

FISIOLOGÍA DE LA ALTA MONTAÑA

INTRODUCCIÓN

Conceptos previos

Dos conceptos son importantes antes de analizar la fisiología de la alta montaña. Respuesta, ajuste o adaptación aguda y Adaptación o adaptación crónica

Según el diccionario de la Real Academia de Medicina, la **respuesta** se define como “*reacción de un tejido excitable (músculo, nervio, glándula, etc.) a un estímulo*”. En el caso que nos ocupa equivaldría a, “*reacción del organismo en la alta montaña*”. Por otra parte, **adaptación** la define el diccionario de la RAE como “*capacidad de los seres vivos de adecuarse a los **cambios fisiológicos, patológicos o medioambientales para mantener la homeostasis***”. Es decir, “*capacidad del organismo en su conjunto para adecuarse a los cambios fisiológicos que ocasiona la estancia e incluso el ejercicio en la alta montaña*”.

Otra forma de entender el fenómeno de adaptación es, como señala Monge (1), “*las adaptaciones son funciones que reducen la tensión fisiológica que se puede producir por un agente estresante del entorno que rodea al animal*”. Se distinguen dos tipos de adaptación:

1. adaptación genética, la cual consiste en formas y funciones de una determinada especie que se modifican ante cambios del entorno. La adaptación genotípica se utiliza como sinónimo de aclimatación, por algunos investigadores. Es habitual en la fisiología de alta montaña señalar la adaptación como **aclimatación**
2. adaptación fenotípica, que son cambios que se producen en respuestas al desarrollo lento y mantenido de las variaciones del entorno.

Es necesario tener claro estos conceptos. Cuando se va a la alta montaña se producen una serie de cambios fisiológicos en el organismo para paliar el déficit de oxígeno. La aclimatación desencadena una modificación del organismo en su conjunto que permiten responder mejor al déficit de oxígeno. Estas modificaciones pueden ser “inmediatas y transitorias” o “lentas y sostenidas” (Cummins, Strowitzki y Taylor). Las primeras son fundamentales para vivir en esas condiciones extremas y las segundas son consecuencia de la evolución

Condiciones generales de la alta montaña

Los efectos que se produce en la alta montaña se deben principalmente a la baja presión parcial de oxígeno inspirada (P_{iO_2}). La P_{iO_2} es igual a la concentración fraccional de oxígeno multiplicada por la presión barométrica menos la presión de vapor de agua del cuerpo ($P_{iO_2} = 0.2093 (P_B - 47)$), donde 0.2093 es la concentración fraccional, P_B es la presión barométrica y 47 mm Hg es la presión de vapor de agua a 37°C. La concentración fraccional de oxígeno es independiente de la altitud. Por lo tanto, la reducción de la **P_{iO_2} está determinada únicamente por la caída de la presión barométrica.**

La presión barométrica a nivel del mar es de 760 mm Hg y disminuye a la mitad de este valor a una altitud de 5.800 m en una montaña del Himalaya o los Andes. La relación entre la presión barométrica y la altitud depende de la latitud y la estación del año, como señala West (2). Cerca del ecuador, donde se encuentran la mayoría de las montañas mas altas del mundo, la P_B a una determinada altitud es mayor que en lugares alejados al norte o al sur del ecuador porque el sol calienta principalmente el aire cerca del ecuador, y el ascenso del aire crea una masa mayor, lo que aumenta la P_B . La estación del año también tiene un efecto sobre la presión barométrica, ya que en verano los rayos del sol calientan más el aire y como resultado la columna de aire sera más alta y, por lo tanto, aumentará la presión

Cuando una persona sube a una altitud el descenso de la P_{pO_2} en el aire inspirado desencadena en el organismo una serie de respuestas inmediatas. La más obvia es intentar aumentar la “cantidad de aire” y con ello de oxígeno. Además, se debe de bombear mas sangre y por consiguiente oxígeno a

los tejidos. Transcurridos unos días, se empieza a producir una adaptación también fisiológica: intentar aumentar el número de eritrocitos. Esta aclimatación es, sin embargo, relativamente poco importante en los habitantes que viven a nivel del mar, pues es una adaptación lenta (2 a 3 semanas), cuando estos van a la alta montaña. Además, una exagerada producción de eritrocitos puede ser contraproducente.

Así pues, una forma didáctica de abordar la fisiología en alta montaña, independiente de los efectos de la temperatura, que no van aislados de los de la presión, pero que no se consideran en este documento, es analizar la caída de la presión parcial de oxígeno desde el aire inspirado a la célula muscular (figura 1). En el monte Everest es tal el descenso de la PpO_2 en el aire inspirado que, considerando la misma pérdida proporcional que a nivel del mar, prácticamente la PpO_2 en la musculatura sería cero. A continuación, se analiza:

- 1º) La fisiología respiratoria en la alta montaña
- 2º) La fisiología de la sangre en la alta montaña
- 3º) La fisiología cardiovascular en la alta montaña
- 4º) La respuesta integrada al ejercicio en la alta montaña

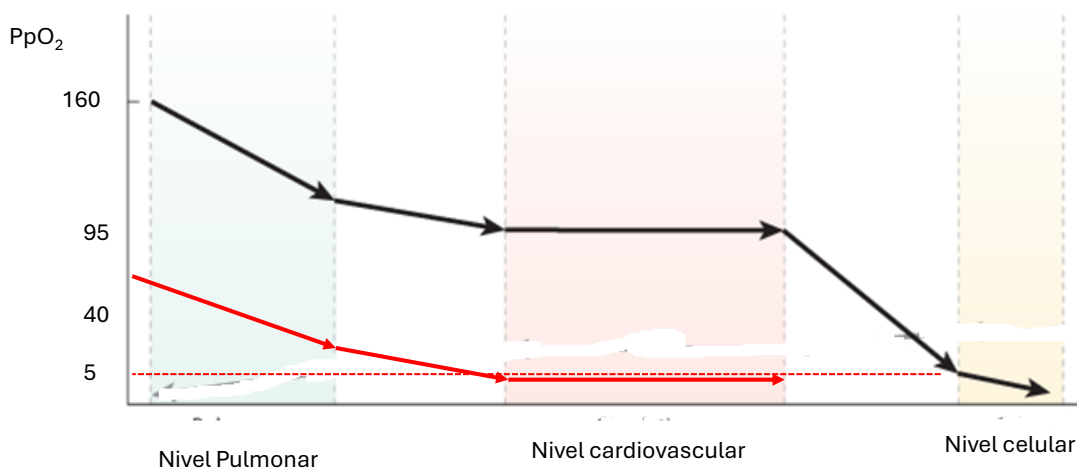


Figura 1. Caída de la presión parcial de oxígeno (PpO_2) desde el aire inspirado a una fibra muscular. Valores aproximados, pues esta fuera de escala. En negro el descenso de la PpO_2 en condiciones de normoxia y en rojo los valores estimados en el monte Everest

Es necesario tener presente la abundante información existente, de manera que es fácil comprender que este documento se apoye en documentos de revisión. La fisiología y patología de la altitud ha llamado la atención de los investigadores en varios sentidos.

1. En primer lugar, conocer que le sucede de forma inmediata a las personas que viven a nivel del mar cuando suben a la alta montaña y permanecen durante semanas o meses en altitud.
2. En segundo lugar, se ha estudiado cuales son las diferencias fisiológicas entre animales (mamíferos, aves y seres humanos) adaptados a vivir en alta montaña y los que viven a nivel del mar. Finalmente, los investigadores se han ocupado de conocer si existen diferencias entre los nativos que viven en alta montaña, como pueden ser los andinos y los tibetanos

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA EN LA ALTA MONTAÑA

De forma elemental, las funciones del aparato respiratorio, siguiendo un modelo simple monoalveolar que de forma reiterada he explicado a lo largo de mi vida académica (3) son: difusión, relación ventilación/perfusión y transporte. ¿Qué sucede a estas funciones respiratorias durante el ejercicio realizado en la alta montaña?

1. La hiperventilación: una respuesta eficaz

La hiperventilación es la respuesta más importante del organismo en la alta montaña, tanto de forma aguda como crónica. Como señala Wagner (4) en un ejemplo muy ilustrativo, en el monte Everest (Presión atmosférica = 253 mm Hg), la presión de oxígeno en aire inspirado es de sólo 43 mm Hg, es decir, menos de la mitad que en condiciones normales de altitud. Este hecho implica un grave problema, no sólo para la oxigenación de los tejidos, sino para la eliminación del CO_2 , tan importante como la hipoxemia.

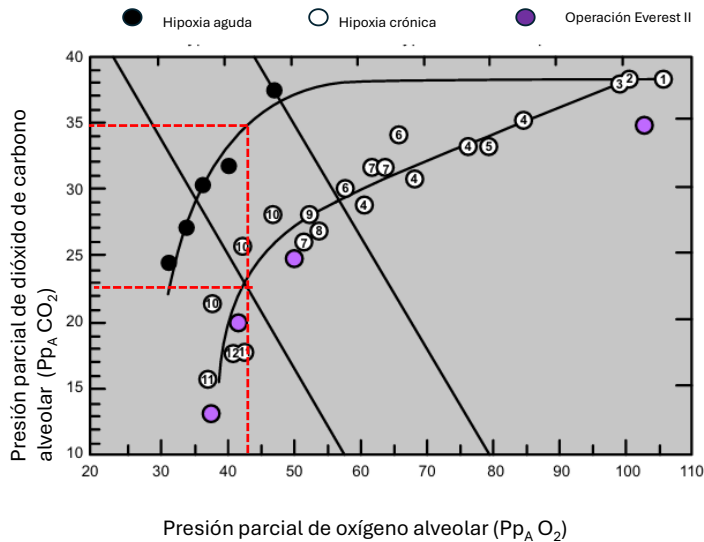


Figura 2. Relación entre la presión parcial de oxígeno y la presión parcial de dióxido de carbono a nivel alveolar. Nótese el cambio tan abrupto de la $P_{pA} CO_2$ a un determinado valor de la $P_{pA} O_2$, señalado en línea de puntos en rojo. Adaptada de Wagner (4)

La figura 2 muestra la importancia de la hiperventilación en la eliminación de este gas y conviene una descripción

1º) Esta gráfica es consecuencia de los estudios teóricos de Rahn y Otis en 1949 (5) y ratificados en 1989 cuando se efectuó la II expedición científica al Everest en 1989 (6)

2º) El valor de presión parcial de oxígeno alveolar apenas permitiría el paso de oxígeno a la sangre, pues el gradiente de presión alveolocapilar sería muy bajo, de manera que se necesitaría oxígeno suplementario. Sin embargo, Messner y Habeler lograron ascender el Everest sin oxígeno suplementario en 1978, probablemente por una aclimatación prolongada

3º) A una presión parcial de oxígeno alveolar de 43 mm Hg, en condiciones agudas de hipoxia en el Everest, la hiperventilación logra que la presión parcial de dióxido de carbono alveolar se mantenga baja (alrededor de 23 mm Hg), respecto al nivel del mar (40 mm Hg).

4º) Cuando se produce el proceso de aclimatación, la hiperventilación logra que la presión parcial de dióxido de carbono alveolar sea de 35 mm Hg

¿Los animales (mamíferos y aves) que viven a nivel del mar aumentan la ventilación con la altura?. Si, como ha sido profundamente estudiado y revisado por Monge (1), todos los animales responden hiperventilando en función de la altitud.

¿Los animales que han evolucionado y viven en altitud hiperventilan igual que los que viven a nivel del mar? Estudios en nativos que viven en altitud mantienen una ventilación en reposo mayor que las personas que viven a nivel del mar a pesar de una frecuencia respiratoria menor (1). Aunque no se conoce exactamente la explicación fisiológica, se ha sugerido que es debido a la relación entre los estados ácido-básicos de la sangre y el líquido cefalorraquídeo

2. Difusión ($D_L O_2$). La figura 3 muestra los factores que determinan la difusión de los gases en la “barrera alveolocapilar. Parece lógico pensar que, si durante el ejercicio desciende aún mas que en reposo la $P_p O_2$ a nivel alveolar, la difusión este limitada. Además, como la sangre circula más rápido por el aparato respiratorio, los tiempos para la transferencia de los gases se limitan aún más. Así, en efecto disminuye la diferencia alveolocapilar para la $P_p O_2$

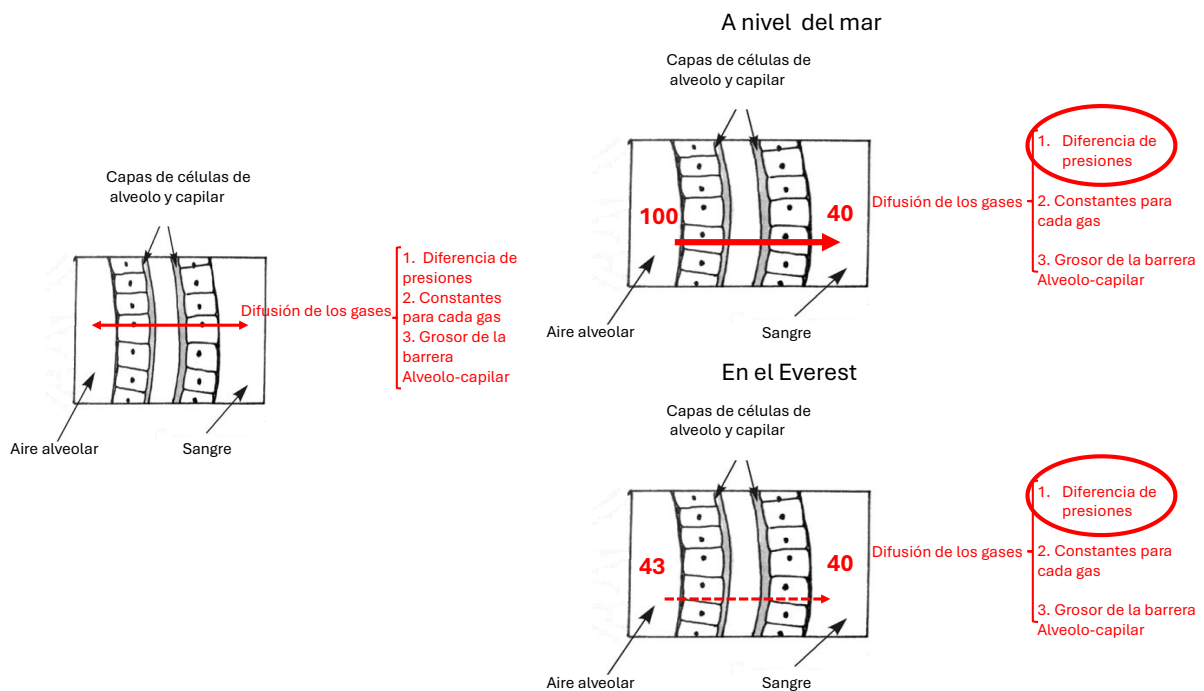


Figura 3. Representación esquemática de la difusión del oxígeno desde el alveolo a la sangre. Se destaca la importancia de la diferencia de presión parcial de oxígeno en el proceso de la difusión

Los estudios de esta función respiratoria (1) muestran los siguientes resultados:

1. No existen diferencias en la sangre venosa mixta entre nativos que viven en altitud y los que viven a nivel del mar y llegan a aclimatarse
2. La relación ventilación/perfusión es ¿mayor en los nativos que viven en altitud por un aumento de la presión arterial pulmonar? Resultados no concluyentes
3. ¿Mejoran las propiedades de la membrana para la difusión?

Es un hecho que la diferencia de presiones disminuye en la alta montaña. Por tanto, para mantener el estado basal, las características morfológicas de las membranas (alveolar, capilar y eritrocitaria) deberían cambiar. Pero, la realidad es que se desconoce si se producen y el mecanismo por el que los nativos que viven en altitud y, probablemente, los que viven durante un tiempo prolongado en la alta montaña experimentan una adaptación de la difusión

3. Relación ventilación/perfusión (\dot{V}_A/\dot{Q}). Aunque la sangre circula más rápido por el aparato respiratorio, la tendencia de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} tiende a aumentar por encima de la unidad, lo que limita la difusión del oxígeno desde el alveolo a la sangre venosa mixta. No se conocen exactamente las razones de la desigualdad \dot{V}_A/\dot{Q} desencadenadas por el ejercicio en altura, pero se ha sugerido cierto edema por salida de líquido hacia el intersticio. El resultado de una inadecuada difusión y una desigualdad de la relación ventilación/perfusión se ilustra en la figura 3. El descenso de la $P_p O_2$ es más notable a partir 6500 m de altitud (línea punteada en negro), de manera que el descenso es muy acusado hasta alcanzar alrededor de 20 mm Hg a 8000 m de altitud. En otras palabras, la difusión y la relación ventilación perfusión se alteran considerablemente a partir de los 6500 m de altitud

Los estudios realizados tanto en animales (1), demuestran cierto incremento de la presión en la arteria pulmonar. Los nativos del Perú tienen presiones de la arteria pulmonar mayores que aquellas personas que viven a nivel del mar. Este hecho se ha confirmado en mamíferos y aves adaptados a las grandes alturas. Significa que el aumento de la presión arterial pulmonar desencadena hipertensión pulmonar y cierto grado de hipertrofia del ventrículo derecho:

- Los mamíferos y aves que viven a nivel del mar al trasladarlos a la alta montaña tienden a tener un aumento de la presión arterial pulmonar, pero el grado varía entre las especies e incluso dentro de una misma especie
- Esto podría ser consecuencia de una selección natural, de manera que se eliminaran aquellos animales que respondieran con un aumento de la presión arterial pulmonar
- Parece que la transmisión se realiza de forma autosómica dominante. Este “legado genético” permite desarrollar un aumento de la presión arterial pulmonar a la hipoxia en mamíferos. Por ejemplo, el Yak, mamífero bóvido que vive en Asia e Himalaya parece haber desarrollado esta capacidad

Como se muestra en la figura 4, el descenso de la presión parcial de oxígeno, aunque se produce a cualquier altitud, es muy acusado a partir de los 6000 m de latitud. Este hecho condiciona considerablemente tanto la difusión como la relación ventilación perfusión

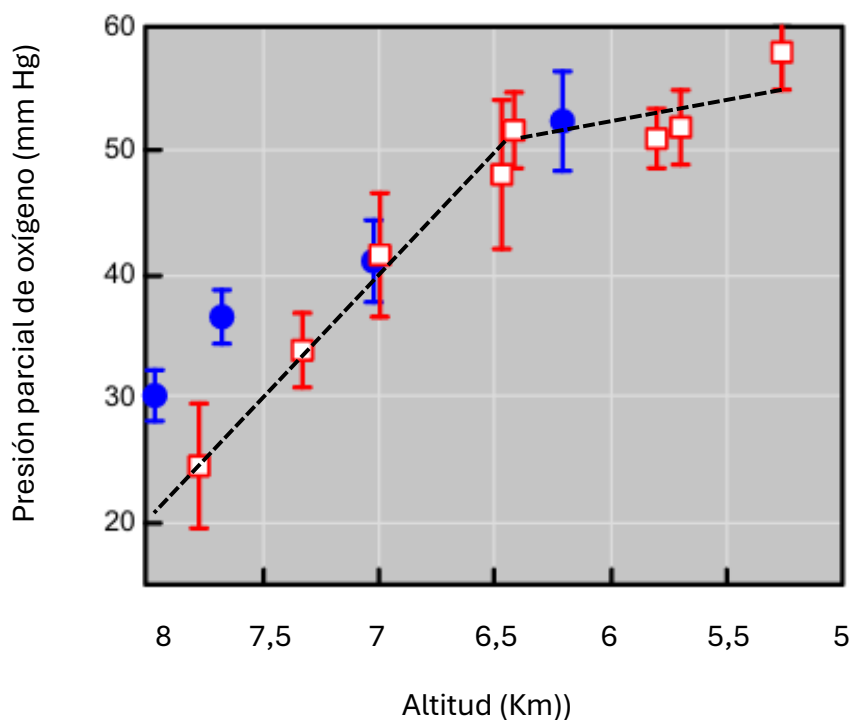


Figura 4. Relación entre la altitud y la presión parcial de oxígeno. El descenso de esta variable es muy acusado a partir de los 6000 m. Figura modificada de Wagner (4).

4. Transporte de los gases.

Parece natural pensar que el descenso de la P_{pO_2} a medida que se asciende condicione la “cantidad de oxígeno” que sale del aparato respiratorio. Es decir, que desciende la saturación de oxígeno a nivel arterial, desencadenando hipoxemia. Así pues, la policitemia ocasionada por la estancia prolongada en la altura compensará la baja saturación y los tejidos y órganos pueden obtener el oxígeno necesario al ser la concentración arterial de oxígeno ($[O_2] = [H_b] \times \% \text{saturación} \times 1,34$) próxima a la del mar (véase fisiología de la sangre).

Lo cierto es que las mediciones de la pérdida de saturación de la hemoglobina a diferentes alturas no es homogénea, como se muestra en la figura 5. Entre 5000 y 6500 m de altura el descenso

de saturación es pequeño. De 6500 a 7700 m de altitud, aproximadamente, la saturación pasa de alrededor del 85 % al 75 %. A partir de los 7700 m de altitud el descenso de saturación es muy acentuado, de manera que en el Everest es inferior al 55 %

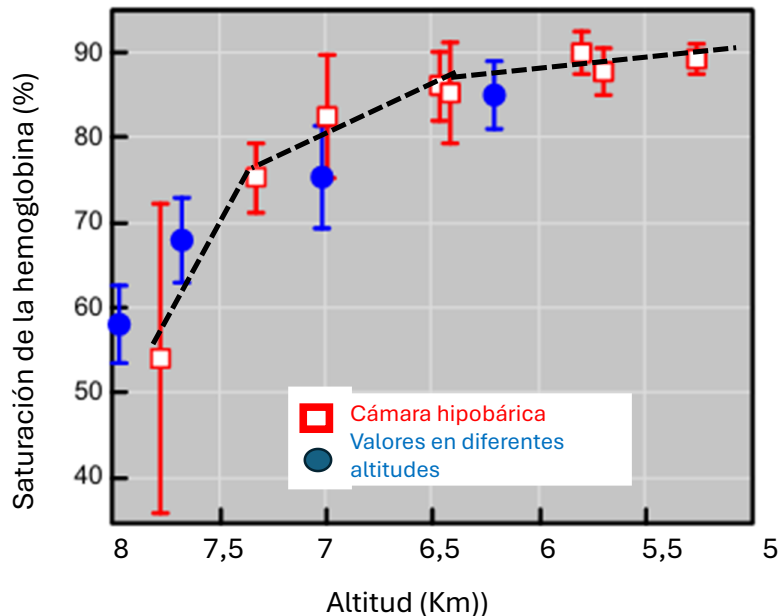


Figura 5. Relación entre la altitud y la saturación de la hemoglobina. Se ha resaltado tres zonas a partir de los datos tomados a diferentes alturas. Figura modificada a partir de la figura 2A de Wagner (4).

5. Importancia de los quimiorreceptores periféricos en el control de la ventilación

La hiperventilación que resulta de la exposición aguda a la hipoxia es principalmente una reacción mediada por los quimiorreceptores carotídeos, los cuales detectan un descenso de la PpO_2 a nivel arterial, aunque esta respuesta está atenuada por los quimiorreceptores centrales que responden a la disminución de la $PpCO_2$ en sangre arterial. Durante la estancia prolongada a la hipoxia, se han demostrado cambios estructurales y funcionales de los quimiorreceptores periféricos, de manera que aumentan la sensibilidad de los descenso de la PpO_2 arterial y como consecuencia aumenta el grado de hiperventilación (9).

De forma resumida, estos receptores poseen dos tipos de células: tipo I o gnómicas y tipo II. Una mayor información se encuentra en la excelente revisión de Cummins, E. P., Strowitzki y Taylor (7). Las células tipo I son las células glómicas o quimiorreceptoras propiamente dichos. Son células grandes y redondeadas, muy vascularizadas y ricas en mitocondrias. Las células tipo II son más pequeñas y tienen una función de soporte para las células tipo I. Se cree que estas células pueden regular el microambiente de las células tipo I y participar en la modulación de su respuesta.

Aunque el mecanismo molecular de respuesta a la hipoxia no está aclarado completamente se sabe que la información que parte de las células tipo I se transfiere de forma inmediata a los centros de regulación de la respiración, localizados en el tronco cerebral (bulbo y protuberancia, principalmente), los cuales responden instantáneamente al descenso de la PpO_2 a nivel de las mencionadas células. Se piensa que, como consecuencia de la evolución, los quimiorreceptores de los animales que viven en alta montaña (“nativos de alta montaña”) se adaptan aumentando el tamaño de los quimiorreceptores y el número de células tipo I

La figura 6 muestra de forma esquemática la organización de los quimiorreceptores para el control de la ventilación en condiciones de hipoxia. Las células tipo I envían información instantánea

de la PpO_2 a los centros de regulación. Nótese el aumento de la sensibilidad de los quimiorreceptores a partir de aproximadamente 60 mm Hg

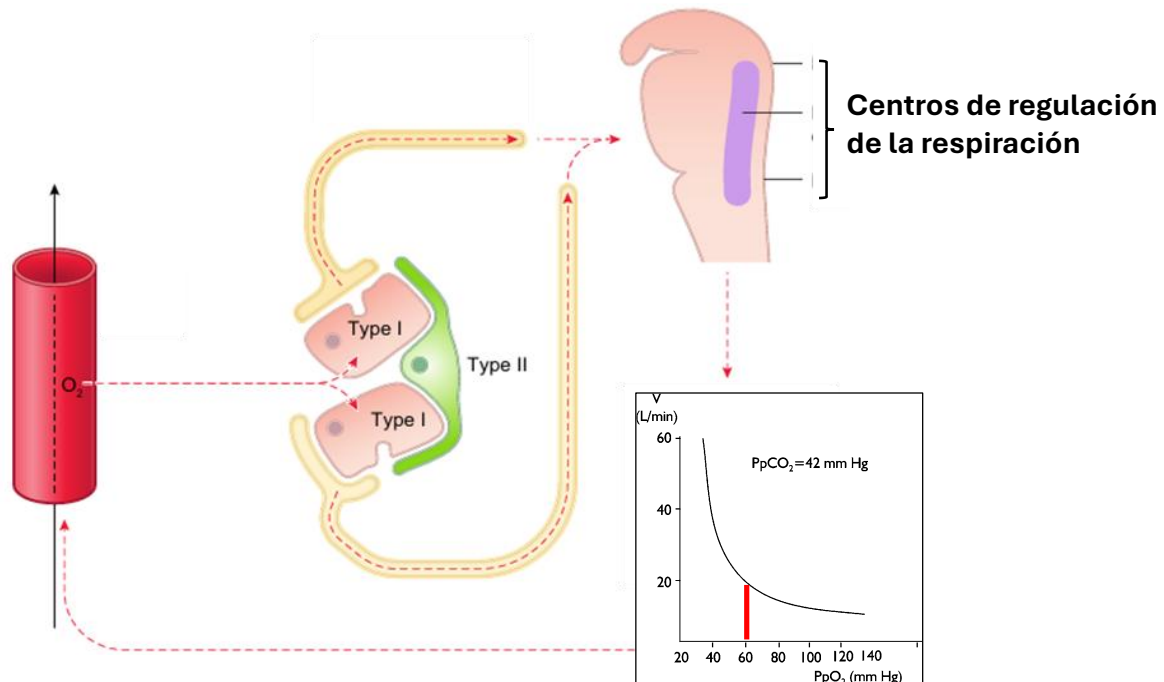


Figura 6. Esquema del mecanismos de retroalimentación del reflejo de los quimiorreceptores. Adaptada de Cummins, Strowitzki y Taylor (7)

FISIOLOGÍA DE LA SANGRE EN LA ALTA MONTAÑA

La sangre, concretamente los eritrocitos, es el otro gran fenómeno de adaptación en la alta montaña. Pero, a diferencia de la hiperventilación, es un proceso mucho mas lento y que compete un mecanismo de regulación complejo en el que intervienen diferentes factores, entre ellos la estimulación de la transcripción de determinados genes. A continuación, se aborda esta compleja respuesta de forma resumida, remitiendo a las referencias que se anotan. Se abordarán los siguientes apartados:

1. La policitemia desencadenada por la hipoxia
2. La eritropoyesis consecutiva a la hipoxia
3. La adaptación a la altitud de forma aguda o crónica

1. La policitemia desencadenada por la hipoxia

Estudios en animales. Todos los mamíferos que se exponen a la hipoxia desarrollan cierto grado de policitemia (1). Dentro de este grupo de vertebrados, los camélidos (alpacas , llamas y vicuñas) presentan una modesta o incluso no aumentan el hematocrito. Por ejemplo, las alpacas a 3300 m de altitud tienen un hematocrito del 27 % y las llamas a 1610 m de altitud un 29,5 %. Sin embargo, la concentración de hemoglobina en los eritrocitos es la más elevada entre los mamíferos estudiados. Se han comprobado que los camélidos (llamas, alpacas y vicuñas) presentan:

- 1º) mayor recambio de hierro en el eritrocito
- 2º) menor vida media de los eritrocitos
- 3º) menor volumen eritrocitario

Todas estas adaptaciones condicionan una menor viscosidad de la sangre con una concentración de hemoglobina normal. Los estudios en mamíferos y aves adaptados fenotípicamente a la altitud no desarrollan policitemia. Sin embargo, tienen una mayor concentración de hemoglobina, de manera que transportan mas oxígeno. La concentración de oxígeno aumenta de forma paralela por encima de los valores que se tienen a nivel del mar

La policitemia: ¿un mecanismo de adaptación ideal?

Algunos investigadores cuestionan que la policitemia sea un mecanismo de compensación totalmente beneficioso. En hipoxia crónica se libera una mayor cantidad de eritropoyetina por el riñón, la cual estimula la médula ósea para producir mas eritrocitos y con ello mayor concentración de hemoglobina (véase La eritropoyesis consecutiva a la hipoxia). A continuación, se resumen las evidencias científicas que cuestionan la policitemia como mecanismo de compensación:

1. En “nativos de alta montaña” (tibetanos) se ha observado que la capacidad para realizar ejercicio es mayor en aquellos que tienen [Hb] similares a las personas que viven a nivel del mar que en los nativos con valores de hemoglobina elevados
2. De las personas nativas que viven a grandes alturas (“nativos de alta montaña: etiopes, tibetanos y andinos) se han demostrado diferentes distribuciones de la [Hb] (figura 7). Alrededor del 50 % de la población andina presenta valores de [Hb] de 18 gr/dl, mientras que el resto de las poblaciones estudiadas (etiopes y tibetanos) el 50 % no alcanza valores de 15 gr/dl (4)

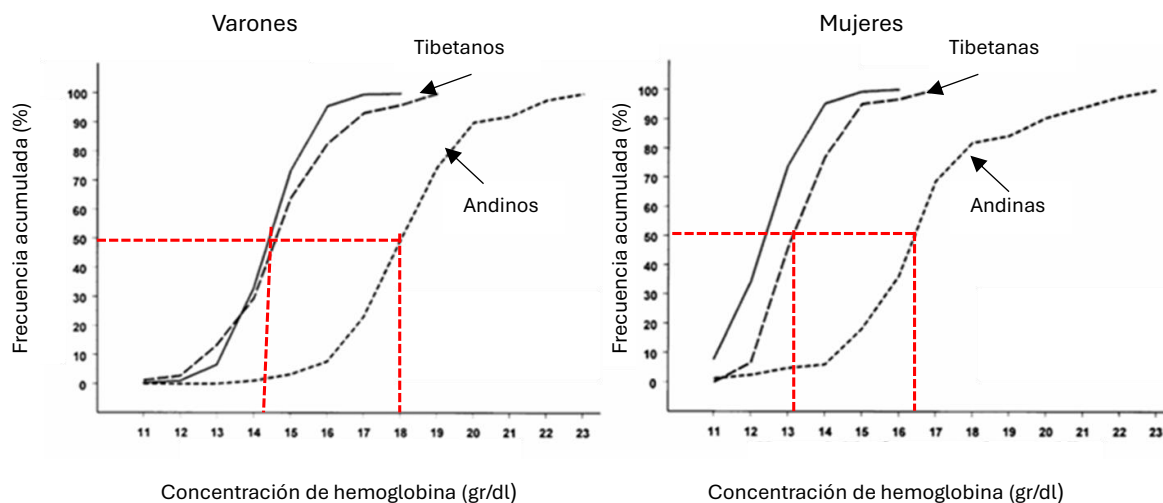


Figura 7. Relación entre la concentración de hemoglobina y la frecuencia acumulada en diferentes poblaciones que viven en altitud. Se destaca al 50 % de la frecuencia acumulada, es decir, cuantos nativos (del Nepal y de los Andes) se encuentran por debajo y por encima de 14 gr/dl y 18 gr/dl, respectivamente. Modificada del artículo de Wagner (4).

La pregunta importante, es saber si aquellos nativos con una menor concentración de hemoglobina (tibetanos) tienen una menor capacidad para realizar ejercicio en la alta montaña. Según señala Wagner (4), no existen diferencias en cuando a la capacidad para realizar ejercicio entre tibetanos y andinos. Es más, parece que los tibetanos pueden desarrollar una mayor capacidad de realizar ejercicio (4). Por consiguiente, Wagner (4) se formula unas interesantes cuestiones que se resumen a continuación

Siendo menor la [Hb] en los tibetanos, ¿cómo es posible que los tibetanos desarrollen un mayor capacidad para realizar ejercicio que los andinos? En base a la idea aportada por Piiper y Scheid (10), Wagner señala que obedecer a la capacidad para que el oxígeno pase a la sangre en la circulación pulmonar es diferente a la correspondiente a la circulación en el músculo, de manera que:

1. En la circulación pulmonar, la [Hb] más elevada permite que se transporte más oxígeno en un determinado volumen de sangre, de manera que se beneficia el transporte de oxígeno desde el aparato respiratorio a los músculos
2. En la circulación muscular, sin embargo, la difusión de oxígeno desde la microcirculación a las fibras musculares y dentro de estas a las mitocondrias esta limitada cuando la [Hb] es más elevada.

Estas diferencias parecen deberse a un factor de conductancia para el oxígeno que es distinto en la circulación pulmonar que en la circulación muscular, siendo mayor en ésta. Este parámetro

adimensional sería una de las razones por las que teniendo un valor de hemoglobina más elevado, la capacidad de realizar ejercicio está más limitada que cuando la concentración de hemoglobina es normal. Como la explicación es compleja, se remite a la interesante lectura del trabajo de Piiper y Scheid (8), que es bastante difícil de entender en profundidad. No obstante, a continuación, una explicación sencilla. Al aumentar el flujo de sangre al músculo durante el ejercicio, la mayor concentración de hemoglobina dificulta la liberación del oxígeno, debido a: 1º) la conductancia, es decir, la capacidad para liberar el oxígeno de la hemoglobina es mayor en las personas con menor [Hb] y 2º) el flujo de sangre al músculo viene determinado por la eficiencia cardiovascular.

Si la estancia crónica en altitud a lo largo de la historia desencadena adaptaciones del organismo que pudieran ser similares, **¿Por qué todas las poblaciones que viven en la alta montaña (tibetanos y andinos) no tienen los mismos valores de hemoglobina?** Los andinos presentan policitemia, mientras los nativos del Tibet no tienen elevada la [Hb]. Wagner señala dos posibilidades:

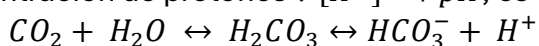
- 1ª) el tiempo en el que residen ambas poblaciones ha podido condicionar la adaptación a la alta montaña
- 2ª) la regulación de los genes que intervienen en el control de la eritropoyesis en los habitantes del Tibet experimentó un cambio, que determinó valores de hemoglobina próximos a los habitantes que viven a nivel del mar

La última cuestión que se plantea Wagner (4) es muy interesante: si la policitemia no presenta grandes beneficios para realizar ejercicio, **¿por qué la naturaleza desarrolla este fenómeno de adaptación a la altitud?** La hipótesis de Wagner (4) es la siguiente. **Indica que la eritropoyesis consecutiva a la hipoxia evolucionó como respuesta a la pérdida de sangre a nivel del mar (guerras, accidentes, ataques de animales, etc.) y la respuesta a la hipoxia en la alta montaña ocurre porque los riñones no pueden distinguir entre la hipoxia celular debido a la pérdida de sangre y la que se produce por el ascenso a la altitud. Más bien, los riñones, responden como si el organismo estuviera perdiendo sangre y comienzan a secretar eritropoyetina** (Ver mecanismo de regulación de la eritropoyesis)

¿Modificaciones de la hemoglobina con la hipoxia aguda o crónica? Otra posibilidad de adaptación no sería tanto en el número de eritrocitos, sino en las características de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Cuatro son los factores que modifican la curva de saturación/desaturación de la hemoglobina: $[CO_2]$, $[H^+] = pH$, $[2,3 DPG]$ y *temperatura*

Los efectos de los factores citados, teóricamente, pudieran modificar de forma ventajosa la curva de asociación/disociación de la hemoglobina

Al hiperventilar se elimina más dióxido de carbono y por tanto se desencadena una alcalosis respiratoria. Al eliminar más CO_2 se produce un desplazamiento de la reacción de hidratación del dióxido de carbono, que determina un aumento de este y como consecuencia un descenso de la concentración de protones $\downarrow [H^+] = \uparrow pH$, es decir una situación de alcalosis respiratoria



Teóricamente, una situación de alcalosis tendría ciertas ventajas a la hora de realizar ejercicio intenso, cuando se desarrolla una acidosis metabólica: mejor captación de oxígeno y tras la aclimatación mejor liberación de oxígeno en los músculos. Por otra parte, el eritrocito desviaría su metabolismo hacia la producción de 2,3 DPG y así liberar más oxígeno. Finalmente, la baja temperatura en la alta montaña (hasta $-40^\circ C$), pudiera condicionar una mejor saturación de la hemoglobina y por tanto una mayor oferta de oxígeno.

Nada de lo señalado se ha podido demostrar. En el trabajo de revisión de Monge (1), se indica que no se han demostrado diferencias de la afinidad de la hemoglobina, ni desplazamiento de la curva de asociación/disociación de la hemoglobina. La P_{50} es mayor o igual en animales que viven en altura

que en aquellos que viven a nivel del mar. Sin embargo, las aves adaptadas a la altura presentan una mayor afinidad de la hemoglobina que los animales domésticos a nivel del mar. Por ejemplo, Monge (1) indica que por debajo de los 5400 m de altitud se produce un aumento de la concentración del 2,3 DPG, promoviendo la liberación del oxígeno, mientras que por encima de esta altitud se produce mala adaptación

Los mamíferos tienen una menor concentración de 2,3 DPG. La llama, por ejemplo, presenta una diferencia de aminoácidos en las cadenas beta, que es la responsable de la unión con el 2,3 DPG. Así, la llama presenta una baja afinidad al 2,3 DPG y como consecuencia una elevada afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Las alpacas y vicuñas presentan diferencias en los aminoácidos en las cadenas betas, similares a las llamas. Hay curiosidades como el buitre moteado o buitre de Rüppell (*Gyps rueppelli*), el cual vuela a 11300 m de altitud (chocó con un avión a esa altitud), de manera que presentan modificaciones en la hemoglobina que todavía se están estudiando, además de otras adaptaciones cardio-respiratorias. La hemoglobina del buitre moteado tiene una mayor capacidad para captar y retener el oxígeno, incluso en ambientes con baja presión atmosférica como las grandes alturas. Esto significa que pueden extraer más oxígeno y transportarlo de manera más eficiente a sus tejidos.

En resumen, es una cuestión debatida y controvertida la modificación de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en situación de hipoxia aguda y crónica. La posible ganancia de la captación de oxígeno a nivel del aparato respiratorio (desplazamiento a la izquierda de la curva de la asociación/disociación de la hemoglobina) se compensa durante la aclimatación con la desviación hacia la derecha, de manera que limita la captación de oxígeno en el aparato respiratorio y favorece la liberación en el músculo (4). Sin embargo, si la capacidad de difusión tisular fuera elevada, con una capacidad de difusión pulmonar más limitada, la curva de asociación/disociación de la hemoglobina desplazada hacia la izquierda tendría efectos beneficiosos y al contrario. Justamente, es lo que sucede a muchos animales que viven en alta montaña y por tanto se encuentran de forma continua a través de millones de años en hipoxia.

2. La eritropoyesis consecutiva a la hipoxia

La eritropoyesis es un proceso complejo en el que participan los tejidos, el riñón y la médula ósea. Es un proceso que se da de forma natural durante la vida, ya que los eritrocitos tienen una vida media limitada, alrededor de 120 días, de manera que es necesario para mantener estable el número de eritrocitos. En hipoxia este proceso se agudiza y aumenta considerablemente. La figura 8, muestra un esquema elemental de la eritropoyesis

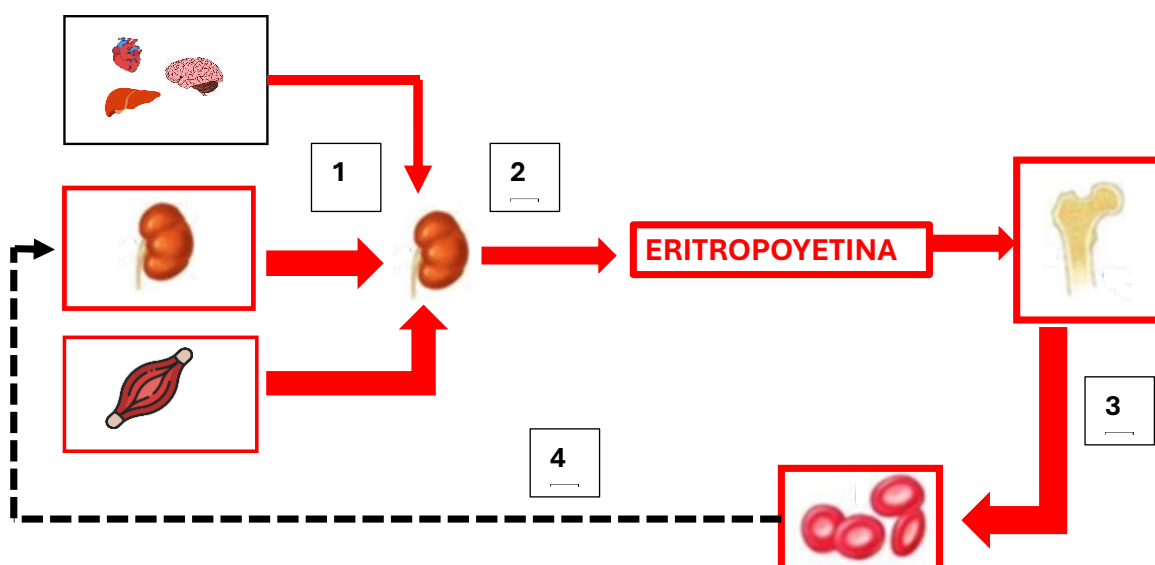


Figura 8. Esquema de la eritropoyesis. El número 1 se refiere a todos los factores que condicionan la estimulación del riñón, para la liberación de eritropoyetina (número 2). El número 3 hace referencia a como la eritropoyetina actúa sobre las células progenitoras de eritrocitos para aumentar su número. Finalmente, el número 4, indica la necesidad de controlar la eritropoyesis, al objeto de mantener una relativa estabilidad del número de eritrocitos.

Diversos órganos (hígado, corazón, cerebro y riñón) y el tejido muscular estimulan el riñón, el cual libera una hormona, la eritropoyetina. Ésta estimula la médula ósea y por tanto aumenta la formación de eritrocitos maduros. De los órganos que estimulan la producción de eritropoyetina por el riñón, precisamente, éste puede ser el más importante en condiciones de hipoxia para la liberación de eritropoyetina. Naturalmente, durante el ejercicio realizado en alta montaña, el tejido muscular participa de forma muy activa en la liberación de ésta hormona. A continuación, se analizan de forma simple los pasos de la eritropoyesis. Si se desea una mayor información, se pueden consultar dos excelentes revisiones de Cummins, Strowitzki y Taylor (7) y de Iturriaga, Alcayaga, Chapleau y Somers, (9), aunque van muy al detalle molecular, su lectura detenida ayuda a comprender un fenómeno complejo como es la eritropoyesis

1º Los HIFs inductores de la secreción renal de eritropoyetina. Los factores inducibles por la hipoxia (HIFs), estimulados por la PpO_2 celular, son las moléculas responsables de desarrollar la transcripción del ADN en un gen y, por lo tanto, permite el flujo de información genética del ADN al ARN mensajero. Se han identificado dos elementos en los HIFs: HIF-1 α y HIF-1 β . La unión de estos dos elementos desencadena la respuesta a la hipoxia.

2º El riñón responde a los HIFs segregando y liberando eritropoyetina. Los HIFs producidos a consecuencia del descenso de la PpO_2 pasan al núcleo de las células renales productoras de eritropoyetina, uniéndose a regiones específicas del ADN (elementos de respuesta a la hipoxia =HRE) y activando, como consecuencia, la transcripción de los genes correspondientes. El resultado es el aumento de la síntesis de eritropoyetina

3º La eritropoyetina estimula la formación de eritrocitos en la médula ósea. La eritropoyetina liberada por los riñones se une a receptores específicos (Erythropoietin Receptor = EPOR) de las células progenitoras de la sangre (EPOR) en la superficie de las células progenitoras eritroides. El resultado es la proliferación específica la proliferación de las células progenitoras eritroides, aumentando su número y la síntesis de hemoglobina.

4º El retrocontrol de la eritropoyesis: un mecanismo complejo no del todo conocido. Como consecuencia del incremento de eritrocitos, se intenta reestablecer la cantidad de oxígeno disponible en las células. Sin embargo, como en altitud sigue existiendo un descenso de la PpO_2 este mecanismo no sería efectivo. Así, se han establecido los siguientes factores que pueden condicionar que la policitemia alcance valores límite:

1. Niveles de HIFs, descenso de la sensibilidad a estos factores y liberación de microRNAs
2. Descenso de la difusión de oxígeno a nivel tisular al aumentar la distancia por vasoconstricción debida, por ejemplo, por la baja temperatura en alta montaña o bien procesos de alteración de las membranas (inflamación)
3. Incremento del metabolismo, por ejemplo, para controlar la temperatura baja en alta montaña, de manera que disminuye la actividad metabólica de la proliferación de las células progenitoras eritroides
4. Aumento de la viscosidad sanguínea, daría lugar a una dificultad de circulación por los capilares y como consecuencia una hipoperfusión de los tejidos
5. Cambios de la expresión génica que se heredan y que implican cambios en la secuencia del ADN.

3. La adaptación a la altitud de forma aguda o crónica

En resumen, de todo lo anteriormente descrito se deduce que la alta complejidad en los mecanismos de retrocontrol de la eritropoyesis, por los numerosos factores que pueden intervenir. La adaptación de la sangre a la altitud, se puede formular en forma de preguntas tales como:

1ª) Se puede explicar la notable capacidad para realizar ejercicio de los sherpas (tibetanos) que participaron y participan en las expediciones al Everest y otros picos de 8000 m de altitud, cuando su concentración de hemoglobina es mas baja que otros nativos y personas que viven a nivel del mar?.

2ª) En relación con la anterior cuestión, parece natural pensar que, a lo largo de la evolución, ¿se han producido variaciones genéticas en los tibetanos que les permiten realizar ejercicio en condiciones extremas?. Como señala West (2), en su resumen sobre los cambios genéticos y han estudiado Simonson y col (10), Petousi y Robbins (11) y Huerta-Sánchez et al (12). se ha podido producir variaciones genéticas en poblaciones del Tíbet y de China, de manera que se hubieran “separado” hace menos de 3.000 años.

3ª) Los dos principales grupos de habitantes en la alta montaña (tibetanos y andinos), presentan diferentes valores de saturación de oxígeno en sangre arterial, ¿se pueden explicar por los mecanismos de regulación de la eritropoyesis?

4ª) En relación con la pregunta anterior, ¿es posible que la mayor capacidad para realizar ejercicio en los tibetanos sea consecuencia de una mejor difusión del oxígeno y una mejor capilarización en la musculatura? Análisis realizados en mamíferos y aves, no han demostrado que se produzca un acortamiento de la distancia entre la sangre y las fibras musculares ni parezca aumentar el número de capilares en los músculos de los mamíferos (1)

5ª) Cuando se mantiene un estado de hipoxia, la concentración de hemoglobina alcanza un valor estable, mientras la la concentración de eritropoyetina desciende a niveles previos o incluso de normoxia. Así, como señala Wagner (4), ¿es posible que la producción de eritropoyetina, en realidad, ha sido consecuencia de la evolución al objeto de corregir las pérdidas de sangre que se producían en épocas anteriores y que no tienen que ver sustancialmente con la hipoxemia?. Es decir, es difícil explicar la regulación de la eritropoyesis sólo por la simple variación de concentración de la EPO.

FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR EN LA ALTA MONTAÑA

Como se ha visto en anteriores apartados, el interés de los investigadores en la respuesta y adaptación en alta montaña se ha centrado en la hiperventilación y la policitemia y, mucho menos, en la fisiología del sistema cardiovascular. Las razones han sido principalmente la no disponibilidad de métodos de determinación de la función cardiovascular, preferentemente: medición del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo muscular. Es cierto que la medición de otras variables, como la frecuencia cardiaca y la presión arterial permitieron hacer inferencias sobre la función del sistema cardiovascular en hipoxia, pero el conocimiento riguroso se ha alcanzado relativamente hace poco tiempo.

1. Respuesta del gasto cardiaco al ejercicio en condiciones de hipoxia aguda

Parece natural pensar que, al igual que a nivel del mar, en condiciones de hipoxia, a medida que aumenta la intensidad del ejercicio se produzca un incremento del gasto cardiaco de forma proporcional. La diferencia radica en que el organismo se enfrenta a un doble problema: 1º) la intensidad y 2º) el descenso de la PpO_2 . Así, como se muestra en la figura 9, a una altitud de unos 4500 m el valor de gasto cardiaco es mucho más elevado que a nivel del mar para un $\dot{V}O_2$ de 2 L/min. Pero, otra cuestión importante también es que, a 4500 m de altitud, no se alcanza el $\dot{V}O_{2max}$ que se logra a nivel del mar, 2,25 L/min versus 3,8 L/min aproximadamente. En otras palabras, **¡la hipoxia supone una limitación cardiaca para realizar ejercicio máximo de casi el 70 %!**

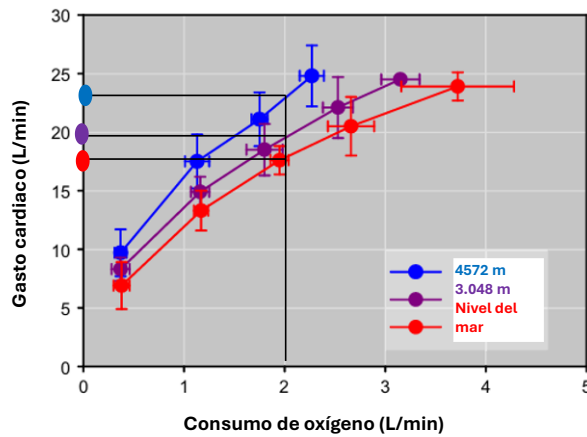


Figura 9. Relación consumo de oxígeno/gasto cardíaco. Los valores en el eje de las ordenadas muestran las diferencias de gasto cardíaco a nivel del mar y dos altitudes. Adaptada de Wagner (4)

¿Se puede inferir de la figura 9, como responden las dos variables, frecuencia cardíaca (FC) y volumen sistólico (VS), que determinan el gasto cardíaco?. Obviamente, sin datos no hay respuesta coherente, pero, en función de como se comportan las variables FC y VS a nivel del mar se puede pensar en lo que ocurre en condiciones de hipoxia. La FC tiene una respuesta lineal a medida que aumenta la intensidad y el VS también muestra un incremento proporcional a la intensidad, hasta alcanzar una estabilidad e incluso un descenso. La figura 9 orienta a la posible evolución de la FC y VS durante el ejercicio en condiciones de hipoxia:

1º) Es obvio que a medida que aumenta la altitud se incrementa la respuesta del gasto cardíaco: por consiguiente, es probable que sea consecuencia del incremento de ambas variables, debido a una estimulación considerable del sistema nervioso vegetativo simpático. En la operación Everest II se observó que 6000 m de altitud se produce un aumento de ambas variables, pero con un incremento mayor del VS respecto de la FC (6).

2º) Se ha propuesto que la función cardíaca se podría ver alterada en condiciones de hipoxia. Sin embargo, Stembridge, Ainslie y Shave (13) indican que no ha evidencia “in vivo” de alteración de la función sistólica en hipoxia. Según estos autores, lo que si puede producirse es una restricción de la reserva funcional durante el ejercicio en hipoxia, consecutivos al descenso del llenado ventricular, cambios del volumen de sangre y el aumento de la presión arterial en el ventrículo derecho

2. Respuesta cardiovascular a la hipoxia crónica

Según diferentes investigaciones, el sistema cardiovascular parece adaptarse en los “nativos a nivel del mar” cuando pasan un tiempo en altitud. Por otra parte, el mayor rendimiento en los “nativos de alta montaña” se podría justificar, entre otras adaptaciones evolutivas, por una adaptación del sistema cardiovascular. A continuación, me limitaré a reseñar brevemente estas dos consideraciones.

La figura 10, muestra la adaptación del gasto cardíaco al ejercicio de intensidad creciente tras un periodo de estancia en altitud. Varias cuestiones se deducen del análisis de la figura:

1ª) La respuesta de la función intensidad (indicada por el $\dot{V}O_2$)/gasto cardíaco a 6096 y 7620 m de altitud, tras la aclimatación se aproximan a la misma función a nivel del mar

2ª) El mayor gasto cardíaco a nivel del mar respecto del que se alcanzó a 6096 y 7620 m de altitud (aproximadamente 23 L/min versus 20 L/min a 6096 m y 15,5 L/min a 7620 m) determina un mayor $\dot{V}O_2$ y, por consiguiente, aunque no se muestra en la figura, una mayor carga de trabajo

3ª) De los dos puntos anteriores, se deduce que, a pesar de aproximarse la función intensidad/gasto cardíaco en altitud a la correspondiente a nivel del mar, como es obvio, en altitud el sistema cardiovascular pierde capacidad para poder desarrollar trabajo. Es decir, la aclimatación a la altura no mejora la capacidad para realizar ejercicio a máxima intensidad, respecto de la alcanzada a nivel del mar

4ª) El trabajo realizado en hipoxia crónica, cuando la altitud cambia en 1600 m aproximadamente, determina una pérdida de capacidad para realizar ejercicio de algo más de 0,5 L/min. Es decir, un descenso del gasto cardíaco máximo de alrededor de 5 L/min, aparentemente implica un ligero descenso de intensidad

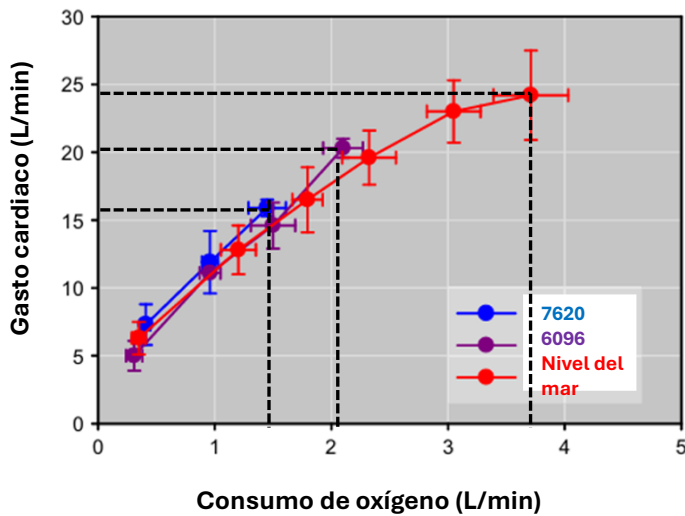


Figura 10. Respuesta del gasto cardíaco tras un periodo de aclimatación a dos altitudes. Los valores máximos del gasto cardíaco (\dot{Q}_{max}) se han resaltado para sugerir la capacidad de realizar ejercicio ($\dot{V}O_{2max}$), es decir, indirectamente la intensidad. Adaptada de Wagner (4)

Así pues, en comparación con la hipoxia aguda, el \dot{Q}_{max} y, probablemente, la frecuencia cardíaca máxima se reduce, pero sin efecto sobre el $\dot{V}O_{2max}$, después de la aclimatación a la altitud. Los estudios de Boushel et al (14) en los que se bloqueó el componente parasimpático del sistema nervioso autónomo, restaurando la frecuencia cardíaca máxima inmediatamente a los valores del nivel del mar sin efecto sobre la capacidad de ejercicio máxima, también sugieren que el $\dot{V}O_{2max}$ es independiente de los cambios en la frecuencia cardíaca cuando se trata de la capacidad de ejercicio en aclimatación.

¿Que explicación sugiere Wagner (4) respecto de la función $\dot{V}O_2/\dot{Q}$? La caída de la PpO_2 desde el aire inspirado a las mitocondrias sigue “unos pasos” (ver figura 1), entre los cuales, el gasto cardíaco no parece ser determinante para el transporte y sobre todo el consumo de oxígeno. Así, Wagner acude al trabajo de Piiper y Scheid (8), el cual es complejo de entender, de manera que se explicará de forma elemental. El sistema cardiovascular, a nivel de los tejidos, permite el paso del oxígeno a través de dos componentes: la capacidad de conducir el oxígeno a través de las paredes de los capilares y la cantidad de sangre que fluye por un determinado tejido en la unidad de tiempo. Así, si se considera la capacidad de conducción del oxígeno por las paredes de los capilares constante, un aumento del flujo de sangre al músculo permitirá que circulen más glóbulos rojos, y por lo tanto más O_2 por minuto a la misma PpO_2 a nivel arterial. Pero el incremento del flujo muscular tiene el inconveniente de descender el tiempo de tránsito de los glóbulos rojos y por consiguiente, reducción del tiempo para el paso del oxígeno, de manera que la ganancia de flujo se compensa con el tiempo disponible.

¿Existe alguna diferencia en la respuesta cardiovascular entre nativos de alta montaña y nativos a nivel del mar? En un estudio de Wagner y col (16), relativo a si la concentración de hemoglobina se asocia o no con una mayor capacidad de realizar ejercicio en varones del Tíbet en condiciones de hipoxia, demostraron un mayor gasto cardíaco y un mayor “paso” del O_2 al músculo. Los mecanismos de este mayor gasto cardíaco en los sherpas no están claros. Estos autores sugieren que este mayor gasto cardíaco podría compensar la reducción de la [Hb], a la hora de explicar la mayor capacidad para realizar ejercicio en hipoxia. Es decir, mayor eficiencia de la utilización del O_2 por las mitocondria del tejido muscular en los tibetanos que tienen un menor [Hb].

Aunque no se conocen los mecanismos, Stenbridge, Ainslie y Shave (17) sugieren que los sherpas tienen una relajación ventricular de menor duración en situación de hipoxia aguda, lo que pudiera condicionar el llenado del ventrículo izquierdo, pero una mejor torsión ventricular, de forma que pueden generar un mayor VS durante el ejercicio. Como señalan los autores sería importante ver si existen diferencias entre poblaciones diferentes de nativos de alta montaña (tibetanos versus andinos

3. La importancia del control del flujo local en hipoxia

El flujo sanguíneo a la musculatura podría contribuir a la capacidad de utilización del oxígeno por las mitocondrias. Según diversos en animales de experimentación aclimatados a alta montaña, resumidos en el artículo de Storz y Scott (17), poseen una mayor capacidad respiratoria mitocondrial en el tejido muscular y se atribuye en gran medida a los incrementos de fibras oxidativas, ricas en mitocondrias. Sin embargo, según estos autores, los “nativos de alta montaña”, a diferencia de otros mamíferos y aves que viven en alta montaña, no mantienen una actividad metabólica elevada en altitud y tampoco una mayor capacidad de utilización del oxígeno por las mitocondrias en la musculatura. Se atribuyen los cambios en el $\dot{V}O_{2\max}$ a otras adaptaciones (pulmonares, sanguíneas y cardiovasculares).

La figura 11 muestra la mayor densidad capilar en poblaciones nativas de alta montaña en cualquier situación, a nivel del mar o en hipoxia

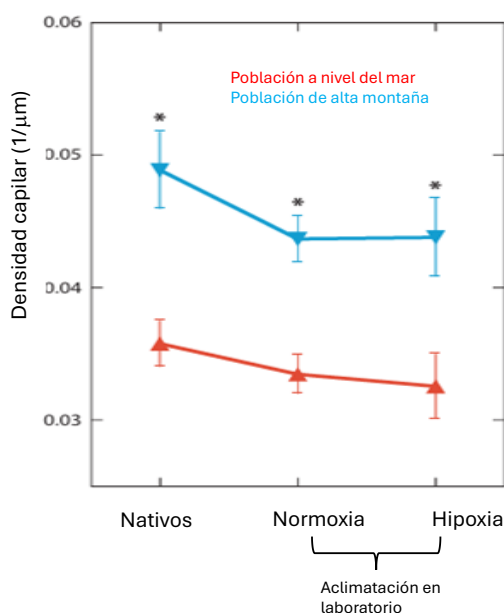


Figura 11. Densidad capilar en animales de experimentación en normoxia e hipoxia. Modificada de Storz y Scott (17)

La capacidad de la circulación local para liberar el oxígeno esta mejorada en los nativos de alta montaña como se ha señalado anteriormente: afinidad de la hemoglobina y mejora de la respuesta a los factores que afectan a la asociación/disociación de la hemoglobina. El mecanismo que justifica este aumento del aporte a los tejidos parece deberse a una activación del sistema simpaticoadrenal que aumenta el gasto cardíaco y genera vasoconstricción en órganos y tejidos no activos durante el ejercicio, redistribuyendo el flujo a músculos, corazón y cerebro. Si la estimulación simpaticoadrenal se adapta a la exposición crónica a la hipoxia es desconocido. No obstante, Storz y Scott (17) sugieren que esta actividad simpaticoadrenal podría estar atenuada en animales sometidos a aclimatación, por una menor activación y una reducción de la sensibilidad de la médula suprarrenal.

LA RESPUESTA INTEGRADA EN LA ALTA MONTAÑA

El $\dot{V}O_2max$ es un parámetro integrador que depende de, prácticamente, todas las funciones del organismo. Es un parámetro muy importante no sólo para valorar la capacidad para realizar ejercicio en condiciones de aeróbicas, sino también anaeróbicas. Parece lógico pensar que, en alta montaña, el $\dot{V}O_2max$ descienda respecto de los valores a nivel del mar, a pesar de las correcciones que hace el organismo. Como se muestra en la figura 12, en hipoxia aguda se produce un descenso considerable del $\dot{V}O_2max$ a partir de una determinada altitud, alrededor de los 1600 m, y por encima de esta se ha estimado un descenso del 8 al 11 % cada 1000 m. En los apartados anteriores, se ha analizado de forma sencilla y resumida los ajustes del aparato respiratorio, la sangre y el sistema cardiovascular para intentar compensar el descenso de la PpO_2 . En este apartado, se expone

- 1) la respuesta integrada del organismo al ejercicio en la alta montaña
- 2) los mecanismos fisiológicos integrados que permiten diferentes respuestas al ejercicio

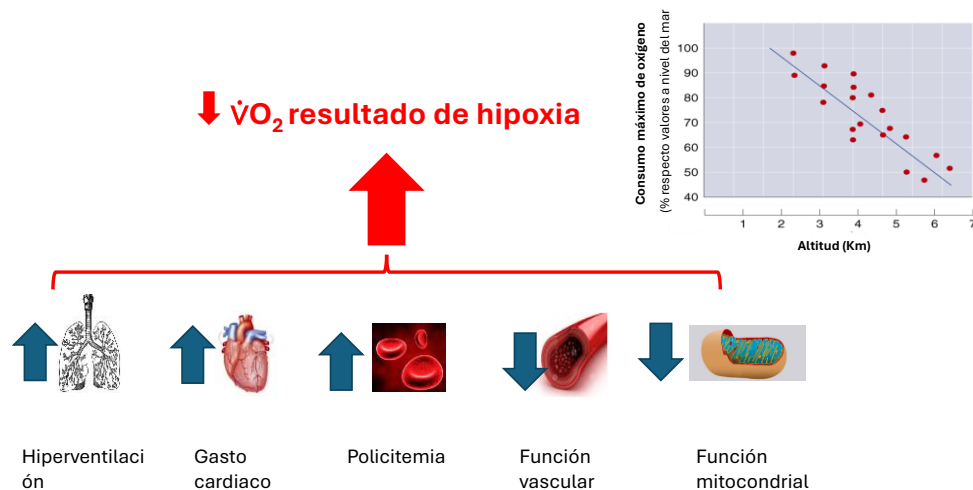


Figura 12. Esquema de las funciones que determinan el $\dot{V}O_2max$ en condiciones de hipoxia. Arriba a la derecha se muestra el descenso de este parámetro, respecto al alcanzado a nivel del mar, con la altitud. A la derecha, representación del descenso del $\dot{V}O_2max$ con la altitud (tomada de Wilmore y Costill, que, a su vez es del siguiente artículo: Pugh, L. G. C. E., Gill, M. B., Lahiri, S., Milledge, J. S., Ward, M. P., & West, J. B. (1964). Muscular exercise at great altitudes. *Journal of Applied Physiology*, 19(3), 431-440.)

1) la respuesta integrada del organismo al ejercicio en la alta montaña

A pesar de producirse hiperventilación, poliglobulia y aumento del gasto cardíaco, el $\dot{V}O_2max$ desciende notablemente. En una altitud próxima a la cima del Everest, para una persona que tenga un $\dot{V}O_2max$ de alrededor de 4 L/min y pesara 70 Kg a nivel del mar ($\dot{V}O_2max$ relativo = 57 ml/Kg/min), significaría un valor de 14 ml/Kg/min, considerando una pérdida del 11 % cada 1000 m de altitud. Teniendo en cuenta que en estado de reposo el $\dot{V}O_2$ es de 3,5 ml/Kg/min, a penas podría moverse, pues el $\dot{V}O_2$ de 14 ml/kg/min, además de mantener el estado basal tendría que utilizarse para el control de la temperatura corporal, dada la temperatura en alta montaña que puede alcanzar los -40° . En definitiva, imposible de realizar la mínima actividad física, por la muy limitada capacidad de transportar y utilizar oxígeno, lo que limita la producción de energía aeróbica (figura 12).

Respuesta integrada del organismo en condiciones de alta montaña

La figura 13 muestra la respuesta de la ventilación y gasto cardíaco durante ejercicio realizados a nivel del mar y altitud. De forma elemental, de acuerdo con el descenso de la PpO_2 con la altura (figura 1), se puede indicar lo siguiente. Para una mas completa explicación consultar el trabajo de Sutton et al (19)

En primer lugar, el paso del oxígeno desde el aire atmosférico al interior de los alveolos se ve facilitado por el incremento de la ventilación. Nótese, como a medida que los sujetos del experimento estuvieron en condiciones de mayor altitud (indicada por los valores de P_{pO_2} en el aire inspirado) el aparato respiratorio aumentaba considerablemente la ventilación. Así, aunque indudablemente el $\dot{V}O_2max$ se va reduciendo a medida que aumentaba la altura (figura 15)

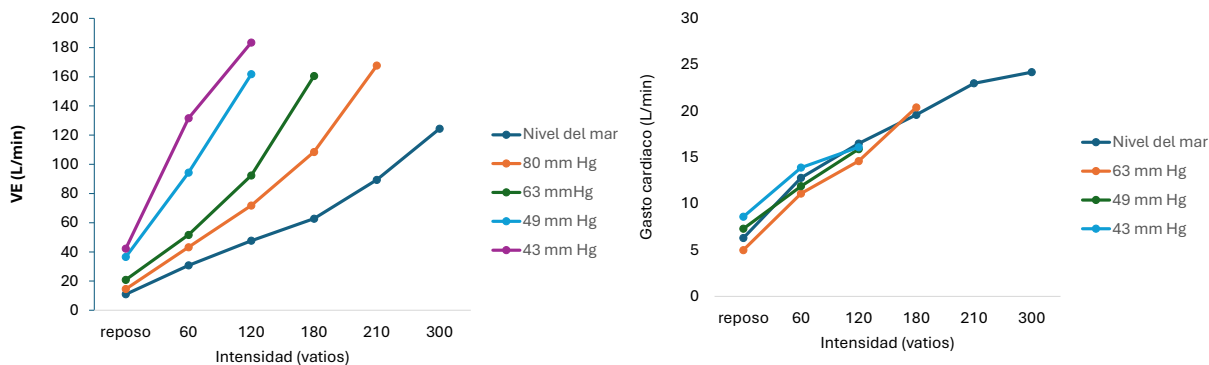


Figura 13. Respuesta de la ventilación y el gasto cardiaco a un ejercicio de intensidad creciente en condiciones de nivel del mar y de hipoxia extrema. Mientas la ventilación se va incrementando abruptamente con el descenso de la P_{pO_2} , la respuesta del gasto cardiaco a valores extremos de P_{pO_2} es similar a la obtenida a nivel del mar. Figura obtenida a partir de los valores medios del artículo de Sutton et al (19)

En segundo lugar, el control del gasto cardiaco en situaciones de extremos valores de P_{pO_2} es muy similar al realizado a nivel del mar. Por supuesto, los valores máximos de gasto cardiaco son menores a valores extremos de P_{pO_2} , lo que podría sugerir una cierta limitación del $\dot{V}O_2max$ a partir de determinada altura. Sin embargo, a pesar del descenso del gasto cardiaco, los sujetos pudieron alcanzar unos valores de $\dot{V}O_2max$ que siendo alrededor de 1 L/min, les permitió realizar ejercicio, naturalmente a una baja intensidad, pero suficiente, por ejemplo, como para poder vivir y realizar ejercicio muy ligero en el Everest

En tercer lugar, si bien no se puede demostrar por los datos mostrados en la figura 13, la capacidad para realizar ejercicio en condiciones extremas puede verse facilitada por una adaptación de la capacidad de difusión del oxígeno desde los capilares a las fibras musculares y desde estas a las mitocondrias. En resumen, el ajuste del aparato respiratorio y de la difusión del oxígeno a los tejidos permite a los seres humanos no solo vivir en condiciones extremas de P_{pO_2} , sino también realizar ejercicio de muy baja intensidad, que le ha permitido solventar el descenso de la glucólisis anaeróbica que se produce en condiciones extremas (ver a continuación metabolismo en condiciones extremas de alta montaña)

Metabolismo en condiciones de alta montaña

Como el organismo de los animales es esencialmente dependiente del oxígeno, el descenso de la P_{pO_2} determina que el metabolismo se derive hacia la obtención de energía por vía anaeróbica, con el consiguiente aumento de la producción de ácido láctico. El incremento de la glucólisis anaeróbica se produce por los siguientes mecanismos intrínsecos a esta vía metabólica:

- 1º) Limitación de la fosforilación oxidativa: Debido a la hipoxia, la cadena de transporte de electrones se ve limitada, lo que disminuye la producción de ATP a través de la fosforilación oxidativa.
- 2º) Activación de la fosfofructokinasa, principal enzima reguladora del flujo de la glucólisis.
- 3º) Activación del lactato deshidrogenasa, que conduce la transformación del piruvato en lactato

Además, las hormonas “facilitan” la actividad intrínseca de la glucólisis anaeróbica, pues:

1º) la activación del sistema simpaticoadrenal estimulan la glucólisis al activar la adenil ciclasa, lo que conduce a la formación de AMP cíclico (AMPc) y la activación de la fosfofructoquinasa, que a su vez fosforila y activa enzimas glucolíticas.

2º) la activación del sistema simpaticoadrenal estimula la liberación de glucagón, el cual también promueve glucólisis al activar la degradación del glucógeno hepático.

3º) a través del eje hipotálamo-hipofisario, se produce la liberación de cortisol que promueve la gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de aminoácidos y glicerol) en el hígado, asegurando un suministro constante de glucosa para el cerebro y otros tejidos.

Sin embargo, el aumento de la glucólisis anaeróbica no se traduce en un incremento de la concentración de ácido láctico. La operación Everest II ha sido muy importante para comprender la respuesta integrada al ejercicio. La figura 13, muestra la concentración de ácido láctico en plasma, a partir de los datos de Sutton et al (19)

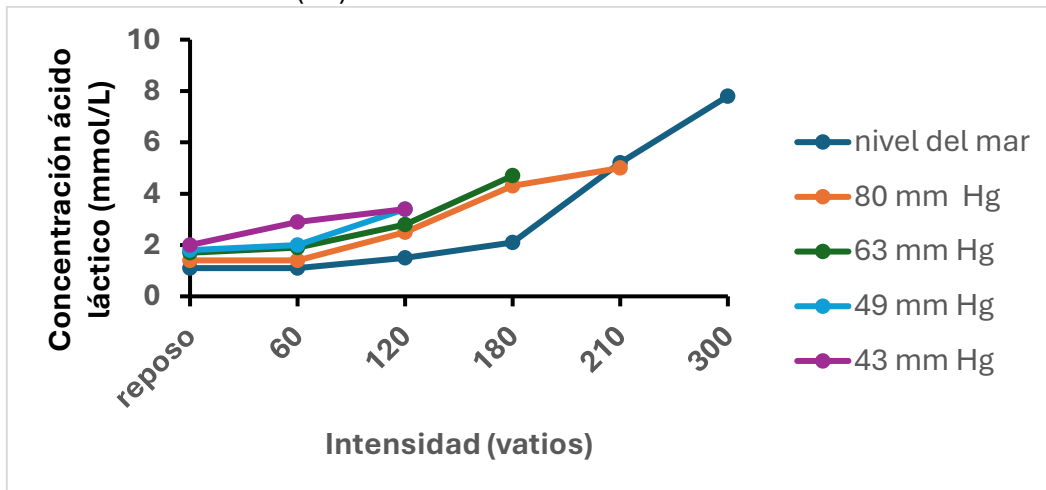
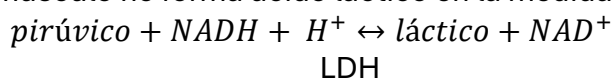


Figura 14. Relación entre la intensidad y la concentración de ácido láctico en plasma a nivel del mar y diferentes altitudes. Figura realizada y modificada a partir de los datos de Sutton (19). Los valores de presión parcial de oxígeno en el aire inspirado corresponden a altitudes simuladas: 43 y 49 mm Hg por encima de 8000 y 63 mm Hg alrededor de 7000 m

De forma simple, las posibles hipótesis podrían ser:

1ª) El músculo no forma ácido láctico en la medida de incremento de la glucólisis en hipoxia



Es posible que la enzima disminuya su actividad en hipoxia, entre otros factores por el pH y la temperatura

2ª) El músculo no elimina el ácido producido, debido a bloqueo de los transportadores

3ª) Los tejidos que utilizan el ácido láctico (hígado, corazón, riñón y músculo) son eficientes, de manera que impiden que se eleve la concentración en plasma

En un ejercicio de las características señaladas en la figura, las hipótesis más verosímiles son las dos primeras, es decir, que la hipoxia desencadena una modificación de la LDH y además un bloqueo de los transportadores

La figura 15, resumen los ajustes realizados a medida que se va ascendiendo en altura. Los obvios valores inferiores de $\dot{V}O_2max$ en situaciones extremas, aunque muy bajos, son suficientes para poder realizar ejercicio, por ejemplo, en el Everest sin suplementación de oxígeno. Estos valores muy bajos son el reflejo de un descenso abrupto de la PpO_2 desde el aire inspirado a las fibras musculares. El organismo, a base de hiperventilar y aumentar la capacidad de difusión del oxígeno a los tejidos desde la sangre capilar compensa en cierta forma el descenso de la PpO_2 tan considerable que se produce, por ejemplo, en Everest. Como el metabolismo en obvias condiciones anaeróbicas ve limitado la producción de ácido láctico es una cuestión compleja de explicar, pero probablemente

tenga que ser compensada la menor actividad anaeróbica con otras alternativas energéticas, incluida la aeróbica, aunque pueda parecer paradójica.

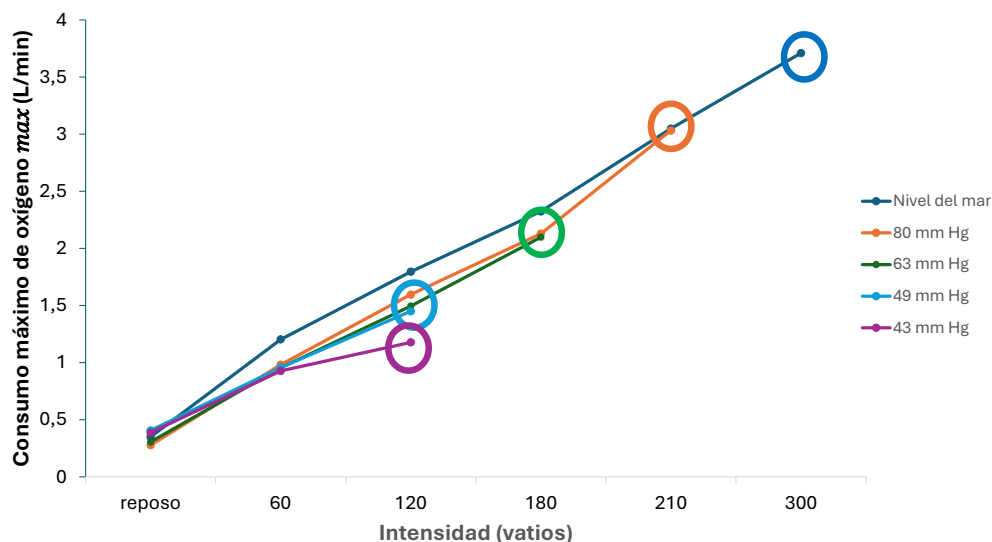


Figura 15. Consumo de oxígeno en relación a la intensidad de ejercicio en condiciones de nivel del mar y 4 situaciones de extremo descenso de la P_{pO_2} . Se destaca el $\dot{V}O_{2max}$ alcanzado en cada situación. Figura realizada a partir de los valores medios Figura obtenida a partir de los valores medios del artículo de Sutton et al (19)

2) Mecanismos fisiológicos integrados que permiten diferentes respuestas al ejercicio

Como se ha señalado anteriormente, el descenso de la P_{pO_2} disminuye el $\dot{V}O_{2max}$ en relación inversa a la altitud, según los resultados aportados por West y con otra función no inversamente proporcional según Pugh (20) (figura 16). Así, según este último investigador, a mi me parece que los datos de Pugh son más adecuados para explicar el descenso más acusado del $\dot{V}O_{2max}$ a una determinada altitud, como también se deduce de la figura 4, donde el descenso de la P_{pO_2} es más acentuado a partir de los 6500 m

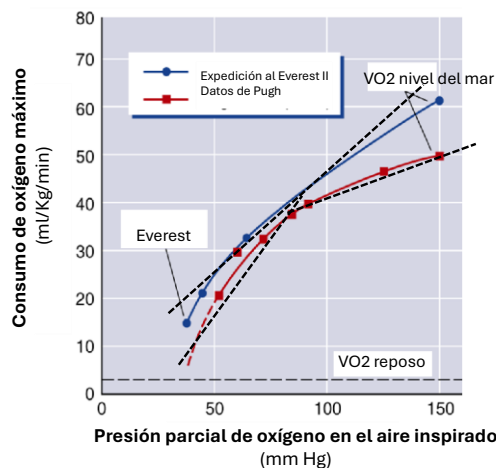


Figura 16. Relación entre la presión parcial de oxígeno e indirectamente la altitud y el consumo máximo de oxígeno. Los datos de Pugh indican una pérdida más acusada del consumo máximo de oxígeno a partir de una determinada altitud, mientras los datos de West no muestran tan claramente la diferencias de pérdida de los valores del consumo máximo de oxígeno con la altitud. Las líneas punteadas indican las tendencias.

De los apartados anteriores se puede deducir que en reposo y más acusadas en ejercicio son los ajustes que los centros de regulación realizan sobre aparato respiratorio y sistema cardiovascular. En la figura 17, se muestra esquemáticamente cómo se intenta ajustar el aparato respiratorio, sistema cardiovascular al ejercicio de intensidad creciente, cuando a una persona se encuentra de “forma

puntual”, es decir, que se ha trasladado a la montaña. En la parte inferior de la figura 17, se muestran los mismos ajustes o respuestas del aparato respiratorio y sistema cardiovascular, pero se ha “añadido” la adaptación de la eritropoyesis que conduce a una mayor cantidad de eritrocitos y por consiguiente de hemoglobina. Se ha considerado que la eritropoyesis es un proceso de adaptación y no de ajuste o respuesta, en razón a la definición dada en la introducción de este documento

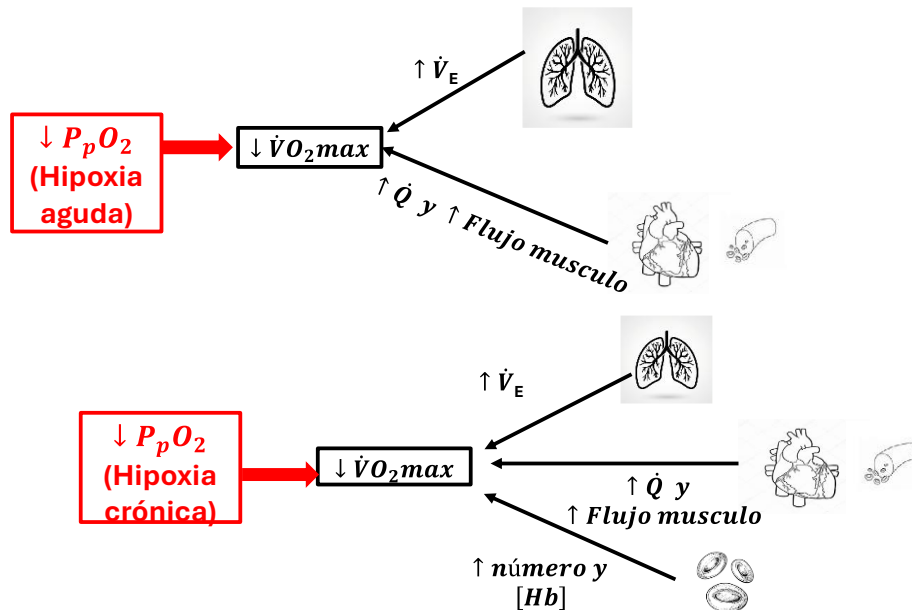


Figura 17. Esquema de los ajustes y adaptaciones del organismo al ejercicio de intensidad creciente. En la parte de arriba se han considerado los ajustes o respuestas inmediatas, mientras que en la parte inferior, además de los ajustes en situación de hipoxia aguda, que en situación crónica de hipoxia se convierten en adaptaciones, se muestra la adaptación de la eritropoyesis.

¿Todos los animales (incluido el ser humano) responden igual? La respuesta es afirmativa, lógicamente, de manera que se produce un incremento de las variables correspondientes (\dot{V}_E , \dot{Q} y *flujo muscular*), pero con variaciones cuantitativas según si el animal es “nativo de la alta montaña” o “nativo a nivel de mar”. Como ha quedado expresado, algunos animales (incluido el ser humano) pueden adaptarse si o no con incremento del número de eritrocitos y de la concentración de hemoglobina. Y curiosamente, los seres humanos “nativos de la alta montaña” que viven en los Andes si experimentan incremento de la concentración de hemoglobina, mientras que los que viven en el Tíbet, tienen una concentración de hemoglobina similar a la de la población que vive a nivel de mar. Es posible que estas diferencias radiquen en variaciones genéticas a lo largo de la evolución, que se han producido en una población de nativos y no en la otra. También es posible que variaciones fenotípicas del entorno pueden haber influido. Beall (21) y Moore, Niermeyer y Zamudio (22) aportan explicaciones interesantes de las razones de estas diferencias.

RESUMEN

Todos los mamíferos, incluido el ser humano, y las aves han evolucionado hacia un metabolismo que demanda una gran cantidad de oxígeno. La aparición del oxígeno, probablemente debido a la acción de las bacterias y otros organismos que utilizan la fotosíntesis y a cambios geológicos. Los primeros animales (metazoos) compuestos por muchas células diferentes, pero que trabajan juntas para vivir y que necesitan imperiosamente el oxígeno para obtener energía del medio que les rodea y con capacidad para moverse, fueron los primeros en utilizar el oxígeno para su metabolismo.

Hace aproximadamente 2.400 millones de años, se produjo la “Gran Oxidación”, durante el cual los niveles de oxígeno atmosférico aumentaron drásticamente y condujo a que los organismos anaeróbicos se extinguieran, mientras que los aeróbicos evolucionaron al utilizar una atmósfera muy

rica en oxígeno. Además, los fenómenos geológicos influyeron en el aumento del oxígeno en la atmósfera. **Todo lo señalado es fundamental para entender cómo la baja PpO₂ en la alta montaña condiciona la vida**, pero es necesario reseñar el efecto del descenso de la temperatura, el cual no se ha considerado, a pesar de ser muy importante.

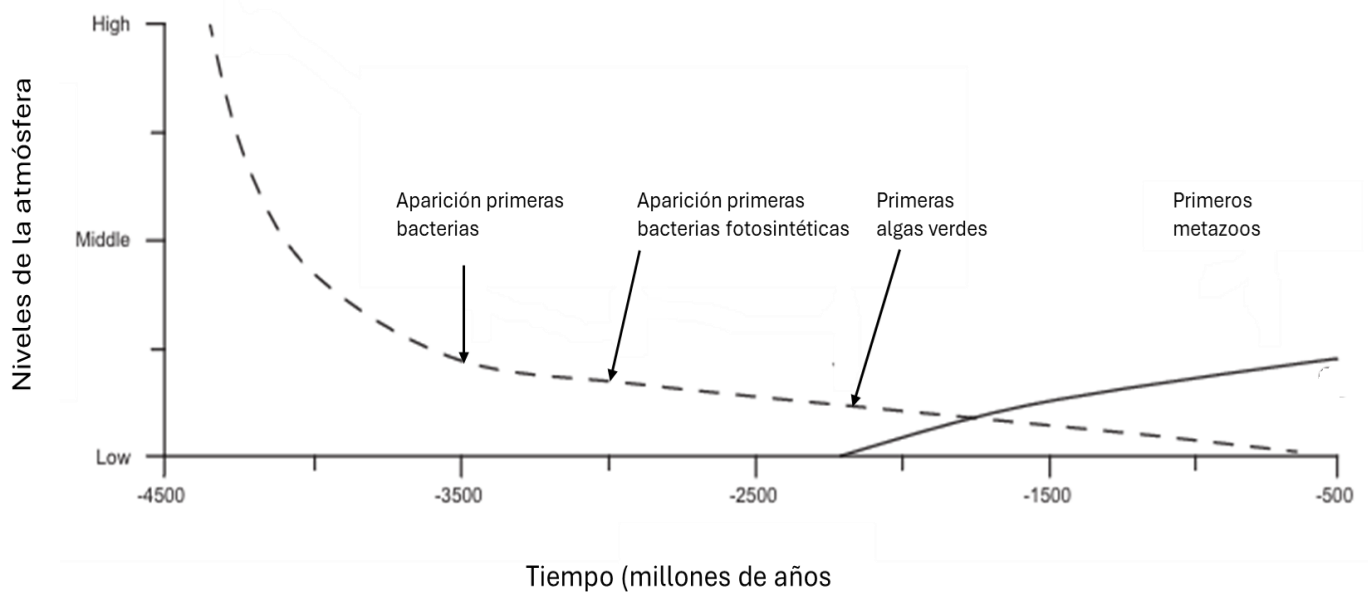


Figura 18. Modelo de evolución de la atmósfera, desde los orígenes hasta hace 500 millones de años. El descenso del dióxido de carbono ha sido muy pronunciado hasta alrededor de 3500 millones de años. El oxígeno apareció hace unos 2800 millones de años. Figura tomada de Cummins, Strowitzki y Taylor (7), resultado de modelos propuestos por diversos autores

Cuando los animales empezaron a vivir en atmósferas donde la presión es baja, se encontraron con que la presión que el oxígeno ejerce sobre el total (PpO₂) de la mezcla (nitrógeno y oxígeno principalmente) descendía. Este hecho, indudablemente, supuso un reto fisiológico, que a través de cambios genéticos y los resultantes de adaptación al entorno, han logrado que mamíferos y aves puedan vivir en un ambiente de baja PpO₂. Así, por ejemplo, los camélidos que viven en los Andes (Llamas, y Vicuñas) han adquirido a través de millones de años unas características de la sangre específicas que han facilitado vivir en alta montaña. Lo mismo ha podido ocurrir a algunas poblaciones humanas, como son los andinos y tibetanos. Así, a estos animales se les denomina “nativos de alta montaña”

Las consecuencias fisiológicas del descenso de la PpO₂ determinan que esta sea muy baja en los órganos y tejidos (figura 1), de manera que estos se ven abocados a derivar su metabolismo. Pero, al mismo tiempo, los mamíferos y aves intentan corregir este descenso de la PpO₂, mediante dos mecanismos, la hiperventilación y la policitemia, el primero, rápido e instantáneo y el segundo más a largo plazo. La policitemia, como mecanismo de adaptación es muy variada en los animales. Los “nativos de alta montaña” presentan una alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y una policitemia moderada o ausente en hipoxia, de manera que no se ve favorecida la liberación de oxígeno a los tejidos y órganos, de manera que han tenido que experimentar adaptaciones bioquímicas y tisulares para mantener su metabolismo de reposo.

Así pues, además de los dos mecanismos citados (hiperventilación y policitemia), es muy probable que otros mecanismos complejos y con poca información en la actualidad hayan intervenido en la adaptación a la alta montaña. Todos los mecanismos no tienen porque ser igualmente de eficientes en todos los animales y, además hay que considerarlos en conjunto. De forma resumida, durante el ejercicio, la caída de la PpO₂ se corrige por ajustes y adaptaciones de:

1. El aparato respiratorio. Mediante la hiperventilación se intenta corregir la diferencia de presión parcial de oxígeno entre el aire inspirado ($P_{p_iO_2}$) y la sangre arterial ($P_{p_aO_2}$). Como señala West, la hiperventilación es crucial para adaptarse a la alta montaña. Si otras funciones respiratorias, difusión y relación ventilación perfusión se ajustan es una cuestión debatida
2. El sistema cardiovascular. Parece coherente que, por ejemplo, para ajustar la mayor ventilación, el organismo ajuste las variables del sistema cardiovascular, de manera que la relación ventilación/perfusión se mantenga estable. Sobre todo, es importante el incremento del gasto cardiaco, tanto a nivel sistémico como pulmonar. El incremento del gasto cardiaco pulmonar viene condicionado por un aumento de la presión en la circulación, de manera que de forma crónica pudiera condicionar una hipertrofia del ventrículo derecho. Además, se debe de ajustar el flujo local a los músculos (densidad capilar y/o disminución del diámetro de las fibras musculares). Si la difusión del oxígeno experimenta cambios es mas un terreno de especulación que de realidad científica
3. La sangre. Las características de la hemoglobina determinan que el descenso de la $P_{p_aO_2}$ que se produce en la alta montaña sea relativamente compensado. Para ello, existen diferencias entre los animales “nativos de alta montaña” y aquellos que viven a nivel del mar (“nativos a nivel del mar”) y se trasladan momentáneamente a la alta montaña. La policitemia puede ser una mala adaptación, ya que, superado cierto valor, puede aumentar la viscosidad y constituir mas un perjuicio que una ventaja.
4. El metabolismo y sistema endocrino. Considerado en su aspecto global, parece natural pensar que, a pesar de los ajustes mencionados anteriormente, el metabolismo energético deriva hacia la anaerobiosis, con el consiguiente incremento de la concentración de ácido láctico. Esto, condiciona, naturalmente, la capacidad para realizar ejercicio. Obviamente, en los mamíferos “nativos de alta montaña” no debe de ser muy condicionante, a diferencia del ser humanos que “reta” a la naturaleza.

El resultado de todos los ajustes respiratorios, cardiovasculares, sanguíneos y metabólicos-endocrinos podrían explicar algunos resultados experimentales. Por ejemplo, los “nativos a nivel del mar” intentan solventar el déficit de oxígeno, aumentando la concentración de hemoglobina ($[Hb]$), la afinidad de ésta por el oxígeno ($SatO_2-Hb$) y el flujo de sangre tisular ($F_{tisukar}$). Así, un $\uparrow [Hb]$ y una menor $SatO_2-Hb$, aumentará la liberación de oxígeno a los tejidos. El tercero opera sobre el gradiente entre sangre y tejidos. Por el contrario, los “nativos de alta montaña”, con una $[Hb]$ normal y una elevada $SatO_2-Hb$ y un control del flujo de sangre al músculo podrían ser determinantes en la mejor respuesta al ejercicio en hipoxia, como han señalados distintas investigaciones. Además, las aves y mamíferos que han evolucionado para adaptarse a la alta montaña no requieren un aumento de presión en la arteria pulmonar tan elevado como los mamíferos y aves que viven a nivel del mar, probablemente porque disminuyen la resistencia de los vasos de la circulación pulmonar.

Finalmente, hay que señalar que la “utilización” de la alta montaña para mejorar la capacidad para realizar ejercicio es una practica habitual en los deportes de resistencia al objeto de incrementar el $\dot{V}O_2max$. Como se ha señalado, en hipoxia, es cierto que muchos mamíferos (incluidos los seres humanos) y aves, “nativos de alta montaña”, tienen un mayor $\dot{V}O_2max$ que los “nativos a nivel del mar”. Muchos estudios lo confirman los beneficios de tener un $\dot{V}O_2max$ más alto para realizar ejercicio y atender a la termogénesis en condiciones de hipoxia. El problema del entrenamiento en altitud radica en tener presente que, los cambios señalados anteriormente, sean absolutamente beneficiosos. La influencia relativa de cada uno de los ajustes (aparato respiratorio, sistema cardiovascular, sangre y metabolismo) sobre el $\dot{V}O_2max$ no son iguales en los nativos de alta montaña que en los deportistas que viven a nivel del mar. Además. Los efectos producidos en las personas que entrenan en condiciones de hipoxia desaparecen al poco tiempo en cuanto regresan. Todo lo señalado ha llevado a “acuñar” la famosa frase “living high, training low”, al objeto de: 1º) parecerse a los nativos de alta

montaña” y 2º) entrenar de forma más intensa. Pero, a mi criterio, es difícil lograr unas adaptaciones que han llevado millones de años.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Monge, C., & León-Velarde, F. (1991). Physiological adaptation to high altitude: oxygen transport in mammals and birds. *Physiological reviews*, 71(4), 1135-1172.
- (2) West, J. B., Lahiri, S. U. K. H. A. M. A. Y., Maret, K. H., Peters Jr, R. M., & Pizzo, C. J. (1983). Barometric pressures at extreme altitudes on Mt. Everest: physiological significance. *Journal of Applied Physiology*, 54(5), 1188-1194.
- (3) Montero, F. J. C. (2012). *Fisiología humana: aplicación a la actividad física*. Editorial Médica Panamericana.
- (4) Wagner, P. D. (2022). Altitude physiology then (1921) and now (2021): Meat on the bones. *Physiological reviews*, 102(1), 323-332.
- (5) Rahn, H., & Otis, A. B. (1949). Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 157(3), 445-462.
- (6) Sutton, J. R., Reeves, J. T., Wagner, P. D., Groves, B. M., Cymerman, A. L. L. E. N., Malconian, M. K., ... & Houston, C. S. (1988). Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *Journal of Applied Physiology*, 64(4), 1309-1321.
- (7) Cummins, E. P., Strowitzki, M. J., & Taylor, C. T. (2020). Mechanisms and consequences of oxygen and carbon dioxide sensing in mammals. *Physiological reviews*, 100(1), 463-488.
- (8) Piiper, J., & Scheid, P. (1981). Model for capillary-alveolar equilibration with special reference to O₂ uptake in hypoxia. *Respiration physiology*, 46(3), 193-208.
- (9) Iturriaga, R., Alcayaga, J., Chappleau, M. W., & Somers, V. K. (2021). Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. *Physiological reviews*, 101(3), 1177-1235.
- (10) Simonson, T. S., Yang, Y., Huff, C. D., Yun, H., Qin, G., Witherspoon, D. J., ... & Ge, R. (2010). Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*,
- (11) Petousi, N., & Robbins, P. A. (2014). Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. *Journal of applied physiology*, 116(7), 875-884
- (12) Huerta-Sánchez, E., Jin, X., Asan, Bianba, Z., Peter, B. M., Vinckenbosch, N., ... & Nielsen, R. (2014). Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*, 512(7513), 194-197.
- (13) Stembridge, M., Ainslie, P. N., & Shave, R. (2016). Mechanisms underlying reductions in stroke volume at rest and during exercise at high altitude. *European journal of sport science*, 16(5), 577-584.
- (14) Boushel, R., Calbet, J. A. L., Rådegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P. D., & Saltin, B. (2001). Parasympathetic neural activity accounts for the lowering of exercise heart rate at high altitude. *Circulation*, 104(15), 1785-1791.
- (16) Wagner, P. D., Simonson, T. S., Wei, G., Wagner, H. E., Wuren, T., Qin, G., ... & Ge, R. L. (2015). Sea-level haemoglobin concentration is associated with greater exercise capacity in Tibetan males at 4200 m. *Experimental physiology*, 100(11), 1256-1262.
- (17) Stembridge, M., Ainslie, P. N., & Shave, R. (2015). Short-term adaptation and chronic cardiac remodelling to high altitude in lowlander natives and Himalayan Sherpa. *Experimental physiology*, 100(11), 1242-1246.
- (18) Storz, J. F., & Scott, G. R. (2019). Life ascending: mechanism and process in physiological adaptation to high-altitude hypoxia. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 50(1), 503-526.
- (19) Sutton, J. R., Reeves, J. T., Wagner, P. D., Groves, B. M., Cymerman, A. L. L. E. N., Malconian, M. K., ... & Houston, C. S. (1988). Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *Journal of Applied Physiology*, 64(4), 1309-1321.
- (20) Pugh, L. G. C. E., Gill, M. B., Lahiri, S., Milledge, J. S., Ward, M. P., & West, J. B. (1964). Muscular exercise at great altitudes. *Journal of Applied Physiology*, 19(3), 431-440.

(21) Beall, C. M. (2000). Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Human biology*, 201-228.

(22) Moore, L. G., Niermeyer, S., & Zamudio, S. (1998). Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*, 107(S27), 25-64.