Martín, 1942). Con éste último resultado el autor plantea dos preguntas: “*¿Estas modificaciones se experimentan desde una altura límite y se mantienen constantes o varían paralelamente con la altura? Y ¿Existe una acción físico-química en la atmósfera enrarecida que altera el equilibrio de los tampones?*”. A nuestro conocimiento, hasta la fecha no han sido respondidas estas preguntas. Sin embargo es de anotar que muchas funciones biológicas están en relación directa o inversa con la altura, a partir de una altura crítica; por citar un ejemplo, la menarquia o edad de la primera menstruación es más tardía en la altura, pero sólo a partir de los 3000 m de altura, y a medida que aumenta la altura de residencia, aumenta

la edad de menarquia (Gonzales y col, 1997).

Monge y San Martín (1942) transportaron dos carneros de nivel del mar a Huancayo (3280 m) demostrándose azoospermia en ambos. En uno de ellos el efecto fué reversible, en tanto que en el otro el efecto se mantuvo durante el período que duró el estudio. Anotan Monge y San Martín, “que el carnero azoospérmico ‘sirve’ con toda actividad”. La actividad sexual es andrógeno-dependiente por lo que se puede deducir que la actividad androgénica no disminuye durante la exposición aguda a la altura.

En resumen, los estudios realizados en animales expuestos agudamente a la altura demuestran que tanto los gatos, ovinos como los conejos presentan oligozoospermia y azoospermia al cabo de 50 días de estar expuestos a la altura (Monge y San Martín, 1942). Esta infertilidad, sin embargo es temporal y se revierte después de 6 meses de permanencia en la altura.

Segunda Etapa: Estudios en Humanos

Esta segunda etapa, si bien se inicia con la tesis de bachiller en Medicina de Roger Guerra-García en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, tiene su mayor brillo en el Instituto de Investigaciones de la Altura, que se funda el 22 de Setiembre de 1961, bajo la dirección del Profesor Alberto Hurtado.

En 1959, Roger Guerra-García demuestra que los cobayos machos de nivel del mar trasladados a Morococha (4500 m) muestran alteraciones degenerativas en los túbulos seminíferos después de dos semanas de estadía y concomitantemente observó un incremento en las células basófilas hipofisiarias, células productoras de las gonadotropinas (Guerra-García, 1959). Si bien con este estudio se verificaba el efecto negativo de la exposición aguda a la altura sobre la espermatoformación, el hallazgo de un incremento de las células basófilas de la adenohipófisis hacía sospechar que la producción de gonadotropinas durante la exposición aguda a la altura debería estar incrementada.

En 1961 se crea el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y una de sus líneas de investigación está orientada a la reproducción particularmente en sus aspectos endocrinológicos. Los estudios se abarcan tanto a la exposición aguda a la altura, como a la situación del nativo de altura.

Los estudios se inician tratando de demostrar cambios en los niveles de gonadotropinas hipofisiarias por efecto de la hipoxia aguda, como una línea de investigación basado en los hallazgos iniciales de Guerra-García (1959). No se encontró diferencias en la excreción urinaria de gonadotropinas

entre los nativos de la altura, ni durante la exposición aguda a la altura (Sobrevilla y col, 1967). En tanto, que la exposición aguda a la altura en humanos disminuye los niveles plasmáticos de hormona luteinizante (LH) y de hormona folículo estimulante (FSH) (Sobrevilla y Midgley, 1971).

La excreción urinaria de testosterona está reducida durante la exposición a la altura, cambio que es temporal, en tanto que la tasa de producción de testosterona no se modifica (Guerra-García, 1971).

En 1968, Donayre y col demuestran que la exposición aguda a la altura (4340 m) ocasionaba en humanos una disminución en el número de espermatozoides y en la motilidad de los espermatozoides; igualmente se observó un incremento en los niveles de fructosa seminal. La fructosa es secretada por las vesículas seminales, y su concentración seminal está relacionada a los niveles de testosterona sérica (Gonzales, 1994a). De esto se deduce que probablemente durante la exposición a la altura ocurra un incremento de la testosterona circulante.

Tabla 1.- Testosterona sérica (ng/ml) en tres varones expuestos agudamente a la gran altitud.

Sujeto	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar
1*	5.8	6.4	5.5
2**	2.2	6.8	2.7
3**	4.9	8.1	--

*Expuesto a 3800 m; **Expuesto a 4340 m. Adaptado de Llaque (1974) y Gonzales (1983).

Guerra-García (1971) demuestra que la excreción urinaria de testosterona está reducida durante la exposición aguda de varones adultos a la altura, en tanto que la tasa de producción de la testosterona, calculada por un método urinario, no se modifica. La respuesta a la hCG es similar a nivel del mar y después de la exposición aguda a la altura. Posteriormente, Llaque (1974) y Gonzales (1983) demuestran que las concentraciones séricas de testosterona se elevan en varones expuestos agudamente a la altura (4340 m), y que retornan a sus niveles iniciales al descender a nivel del mar (Tabla 1). Estos hallazgos sugieren que en la exposición aguda a la altura el catabolismo de la testosterona se encuentra disminuída lo que condiciona una mayor disponibilidad del andrógeno circulante.

Tabla 2.- Niveles de testosterona y prolactina sérica en ratas machos expuestos agudamente a la altura de Morococha (4340 m).

Días de exposición a la altura	Prolactina ng/ml	Testosterona ng/ml
0	23.02 ± 0.46	1.77 ± 0.11
7	36.39 ± 0.72	4.24 ± 0.16
14	34.53 ± 0.76	3.86 ± 0.22
21	32.92 ± 0.87	4.05 ± 0.26
28	31.57 ± 1.17	4.02 ± 0.16

Los datos son promedios ± ES. Adaptado de Mujica, 1994.

Tabla 3.- Niveles de testosterona sérica en ratas expuestas agudamente a la altura: Efecto del pretratamiento con ciproheptadina, un antiseronotriénrgico.

Días de exposición a 4340 m.	Control	Ciproheptadina
0	1.74 ± 0.31	1.93 ± 0.52
2	1.60 ± 0.48	2.11 ± 0.70
4	3.86 ± 0.62 ^a	1.58 ± 0.40 ^b

Los datos son promedios ± ES de la testosterona sérica (ng/ml). ap<0.01 con respecto a los valores el día 0 y al día 2 de exposición a la altura. bp<0.01 con respecto al control. Fuente: Gonzales y col. 1990.

La mayor concentración de testosterona sérica observada en varones adultos durante la exposición aguda a la altura también es apreciada en ratas (Tablas 2 y 3), y parece ser dependiente del incremento de la actividad serotoninérgica (Gonzales y col, 1990) y del incremento de la prolactina (Mujica, 1994).

Gonzales (1992) ha demostrado que la serotonina potencia la secreción de testosterona ante el estímulo gonadotrófico por la células de Leydig in vitro. Este efecto parece ser mediado por las prostaglandinas, puesto que la serotonina activa la vía de la ciclodenoxigenasa. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas con indometacina, inhibe la secreción de testosterona inducida por hCG (Gonzales, 1992a).

EFFECTO DE LA RAZA NEGRA EN LA ACLIMATACION A LA ALTURA.

Los niveles de testosterona sérica son mayores en varones de raza negra que en aquellos de raza blanca.

ca (Ross y col, 1986). Ello puede implicar que el proceso de aclimatación a la altura ocurra más tempranamente en los sujetos de raza negra.

No existen estudios sobre los niveles de testosterona sérica en varones de raza negra expuestos agudamente a la altura; aunque hay un estudio acerca de la aclimatación a la altura de los varones de raza negra y blanca basado en las mediciones de la saturación arterial de oxígeno y de la frecuencia cardíaca, ambas en condiciones de reposo. El estudio se ha realizado en jugadores de la selección peruana de fútbol que fueron trasladados a Cusco, ubicado a 3400 metros de altura, para un proceso de aclimatación (Gonzales, 1998).

La saturación arterial de oxígeno al arribar a la ciudad del Cusco fue significativamente mayor en los jugadores de fútbol de raza negra que en los de raza blanca. En los otros tiempos de evaluación, la saturación arterial de oxígeno fue similar en jugadores de raza negra y en aquellos de raza blanca. Esto quiere decir que el individuo de raza negra demora más en insaturarse cuando se expone a la altura.

En los jugadores de raza negra hay igualmente una caída de la saturación arterial de oxígeno del segundo día hasta el cuarto día de permanencia en la altura. Al quinto día, los valores de la saturación arterial de oxígeno se incrementan significativamente; ésta situación ocurre recién al sexto día en los jugadores de raza blanca. Es decir, los deportistas de raza negra, en términos de saturación arterial de oxígeno, se aclimatán más rápidamente que los de raza blanca. Al séptimo, octavo y décimo día de permanencia en la altura, la saturación arterial de oxígeno fue similar en blancos y negros. El valor máximo de la saturación arterial de oxígeno ocurre en los jugadores de raza negra al quinto día de permanencia en la altura, en tanto que en los jugadores de raza blanca, ésto ocurre recién al séptimo día.

En relación a la frecuencia cardíaca, ésta se incrementa más tempranamente en los jugadores de raza negra. Al octavo día de permanencia a 3400 metros de altura, la frecuencia cardíaca en reposo es similar en el jugador de raza negra que en el de raza blanca.

La diferencia en la aclimatación a la altura entre jugadores blancos y negros está dada por el tiempo en que ésta ocurre, siendo más temprano en negros que en blancos. De esto se concluye que el jugador de raza negra se aclimata adecuadamente a la altura y en un tiempo menor al observado en el jugador de raza blanca.

TESTOSTERONA E HIPOXIA AGUDA

El incremento de la testosterona sérica durante la exposición aguda a la altura permitiría regular la hiperventilación que ocurre desde el momento que se expone a la altura en respuesta a la menor saturación de oxígeno arterial. La testosterona al disminuir la

hiperventilación evitaría que la alcalosis producida por la hipocapnia sea prolongada, con lo que se preverían los síntomas a ella atribuibles, y facilitaría llegar a la aclimatación de manera adecuada, tal como se ha descrito para los jugadores de fútbol de raza negra.

FUNCION TESTICULAR EN EL MAL DE MONTAÑA AGUDO

La exposición aguda a la altura se asocia a un incremento en los niveles de testosterona sérica en varones adultos sin sintomatología de mal de montaña agudo.

En un estudio realizado en 1979 en trabajo colaborativo con la Dra. Shimu Fujibayashi de Japón (no publicado), 12 varones fueron trasladados a la altura de Cerro de Pasco (4340 m) durante 7 días. Dos de los 12 sujetos presentaron síntomas de soroche, concomitantemente, éstos sujetos no incrementaron sus niveles de testosterona sérica, a diferencia de los otros 10, quienes no presentaron síntomas de soroche y todos ellos incrementaron los niveles de testosterona sérica.

Este hallazgo confirmó, la presunción previa de Llaque (1974) en el sentido que dos de tres sujetos expuestos agudamente a la altura presentaban síntomas de soroche y ninguno de ellos incrementó los niveles de testosterona por la exposición aguda a la altura. Un tercer sujeto, quien no presentó soroche incrementó los niveles de testosterona sérica al segundo día de exposición a la altura de Cerro de Pasco, manteniéndose elevado al tercer día.

Uno de los sujetos con soroche, disminuyó sus niveles de testosterona sérica al primer y segundo día de exposición a la altura, pero elevándose posteriormente al tercer, cuarto y quinto día, cuando los síntomas de soroche remitieron. En el segundo sujeto con soroche, se realizó la prueba del citrato de clomifeno, encontrándose una ausencia de respuesta en término de falta de incremento en los niveles de testosterona sérica. Teniendo en cuenta que los varones que son expuestos agudamente a la altura no sufren variación en la respuesta a la hCG (Guerra-García, 1971), se asume que la falta de respuesta al clomifeno sea parte del proceso del mal de montaña agudo.

En resumen, los niveles de testosterona se encuentran incrementados en los sujetos que no presentan soroche y disminuidos en aquellos que tienen sintomatología debido a la exposición aguda a la altura. Es probable que la sintomatología se deba a la hiperventilación inicial que conduce a una hipocapnia (Gonzales, Villena y Aparicio, 1998); ésta hiperventilación puede ser regulada por el incremento en la testosterona sérica.

Como es conocido la testosterona inhibe la ventilación y la respuesta ventilatoria producida por la hipercapnia, y aumenta el apnea del sueño (Emery y col, 1994), evitando con ello los síntomas del soroche: la mayor hipoxemia nocturna (consecuencia de

la hipoxia ambiental, y la apnea producida por la testosterona) favorecería tanto el aumento de la eritropoyesis, como los mecanismos contraregulatorios que inducen el incremento de la saturación arterial de oxígeno y la disminución de la frecuencia cardíaca, que como hemos visto anteriormente serían indicadores de que la aclimatación ha ocurrido o está progresando favorablemente.

Estos resultados sugieren que el incremento de la testosterona durante la exposición aguda a la altura sería de beneficio para el proceso de aclimatación a la altura. En adición a lo anterior, a nivel del mar se han encontrado sujetos con dos características diferentes ante un mismo estímulo.

La hipoxia producida por el apnea del sueño produce una desaturación del oxígeno arterial; ésto es, la saturación arterial de oxígeno disminuye en relación al valor diurno. Kouchiyama y col (1989) han encontrado que un grupo de sujetos tiene una desaturación más prolongada que el otro, que en otros términos significa que está más tiempo hipoxémico que el otro grupo, y concomitantemente se observa un retraso en la elevación matinal de la testosterona. Así, a las 6 am, los más hipoxémicos tienen menores niveles séricos de testosterona que los que hicieron hipoxemia por menos tiempo durante el sueño.

Estos resultados sugieren que para futuros estudios sobre la función testicular en la exposición aguda a la altura es importante identificar, en los sujetos estudiados, la presencia o ausencia de mal de montaña agudo, que como es conocido afecta a cerca del 40% de aquellos que ascienden sobre 3000 m (Gonzales, Villena y Aparicio, 1998).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- **Acosta J.** Historia Natural y Moral de las Indias en que se trata de cosas notables del cielo, de los elementos, metales, plantas y animales. 1590
- 2.- **Bonavía D.** Perú. Hombre e Historia. De los orígenes al Siglo XV. Tomo I. Edubanco:Lima. 1a Edición. 586 pp, 1991.
- 3.- **Carrillo F.** Guamán Poma de Ayala. En. Enciclopedia Histórica de la Literatura Peruana. Editorial Horizonte:Lima. 343 pp, 1992.
- 4.- **Cieza de León P.** Crónica del Perú. Sevilla. Libro I. 317 pp. 1553
- 5.- **Cieza de León P.** Crónica del Perú. Sevilla. Libro II. 213 pp. 1553a
- 6.- **Cieza de León P.** Crónica del Perú. Sevilla. Libro III. 406 pp. 1553b.

- 7.- **Cobo B.** Historia del Nuevo Mundo, Sevilla. 1636
- 8.- **Cueto M.** Excelencia Científica en la Periferia. Actividades Científicas e Investigación Biomédica en el Perú. 1890-1950. Grade/ CONCYTEC:Lima. 230 pp. 1989.
- 9.- **De La Calancha A.** Crónica Moralizadora de la Orden de San Agustín. Barcelona. 1639
- 10.- **De La Riva Aguero J.** La Historia en el Perú. (2da Ed). Imprenta y Editorial Maestre: Madrid. 531 pp. 1952
- 11.- **De la Vega Inca G.** Comentarios Reales. Lima: Ed. Mercurio. 2 tomos. 1609
- 12.- **Donayre J., Guerra-García R., Moncloa F., Sobrevilla LA.** Endocrine studies at high altitude. IV. Changes in the semen of men. *Journal of Reproduction and Fertility* 16: 55-58. 1968.
- 13.- **Emery MJ., Hlastala MP., Matsumoto AM** (1994) Depression of hypercapnic ventilatory drive by testosterone in the sleeping infant primate. *J. Appl. Physiol.* 76: 1786-1793.
- 14.- **Espinosa W.** Los Incas: Economía Sociedad y Estado en la Era del Tahuantinsuyo. Amaru Editores:Lima. 507 pp. 1997.
- 15.- **Gonzales GF., Rodríguez L., Valera J., Sandoval E., García MA.** Prevention of high altitude-induced testicular disturbances by previous treatment with cyproheptadine. *Archives of Andrology*. 24: 201-205. 1990
- 16.- **Gonzales GF.** Endocrinología en las grandes alturas. *Revista de la Asociación Nacional de Biólogos del Perú*. 2:9-66. 1983
- 17.- **Gonzales GF** Rol de la serotonina y del factor de crecimiento epidermal (EGF) en la secreción de testosterona por células de Leydig de ratas in vitro. IV Congreso Peruano de Endocrinología. Lima:Perú. Res. 25. 1992.
- 18.- **Gonzales GF.** Rol de la vía de la ciclo-oxigenasa en la secreción basal y post-hCG de testosterona en células de Leydig de ratas in vitro. Congreso Peruano de Endocrinología. Lima:Perú. Res. 24. 1992a.
- 19.- **Gonzales GF.** Corrected seminal fructose test. *Archives of Andrology*. 33:17-22. 1994.
- 20.- **Gonzales GF.** Gallinazo no canta en puna: la aclimatación del futbolista de raza negra en: El futbol y la aclimatación a la altura, Lima: Edición IIA, 1998.
- 21.- **Gonzales GF. Villena AE.** Age at menopause in Central Andean Peruvian Women Menopause 1997; 4:32-38.
- 22.- **Gonzales GF., Villena AE., Aparicio R.** Acute mountain sickness: Is there a lag period before symptoms? *Am J Human Biol.* (En prensa), 1998.
- 23.- **Gonzales GF., Villena AE, Escudero F., Coyotupac J.;** Vida reproductiva en los Andes; El ciclo reproductivo femenino. Estudios fisiológicos,epidemiológicos y demográficos Acta Andina 1997; 6: 11-44
- 24.- **Guerra-García R.** Hipófisis, adrenales y testículos de cobayos a nivel del mar y en la altitud. *Tesis de Bachiller en Medicina*. UNMSM:Lima, 1959.
- 25.- **Guerra-García R.** Dinámica de la androgénesis en las grandes alturas. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia:Lima, 1971.
- 26.- **Guerra-García R.** Testosterone metabolism in men exposed to high altitude *Acta Endocrinologica Panamericana* 2:55-64. 1971.
- 27.- **INEI.** Encuesta demográfica y de salud familiar, 1996 lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática. 1997; 334 pp.
- 28.- **Kouchiyama S., Masuyama S., Shinozaki T., Kurono T., Sakuma T., Tastumi K., Kimura H., Honda S., Kuriyama T.** Prediction of the degree of nocturnal oxygen desaturation in sleep apnea syndrome by estimating the testosterone level. *Nippon Kyobu Shikkai Gakkai Zasshi*. 27: 941-945. 1989.
- 29.- **Llaque W.** Estudio del EG hipofisiario-gonadal en hombres normales a nivel del mar y en la altura. Tesis doctoral en Medicina Lima : UCPH. 1974
- 30.- **Mac Neish RS.** Early man in the Andes. *Scientific Am.* 224(4): 36-46. 1971.
- 31.- **Martínez Vela B.** Anales de la Villa Imperial de Potosí. Archivos Bolivianos-Vicente Ballivian y Rosas. Imprenta A Franck:París. 1872.

- 32.- **Monge MC.** Política sanitaria india y colonial en el Tahuantisuyo. An. Fac Ciencias Médicas. 17:233-276, 1935.
- 33.- **Monge MC.** Aclimatación en los Andes-Confirmaciones históricas sobre la Agresión Climática en el desenvolvimiento de las sociedades de América. An. Fac Medicina:Lima. 28:307-382, 1945.
- 34.- **Monge MC, Mori-Chávez P.** Fisiología de la Reproducción en la altura. An. Fac. Ciencias Médicas. Universidad de Lima:Lima. 25:34-40, 1942.
- 35.- **Monge MC, San Martín M.** Nota sobre azoospermia de carneros llegados a la altura. An. Fac. Ciencias Médicas. Universidad de Lima: Lima. 25: 58-62, 1942.
- 36.- **Mujica E.** Acción de la prolactina en los niveles de testosterona plasmática en ratas sometidas a hipoxia de altura. Acta Andina. 3: 125-136, 1994.
- 37.- **National Research Council.** Efectos Directos de los Patrones Reproducción: Consecuencias para la salud de mujeres y niños en el mundo en desarrollo. Ed. Panamericana: Buenos Aires, pp 12-24, 1990.
- 38.- **Pérez I.** Bartolomé de las Casas en el Perú. 1531 -1531. Centro de Estudios Rurales Andinos Bartolomé de las Casas: Cusco. 712 pp, 1986.
- 39.- **Ross R., Bernstein L., Judd H., Hanisch R., Pike M., Henderson B.** Serum testosterone levels in healthy young black and white men. J. Nat. Cancer Inst. 76: 45-48, 1986.
- 40.- **Rostworowski M.** Doña Francisca Pizarro. Una Ilustre Mestiza. 1534-1598. 2da edición. Instituto de Estudios Peruanos:Lima. 162 pp, 1994.
- 41.- **San Martín M., Atkins J.** Estudios sobre la fertilidad del ganado lanar en la altura. An. Fac. Ciencias Médicas. Universidad de Lima:Lima. 25:41-54, 1942.
- 42.- **San Martín M.** Problema de los dilutores de semen en la altura. An. Fac Ciencias Médicas. Universidad de Lima:Lima. 25: 55-57, 1942.
- 43.- **Sobrevilla LA, Romero I, Moncloa F, Donayre J, Guerra-García R.** Endocrine studies at high altitude. III. Urinary gonadotrophins in subjects native to and living at 14000 feet, and during acute exposure of men living at sea level to high altitudes. Acta Endocrinologica 56: 369-375, 1967.
- 44.- **Sobrevilla LA, Midgley AR.** The plasma gonadotropin response to acute high altitude exposure. Acta Endocrinológica Panamericana. 2:47-53, 1971.
- 45.- **Uhle M.** Estudios sobre historia incaica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos:Lima. 161 pp, 1969.
- 46.- **Verzhbinskaya NA.** Izvestiya Akademii Nauk SSSR. Seriya Biologicheskaya № 3, p. 430, 1962.

MAL DE MONTAÑA AGUDO: PREVALENCIA Y SUS CARACTERISTICAS

Gustavo F. Gonzales

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de la Altura.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESUMEN

La presente revisión presenta datos sobre la prevalencia de mal de montaña agudo (MMA), y sus características. A 3400 m de altura, la prevalencia es de 41.2%. La prevalencia aumenta conforme se incrementa la altitud de exposición. Treinta y cinco por ciento desarrollan síntomas dentro de las seis horas de exposición a una altura de 3400 m. La saturación arterial de oxígeno al arribo a la altura fue mayor en aquellos sujetos que tienen síntomas de MMA dentro de las 6 horas de exposición a la altura. Del arribo a las 6 horas de exposición a la altura se observa una caída significativa de la saturación arterial de oxígeno en aquellos varones que hacen MMA que en aquellos que no hacen MMA. La prevalencia de MMA desaparece a las 96 horas de exposición a la altura. La presentación de MMA no predice una baja performance física en la altura.

SUMMARY

The present review shows data on prevalence of acute mountain sickness (AMS) and its characteristics. At 3400 m, prevalence of AMS was 41.2%. The prevalence increases as altitude increases. Thirty five percent of men developed symptoms of AMS within 6 hours after arrival by air at 3400 m altitude. From arrival to 6 hours of exposure to altitude, there was a significant fall in arterial oxygen saturation in those men who developed AMS than in those who did not. Prevalence of AMS was zero at 96 hours of exposure to altitude. The presentation of AMS, however, does not predict low performance in physical activity at high altitude.

INTRODUCCION

El Padre de Acosta, en 1594 describe por primera vez los síntomas del soroche; igual descripción aparece en los escritos de Bernardo Cobo. Bert, en 1882 indica que la patogenia del soroche se debe fundamentalmente a la baja tensión de oxígeno.

A pesar de que la escuela peruana es una de las más importantes en los estudios de la vida en la altura, conforme ha sido demostrado por la cantidad de investigadores y publicaciones que se han emanado de sus dos más importantes centros de investigación, el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, la contribución se ha basado más al efecto de la altura sobre el individuo que nace y vive en ella, y en menor escala se ha tratado sobre el efecto de la altura sobre el individuo que nace en el llano y que por diversas circunstancias debe viajar a la altura, y que se denomina "exposición aguda a la altura".

En nuestro país, la mayor contribución sobre la exposición aguda a la altura ha sido realizada por el

profesor Alberto Hurtado, y los famosos científicos que a lo largo de los años trabajaron con él.

Alberto Hurtado en 1952 publica «La investigación Médica en las grandes alturas». En ella hace una excelente descripción del mal de montaña agudo o soroche. Hurtado dice: «Se considera que el nivel crítico de altura, en el que el organismo altera significativamente sus funciones, se halla entre los tres y cuatro mil metros, pero es importante tener en cuenta que hay grandes variaciones individuales a este respecto. Los síntomas más frecuentes son aquellos relacionados con las actividades nerviosas y psíquicas. Se sabe que el tejido nervioso es el menos resistente a la anoxia. Puede haber desorientación, pérdida de memoria, ausencia de capacidad discriminativa, dificultad en la coordinación, con la particularidad bastante peligrosa en el aviador (se refiere a los aviones sin cabinas presurizadas), de que el sujeto puede no darse cuenta de estas alteraciones y tener, por el contrario, una falsa sensación de bienestar y seguridad».

En la actualidad esta apreciación de Hurtado tiene gran validez para el futbolista que juega en la altura. El futbol se caracteriza por el derroche de energía y técnica; la habilidad mental es fundamental en

los resultados de un partido. Muchos de los jugadores que juegan en la altura el mismo día de su llegada manifiestan que físicamente pueden dosificar el gasto de energía, pero que fallan en la concentración, en la precisión de los pases, y en las respuestas motoras. Otros jugadores tienen la sensación de que la altura no le afecta y pretenden realizar un desgaste físico no dosificado, con lo que terminan agotándose antes de tiempo. En este caso ha ocurrido lo que dice Hurtado: «una falsa sensación de bienestar y seguridad».

Continúa Hurtado: «El sujeto afectado (por la altura) puede tornarse irritable, excitado o, en cambio, estar somnoliento y aletargado. Cefalalgia, náuseas, vómitos, palpitaciones, dolor precordial, disnea o fatiga respiratoria y una sensación de distensión abdominal, debida a la dilatación gaseosa del estómago y los intestinos, son también síntomas frecuentes. El color de la cara es pálido o, en otras ocasiones, tiene un tinte azulado. Todos estos síntomas constituyen el síndrome de mal de montaña agudo o soroche, esta última es una palabra quechua que ha alcanzado aceptación casi universal en la literatura médica».

En esta descripción Hurtado relata los diferentes síntomas y signos que se presenta por la falta de aclimatación a la altura. Las cefaleas, las náuseas y los vómitos, son de naturaleza central probablemente producidos por edema cerebral.

Las palpitaciones, disnea y dolor precordial son de naturaleza cardio-respiratoria y se establecen como consecuencia del aumento de la presión de la arteria pulmonar, por la hipoxemia. La distensión abdominal es debida a la menor presión barométrica.

A continuación Hurtado nos dice que es difícil predecir que sujeto presentará soroche o no. Dice: «No podemos explicarnos algunos hechos de frecuente ocurrencia. A menudo sucede sólo en uno de dos sujetos expuestos al mismo nivel de altura y con idéntica reducción en el oxígeno en la sangre. Otras veces, un sujeto asorochado en una previa ascensión, muestra en otra posterior y en aparente idéntico estado físico y mental una excelente tolerancia a la misma elevación».

Guzmán-Barrón, Dill, Edwards y Hurtado en

1936 (Hurtado, 1993) en Ticlio (4740 metros de altura; presión barométrica 432 mm Hg) demuestran que la ocurrencia del soroche en un grupo de 10 individuos no tuvo relación alguna con la tensión del O_2 y CO_2 en el aire alveolar, con el grado de saturación de la sangre arterial y con la cantidad de hemoglobina circulante. Sin embargo un análisis posterior de los datos individuales obtenidos por Guzmán-Barrón, Dill, Edwards y Hurtado (Hurtado, 1993) y que son mostrados en la Tabla 1 nos muestra otra situación. En ella se puede observar que los sujetos con soroche tenían saturación arterial de oxígeno mayor que los no asorochados (75.5 vs 73.2%) aunque sin diferencia significativa, probablemente por el poco número de casos; sin embargo, la PAO_2 fue significativamente mayor en los asorochados (52.4 mm Hg vs 47.1 mm Hg), en tanto que la $PACO_2$ fue menor en el soroche (24.3 vs 28.3 mm Hg).

De esto se puede deducir que los síntomas del soroche podría estar, no en la menor PO_2 , como sugirió Bert, sino en la disminución de la presión parcial de CO_2 o en otras palabras por la alcalosis respiratoria (Tabla 1), que se produce como respuesta de acomodación a la exposición aguda a la hipoxia. En efecto se puede sugerir que la mayor presión de oxígeno en el aire alveolar de los sujetos asorochados sería consecuencia de una mayor hiperventilación, lo que a su vez produciría una mayor eliminación de dióxido de carbono, motivo por el cual, la presión de dióxido de carbono en el aire alveolar de los sujetos asorochados se encuentra disminuida en relación al sujeto que no hace soroche.

Si bien los datos fueron obtenidos por Guzmán-Barrón y col, en 1936, éstos autores no visualizaron la relación de la hipocapnia con la sintomatología del soroche. Los investigadores ya citados concluyen que probablemente el sistema tisular de transporte de oxígeno, en el cual tiene un rol fundamental la mioglobina, desempeña un papel importante en la patogenia del soroche. Esta suposición no tiene, evidentemente sustento en los datos, y más bien es un intento teórico en la búsqueda de la explicación de las causas del soroche. Lo que si concluyen con certeza, es que la iniciación o severidad de los síntomas no tiene relación alguna con el nivel de hemoglobina.

Tabla 1.- Investigaciones sobre el soroche en Ticlio (4800 m)

Variable	Con soroche (3)	Sin Soroche (6)
Saturación arterial de oxígeno %	75.5 ± 2.7	73.2 ± 1.6
PA O_2 mm Hg	52.4 ± 1.1	47.1 ± 0.9
PA CO_2 mm Hg	24.3 ± 0.2	$28.6 \pm 0.5^*$
Hemoglobina gr%	17.3 ± 0.2	16.4 ± 0.6

PAO₂: Presión alveolar de oxígeno. PA CO₂: Presión alveolar de dióxido de carbono. Los datos son promedios ± ES. *P<0.01 con respecto a los asorochados. Entre paréntesis se encuentra el número de sujetos. Fuente: Los datos han sido calculados de aquellos presentados por Guzmán Barrón y col (1936 ver Hurtado, 1993).

Tabla 2. Puntaje Lake Louise de Mal de Montaña Agudo en 17 jugadores de futbol expuestos agudamente a 3400 m.

Tiempo de exposición (horas)	Puntaje de MMA
6	2.41±2.06
24	2.41±2.79
48	1.18±1.82
72	0.65±1.41
96	0.06±0.23
120	0.00±0.00

Los datos son promedios ± desviación estandar.

PREVALENCIA DE MAL DE MONTAÑA AGUDO

Históricamente se ha demostrado que del 47-53% de los sujetos que son expuestos agudamente a la altura desarrollan mal de montaña agudo (Hackett y col., 1976; Zafren, 1996; Gonzales, Villena y Aparicio, 1998). La prevalencia aumenta conforme la altitud de exposición aumenta (Maggiorini y col., 1990). Sin embargo, la literatura sugiere que el MMA no se desarrolla inmediatamente a la exposición a la hipoxia, sino que hay un período blanco de 6-96 horas antes de que aparezcan los síntomas (Heath y Williams, 1979). Esto es contrario a observaciones anecdóticas en las alturas del Perú, donde los síntomas aparecen justo cuando los sujetos que viajan de Lima a los Andes centrales, pasan por Ticlio (4800 m).

Paul Theroux (1979) nos hace una vívida descripción del MMA en un viaje en tren de Lima a Huancayo (3280 m), justo cuando pasan por Ticlio. Barcroft y col (1923) también describieron el MMA en algunos sujetos de su expedición a Cerro de Pasco (4340 m) en los Andes centrales del Perú. King y Robinson (1972) demostraron que la exposición a una altura simulada de 4200 m produce síntomas de MMA dentro de las 6 horas de exposición a la altura. Recientemente se ha demostrado en jugadores de futbol que la exposición aguda a la altura produjo síntomas de MMA en el 35% dentro de las seis horas a 3400 m luego de un viaje aéreo de nivel del mar a la altura. En

la Tabla 2 se observan los datos del puntaje de MMA de acuerdo al puntaje Lake Louise (Bartsch y col., 1987; 1993; Ferazzini et al., 1987; Hackett y Rennie, 1979; Oelz y col., 1990).

MAL DE MONTAÑA AGUDO: SINTOMATOLOGÍA

En el V Congreso Nacional de Medicina de Altura, Vásquez (1992) hace un análisis de la sintomatología que presentan dos grupos de voluntarios de nivel del mar que ascienden a la altura de La Oroya (3735 m), donde la presión parcial de oxígeno es de 94 mm Hg, prácticamente un 30% menos que a nivel del mar (147.1 mm Hg). El primer grupo tiene edades de 15 a 20 años, y el segundo grupo de 22 a 26 años.

La observación más frecuente es la palidez, el sueño, la flatulencia, la cefalea, y la sensación de sed. No todos los sujetos que suben a la altura presentan todos los síntomas, ni todos tienen la sensación de malestar. Toda esta sintomatología forma parte de la falta de aclimatación a la altura o soroche.

Al hablar de soroche, Alberto Hurtado, uno de los pioneros del estudio de la biología de altura en el Perú, señala un tipo bastante raro e infrecuente, caracterizado por la presencia de una intensa congestión y edema pulmonar. Luego describe un caso y lo documenta con los exámenes necesarios, tanto durante el proceso, cuanto después de pasado éste. Así, describe por primera vez el edema agudo pulmonar por exposición a la altura (Hurtado, 1993).

En la Tabla 3 se observa la prevalencia de mal de montaña agudo a 3400 m de acuerdo al tiempo de exposición a la altura. A las 96 horas no se observó ningún caso con MMA.

Tabla 3. Prevalencia de mal de montaña agudo en jugadores de futbol expuestos a 3400 m de altura

Tiempo de exposición a la altura (horas)	Prevalencia de MMA (%)
0-6	41.2
24	35.3
48	15.0
72	5.0
96	0.0
120	0.0

MAL DE MONTAÑA AGUDO: INICIO DEL CUADRO

Hay controversias respecto al momento en que aparece la sintomatología del mal de montaña agudo.

Existen las descripciones antiguas de que los pasajeros del tren que atraviesa los Andes regularmente desarrollan mal de montaña agudo cuando se encuentran en alturas de 14,000 pies (4267 metros). Los síntomas no son específicos ni placenteros, e incluyen cefalea, insomnio, irritabilidad, y una variedad de trastornos gastrointestinales (Barcroft, 1914).

Velásquez y col (1971) refieren que: «los efectos de la hipoxia pueden presentarse en el hombre en descanso como ocurre en el clásico soroche que ataca a los pasajeros del tren y otros vehículos a su paso por Ticlio». Ticlio se encuentra a 4800 metros y está a 100 kilómetros de Lima; a ella se llega en aproximadamente dos horas.

Theraux (1979) describe su experiencia al viajar por tren de Lima a Huancayo, donde provee una de las más vívidas descripciones del mal de montaña agudo en la literatura. Refiere que antes de llegar a Ticlio ya presentaba síntomas que lo atribuía al mal de altura, con náuseas, ligera cefalea, y vértigo. Refiere que algunos pasajeros del tren llegaron a vomitar.

Moisés Vásquez, médico del Hospital General de Chulec en La Oroya (3800 m) refiere que: «la desadaptación a las grandes altitudes, se desarrollará en el sujeto que se expone agudamente a estas altitudes, en el curso de 3 a 6 horas; no así, en aquel que hace escalas de aclimatación por etapas (Chosica, Matucana, San Mateo, Casapalca etc)».

Igualmente el mismo autor en un estudio realizado en pasajeros que van de Lima a La Oroya, refiere que durante el viaje se presenta la sintomatología del mal de montaña agudo. Refiere, por ejemplo, que la cefalea de diferentes intensidades se produce en 35% de los pasajeros, y que en uno de ellos «es de tal intensidad que empezó a vomitar en forma incontenible y no cedió hasta bajar a una altura intermedia». Refiere igualmente que «un pasajero se desvaneció a poco de bajar del omnibus. Durante el viaje había mostrado palidez marcada, cefalea, mareos y un malestar muy grande» (Vásquez, 1992).

La Asociación para la investigación en Fisiología del medio Ambiente (A.R.P.E) de Francia, refiere que en la exposición a la altura existe una fase «blanca» sin signos anormales durante unas 4 a 8 horas después de alcanzar alturas superiores a los 3500 metros, seguido de una fase de aclimatación que dura

algunos días durante los cuales puede aparecer el mal de montaña y desencadenarse los mecanismos de aclimatación.

Para resolver esta discrepancia analizamos la información referente a la puntuación clínica de signos de mal de montaña agudo en 17 jugadores de fútbol y en cuatro adultos no deportistas en las primeras cuatro horas de su arribo a la ciudad de Cusco (3400 m).

La puntuación se realizó en base los siguientes signos o síntomas:

Cefalea	1 punto
Náuseas o pérdida de apetito	1 punto
Vértigos	1 punto
Cefalea resistente a analgésicos	2 puntos
Vómitos	2 puntos
Disnea de reposo	3 puntos
Fatiga anormal	3 puntos

No se han incluido el insomnio y la disminución de la diuresis por tratarse de un análisis del corto tiempo de exposición, y donde no ha existido posibilidad de pernoctar, ni de evaluar el efecto de la altura sobre la diuresis.

El 76.5% de deportistas y 75% de no deportistas presentaron algún signo o síntoma asociado a mal de montaña agudo en las primeras seis horas de permanecer en la altura de Cusco. Esto nos sugiere que ni el entrenamiento físico previo previene la aparición de los síntomas del mal de montaña agudo. De acuerdo a la definición de MMA, 41.2% de los futbolistas presentaron esta patología, en tanto que lo mismo ocurrió en 50% de los no-deportistas.

EXPOSICION A LA ALTURA Y SINTOMATOLOGICA DE MAL DE MONTAÑA AGUDO

Trece de los diecisiete (81.3%) jugadores que viajaron directamente de Lima para cumplir el período total de aclimatación presentaron alguna sintomatología compatible con mal de montaña agudo, el primer día de estancia en Cusco, sin embargo, al sexto día ninguno de los jugadores presentó sintomatología compatible con mal de montaña agudo.

En los dos primeros días de exposición a la altura, la sintomatología más frecuente fue la dificultad para dormir y la cefalea. No se observó ningún caso en que la cefalea fuera resistente a los analgésicos.

Uno de los jugadores presentó parestesia en la mandíbula luego de una actividad física moderada a las 24 horas de estar en la altura, que disminuyó en intensidad luego de hacerle respirar en una bolsa plástica con la finalidad de hacerle reingresar su propio dióxido de carbono (CO_2), y con ello compensar la alcalosis respiratoria.

Maggiorini y col (1990) han descrito que la prevalencia de mal de montaña agudo es mayor en montañistas menores de 21 años y mayores de 41 años, y que la mayor incidencia ocurrió en el segundo y tercer día de exposición a la altura. La prevalencia de mal de montaña agudo correlacionó con la altura; así, a 2080 metros fue del 9%, a 3050 metros 13%, a 3650 metros 34% y a 4559 metros 54%. Los síntomas más frecuentes fueron el insomnio, cefalea, edema periférico, y discretos estertores pulmonares.

FISIOPATOLOGIA DE LOS SINTOMAS

Es evidente que muchos de los síntomas de Mal de Montaña Agudo son de naturaleza central. La cefalea es producto de un proceso de vasoconstricción de la vasculatura cerebral como consecuencia de la disminución del dióxido de carbono. Hay que recordar que cuando ocurre la exposición aguda a la altura, la hipoxia favorece la hiperventilación con el consecuente incremento de la concentración de oxígeno en la sangre y la eliminación de dióxido de carbono. La elevación moderada de la presión de dióxido de carbono mejora la cefalea del mal de montaña agudo (Lassen, 1992).

Las náuseas y vómitos tienen también un origen central a nivel del tallo cerebral. El insomnio es otro problema de naturaleza central que se presenta durante la exposición aguda a la altura.

Es interesante la descripción de Hornbein (1992) de que en montañistas, aquellos sujetos que tienen una alta respuesta ventilatoria a la hipoxia son los que mayores alteraciones sufren a las funciones cerebrales (deficit en el almacenamiento de la memoria y el recuerdo, afasia y concentración). Esto puede deberse al hecho de que aquellos que realizan mayor hiperventilación en la altura, tienen mayores pérdidas de dióxido de carbono, y podría ser ésta la causa de las alteraciones descritas. Lo mismo se ha observado en Ticlio (4800 m) de acuerdo a los datos presentados en la Tabla 1, y que fueron publicados por Guzman-Barrón y col. en 1936 (Hurtado, 1993).

Una vez más es necesario repetir, que éstas pueden ser situaciones extremas y pueden no aplicarse a la situación de los futbolistas en alturas menores (2000 - 4340 m). Todo esto, amerita de una exhaustiva investigación.

El vuelo de Lima a Cusco dura una hora. En el avión, ya está ocurriendo una disminución de la saturación arterial; por ello, la saturación arterial de oxígeno al arribo al Cusco puede ya resultar la suma algebraica de la insaturación por la hipoxia, y la acomodación que eleva la saturación arterial de oxígeno por la hiperventilación.

De acuerdo a los resultados de Guzmán-Barrón y col (Hurtado, 1993) y de Hornbein (1992), aquellos que tienen mayor respuesta ventilatoria en la altura son los que mayormente tendrían sintomatología de mal de montaña agudo. Esto ha sido corroborado para jugadores de fútbol que son expuestos rápidamente (por avión) a una altura de 3400 metros. Los jugadores de fútbol que hacen sintomatología, son aquellos que tienen mayor saturación arterial de oxígeno al arribo a la ciudad del Cusco (3400 m); igualmente, la saturación arterial de oxígeno promedio de los valores obtenidos al arribo, a las 4 y a las 6 horas de estar en Cusco, fue significativamente mayor en los jugadores con sintomatología de mal de montaña agudo (puntaje de MMA >3).

En relación a la frecuencia cardíaca en reposo al arribo a la ciudad de Cusco (3400 m), no se observó diferencias entre los jugadores de fútbol con y sin presencia de sintomatología de mal de montaña agudo dentro de las seis horas de exposición a la altura.

Cuando se analiza el Índice Saturación arterial de oxígeno (Sat)/Frecuencia Cardíaca (FC) en reposo en los jugadores que hacen sintomatología de mal de montaña agudo y los que no hacen sintomatología, se encuentran diferencias entre los grupos. El Índice Sat/FC es significativamente más alta al arribo a Cusco en aquellos jugadores que van a hacer sintomatología de mal de montaña agudo.

Se puede deducir, que el valor de la saturación arterial de oxígeno, y del Índice Saturación arterial de oxígeno/frecuencia cardíaca en reposo al momento del arribo a la altura son predictores de la probabilidad que un individuo presente o no sintomatología de mal de montaña agudo. Esta situación puede deberse a que los sujetos con mayor saturación arterial de oxígeno al arribo a Cusco hiperventilan más que aquellos con menores valores de saturación arterial de oxígeno; en otras palabras, que tienen una mayor respuesta ventilatoria y que como consecuencia de ello están eliminando mayor cantidad de dióxido de carbono, con lo que se produciría una menor presión parcial de dióxido de carbono en la arteria, y ella sería la responsable de la sintomatología del mal de montaña agudo (Raichle y Harvey, 1990).

Un posterior análisis de los datos revela que la variación saturación arterial de oxígeno (nivel del mar - arriba a la altura) es la que mejor predice si un individuo va a desarrollar, mal de montaña agudo (Gonzales y col, 1998). En efecto los que tienen una menor variación al arriba a la altura de Cusco (3400 m) son los que presentaron mal de montaña agudo, en tanto los que disminuyeron en mayor magnitud la saturación arterial de oxígeno no presentaron esta sintomatología.

En un posterior viaje a la ciudad de Cusco, se hizo la evaluación en dos sujetos no deportistas desde su arribo a la ciudad del Cusco.

Uno de ellos presentó una saturación arterial de oxígeno de 89% y una frecuencia cardíaca en reposo de 76 pulsaciones por minuto al arribo a Cusco, y no presentó sintomatología de mal de montaña agudo. El segundo sujeto, de sexo femenino, tuvo una saturación arterial de oxígeno de 94% con una frecuencia cardíaca de 67 pulsaciones por minuto al arribo a Cusco (3400 m). El arribo a Cusco ocurrió a las 8.00 am; a las 9.20 am presentaba cefaleas; posteriormente presentó náuseas (6 horas de estar en Cusco), y en la noche presentó insomnio, y disminución de la diuresis.

MAL DE MONTAÑA AGUDO Y PREDICICON DEL RENDIMIENTO FISICO EN LA ALTURA.

La presencia de MMA en las primeras horas de exposición a la altura, no predice un menor rendimiento físico en la altura en los días posteriores. Los jugadores que presentaron sintomatología de MMA dentro de las primeras horas de exposición a la altura, no predice un menor rendimiento físico en la altura en los días posteriores. Los jugadores que presentaron MMA tuvieron un puntaje de rendimiento físico al sexto día de permanencia en la altura, similar al observado en aquellos jugadores que no presentaron síntomas de MMA.

Igualmente, los jugadores con MMA llegaron a tener valores de saturación arterial de oxígeno y de frecuencia cardíaca en reposo al sexto día de exposición a la altura, similares a los que no presentaron MMA.

En conclusión, la presencia de mal de montaña agudo no es limitante para que un jugador tenga una mejor resistencia física durante un partido de futbol. Más importante que los síntomas, es que el jugador, el día del partido, haya incrementado su saturación arterial de oxígeno en relación al valor en el primer día en la altura, y que su frecuencia cardíaca en reposo haya retornaido al valor que tenía a nivel del mar.

Es importante la necesidad de detectar a los sujetos susceptibles de soroche, puesto que ellos tienen riesgo de presentar complicaciones, como el edema agudo de pulmón, y edema agudo cerebral.

Las mediciones de la saturación arterial de oxígeno a nivel del mar y al arribo pueden ser útiles para descubrir a los jugadores susceptibles. Ellos deberían tener reposo en los dos primeros días de exposición a la altura, y posteriormente desarrollar normalmente su plan de trabajo. Es por ello importante que el jugador de futbol deba viajar a la altura después de haber completado su período de entrenamiento a nivel del mar, y no esperar completarlo en la altura.

REFERENCIAS

- Barcroft J.** The respiratory function of the blood. Cambridge: Cambridge University Press. 1914
- Barcroft J, Binger FR, Bock AV, y col.** Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. Phil. Trans. royal Soc. London, Series B 1923;211:351-480.
- Bartsch P, Waber U, Haeberli A, Maggiorini M y col.** Enhanced fibrin formation in high altitude pulmonary edema. J Appl. Physiol 1987; 63:752-757.
- Bartsch P, Muller A, Hofstetter D, Maggiorini M, Vock P, Oelz O.** AMS and HAPE scoring in the Alps. In JR Sutton, CS Houston and G Coates (eds): Hypoxia and Molecular Medicine. Burlington:Queen City Press. 1993;265-271.
- Endo K., Minami K., Nakashima M (1996)** High altitude cerebral edema in Japan. Acta Andina 5: 30.
- Ferrazzini G, Maggiorini M, Kriember S, Bartsch P, Oelz O.** Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. Br. Med. J. 1987; 294:1380-1382.
- Gonzales GF, Villena A, Aparicio R.** Acute mountain sickness: Is there a lag period before symptoms?. Am J Human Biol. 1997;10: (en prensa).
- Hackett PH, Rennie D. Rales,** peripheral edema, retinal hemorrhage and acute mountain sickness. Am J Med 1979; 67:214-218.
- Hackett PH, Rennie D, Levine HD.** The incidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness. Lancet 1976; 2:1149-1154.
- Heath D, Williams DR.** Life at high altitude. London:Edward Arnold. 1979.

Hornbein T (1992) Long term effects of high altitude on brain function. Int. J. Sports Med. 13: S43-S45.

Hurtado A (1952) La investigación médica en las grandes alturas. Rev. Mar del Sur. 7: 26-33.

Hurtado A (1993) Alberto Hurtado. Medicina e Investigación. Primer Volumen. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. 275 pp.

King AB, Robinson SM. Ventilation response to hypoxia and acute mountain sickness. Aerosp Med 1972; 43:419-421.

Lassen NA. Increase of cerebral blood flow at high altitude: Its possible relation to acute mountain sickness. Int. J. Sports Med. 1992; 13: S47-S48.

Maggiorini M., Buhler B., Walter M., Oelz O. Acute mountain sickness (AMS) in the swiss alps. En: Hypoxia. The Adapations. Sutton, Coates y Remmers (Eds). Philadelphia.1990; pp.289. Abst.

Oelz O., Regard M., Wichmann W., Valavanis A., Witztum A., Brugger P., Cerretelli P., Landis T. Cognitive impairment, neurologic performance and MRI after repeat exposure to extreme altitude. En: Hypoxia. The Adaptations. Sutton, Coates y Remmers (Eds). Philadelphia. 1990 pp. 206-209.

Theroux P. The Old Patagonian Express. By Train Through The Americas. New York: Washington Square Press.1979; pp. 342-347.

Vásquez M. Interpretación Neurológica del soroche agudo: Grados de compromiso. Actas del Quinto Congreso Nacional de Medicina de Altura. CONCYTEC, Lima. 1992;pp.249-260.

Velásquez T., Martínez CD., Florentini E. Deporte y Altura: Actividad física en alturas medianas. Publicaciones de divulgación Vol 1: N° 1. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.1971; 55 pp.

Zafren K. High altitude illness at the Himalayan rescue association and post in the Khumbu Region of Nepal. Acta Andina 1996;5:40 (Abstract).

MAL DE MONTAÑA AGUDO. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.

Fabiola León-Velarde

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de la Altura.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESUMEN

Se desarrollan las bases fisiológicas de la aclimatación a la hipoxia en función de las modificaciones que se observan en los sistemas respiratorio, y cardiovascular, así como en el transporte de oxígeno en la sangre. Se presentan las etapas de aclimatación a la altura en relación a la sintomatología y a los cambios fisiológicos que ocurren a lo largo de la aclimatación a la hipoxia aguda. Se describen las enfermedades provocadas por la exposición aguda a la altura (Mal de Montaña Agudo -MMA- Edema pulmonar de altura - EPA-, Edema Cerebral de altura - ECA-), así como los mecanismos involucrados y las consecuencias de la aparición de las mismas. Se postula que la superposición de hallazgos en las enfermedades mencionadas impide definir los límites clínicos exactos de estas condiciones patológicas con claridad

SUMMARY

We develop the physiological basis about the acclimatization to hypoxia with respect to the observed modifications in the respiratory and cardiovascular systems, and in the blood oxygen transport. We present the phases of acclimation to high altitude in relation to the symptomatology and physiological changes which occur across the acclimatization to acute hypoxia. We describe the diseases provoked by the acute exposition to high altitude (Acute Mountain Sickness - AMS, High Altitude Pulmonary Edema-HAPE and High Altitude Brain Edema-HABE), the involved mechanisms and the consequences of the apparition of such diseases. We postulate that the superposition of findings in the mentioned diseases prevents the definition of exact clinical limits of these conditions clearly.

Bases Fisiológicas de la aclimatación a la hipoxia.

En al altura, la presión atmosférica disminuye trayendo como consecuencia la disminución de la presión parcial de oxígeno (PO_2) ambiental, aún cuando la fracción de oxígeno en el aire ambiental permanezca constante. Ante esta situación, el organismo desarrolla los mecanismos de aclimatación destinados a normalizar la oxigenación celular. La aparición de estos mecanismos, o el límite de los mismos (mal-aclimatación), no serán necesariamente función proporcional al grado de hipoxia, sino más bien función exponencial debido a que la disminución de la PO_2 es una función exponencial de la altitud.

Aclimatación del Sistema Respiratorio

Para asegurar una actividad normal, hace falta ante todo asegurar un aporte adecuado de oxígeno. En cada inspiración entra a los pulmones un cierto volumen de aire, allí, a través de los alveolos, el oxígeno del aire se difunde en la sangre, donde la hemoglobina lo fija dentro de los glóbulos. La circulación de esta sangre oxigenada se distribuye, por convección, de los capilares a los tejidos, asegurando el transporte de oxígeno que, por difusión, pasa a las células del organismo, devolviendo a la sangre el anhídrido carbónico

producido, siendo finalmente, este último gas, espirado por los pulmones.

Los quimiorreceptores, sensores de la cantidad de oxígeno que entra a la sangre, reaccionan rápidamente ante los cambios de PO_2 en la sangre arterial e informa a los centros nerviosos que controlan la respiración y el ritmo cardíaco. La intensidad de la respuesta de los quimiorreceptores ante la hipoxia presenta una variación individual considerable, y tiene un carácter hereditario (Collins y col., 1978, 1990).

La hipoxia de altura se acompaña de hipocapnia y de alcalosis respiratoria, i.e., mayor pH de la sangre. La alcalosis se compensa en 2 a 3 días por el aumento de la eliminación de bicarbonato a cargo del riñon, asociada a un aumento de la respuesta ventilatoria al gas carbónico permite, luego de bloqueada la inhibición central, un aumento progresivo de la ventilación en el curso de los primeros días (3 a 5 días); se trata de la aclimatación ventilatoria. Al regreso a nivel del mar, la hiperventilación persiste algunos días (Richalet y Rathat, 1991).

La difusión alveolo-capilar constituye un factor limitante para el transporte de oxígeno en la altura, en particular cuando se realiza un ejercicio muscular

(Piiper, 1985). Esto se comprueba por la disminución de la saturación arterial que es evidente en ejercicio (Dejours y col., 1963). Sin embargo, cabe anotar que la saturación de oxígeno al ejercicio aumenta progresivamente con la aclimatación, independientemente de la ventilación. La facilidad con la cual el oxígeno es captado por la sangre en los pulmones es proporcional a la capacidad de difusión del oxígeno, al gasto cardíaco y a la pendiente de la curva de unión del oxígeno con la hemoglobina (Coef.beta). En la altura, los dos últimos aumentan y la relación difusión/gasto cardíaco x Coef.beta, disminuye.

Aclimatación del Sistema Cardiovascular.

La actividad del sistema simpático aumenta en hipoxia. Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina aumentan. Esto trae como consecuencia un aumento de la frecuencia cardiaca, tanto en reposo como en ejercicio. Sin embargo, la frecuencia cardiaca máxima comienza a disminuir a las 48 horas de exposición a la altura y a partir de los 3,500 m. Esto último puede constituir un factor limitante para el transporte de oxígeno durante un ejercicio intenso en la altura, pero es a la vez un mecanismo protector del miocardio (Richalet, 1990). La frecuencia cardiaca es uno de los determinantes principales del consumo de oxígeno del miocardio, una hipoxia severa podría ser incompatible con el aporte de oxígeno necesario para llegar a una taquicardia intensa. La causa de la disminución de la frecuencia cardiaca máxima a partir de los 3,500 m., es la disminución de la actividad de los receptores colinérgicos del corazón. Los cambios fisiológicos que sufre el corazón en la altura podrían estar todos dirigidos hacia una autoprotección cardiaca (Richalet, 1990).

El transporte de oxígeno en la sangre.

Poco después de la primera etapa, donde se llevan a cabo los ajustes respiratorios y cardiovasculares, se desarrollan mecanismos menos costosos. Se trata esencialmente de una producción aumentada de glóbulos rojos que mejora la capacidad de transporte de oxígeno. En el riñón, la hipoxia estimula la secreción de una hormona, la eritropoyetina (a las 2 o 3 horas de exposición a la altura), la que a su vez estimula la producción de glóbulos rojos por parte de la médula ósea. Este se convierte en el mecanismo esencial de aclimatación a largo plazo (Eckardt y col. 1989).

ETAPAS DE LA ACLIMATACION A LA ALTURA

Como se ha explicado en los párrafos anteriores, para llegar a la aclimatación se origina cambios fisiológicos en el organismo desde la llegada de un sujeto a la altura hasta que este alcance la aclimatación. Estos cambios pueden ser divididos en diferentes

etapas que se dan en función del tiempo de exposición a la altura (Richalet y Rathat, 1991), estas son:

Etapa Blanca: (desde la llegada hasta 6 - 8 horas)

Donde muy raramente se observa patología aguda de altura, pero donde el organismo no es capaz aún de llevar una cantidad adecuada de oxígeno a sus tejidos. Aumenta la respuesta ventilatoria y circulatoria, y disminuye, en magnitud importante, la saturación de oxígeno en sangre.

Etapa de Acomodación: (desde los 6 - 8 horas hasta 3 - 4 días.)

Etapa donde se presenta el mayor riesgo de adquirir el mal agudo de montaña y donde se desarrollan completamente todos los mecanismos de aclimatación. Esta fase, esencialmente ventilatoria y circulatoria, comienza instantáneamente con la exposición a la hipoxia y dura algunas decenas de horas mientras que otros mecanismos, más lentos, se ponen en funcionamiento.

El gasto ventilatorio se incrementa por aumento del volumen corriente. La hiperventilación, provoca hipocapnia con alcalosis respiratoria, la que inhibe a su vez los quimiorreceptores centrales, limitando la ventilación.

El gasto cardíaco se incrementa por aumento de la frecuencia cardiaca en reposo y en ejercicio. No se detecta variación de la función contractil del miocardio, y sólo una modificación muy moderada de la presión arterial sistématica. La presión pulmonar aumenta debido a la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

Etapa de Aclimatación: (entre los 3 - 4 días y los 20 - 25 días)

Es la etapa óptima donde el organismo se aclima y logra un rendimiento muy adecuado (sin embargo, el equilibrio entre los aspectos fisiológicos y psicológicos se alcanza a partir del día 7). La saturación de oxígeno en sangre retoma los valores máximos para la altura (donde se encuentre el sujeto), la hemoglobina aumenta hasta un 80% con respecto al primer día, la permeabilidad vascular se normaliza y el riñón controla el equilibrio ácido-básico.

Enfermedades provocadas por la exposición aguda a la altitud.

Mal de Montaña Agudo (MMA).

El MMA es ciertamente una indicación de una aclimatación incompleta que se desencadena de

4 a 8 horas después de la llegada a la altura, y que dura entre 3 a 5 días. Entre los síntomas más comunes se encuentran: las cefaleas, náuseas, insomnio y anorexia. Entre los factores que determinan la incidencia y la severidad de este síndrome se encuentran, el nivel de altura, la velocidad de la ascensión, la duración de la estadía y la tolerancia individual a la hipoxia (Hackett y col., 1976; Richalet y Rathat, 1991). Los síntomas se presentan raramente, o son muy leves, debajo de los 2,000 m.

Estos aumentan progresivamente, siendo mayores en función de la altura alcanzada, llegando a su máxima expresión entre las 24 y 36 horas, para desaparecer entre el tercer a quinto día; y siendo mayor la intensidad durante la noche y al despertar que durante el día.

Entre las hipótesis que describen los mecanismos involucrados y las consecuencias en la aparición del MMA cabe mencionar las siguientes:

-Aumento del gasto sanguíneo cerebral (GSC) con hipertensión intracraneana. Si bien este es un tema sujeto a controversias, cuando se mejora la saturación de O₂ y se disminuye el GSC, por inhalación de O₂, disminuyen las cefaleas (Hackett y col., 1990). En la hipoxia hipobárica el GSC es el resultado del compromiso entre la vasodilatación debida a la hipoxia y a la vasoconstricción provocada por la hipocapnia, y esta última depende de la intensidad de la respuesta ventilatoria a la hipoxia.

Retención hídrico-natriurética con disminución de la diuresis, cuyo producto es la aparición de edema generalizado. Esta, se debería al aumento de la hormona antidiurética (Harber y col., 1981; Hackett y col., 1988), de la actividad de la renina plasmática, de la aldosterona (Bärtsch y col., 1988; Milledge y col., 1989), y del cortisol (Richalet y col., 1989).

Desórdenes de la permeabilidad vascular como consecuencia de la liberación de mediadores vasoactivos como los leucotrienos y el tromboxano A2 (Richalet y col., 1990).

Alteración de la autoregulación vascular con lesión mecánica de los capilares y / o de la barrera hematoencefálica como efecto secundario al aumento de la presión sistémica (Hipótesis vasogénica) (Sutton y col., 1979).

Alteración del funcionamiento de la bomba de Na⁺/K⁺ debido al efecto directo de la hipoxia sobre la célula. La acción sinérgica de los mediadores alteraría aún más las membranas celulares (Hipótesis citotóxica) (Houston y col., 1975).

La mayoría de los mecanismos descritos son comunes al MMA, al edema pulmonar de altura (EPA) y al edema cerebral de altura (ECA), encontrándose algunos de estos localizados de manera preponderante en el sistema respectivamente afectado. Esta superposición de hallazgos impide definir claramente los límites clínicos exactos de estas entidades.

La hipoxia es ciertamente la causa del MMA y la de sus complicaciones, más la fisiopatología de estas patologías esperan todavía para ser dilucidadas completamente.

Edema pulmonar de altura (EPA)

El EPA se manifiesta como un MMA más severo con signos predominantemente respiratorios como: disnea anormal al ejercicio (posteriormente al reposo), cianosis, tos, primero seca, y luego mucosa y sanguinolenta; confusión y apatía entre otros. Se observa entre 2000 y 7000 m. y en el 85% de los casos entre 3000 y 4500 m. En el 78% de los casos ocurre antes del décimo día de exposición, acelerando su aparición las ascensiones rápidas y el ejercicio físico intenso, dentro de la variación individual existente. No existen datos exactos sobre su incidencia que se ha calculado entre 0.5 y 5%.

El EPA es un edema pulmonar no cardiogénico. Se presenta con taquicardia, una saturación de O₂ más baja de la que le correspondería a esa altitud, e hipertensión pulmonar. Esta última trae como consecuencia una sobrecarga del ventrículo derecho. En la radiografía pulmonar se observan imágenes alveolares difusas repartidas desigualmente. En las formas asociadas a edema cerebral, se pueden observar signos neurológicos.

La fisiopatología del EPA tiene sustento en varias hipótesis que se han ido modificando o ampliando con la aparición e incorporación de nuevos conceptos a las hipótesis originales. Entre estas tenemos:

-La hipertensión de la arteria pulmonar. Esta, si bien es necesaria, no es suficiente como explicación de la aparición de EPA (Houston, 1960; Hultgren y col., 1971).

-La hipótesis del edema pulmonar neurogénico postula que el EPA sería el producto de una súbita descarga del sistema adrenérgico. El resultado final sería vasoconstricción venosa generalizada o insuficiencia cardiaca izquierda por hipertensión sistémica (Colice y col., 1984).

-El concepto de sobreperfusión selectiva del pulmón. Una vasoconstricción heterogénea o la presencia de mini-trombosis aumentaría, de manera exagerada,

el flujo y la presión de capilares pulmonares no protegidos por la vasoconstricción favoreciendo la aparición del EPA (Hultgren y col., 1971; Hultgren, 1978).

-La hipótesis del “stress hidrostático” sugiere que el “stress hidrostático” como el que se puede observar en sujetos con una elevada hipertensión de la arteria pulmonar sería suficiente para romper el endotelio pulmonar y la barrera epitelial. Esta ruptura expondría la membrana basal y activaría la secreción de mediadores inflamatorios como tromboxano B (West y col., 1991, 1992).

-El aumento de la activación de la fosfolipasa A2 inducida por la hipoxia, que postula a los metabolitos del ácido araquidónico como mediadores del edema (Voelkel, 1985).

-El aumento de permeabilidad, que se postula como la causa primaria del EPA, se sustenta en los hallazgos de gran contenido proteico y de mediadores inflamatorios en el fluido alveolar, de edema en otros órganos sin hipertensión sistémica, y en la presencia de edema intersticial y otras alteraciones en el transporte de O₂ en sujetos sin EPA (Richalet, 1995).

-Otras hipótesis incluyen: *el incremento plasmático del factor natriurético atrial*, que aumentaría la permeabilidad capilar (Bärtsch y col., 1988). El exceso de radicales O₂ que aumentarían la peroxidación lipídica, así como de citokinas y óxido nítrico (Torok y col., 1986). La presencia de moléculas adherentes (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) en la superficie de las células endoteliales y neutrófilos, que producirían injuria vascular (Gearing y Newman, 1993). La alteración autocrina de la actividad Na, K-ATPasa en las células alveolo-epiteliales que reducirían la depuración de líquido de los espacios alveolares contribuyendo a la formación o mantenimiento del edema (Planes y col., 1994; 1995).

En cualquier caso, la presencia de edema tisular o intersticial es el hallazgo indiscutible de la hipoxia hipobárica. En la circulación pulmonar se suman e interactúan con el aumento de la permeabilidad vascular (Richalet, 1995).

Edema cerebral de altura (ECA).

El ECA se exterioriza también como un MMA más severo pero con signos preponderantemente neurológicos y neuropsíquicos como: modificaciones de comportamiento y de humor, cefaleas intensas y vómitos, en etapas más avanzadas del síndrome se observa: marcha titubeante, incoherencia verbal, alucinaciones, ataxia, entre otros signos neurológicos severos. Se observa excepcionalmente por debajo de 2000 a 3000 m. pero en el 1 a 2 % de los casos ocurre

por encima de 4500 m. Su aparición se acelera debido a las mismas causas que predisponen al EPA.

Se presenta con edema papilar y hemorragia retiniana. Un examen con “scanner” revela los signos claros de edema cerebral. Una vez instalado el “círculo vicioso”: desorden del sistema nervioso central, hipoventilación y aumento de la hipoxemia, el pronóstico es mortal.

Entre las hipótesis dirigidas a explicar su fisiopatología cabe enumerar:

-La hipótesis vasogénica. Los factores involucrados serían de tipo mecánico y químico. Entre los hemodinámicos, las variaciones en la autoregulación del GSC y de la permeabilidad vascular, debido a la hipoxia, serían los responsables de la sensibilización del cerebro a los cambios en la presión de perfusión (Sutton y col., 1979; Meehan y col., 1982). Entre los factores químicos, cabe tomar en cuenta que debajo de 50 mmHg toda disminución de la presión arterial de O₂ trae como consecuencia un aumento del GSC por vasodilatación, así mismo, cuando la presión arterial de CO₂ aumenta de 40 a 80 mmHg el GSC se multiplica por dos. El aumento del GSC estaría en relación a los cambios de pH extracelular, siendo los H⁺ responsables de la vasodilatación de la microcirculación cerebral.

-La hipótesis citotóxica. La disminución de la síntesis de ATP en hipoxia provocaría una disipación de los gradientes iónicos transmembrana. La disminución de la energía cerebral alteraría la bomba Na⁺ / K⁺, en el sentido de favorecer, una salida del K⁺ intracelular hacia el espacio intersticial, un aumento de osmolaridad, y por tanto, acumulación de agua. Así mismo, conduciría a una entrada de Ca⁺⁺ en la célula. Este, activaría la hidrólisis de fosfolípidos de membrana, favoreciéndose la vía del tromboxano A2, vasoconstrictor y activador de la coagulación (Raichle, 1983). También se vería activada la vía de la lipooxigenasa, con la consecuente producción de leucotrienos, responsables del aumento de la permeabilidad vascular (Moskowitz y col., 1984).

El ECA sería un edema provocado a la vez, por modificaciones hemodinámicas, alteraciones de la permeabilidad vascular y una disfunción de la membrana celular.

El avance en el estudio de los mecanismos celulares alterados por la hipoxia ha permitido un acercamiento al conocimiento (aunque todavía insuficiente) de la fisiopatología y terapéutica del MMA y sus complicaciones, el EPA y el ECA. Sin embargo, la superposición de hallazgos impide definir los límites clínicos exactos de estas condiciones patológicas con claridad.

REFERENCIAS

Bärtsch P., Shaw S., Francioli M., Gnadinger M.P., Weidmann P. Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol*; 1998; 65:1929-1937.

Colice GL, Matthay MA, Bass E, Matthay RA. Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis*; 1984;130:941-948.

Collins DD, Scoggin CH, Zwillich CW, Weil JV. Hereditary aspects of decreased hypoxic response. *J Clin Invest.*; 1978; 5(1):105-110.

Dejours P, Kellogg RH, Pace N. Regulation of respiration and heart rate response in exercise during altitude acclimatization. *J Appl Physiol*. 1963;18:10-10.

Eckardt KU, Boutellier U, Kurtz A, Schopen M, Koller EA, Bauer W. Rate of erythropoietin in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*. 1989; 6(4):1785-1788.

Gearing, J.H. and W. Newman. Circulatory adhesion molecules in disease. *Immunology Today*; 1993;14:506-512

Hackett P.H., Rennie I.D., Levine H. D. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*;1976; 2:1149-1154

Hackett P. H., Roach R. C., Schoene R. B., Harrison G.L., Mills Jr W. J. Abnormal control of ventilation in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*; 1988; 64:1268- 1272

Hackett P. H., Roach R. C. High altitude pulmonary edema. *J. Wild.Med.*; 1990; 1;3-26.

Harber M.J., Williams J.D., Morton J.J. Antidiuretic hormone excretion at high altitude. *Aviat. Space Environ. Med.*;1981; 52:38-40.

Houston C.S. Acute pulmonary edema of high altitude. *N. Engl. J.Med.*; 1960; 263: 478-480.

Houston c.S., Dickinson J. Cerebral form of high altitude illness. *Lancet*; 1975; 18:758-761.

Hultgren H. N., Grover R. F., Hartley L. H. Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high altitude pulmonary edema. *Circulation*; 1971; 44: 759-770.

Hultgren, H.N. High altitude pulmonary edema. In "Lung water and solute exchange". (Vol. 7, Lenfant Series) N. Staub (de) Marcel Dekker, Inc.New York, 1978.

Johnson T.S., Rock P.B. Fucco C.S., Trad L.A. Spark R.F. Maher J.T. Prevention of acute mountain sickness by dexamethasone. *New. Engl. J.Med.*1984;310(11):683-686.

Johnson T.S., Rock P.B. Acute mountain sickness. *New. Engl. J.Med.*1988;319(13):841-845.

Lahiri S, Mokashi A, Giulio Cd, Sherpa AK, Huand WX, Data PG. Carotid body adaptation: lessons from chronic stimuli. In: Hypoxia, The Adaptations. JR Sutton, G Coates, JE Remmers. BC Decker Inc.Toronto, Philadelphia, 1990, 127-130.

Matsuzawa Y., Fujimoto K., Kobayashi T., Numishi N. R., Harada K., Kohno H., Fukushima M., Kusama S. Blunted hypoxic ventilatory drive in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*; 1989; 66:1152-1157.

Meehan R.T., Zavala D.c. The pathophysiology of acute high altitude illness. *Am. J. Med.*1982 ; 73:395-403.

Montgomery A.B., Luce J.M., Michael P., Mills J. Effects of dexamethasone on the incidence of acute mountain sickness at two intermediate altitudes. *J.A.M.A.*; 1989; 261(5):734-736.

Moskowitz M.A., Kiwak K.J., Hekimian K., Levine L. Synthesis of compounds with properties of leucotrienes C4 and D4 in gerbil brains after ischemia and reperfusion. *Science.*; 1984; 224:886-888.

Piiper J. Gas transfer function of lungs at high altitude: Importance of diffusion limitation for oxygen uptake. *Med Sport Sci.*; 1985; 19:73-78

Planes C, Michaut C, Friedlander G, Amiel C, Clerici C. Hypoxia decreases Na,K - ATPase activity in rat alveolar epithelial type II cells. *FASEB J.*; 1994; A141

Planes, C., J-P. Richalet, G. Friedlander, C. Amiel, C. Clérici. Nifedipine prevents hypoxia-induced decrease of Na,K-ATPase activity in alveolar type II cells. Ninth Hypoxia Symposium, Lake Louise, Canada, Feb. 1995, 14-18.

Raichle M.E. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann. Neurol.*; 1983; 13:2-10.

Richalet J-P., Keromes A., Dersch B., Corizzi F., Mehdioui H., Pophillat B., Chardonnet H., Tassery F., Herry J. P., Rathat C., Chaduteau C., Darnaud B. Caractéristiques physiologiques des alpinistes de haute altitude. *Science and Sports*;1988;3:89-108.

Richalet J.-P., Rutgers V., Bouchet P., Rymer J-c., Kéromes A., Duval Arnould G., Rathat C. Diurnal variations of acute mountain sickness, colour vision and plasma cortisol and ACTH at high altitude. *Aviat. Space Environ. Med.*; 1989; 60:105-111.

Richalet j-p., Hornyk A., Rathat C., Larmignat P., Rémy P. Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute mountain sickness. In: *Hypoxia, The Adaptations*. J.R. Sutton, G Coates, J.E. Remmers, eds. B.C. Decker Inc., Toronto, Philadelphia (abs. N° 33), 1990; p. 283.

Richalet J-P. The heart and adrenergic system in hypoxia. In: *Hypoxia, The Adaptations*. J. R. Sutton, G Coates, J. E. Remmers, eds. B.c. Decker Inc.,Toronto, Philadelphia, 1990, p. 231-240.

Richalet JP, Rathat C. "Pathologie et altitude", Masson éd., Paris, 1991 .

Richalet j.-P., Hornyk A., Rathat C., Aumont J., Larmignat P., Rémy P. Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute high altitude hypoxia. *Respiration Physiology*;1991; 85:205'215.

Richalet J-P. 1995. High altitude pulmonary o edema: still a place for controversy? *Thorax*; 1995; 50:923-929.

Sutton J. R., Lassen N.A. Pathophysiology of acute mountain sickness and high altitude pulmonary edema: An hypothesis. *Bull Eur Physiopathol Respir*;1979; 1045-1052.

Torok, B., E. Roth, T Zsoldos, A Tigyi, S. Matkovic, L. Szabo. Lipid peroxidation in lung of rats exposed to hyperoxic and ischemic effects. *Exp. Pathol.* 1986; 29:221-226.

Voelkel, N.F. Review: Species variation in the pulmonary responses to arachidonic acid metabolites. *Prostaglandins*; 1985; 29: 867-889.

West, J. B., Tsukimoto K., Mathieu-Costello O., Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol.*; 1991; 70:1731-1742.

West JB, Mathieu-Costello O. Stress Failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease; *Lancet*; 1992; 340: 762-767.

***Tomado en parte de: Richalet J-P, León- Velarde F.** Fisiopatología de la Altura. En : Actas de las XII Jornadas de Medicina y Socorro en Montaña de la FEDME. V Congreso SEMAM. Barbastro, España. Archivos de Medicina del Deporte 1997; XIV(60):271-276.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Enviar los manuscritos al **Editor Arturo Villena, Instituto de Investigación de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 1843 Lima-Perú.** Acta Andina publicará artículos relacionados a investigaciones en Biopatología Andina. Los manuscritos deben observar las siguientes normas: tratar temas relacionados a Biopatología Andina, ser originales e inéditos y pertenecer a cualquiera de las siguientes categorías: temas de revisión, artículos in extenso, comunicación corta o carta al editor. Los temas de revisión serán publicados por invitación del Editor. Los artículos originales serán redactados según el siguiente esquema : resumen en español e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión agradecimientos y referencias bibliográficas. Los manuscritos serán revisados por dos o más árbitros designados por el Editor.

Manuscrito: Deberá ser conciso y de fácil lectura, tipado a doble espacio en papel bond A-4 con márgenes de 25 mm y enviado por triplicado. En la página del título incluya los nombres completos de los autores, sus grados y títulos académicos, sus filiaciones institucionales y la dirección completa del autor responsable de la correspondencia. Las referencias, tablas y figuras deben ser tipeadas en hojas adicionales: las tablas serán numeradas correlativamente en números arábigos. Cada tabla debe tener un título descriptivo breve; use sólo líneas horizontales. Las notas de pie serán numeradas consecutivamente con números arábigos. Al final de la página del resumen debe colocarse 3 a 10 palabras claves o frases cortas.

Referencias: La citación en el texto será indicada por paréntesis donde debe figurar el nombre del primer autor y sus colaboradores, seguido del año de la publicación. La lista de referencias deberá ser tipada a doble espacio y será representada en forma alfabética. Las referencias, deben seguir los siguientes ejemplos:

Revista: Picón-Reátegui E. 1981. Effect of Glucagon on carbohydrate Metabolism in High-Altitude residents. Arch. Biol. Andina; 11:6-15

Libro Editado: Little M.A. and J.M. Hanna. The response of high altitude population to cold and others stresses. In: The Biology of High Altitude Peoples, edited by P.T. Baker. Cambridge, UK:Cambridge Univ. Press, 1978, p251-298.

Ilustraciones: Deben ser de buena calidad de modo tal que permita su reproducción sin retoques, de preferencia el doble del tamaño que será publicado. Las fotografías deberán ser en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deben ser lo suficientemente claros y grandes que permitan ser leídos luego de su reducción. El reverso de cada figura debe incluir un número de secuencia, el nombre del autor y la orientación del gráfico. Las microfotografías deben tener una escala interna marcada. En las fotografías de pacientes o sujetos, éstos no deben ser identificados salvo que cuenten con el permiso correspondiente.

INFORMATION FOR AUTHORS

Manuscripts should be submitted to the **Editor Arturo Villena, Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 1843 Lima-Perú.** Acta Andina will publish papers concerned with research in Andean Biopathology. The papers submitted could be review articles, original articles, short communications or letters to the Editors. Review in Spanish and English; Introduction; Materials and methods, Results, Discussions, Acknowledgement and References. Manuscripts will be reviewed critically by two or more referees.

Manuscripts: The manuscripts must be concise and easy to read. It should be typed double-spaced on good quality paper with margins of 25 mm and submitted in triplicate. On the title page, include the full name authors, academic or professional affiliations, and complete address for the corresponding author. References, tabular material, and figure legends should be typed on separate sheets. Tables are numbered in order of their mention in arabic numerals. Each table should have a brief descriptive title. Use horizontal lines only. Footnotes to the text are numbered consecutively with superior arabic numbers. Three to 10 Key words or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

References: Citation in the text is by parenthesis, i.e (...) corresponding to the name of the first author and/or his collaborators like «et al», followed by the year of the publication. References should be typed double spaced and should be arranged alphabetically. References should be styled as follows:

Journal: Picón-Reátegui E. 1981. Effect of Glucagon on carbohydrate Metabolism in High-Altitude residents. Arch. Biol. Andina; 11:6-15

Edited book: Little M.A. and J.M. Hanna. The response of high altitude population to cold and others stresses. In: The Biology of High Altitude Peoples, edited by P.T. Baker. Cambridge, UK:Cambridge Univ. Press, 1978, p251-298.

Illustrations: Figures should be professionally designed. Glossy black-and-white photographs are requested, symbols, lettering, and numbering should be clear and large enough to remain legible after the figure has been reduced. The back each figure should include the sequence number, the name of the authors, and the proper orientation (e.g., «Top»). Photomicrographs should have internal scale markers. photographs of patients should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission.