

Un ejemplo de respuesta adaptativa integrada: la aclimatación humana a la altitud

An example of integrated adaptive response: human acclimatization to altitude

Ginés Viscor; Joan Ramon Torrella & Teresa Pagés

VISCOR, G.; TORRELLA, J. R. & PAGÉS, T. Un ejemplo de respuesta adaptativa integrada: la aclimatación humana a la altitud. *J. health med. sci.*,6(2):87-95, 2020.

RESUMEN: Se describen las respuestas fisiológicas que el ser humano desarrolla en respuesta a la exposición a la altitud geográfica. Se describen no sólo las alteraciones debidas a una mala coordinación de los ajustes fisiológicos desencadenados durante la aclimatación a la altura sino también sus manifestaciones clínicas más relevantes. Se detallan los mecanismos moleculares subyacentes a tales respuestas y cómo su mejor conocimiento puede permitir aplicar la exposición intermitente a hipoxia como una herramienta útil para la resolución o alivio de determinadas alteraciones y patologías.

PALABRAS CLAVE: mal agudo de montaña, edema pulmonar de altura, edema cerebral de altura, mal crónico de montaña, cámara hipobárica.

INTRODUCCIÓN

Todo ser vivo es un sistema termodinámico abierto, debido a la necesidad de intercambiar material y energía con el ambiente. Así pues, el devenir vital de un organismo vivo y su ambiente están profundamente vinculados. Por ello, en cualquier estudio fisiológico no debemos dejar de considerar por un lado las características del organismo animal y por otro las del medio en que se desenvuelve. Las condiciones ambientales sufren amplias variaciones en parte de la Biosfera, especialmente en el medio terrestre y en los interfaces fluvial y litoral con el medio acuático, generalmente algo más estable. Estos cambios en los parámetros físicos (temperatura, humedad, salinidad, presión barométrica) se dan tanto en el dominio temporal (alternancia entre día y noche, nivel de la marea, paulatinos cambios estacionales a lo largo del año) como en el espacial (altitud, latitud, geografía local). No resulta sorprendente pues que casi todas las especies hayan desarrollado cierta capacidad de respuesta compensatoria frente a estas alteraciones ambientales. Esto es evidente cuando se comparan las oscilaciones ambientales de un parámetro, como por ejemplo la concentración de

oxígeno o la temperatura con las variaciones en el medio interno, en muchos casos, veremos que las oscilaciones han sido amortiguadas, lo que indica que hay ciertos circuitos de control monitorizando ese parámetro y poniendo en marcha mecanismos para corregir desviaciones. Los cambios temporales regulares, que se deben a fenómenos cósmicos como los movimientos de rotación y traslación terrestre, han conducido a la aparición de relojes internos (circadianos, mareales, circanuales) que permiten establecer ritmos biológicos ajustados a las variaciones anteriormente descritas. Mientras que estos cambios afectan a una gran cantidad de especies y podemos considerar que la implantación de ciertos ritmos biológicos, como los circadianos es casi universal, no encontramos el mismo grado de afectación en otros, como los mareales (con claras ventajas adaptativas para especies litorales pero sin sentido en especies terrestres) o los circanuales (con muy diverso impacto, dadas las diferencias de periodo y amplitud en los cambios de variables ambientales que hay entre las regiones circumpolares, las templadas y las tropicales).

Desarrollo

El fundamento biológico de las respuestas de aclimatación a la altitud

En el dominio geográfico, e independientemente de los ritmos biológicos, los animales deben enfrentarse a las condiciones físicas particulares de su hábitat. La altitud es uno de los parámetros de mayor impacto en la fisiología de los seres vivos, dado que incluso con desplazamientos en distancias relativamente cortas impone fuertes cambios en el medio físico: gran oscilación térmica diaria, temperatura mínima muy baja, aumento de radiación solar, caída de la presión barométrica y, por ende, reducción de la disponibilidad de oxígeno.

Muchos organismos animales son capaces de reajustar transitoriamente sus funciones vitales para hacer frente a este tipo de cambios. Esto es lo que se conoce como respuesta positiva o de aclimatación, en contraposición a las respuestas negativas de evasión (como la estivación, la hibernación o la criptobiosis). Clásicamente se han considerado tres niveles de respuesta en la aclimatación frente a cualquier factor ambiental:

- Etológica: alteraciones de la conducta que provocan ajustes rápidos pero generalmente de eficacia limitada. Un par de ejemplos en el caso de la respuesta humana en altitud son un mayor abrigo y cambios en la ingesta.
- Fisiológica: alteraciones funcionales como reacción de estrés que son más eficientes pero insostenibles de forma permanente. Por ejemplo, en nuestro caso, hiperventilación pulmonar y taquicardia.
- Morfológica: alteraciones estructurales que se producen como resultado de la activación de ciertos mecanismos de expresión génica regulados por la acción de factores ambientales. En este caso son una muestra tanto el aumento de eritropoyesis como el bronceado de la piel.

Cuando este tipo de respuestas, a lo largo de la evolución y por mecanismos de selección natural, se han integrado en el acervo genético de determinadas especies o poblaciones se puede hablar de un proceso de adaptación biológica. Un alpinista que intenta alcanzar una cumbre debe aclimatarse primero a la altitud, en cambio un sherpa nativo de la región del Himalaya se halla adaptado genéticamente a la altura.

Se calcula que unos 140 millones de personas están asentadas permanentemente en localidades a gran altitud (por encima de 2.500m). El grado de adecuación a esas condiciones es muy heterogéneo: mientras algunas de estas poblaciones se hallan verdaderamente adaptadas, como algunos pueblos nativos de zonas montañosas de Asia Central, hay otras comunidades, como los nativos de las regiones andinas, a las que un asentamiento mucho más reciente no les ha permitido alcanzar el mismo nivel de adaptación en términos evolutivos (Moore, 2001). Sin embargo, hoy resulta cada vez más frecuente la exposición a la altura de individuos no nativos, ya sea por motivos de ocio (turismo, "trekking", esquí y otras actividades de montaña) o por razones de carácter laboral (explotaciones de yacimientos mineros, apertura de nuevas vías de comunicación u otras obras de infraestructura y tareas de apoyo o de servicio asociadas al turismo de montaña, una actividad con alto índice de crecimiento). Es por ello que el estudio de las respuestas del organismo frente a cambios importantes de altitud resulta no sólo interesante desde un punto de vista puramente científico sino también por sus implicaciones sanitarias y sociales.

El mal de altura

Las primeras noticias en la cultura occidental de lo que en algunas regiones andinas aún hoy se denomina soroche o puna se debieron a un misionero jesuita, el padre José de Acosta quien no sólo sufrió y describió los síntomas de la falta de aclimatación a la altitud, sino que apuntó con perspicacia las causas de estos males en su Historia Natural y Moral de las Indias, publicada en Sevilla en 1590 (de Acosta, 1590). Quizá resulte interesante para el lector reproducir parte de su relato por su valor documental e histórico:

Ay en el Perú una tierra altísima que llaman Pariacaca, yo había oydo hablar de esta mudança que causaba, e iba preparado lo mejor que pude conforme a los documentos que dan allá, los que llaman Vaquianos o platicos, y con toda mi preparación, cuando subí las Escaleras, que llaman, que es lo más alto de aquella sierra, casi súbito me dio una congoxa tan mortal que estuve con pensamiento de arrojarme de la cabalgadura al suelo, y porque aunque íbamos muchos, cada uno apresuraba el paso, sin aguardar compañero, por salir presto de aquel

mal paraje, sólo me hallé con un Indio, al que rogué me ayudase a tener en la bestia. Y con esto, luego tantas arcadas y vómitos que pensé dar el alma, porque tras la comida y flemas, cólera y más cólera, y una amarilla y otra verde, llegué a echar sangre, de la violencia que el estómago sentía. Finalmente digo, que si aquello durara, entendiera ser cierto el morir, mas no duró sino obra de tres o cuatro horas, hasta que baxamos bien abaxo, y llegamos a temple más conveniente: donde todos los compañeros, que serian catorze o quinze, estaban muy fatigados; algunos, caminando, pedian confesión pensando realmente morir. Otros se apeavan, y de vómitos y cámaras estaban realmente perdidos; a algunos me dixeran; que les avía sucedido acabar la vida de aquel accidente. Otro vi yo que se echava en el suelo y dava gritos, del ravisoso dolor que le havia causado la pasada de Pariacaca. Pero lo ordinario es, no hazer daño de importancia, sino aquel fastidio y disgusto penoso, que da mientras dura. Y no es solamente aquel paso de la sierra Pariacaca, el que haze este efecto, sino toda aquella cordillera que corre a la larga más de quinientas leguas, y por do quiera que se pase, se siente aquella extraña destemplanza, aunque en unas partes más que en otras, y mucho más a los que suben de la costa a la sierra, que no en los que vuelven de la sierra a los llanos...

...Que la causa de esta destemplanza y alteración tan extraña sea el viento, o ayre que allí reyna, no ay duda alguna, porque todo el remedio (y lo es muy grande) que hallá es, en taparse cuanto pueden oydos y narizes, y boca, y abrigarse de ropa especialmente el estómago. Porque el ayre es tan sutil y penetrante, que pasa las entrañas, y no solo los hombres sienten aquella congosa, pero también las bestias que a vezes se encalman de suerte que no ay espuelas que basten a movellas. Tengo para mí, que aquel paraje es uno de los lugares de la tierra que ay en el mundo más alto: porque es cosa inmensa lo que se sube, que a mi parecer los puertos nevados de España, y los Pirineos, y Alpes de Italia, son como casas ordinarias respecto de torres altas, y así me persuado de que el elemento de el ayre está allí tan sutil y delicado, que no se proporciona a la respiración humana, que le requiere más grueso y templado, y esa creo es la causa de alterar tan fuertemente el estómago y descomponer todo el sujeto.

Tras muchos esfuerzos, múltiples expediciones científicas, a veces desarrolladas en difíciles con-

diciones y con instrumentación muy precaria, hoy aún no se conocen con detalle las causas de este síndrome denominado comúnmente como puna o soroche o simplemente mal de montaña.

Realmente, tal y como apuntó el padre Acosta, el principal factor desencadenante es la baja presión atmosférica que hay en la gran altitud, que en cumplimiento de la ley de Dalton causa una sensible caída en la presión parcial de oxígeno, es decir causa lo que denominamos una condición de *hipoxia hipobárica*. Así, a una altitud de 5.300m, a la que se sitúa el campo base del monte Everest, la presión barométrica, y por tanto la presión parcial de oxígeno, es aproximadamente la mitad de la que se da a nivel del mar, mientras que en la cima (8.848m) se reduce a menos de la tercera parte.

La respuesta frente a la hipoxia

Cuando el organismo humano se enfrenta a una situación aguda de intensa alteración ambiental, como lo es la exposición a hipoxia, se disparan mecanismos de ajuste rápido, conducidos por el sistema nervioso, que permiten rectificar parcialmente la situación, pero a costa de un considerable gasto energético, y por tanto de una forma poco eficiente si se ha de mantener por mucho tiempo. Se trata de una típica respuesta de estrés. En la situación de hipoxia hipobárica que nos ocupa, el impacto del cambio ambiental se traduce en un descenso notable en los valores de presión parcial de oxígeno en los alvéolos pulmonares y en la sangre venosa pulmonar, es decir en los puntos más altos de la cascada de oxígeno. En consecuencia, la saturación de oxígeno en sangre arterial disminuye y los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos responden incrementando su nivel basal de descarga de potenciales de acción (Bouckaert & Heymans, 1935). Como consecuencia directa de esta señal, el sistema nervioso central elabora una respuesta defensiva reflejada en una intensa descarga adrenérgica que provoca reajustes inmediatos en el patrón ventilatorio (hiperventilación), a la par que se induce un aumento en la frecuencia cardiaca para mantener la relación ventilación/perfusión en el pulmón. Esto se suma a una respuesta automática regulada a nivel local consistente en una considerable vasoconstricción en el árbol arterial pulmonar (vasoconstricción pulmonar hipóxica) (Von Euler & Liljestrand, 1946). Esta respuesta

intenta favorecer el flujo sanguíneo hacia alveolos bien ventilados y es ventajosa para armonizar la razón entre ventilación y perfusión pulmonar en caso de que algunos acinos o alveolos resulten obstruidos, pues no resulta eficiente irrigar esas zonas. Esta respuesta, que es claramente ventajosa a nivel del mar, pierde su sentido en altura ya que la vasoconstricción generalizada en ambos pulmones tiene como consecuencia un aumento de presión en la rama derecha cardiaca para lograr un incremento de la perfusión alveolar. Esta respuesta, como ya veremos, en caso de mantenerse exacerbada por mucho tiempo puede tener efectos contraproducentes (West *et al.*, 2013).

Este primer nivel de ajustes fisiológicos no es más que una respuesta de emergencia, algo así como una acción a la desesperada, por otra parte, característica de todas las reacciones adrenérgicas intensas, gráficamente ilustradas por el término inglés “*fight or flight*”. La perdurabilidad de este tipo de ajustes puede conllevar desviaciones importantes en la homeostasis del organismo. Pero en segundo término se manifiestan respuestas a medio y largo plazo, que cursan con más lentitud y están controladas por el sistema endocrino. Estos mecanismos que proveen al organismo de efectos más a largo plazo, dependen de la expresión del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1 α), una proteína que juega un papel crucial dentro del programa de expresión génica que regula la homeostasis del oxígeno (Semenza, 2001). Este factor se expresa en casi todo tipo de tejidos y está regulado por la disponibilidad de oxígeno. Mientras la tensión de oxígeno a nivel subcelular se mantiene en valores normales, HIF-1 α resulta desactivado por la acción de una prolihidroxilasa (hidroxilación), esto permite su ulterior unión al complejo Von Hippel-Lindau (VHL) que, a su vez forma parte de una asociación molecular compleja en la que interviene un enzima capaz de conjugar la ubiquitina, que es en último término la responsable de marcar a HIF-1 α como una molécula degradable destinada a ser procesada en el proteasoma. Por el contrario, en ausencia de oxígeno, la prolihidroxilasa no es capaz de hidrolizar la molécula de HIF-1 α , por lo que ésta, en respuesta al estrés hipóxico, se acumula en el citoplasma, pudiendo así dimerizar con HIF-1 β , que está expresado de forma constitutiva, y esta dimerización permite su entrada en el núcleo celular, donde se une específicamente a determinados elementos del ADN celular (HRE: “*hypoxia-responsive recognition element*”) (Harris, 2002).

El factor HIF-1 α actúa pues como un factor de transcripción responsable de un programa genético coordinado (Semenza, 1996), mediando en funciones diversas pero relacionadas estrechamente como: alteración del patrón ventilatorio, incremento de eritropoyesis, aumento de la glucólisis e intensificación de la angiogénesis. Estas respuestas fisiológicas están mediadas por proteínas específicas cuya tasa de transcripción está fuertemente incrementada por la presencia de HIF-1 α , especialmente los genes de la tirosina hidroxilasa (Millhorn *et al.*, 1997), eritropoyetina (Bunn & Poyton, 1996; Bunn *et al.*, 1998), varios enzimas glucolíticos (Jiang *et al.*, 1996; Semenza *et al.*, 1996) y el factor angiogénico VEGF: “*vascular endothelial growth factor*” (Levy *et al.*, 1995).

Por tanto, y a modo de visión general, a nivel fisiológico hay tres niveles de respuestas adaptativas a la hipoxia: (i) respuestas inmediatas dependientes del sistema nervioso central, como el reajuste en el equilibrio ácido-base; (ii) alteraciones bioquímicas que cursan en el transcurso de horas, como un cambio en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno; y (iii) de forma más retardada, a consecuencia de la cadena de transducciones mediada por HIF-1, se producen la angiogénesis (aumento de vascularización) a nivel periférico y la eritropoyesis (incremento en la concentración de hemoglobina y en la masa eritrocitaria). Es importante resaltar que simultáneamente a la implantación de estas respuestas secundarias, y de forma gradual, se produce una restauración en los parámetros fisiológicos que sufrieron los ajustes primarios, aunque sin alcanzar el estado basal. Así pues, el conjunto de todas estas acciones conduce al organismo a un nuevo estado estacionario, una situación reequilibrada, en la que el coste energético del mantenimiento de las funciones vitales (la tasa metabólica) se reajusta a unos niveles asumibles de forma prolongada.

El curso inicial de todas estas respuestas integradas puede no resultar óptimo, lo que se traduce en un síndrome genérico conocido como mal de montaña, que describiremos enseguida con más detalle pero que en resumen puede englobar tanto un conjunto de alteraciones neurológicas: *el mal agudo de montaña* (MAM), que a su vez y en último término, puede desembocar en un *edema cerebral de altitud* (ECA), como un desequilibrio respiratorio que cursa en un edema pulmonar no cardiogénico, *el edema pulmonar de altura* (EPA). Incluso a con-

secuencia de los reajustes fisiológicos perdurables pueden surgir complicaciones, casi siempre al cabo de meses o años, como es el caso de la policitemia o eritrocitosis excesiva que desarrollan a partir de cierta edad algunos sujetos nativos de la altura en la región de los Andes. Esta patología fue descrita con detalle por el médico peruano Carlos Monge (Monge *et al.*, 1928) y por ello se la ha llamado enfermedad de Monge, aunque hoy en día se suele utilizar más la denominación algo más amplia de mal crónico de montaña “*chronic mountain sickness* (CMS)”.

Mal agudo de montaña (MAM)

El término genérico de mal de montaña “*high-altitude illness*” engloba los distintos síndromes tanto de origen cerebral como pulmonar que se pueden desarrollar en personas no aclimatadas poco después de su ascenso a gran altitud. Esta expresión debe distinguirse de otro término más específico: el de mal agudo de montaña (MAM) “*acute mountain sickness* (AMS)” que se circunscribe a los aspectos neurológicos de la falta de aclimatación a la altitud. El MAM es un síndrome inespecífico y por ello bastante subjetivo. La incidencia es alta según los datos más recientes (hasta un 42% por encima de 3.000m según estudios desarrollados en algunas estaciones de las Montañas Rocosas) y los factores de riesgo incluyen episodios anteriores de MAM, residencia habitual por debajo de 900m, ejercicio y ciertos condicionantes cardiopulmonares. Las personas mayores de 50 años parecen menos susceptibles a manifestar el MAM, mientras que la incidencia en niños parece similar a la de los adultos. Las mujeres, si bien parecen menos propensas a desarrollar edema pulmonar de altura que los hombres, son igualmente susceptibles al MAM. Una buena condición física no parece ser un factor protector frente al MAM y, por otra parte, muchas afectaciones comunes como diabetes, hipertensión, coronariopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada o incluso el embarazo no parecen afectar a la susceptibilidad al MAM (Hackett & Roach, 2001).

El grupo de consenso establecido “*ad hoc*” durante el *7th International Hypoxia Symposium* celebrado en la estación canadiense de *Lake Louise* en febrero de 1991, definió el MAM como la persistencia de cefalea en una persona que ha alcan-

zado recientemente una altitud superior a 2.500m acompañado de la presencia de cualquiera de alguno de los siguientes síntomas: trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas o vómitos), debilidad, lasitud o fatiga, insomnio o dificultad para conciliar el sueño, vértigo o mareos (Sutton *et al.*, 1992). Raras veces aparecen estos trastornos por debajo de 2.000m y suelen aparecer típicamente entre 6 y 10 horas tras el ascenso, aunque en ocasiones se han descrito manifestaciones tempranas desarrolladas en tan sólo 1 hora. No hay un cuadro diagnóstico claro excepto en los casos muy poco frecuentes en que evoluciona hasta un edema cerebral. En la mayoría de los casos un tratamiento sintomático suele ser eficaz. La mejor medida para la prevención del MAM es un ascenso gradual para facilitar la aclimatación. Las pautas generalmente aceptadas son, una vez por encima de 3.000m, no incrementar en más de 500m por día la altitud a la que pasar la noche, y añadir un día adicional de aclimatación por cada incremento acumulado cada tres o cuatro días (Luks *et al.*, 2019). Una vez resueltos los síntomas de MAM cualquier ascenso debe realizarse con precaución y preferiblemente con protección farmacológica en sujetos susceptibles.

La mayoría de especialistas recomienda el uso profiláctico de acetazolamida (un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica), con una dosis de 125mg cada 12h, a toda persona que viaje desde nivel del mar a cualquier localidad con altitud superior a 3.000m en menos de un día, también puede utilizarse dexametasona (un glucocorticoide sintético utilizado como anti-inflamatorio e inmunosupresor) como alternativa, con una dosis de 2mg cada 6h o 4mg cada 12h, en individuos con antecedentes de intolerancia o reacción alérgica a la acetazolamida. Ambas sustancias son inequívocamente eficaces, si bien la dosificación puede variar en función de los condicionantes individuales. En circunstancias excepcionales (p. e. equipos militares o de rescate que deben ascender rápidamente y realizar trabajo físico intenso a altitudes superiores a 3.500m), se puede considerar el uso concurrente de acetazolamida y dexametasona. Esta estrategia debe evitarse, excepto en estas circunstancias de emergencia particulares u otras que requieren un ascenso muy rápido en que sea imposible realizar una correcta aclimatación (Luks *et al.*, 2019). El uso de extractos vegetales diversos como ciertas preparaciones herbales chinas, *Gingko biloba*, o mate de coca son remedios tradicionales que han demostrado su eficacia en el tratamiento y prevención del MAM

en diferentes trabajos, si bien no se han realizado estudios con diseños experimentales capaces de ofrecer datos concluyentes (West, 2004).

Edema cerebral de altura (ECA)

Como se ha señalado más arriba, los trastornos leves del MAM pueden ser no sólo la indicación de un mal proceso de aclimatación a la gran altitud. En ciertos casos en los que la tolerancia del organismo a la hipoxia se halla disminuida pueden desencadenar un trastorno mucho más grave, de hecho hoy día se considera al edema cerebral de altura (ECA) como el estadio final de desarrollo del MAM.

La aparición de síntomas de ataxia y de pérdida de conocimiento, o ambas, en un sujeto que ha manifestado MAM o EPA es un indicador claro de ECA. Otros síntomas asociados pueden ser hemorragia retiniana (un signo muy común), edema papilar y ocasionalmente perlesía de los nervios craneales como consecuencia de una elevada presión intracraneal. Sin embargo, son los signos de encefalopatía global más que las manifestaciones localizadas lo que más caracteriza el EPA: edema facial, somnolencia frecuentemente seguida de estupor, que pueden progresar en pocas horas hasta causar la muerte por hernia cerebral.

La rápida evacuación o el descenso es la primera medida a tomar. La aplicación de oxígeno y el uso de dexametasona resultan de gran ayuda. Debe suministrarse también acetazolamida si el descenso se retrasa (Luks *et al.*, 2019).

Edema pulmonar de altura (EPA)

La hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia es causa de la aparición de edema de pulmón de altura (EPA) una alteración muy seria que genera una situación de retroalimentación positiva perniciosa, pues el edema empeora el intercambio alveolar de gases (al incrementar la barrera de difusión), lo que causa peor saturación arterial de oxígeno y una respuesta de vasoconstricción pulmonar más exacerbada. Este síndrome aparece entre 2 y 5 días tras alcanzar altitudes por encima de los 3.000m, especialmente cuando el ascenso es muy rápido, con mayor incidencia en sujetos no aclima-

tados, pero se ha descrito incluso en individuos nativos de altitud que regresan a sus hogares tras pasar cierto tiempo en bajas cotas. Afortunadamente este trastorno tiene un alto grado de reversibilidad, por lo que es imprescindible iniciar el descenso de cota en cuanto se manifiestan síntomas claros de EPA. Sorprendentemente, un alpinista que desarrolla EPA y que desciende para recuperarse puede reascender en pocos días e incluso alcanzar mayores altitudes, sin volver a desarrollar EPA. Sin embargo el EPA supone la mayor causa de muerte por complicación del MAM en altitud, de modo que si el descenso no es posible se debe aplicar oxígeno o en su caso tratar al afectado con nifedipina (antagonista de canales de calcio con potente efecto vasodilatador) (Bärtsch *et al.*, 2005; Luks *et al.*, 2019).

La evacuación de un expedicionario afectado por cualquier patología grave en lugares remotos es un problema logístico formidable. Por ello, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de los trastornos anteriormente descritos, con objeto de lograr una razonable recuperación de la capacidad funcional del sujeto, hasta que incluso pueda valerse por sí mismo, es crítica. Muchas expediciones incorporan hoy día en su equipo una cámara hiperbárica portátil (tiene el volumen de una mochila, y en esencia recuerda mucho a un saco de dormir modificado) en ella se puede alojar al individuo afectado, y por la acción de una bomba de aire se eleva la presión en su interior (Figura 1). Tras un período breve de tiempo, permite romper ese círculo vicioso de retroalimentación positiva, aminorando así tanto el cuadro respiratorio del EPA como los efectos neurológicos del ECA, facilitando así un posterior descenso del sujeto.

Aplicaciones prácticas de la exposición intermitente a hipoxia hipobárica

La utilización de protocolos de exposición a hipoxia hipobárica intermitente no es sino llevar a otro terreno la aplicación de la teoría del entrenamiento. Nuestro grupo puso en marcha esta estrategia al objeto de tratar de obtener los beneficios inmediatos derivados de las respuestas adaptativas favorables inducidas por la altura (hipoxia hipobárica) pero, al exponer al organismo de forma breve a estas condiciones, sin llegar a generar los inconvenientes de la exposición prolongada a hipoxia que se ha descrito en sujetos sometidos a exposición



Fig. 1.A Simulacro de auxilio en cámara hiperbárica. Fig. 1.B Tabla de equivalencias de altitud para una presión interna de 220 mbar.

crónica como la bien conocida pérdida de peso y el deterioro neuronal y muscular. No como alternativa a la aclimatación in situ, sino como una forma de acelerar o avanzar el proceso, nuestro grupo de investigación ha desarrollado programas de exposición intermitente a hipoxia hipobárica. Esto permite alcanzar un estado de pre-aclimatación previamente a la partida de la expedición. El fundamento de esta técnica se basa en la teoría del entrenamiento:



Fig. 2. Cámara hipobárica del Servicio de Hipobaría y Fisiología Biomédica de la UB.

una situación de estrés impuesta de forma rítmica es capaz de inducir cambios con valor adaptativo en el organismo. Así, un atleta, a través de continuas sesiones de entrenamiento puede desarrollar modificaciones morfológicas notables como hipertrofia muscular, mayor desarrollo esquelético, mejora en la activación neuromotora, hipertrofia cardíaca o aumento del volumen torácico que se corresponden a su vez con profundas alteraciones fisiológicas: mayor fuerza y resistencia muscular, bradicardia, aumento del volumen sistólico, incremento del consumo máximo de oxígeno, desplazamiento a la derecha en el umbral de lactato, etcétera. Con la misma base teórica, nuestro grupo ha demostrado que un programa de varias sesiones de exposición intermitente a la hipoxia en una cámara hipobárica (Figura 2) puede inducir los cambios fisiológicos propios de la aclimatación a la altitud (Ricart *et al.*, 2000). Las ventajas de la aplicación de esta técnica para conseguir una aclimatación previa de los miembros de expediciones alpinistas es clara: a) se reduce la duración del período de aclimatación in situ, con lo que se puede optimizar el calendario de la expedición, reduciendo su duración y los costes económicos, b) se incrementan las probabilidades de alcanzar los objetivos, ya que al acortar el período de aclimatación en el campo base se dispone de más tiempo para atacar la cumbre con intentos viables, c) se reducen las posibilidades de padecer MAM durante la fase de aproximación.

Las aplicaciones de una cámara hipobárica no se circunscriben a la inducción de respuestas de pre-aclimatación a la altura: los estudios desarrollados por nuestro grupo han permitido la puesta en marcha del Servicio de Hipobaría INEFC-UB (<http://www.ub.edu/hipobar>) orientado a diversas áreas de aplicación que incluyen las pruebas técnicas de

material a prueba de baja presión. Nuestro grupo ha desarrollado también un ensayo de tolerancia a la hipoxia con el que predecir la predisposición a padecer MAM y que puede resultar de utilidad a quienes deban viajar circunstancialmente a localidades a gran altitud. Así mismo, hemos comprobado la eficacia de la molécula sildenafilo (componente activo del fármaco *Viagra*®) para reducir drásticamente la hipertensión pulmonar inducida por la altitud (Ricart *et al.*, 2005). En otro ámbito diferente al de la fisiología de montaña, determinados programas de exposición intermitente a hipoxia hipobárica han resultado eficaces para inducir eritropoyesis y mejorar la capacidad aeróbica de deportistas de alto nivel (Rodríguez *et al.*, 1999, 2000; H. Casas *et al.*, 2000a; M. Casas *et al.*, 2000b). Aunque se ha de destacar que la exposición ha de ser siempre de forma muy controlada pues no todos los efectos de la exposición a hipoxia son beneficiosos, como se ha visto anteriormente y se desconoce aún las causas de la heterogeneidad individual en la tolerancia a la hipoxia en las personas (Rathat *et al.*, 1992; Canouï-Poitrine *et al.*, 2014). Además, es especialmente importante tener en cuenta el estrés oxidativo producido (Magalhães *et al.*, 2004).

En definitiva, tener un conocimiento profundo de cómo se produce la homeostasis del oxígeno a nivel celular también nos ha permitido comprender mejor a través de qué mecanismos se producen los efectos beneficiosos de la actividad física sobre el organismo (Fiuza-Luces *et al.*, 2013) y cómo es la respuesta integrada de aclimatación a la altitud e incluso a los extremos térmicos (Ely *et al.*, 2014; Saunders *et al.*, 2019). Eso nos permite ahora diseñar programas de actividad física o incluso combinar el ejercicio con la exposición controlada a hipoxia, no sólo para mantener un cuerpo saludable o realizar una aclimatación previa a la exposición a la altitud, sino que también se está demostrando ser útil para la recuperación de lesiones (Rizo-Roca *et al.*, 2017), e incluso se investiga activamente en todo el mundo como una intervención complementaria para mejorar la calidad de vida en poblaciones especiales: personas convalecientes, personas de edad avanzada y personas con discapacidades.

Probablemente sólo estamos al comienzo de las aplicaciones de estos descubrimientos, ya que está claro que la respuesta al oxígeno en las células, tejidos y organismos es una de las adaptaciones fisiológicas más primigenias e importantes que tienen los animales.

VISCOR, G.; TORRELLA, J. R. & PAGÉS, T. An example of integrated adaptive response: human acclimatization to altitude. *J. health med. sci.*, 6(2):87-95, 2020.

ABSTRACT: We depict the physiological responses developed by the human body in response to the exposure to geographic altitude. The main alterations due to a non-coordinated setup of the physiological adjustments triggered during the acclimatization at altitude are also described, as its most relevant clinical manifestations. The molecular mechanisms underlying such responses are detailed, and how a better knowledge of these processes can allow us to apply intermittent exposure to hypoxia programs as a useful tool for the resolution or relief of certain disorders and pathologies.

KEY WORDS: acute mountain sickness, high altitude pulmonary edema, high altitude cerebral edema, chronic mountain sickness, hypobaric chamber.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bärtsch, P.; Mairbäurl, H.; Maggiorini, M. & Swenson, E. R. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.*, 98(3):1101–10, 2005.
- Bouckaert, J. J. & Heymans, C. On the reflex regulation of the cerebral blood flow and the cerebral vaso-motor tone. *J. Physiol.*, 84(4):367–80, 1935.
- Bunn, H. F. & Poyton, R. O. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev.*, 76(3):839–85, 1996.
- Bunn, H. F.; Gu, J.; Huang, L. E.; Park, J. W. & Zhu, H. Erythropoietin: a model system for studying oxygen-dependent gene regulation. *J. Exp. Biol.*, 201(8):1197–201, 1998.
- Canouï-Poitrine, F.; Veerabudun, K.; Larmignat, P.; Letournel, M.; Bastuji-Garin, S. & Richalet, J. P. Risk prediction score for severe high altitude illness: a cohort study. *PLoS One.* 28;9(7):e100642, 2014.
- Casas, H.; Casas, M.; Ricart de Mesones, A. & Rama, R. Effectiveness of three short intermittent hypobaric hypoxia protocols: hematological responses. *J. Exerc. Physiol.* 3(2):38–45, 2000a.
- Casas, M.; Casas, H.; Pagés, T.; Rama, R.; Ricart, A.; Ventura, J. L.; Ibáñez, J.; Rodríguez, F. A. & Viscor, G. Intermittent hypobaric hypoxia induces altitude acclimation and improves the lactate threshold. *Aviat. Space Environ. Med.*, 71(2):125–30, 2000b.
- De Acosta, J. Historia natural y moral de las indias. 1a ed. Sevilla: Imprenta de Juan de León, 1950. Disponible en: http://bibliotecadigital.aecid.es/bibliodig/i18n/catalogo_imagenes/grupo.cmd?path=1004565
- Ely, B. R.; Lovering, A. T.; Horowitz, M. & Minson, C. T. Heat acclimation and cross tolerance to hypoxia. *Temperature*, 1(2):107–114, 2014.
- Fiuza-Luces, C.; Garatachea, N.; Berger, N. A. & Lucia, A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*, 28(5):330–58, 2013.
- Hackett, P. H. & Roach, R. C. High-Altitude Illness. *N. Engl.*

- J. Med., 345(2):107–114, 2001.
- Harris, A. L. Hypoxia—a key regulatory factor in tumour growth. *Nat. Rev. Cancer.*, 2(1):38–47, 2002.
- Jiang, B. H.; Rue, E.; Wang, G. L.; Roe, R. & Semenza, G. L. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.*, 271(30):17771–8, 1996.
- Levy, A. P.; Levy, N. S.; Wegner, S. & Goldberg, M. A. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J. Biol. Chem.*, 270(22):13333–40, 1995.
- Luks, A. M.; Auerbach, P. S.; Freer, L.; Grissom, C. K.; Keyes, L. E.; McIntosh, S. E.; Rodway, G. W.; Schoene, R. B.; Zafren, K. & Hackett, P. H. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. *Wilderness Environ. Med.*, 30(4S):S3–S18, 2019.
- Magalhães, J.; Ascensão, A.; Viscor, G.; Soares, J.; Oliveira, J.; Marques, F. & Duarte, J. Oxidative stress in humans during and after 4 hours of hypoxia at a simulated altitude of 5500 m. *Aviat. Space Environ. Med.*, 75(1):16–22, 2004.
- Millhorn, D. E.; Raymond, R.; Conforti, L.; Zhu, W.; Beitner-Johnson, D.; Filisko, T.; Genter, M. B.; Kobayashi, S. & Peng, M. Regulation of gene expression for tyrosine hydroxylase in oxygen sensitive cells by hypoxia. *Kidney Int.*, 51(2):527–35, 1997.
- Monge, C. La enfermedad de los Andes (Síndromes Eritrémicos). 1a, Imp. Americana. 1a ed. Lima, 1928.
- Moore, L. G. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt. Med. Biol.*, 2(2):257–79, 2001.
- Rathat, C.; Richalet, J. P.; Herry, J. P. & Larmignat, P. Detection of high-risk subjects for high altitude diseases. *Int. J. Sports Med.*, 13 Suppl 1(S 1):S76–8, 1992.
- Ricart, A.; Casas, H.; Casas, M.; Pagés, T.; Palacios, L.; Rama, R.; Ferran A.; Viscor, G. & Ventura, J. Acclimatization near home? Early respiratory changes after short-term intermittent exposure to simulated altitude. *Wilderness Environ. Med.*, 11(2):84–88, 2000.
- Ricart, A.; Maristany, J.; Fort, N.; Leal, C.; Pagés, T. & Viscor, G. Effects of sildenafil on the human response to acute hypoxia and exercise. *High Alt. Med. Biol.*, 6(1):43–9, 2005.
- Rizo-Roca, D.; Ríos-Kristjánsson, J. G.; Núñez-Espinosa, C.; Santos-Alves, E.; Gonçalves, I. O.; Magalhães, J.; Ascensão, A.; Pagès, T.; Viscor, G. & Torrella, J. R. Intermittent hypobaric hypoxia combined with aerobic exercise improves muscle morphofunctional recovery after eccentric exercise to exhaustion in trained rats. *J. Appl. Physiol.* (1985), 122(3):580–92, 2017.
- Rodríguez, F. A.; Casas, H.; Casas, M.; Pagés, T.; Rama, R.; Ricart, A.; Ventura, J. L.; Ibáñez, J. & Viscor, G. Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 31(2):264–8, 1999.
- Rodríguez, F. A.; Ventura, J. L.; Casas, M.; Casas, H.; Pagés, T.; Rama, R.; Ricart, A.; Palacios, L. & Viscor, G. Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 82(3):170–7, 2000.
- Saunders, P. U.; Garvican-Lewis, L. A.; Chapman, R. F. & Périard, J. D. Special Environments: Altitude and Heat. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.*, 29(2):210–9, 2019.
- Semenza, G. L.; Jiang, B. H.; Leung, S. W.; Passantino, R.; Concordet, J. P.; Maire, P. & Giallongo, A. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.*, 271(51):32529–37, 1996.
- Semenza, G. L. Transcriptional regulation by hypoxia-inducible factor 1 molecular mechanisms of oxygen homeostasis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 6(5):151–7, 1996.
- Semenza GL1. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol. Med.* 7(8):345–50, 2001.
- Sutton, J. R.; Coates, G. & Houston, C. S. Hypoxia and mountain medicine : proceedings of the 7th International Hypoxia Symposium, held at Lake Louise, Canada, February 1991. 1st ed. Oxford; New York: Pergamon Press., 1992.
- Von Euler, U. & Liljestrand, G. Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. *Acta Physiol. Scand.*, 12(4):301–320, 1946.
- West, J. B. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann. Intern. Med.*, 141(10):789–800, 2004.
- West, J. B.; Schoene, R. B. Luks, A. M. & Milledge, J. S. High Altitude Medicine and Physiology. 5th edn. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2012

Dirección de correspondencia:

Sección de Fisiología
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología
Facultad de Biología
Universidad de Barcelona
Barcelona
ESPAÑA

Email: gviscor@ub.edu

Recibido: 17-02-20
Aceptado: 23-04-20