

EL HOMBRE NATIVO DE LAS GRANDES ALTURAS (1)

Por: Alberto Hurtado (2)

Es evidente que el estudio del hombre que ha nacido y vivido milenariamente en ambientes de grandes alturas, permite darnos la más adecuada comprensión de cómo el cuerpo humano puede tolerar al máximo la hipoxia constante derivada de una disminución en la presión parcial (tensión) de oxígeno en el aire inspirado. Muchos de los parámetros fisiológicos y químicos del hombre y en cierta forma, características anatómicas, son modificadas en tal forma que los tejidos celulares son capaces de recibir y utilizar apropiadamente el oxígeno, que es transportado en el torrente circulatorio a baja tensión. Además, es importante considerar que todos esos procesos adaptativos, operando en una armoniosa integración, han alcanzado en el nativo residente de alturas una estabilidad (Steady State) fisiológica que contrasta con aquella encontrada en sujetos expuestos a tal ambiente, temporalmente por unos días y/o semanas. De acuerdo con esto, parece que el término *aclimatación* puede ser aplicado correctamente sólo a grados *altos* de tolerancia presentado por individuos sometidos a baja presión ambiental.

Hasta hace poco se encontraba en la literatura médica, poca información relacionada con "aclimatación natural". Jourdanet en 1875, basado en observaciones en México, opinaba que el hombre expuesto a ambientes de baja presión, no alcanzaba a desarrollar alto grado de eficiencia física y mental. Poco después, Bert publicó su clásico libro "Presión barométrica: investigaciones en fisiología experimental" que fué traducido al inglés en 1943. Bert fué el primero en relacionar los efectos de las grandes alturas con la disminución en la tensión de oxígeno en el aire inspirado. En su publicación, sin embargo, definió claramente la *aclimatación natural*, que puede tomarse de una de las conclusiones reportadas en su trabajo. "En el presente los organismos que existen en un estado natural sobre la superficie de la tierra, están aclimatados al grado de tensión de oxígeno en

el que viven: Cualquier aumento o disminución de la misma, parece perjudicar su estado normal de salud". Posteriormente Miescher relacionó la altura con las propiedades de la sangre. Herrera y Vergara en México (1895) opinaron que los habitantes nativos del país no mostraban deficiencias, antes imputadas a ellos como consecuencia de la altura en la cual vivían.

Cuarenta años después, Barcroft y colaboradores, realizaron algunas investigaciones en cerro de Pasco (Perú) a 4.200 metros S.N.M.; aunque sus registros se refieren principalmente al comportamiento fisiológico de los miembros de la expedición, también incluyen unos pocos estudios en nativos. A pesar de reconocer en el indígena nativo, una gran capacidad física, concluyeron que aquel hombre no llegaba a desarrollar una completa aclimatación a la altura.

En 1928, Monge y otros y luego un gran número de investigadores peruanos, iniciaron sistemáticas observaciones de la población nativa residente en la región central andina del Perú, en alturas que oscilaban entre 3.000 y 5.000 metros sobre el nivel del mar. Los numerosos estudios realizados en este país, resumidos recientemente por Monge, se refieren principalmente a los mecanismos adaptativos exhibidos por el hombre nacido y desarrollado en la altura y a la pérdida de la aclimatación natural, identificada clínicamente como "mal de montaña crónico" o enfermedad de Monge. Los indígenas nativos que han vivido por cientos de años en las grandes mesetas andinas, toleran exitosamente el ambiente de baja presión y pueden aún soportar en condiciones más ventajosas actividad física severa cuando se comparan con individuos del nivel del mar.

Otros autores como Key, Dill, Talbott, Edwagards, Cap de Mourat realizaron investigaciones semejantes en el altiplano Chileno y entre los indígenas Bolivianos.

(1) Tomado de High Altitudes Research Institute, Peruvian University of Medical and Biological Sciences, Lima, Perú.

(2) Traducido y adaptado por Alberto Salazar A. Profesor Depto de Biología Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

MECANISMOS ADAPTATIVOS EN LA ACLIMATACION NATURAL

Los mecanismos adaptativos discutidos aquí se basan en investigaciones llevadas a cabo entre los Indios nativos de Morrococha, una pequeña población localizada en la región central andina del Perú, a una altura de 4.540 mts. S.N.M. (14.900 pies). La presión barométrica promedio es de 446 ± 11 mm de Hg, con una humedad relativa de 32 ± 1.1 por ciento temperatura promedio igual a $18 \pm 16^\circ \text{C}$.

Los resultados obtenidos en Morrococha se comparan con los de sujetos adultos sanos de Lima (a nivel del mar).

Nativo sano residente en Morrococha:

PO_2 alveolar medio = 50 mm Hg.

PCO_2 alveolar medio = 30 mm Hg.

Saturación de O_2 , de la sangre arterial promedio = 80o/o

Se deduce que el residente nativo sano de la altura vive constantemente en condiciones de *hipoxia* y de *hipocapnia*.

Hay bastante evidencia del alto grado de aclimatación que tienen estos nativos al ambiente de baja presión. Históricamente se sabe que ellos han vivido por centurias en la altura y se han reproducido normalmente durante varias generaciones. En las minas, ellos desarrollan actividades físicas severas durante muchas horas ininterrumpidamente y gastan considerable parte de su tiempo libre jugando fútbol.

Experimentalmente se ha podido comprobar el alto grado de eficiencia física de estos sujetos al someterlos a ejercicios moderados y máximos en una pista rodante: Velásquez ha comprobado también el alto grado de tolerancia de estos nativos a la hipoxia, sometiéndolos en cámara de presión, a cambios acelerados de baja tensión de O_2 y midiendo en ellos tiempo de conciencia útil. Demostró Velásquez usando este procedimiento, que a 9.840 (30.000 pies) la mitad de los nativos expuestos, mantenían plena conciencia útil, pudiendo escribir su nombre y su edad perfectamente legibles por un tiempo indefinido.

Los principales mecanismos adaptativos que intervienen en la aclimatación natural se pueden clasificar en dos categorías:

- I. Los que están operando a lo largo de la gradiente total del PO_2 que se inicia con el aire inspirado hasta la sangre venosa, trayendo como consecuencia una marcada economía en la caída de esta gradiente de tal manera que el oxígeno pueda todavía pasar por difusión desde la sangre a las células activas de los tejidos, permitiéndoles su utilización en los procesos metabólicos.

- II. Los que están operando a nivel tisular; entre ellos se encuentran modificaciones tales como: aumento considerable del fecho capilar y cambio en los procesos químicos y enzimáticos relacionados con la respiración interna.

Gradiente total del PO_2 . (Ver Fig. 1)

Los valores de PO_2 (en mm de Hg) se obtuvieron a partir de muestras simultáneas del aire alveolar y de la sangre arterial y venosa de dos grupos de sujetos de Lima y de Morrococho. Los valores de PO_2 se calcularon por medio de la fórmula de *Barcroft*:

PO_2 capilar medio = PO_2 venoso + $(\text{PO}_2$ art - PO_2 venoso).

La caída total en el gradiente de PO_2 , desde el aire traqueal hasta la sangre venosa, es menor de la mitad en los nativos de altura que en los del nivel del mar. Esta acentuada economía es el resultado de una serie de reducciones a lo largo del gradiente, pero especialmente del aire alveolar a la sangre venosa. En este rango la curva es casi plana. Es interesante señalar que el PO_2 traqueal inicial (83,4 mm (tg) en la altura de Morrococha es menor que el gradiente total del PO_2 (104.9 mm Hg) observado a nivel del mar. Así, sin mecanismos adaptativos, los tejidos de un hombre que vive a 4.540 mts. tendrían una inadecuada tensión de O_2 para difundir y poder ser utilizados en la actividad metabólica de las células. Estos mecanismos, que serán brevemente analizados por separado, son los siguientes: 1) Aumento en la ventilación pulmonar (hiperventilación) 2) Disminución del gradiente alvéolo-arterial de Oxígeno, y 3) Policitemia.

Con relación a la sangre circulante, es también importante señalar otras características observadas en el nativo residente en la altura y que se refieren al grado de afinidad de la hemoglobina por el O_2 y al equilibrio ácido-base.

I. AUMENTO EN LA VENTILACION PULMONAR

Es bien conocido que el aumento en la ventilación pulmonar está casi invariablemente asociado a la exposición a las grandes alturas. Entre los nativos de Morrococha la ventilación es casi un 20o/o mayor que en el del nivel del mar y este porcentaje se eleva casi a 40o/o si se relaciona con el peso o la superficie corporal en ambas alturas, la tasa metabólica basal (consumo de O_2 y producción de CO_2) es la misma. De acuerdo con el diagrama de O_2 - CO_2 de Rahn y Fenn, la posición medial de las presiones del gas alveolar, su relación con la rata de intercambios y los valores promedio de la ventilación alveolar (que es igual al volumen total menos el volumen del espacio muerto) se asume que la distribución del aire es uniforme a través de todo el alvéolo. (lo cual no es completamente cierto). Los factores responsables de la hiperventilación en la altura, que es un importante mecanismo en la caída de la gradiente de PO_2 desde la tráquea hasta el alvéolo, no están claramente establecidos. Gray se inclina a pensar que la hipocapnia prolongada, tal

como se presenta en la altura disminuye la sensibilidad de las células quimiorreceptoras del centro respiratorio. Rahu y Otis han enfatizado la importancia de la baja capacidad Buffer del hombre aclimatado. Nielsen y Smith postulan que en hipoxia prolongada hay un incremento en la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 , que es, en estas condiciones, el factor regulador principal de la respiración. Brown ha señalado que un homogenizado de tejido cerebral de cobayo, desarrolla poca capacidad buffer después de una hiperventilación hipóxica, lo que sugiere que una elevación dada del PCO_2 daría como resultado un aumento intracelular del ión hidrógeno en las células del cerebro y en consecuencia, una más acentuada actividad estimuladora del centro respiratorio.

El grupo de investigadores de Hurtado han examinado la respuesta ventilatoria de el centro respiratorio de nativos de Morrococha cuando se les suministra CO_2 y lo han comparado con la misma respuesta entre los habitantes de Lima. Administrando en ambos grupos el CO_2 a la misma presión parcial se observó una respuesta mayor entre los primeros. Se observó además que este aumento en la ventilación no se abolía, sino que se acentuaba ligeramente, si se adicionaba O_2 y la mezcla finalmente indicable alcanzaba a tener una concentración tal en O_2 que la presión parcial de O_2 (PO_2) fuera igual a la que normalmente tienen los del nivel del Mar en los alvéolos. Estas observaciones sugieren que el hombre aclimatado de la altura tiene aumentada la sensibilidad de su centro respiratorio a la estimulación química provocada por la PCO_2 de la sangre. Sin embargo debe señalarse que un cálculo teórico de los cambios de PH sanguíneo como resultado de la inhalación de CO_2 , indican que a grandes alturas la elevación de la PCO_2 provoca una mayor caída en el pH o sea un mayor grado de acidosis. También la ruptura del punto de apnea voluntaria en los nativos de grandes alturas se presentan a PO_2 menores que en los individuos del nivel del mar.

Aunque no está plenamente establecido, no es improbable que sea un incremento en la activación refleja, proveniente de los pulmones como consecuencia de la distensión vascular y probablemente de la mayor rigidez de las paredes alveolares, que podrían explicar en parte la hiperventilación en las grandes alturas. Los motivos demuestran que además del estado de hipoxia, presentan también en forma constante un estado de hipocapnia. La PCO_2 arterial y alveolar en estos sujetos se mantiene sostenidamente baja. Por lo tanto, es importante puntualizar que la aclimatación natural involucra una exitosa tolerancia tanto a la hipoxia como a la hipocapnia. Esta última condición puede clarificarse mejor cuando se analizan los resultados del examen de máxima hiperventilación voluntaria. En el grupo de adultos sanos residentes del nivel del mar, el valor promedio de la PCO_2 alveolar en el momento de la hiperventilación a término fué de 16.7 mm hg; mientras que en el grupo de nativo de altura en Morrococha fué de 9.8 mm Hg. El PH sanguíneo para los valores promedio de PCO_2 arterial fué de 7.61 y 7.70 respectivamente. Los síntomas de acupnia (disnea, pérdida de la sensibilidad en las extremidades y mucha debili-

dad) ocurre con mucha frecuencia en el grupo del nivel del mar.

CAIDA DE LA GRADIANTE ALVEOLO-ARTERIAL DE PO_2 :

Los estudios que se han hecho en Morrococha demuestran que la caída de la gradiente de presión para el O_2 es mucho menor que en los nativos del nivel del mar así:

Pa O_2 a nivel alveolar en Lima = 102 mm Hg Caída 7 mm Hg gradiente

Pa O_2 a nivel capilar alveolar en Lima = 95 mm Hg. Caída 1 mm Hg practicamente no hay gradiente

En Morrococha Pa O_2 alveolar = 49 mm Hg.

Pa O_2 capilar alveolar = 48 Hg.

Además se ha encontrado que la relación ventilación perfusión (VA/F), está considerablemente aumentada en los nativos de las grandes alturas. (Ver Fig. 2)

Velásquez ha encontrado un marcado aumento en la capacidad de Máxima difusión (DO_2) en los pulmones de los nativos de altura cuando son sometidos a ejercicios físicos submáximos.

Una comprensión de los factores responsables de la alta capacidad de difusión de O_2 de los pulmones de las alturas, se hace evidente con el estudio anatómico y fisiológico de los pulmones. En tal ambiente el hombre aclimatado muestra, además del alto grado de ventilación, un incremento definido en la cantidad de aire que hay en sus alvéolos dilatados en mediciones de volumen residual y capacidad residual funcional. Correlativamente al incremento ventilatorio y al aumento en el tamaño del alvéolo, hay también una permanente dilatación de pulmones humanos. Estas condiciones favorecen por lo tanto el intercambio de O_2 entre el aire alveolar y la sangre circulante.

POLICITEMIA:

Desde las primeras observaciones que se hicieron en Morrococha por Viault (1831) se ha demostrado repetidamente que la exposición permanente o prolongada en las grandes alturas provea una marcada policitemia. Ver tabla 1 Los nativos residentes en Morrococha, presentan valores altos de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito y valores normales (semejantes a los registrados a nivel del mar) de plaquetas y leucocitos. Esta última característica confirma que el estado hipóxico constituye un estímulo específico exclusivo para la eritropoyesis.

La policitemia asociada a la aclimatación es un carácter absoluto que se observa en machos y hembras. El aumento en el volumen sanguíneo circulante total está basado exclusivamente en un aumento del contenido celular, ya que el volumen del plasma es normal ó ligeramente menor, comparado con el del nivel del mar.

Hay evidencia de que la policitemia de la altura es debida a la hiperactividad en la formación de células rojas y Hb. Se han observado aumentos en los reticulocitos de la circulación periférica y también hiperplasia de elementos eritroides en biopsias de médula ósea de nativos de altura (Marino-Reynafarge). El número y maduración de células mieloides y megacariocitos se encontró normal. Otros investigadores han confirmado estos hallazgos en sujetos juveniles. En relación a estos últimos, es importante señalar que la hiperactividad eritropoyética se desarrolla sólo por días después del nacimiento, indicando que el estímulo hipóxico no estaba todavía presente, o bien era inefectivo durante la vida intrauterina. Desde el punto de vista hematológico, el recién nacido de alturas parece un recién llegado a la altura.

Reynafarge ha encontrado ratas altas de utilización de Fe^{++} en residentes de las grandes alturas confirmando la acentuada eritropoyesis.

En este ambiente igualmente se ha demostrado mayor rapidez en la acumulación de hierro en plasma y células rojas. Merino ha demostrado mayor incremento en la excreción de urobilinógeno en las heces y en la orina de los nativos de Morrococha. El índice hemolítico sin embargo se encontró normal todo lo anterior indica que el alto metabolismo de los pigmentos está directamente relacionado con el alto grado de formación de células rojas.

La vida media de los eritrocitos se ha encontrado normal y el contenido de eritroporfinas es alto en los nativos de altura.

Interesantes estudios se han hecho en relación al mecanismo de acción del estímulo hipóxico sobre las células rojas y la producción de hemoglobina en las grandes alturas. Desde hace cerca de medio siglo, se ha venido planteando la presencia de un factor hormonal hipotético capaz de regular la

actividad eritropoyética. Cuando se inyecta plasma de nativos de alturas a sujetos del nivel del mar, se observa un moderado pero constante incremento de los reticulocitos sanguíneos en el receptor, no sucediendo lo mismo cuando se hace el procedimiento contrario. Parece ser por lo tanto, que el grado del estímulo hipóxico, bien sea que actúe directamente o a través de un factor hormonal desconocido, sea fundamental en la determinación de la respuesta eritropoyética. Lo anterior se ha demostrado por el hecho de que el nivel de policitemia en los nativos de alturas, depende de la altura a la cual viven. La policitemia puede mirarse entonces como uno de los mecanismos de adaptación a la altura. Ella determina aumento en el contenido de O_2 en un volumen dado, a pesar de la baja saturación de la Hb y ayuda a reducir la gradiente de PO_2 .

Afinidad de la hemoglobina por el Oxígeno: (Ver Fig. 3)

La pequeña disminución en el gradiente de PO_2 de la sangre arterial a la sangre venosa, es debido principalmente a la forma peculiar de la curva de disociación del oxígeno. La curva de disociación del oxígeno para los individuos del nivel del mar, muestra que el cambio en el o/o de HbO_2 en la parte plana más alta de la curva, está acompañada de una gran caída en el PO_2 sanguíneo, mientras que en los de Morrococha, el cambio tiene lugar en la parte inclinada de la curva, donde la variación correspondiente en el PO_2 sanguíneo está enormemente reducida. Más aún, tal como ya se mencionó, el aumento en el volumen celular y en la hemoglobina en el hombre aclimatado ayuda todavía más a reducir la caída en el gradiente de PO_2 en la sangre.

Parece que también cambia la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Salazar y Hurtado, desde 1944 observaron en 40 pacientes de Lima y 30 de Morrococha, valores promedios de 24.67 y 26.91 respectivamente en el PO_2 para la hemoglobina (HbO_2) a un pH standar de 7.40. Esta diferencia es estadísticamente significativa. El desplazamiento de la derecha de la curva de disociación del oxígeno, lo cual se correlaciona con una disminución en la afinidad del oxígeno, favorece el paso de éste gas de la sangre hacia los tejidos.

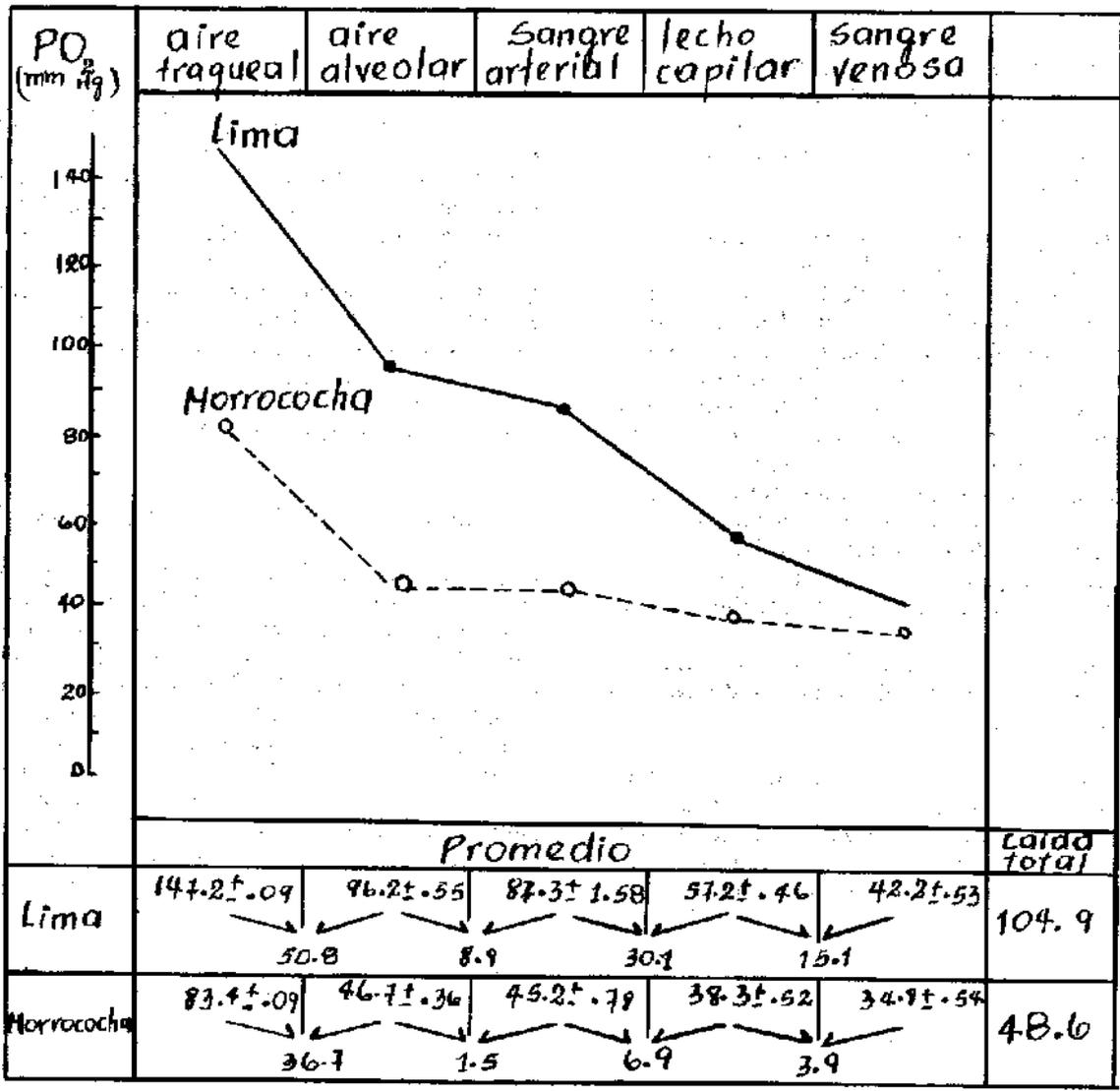


FIGURA No. 1

Gradientes de presión de PO₂ promedio, desde el aire traqueal hasta la sangre venosa en nativos residentes de Lima (nivel del mar) y Morrococha (4,540 mts. S.N.M.). Los valores promedio corresponden a dos grupos, cada uno de 8 adultos sanos, estudiados al nivel del mar y en la altura. Las muestras de aire alveolar, sangre arterial y sangre venosa mezclada, se tomaron simultáneamente

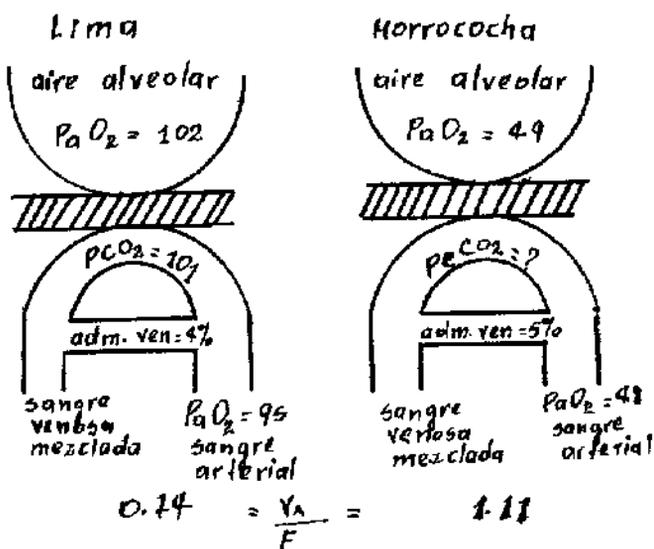


FIGURA No. 2

Gradientes de presión de O_2 promedios entre el aire alveolar y la sangre arterial en Lima (nivel del mar) y Morrococha (4.540 mts. S.N.M.). Los valores promedios corresponden a 18 adultos sanos del nivel del mar y 17 de las grandes alturas. Las muestras de aire alveolar y sangre arterial fueron tomadas simultáneamente a dos niveles de oxigenación, sentado y acostado.

TABLA No. 1

OBSERVACIONES HEMATOLOGICAS EN NATIVOS RESIDENTES DE LIMA Y MORROCOCHA

	LIMA (NIVEL DEL MAR)			MORROCOCHA (4.540 mts.)		
	No. de Sujetos	Promedio	Desv. Etand.	No. de Sujetos	Promedio	Desv. Stand.
Valores Totales						
Vol. Sanguíneo total, litros	20	$4.77 \pm .12$.54	20	$5.70 \pm .15$.65
Vol. Plasmático total, litros	20	$2.52 \pm .07$.29	20	$2.23 \pm .07$.30
Hemoglobina total, gramos	20	$7.56 \pm .24$	1.05	20	$1.166 \pm .38$	1.66
Valores Periféricos						
Glóbulos rojos, mill./m.m. ³	250	$5.11 \pm .02$.35	83	$6.44 \pm .09$.79
Hematocrito, o/o de cels. rojas	250	$46.6 \pm .15$	2.4	83	$59.5 \pm .68$	6.2
Hemoglobina, grs/100 c.c.	250	$15.64 \pm .05$.81	83	$20.13 \pm .22$	2.0
Plaquetas, miles / m.m. ³	80	406 ± 14.98	13.4	41	419 ± 22.47	1.44
Leucocitos, miles / m.m. ³	140	$6.68 \pm .10$	$1.21 \pm .07$	72	$7.04 \pm .19$	1.62
Neutrófilos, o/o total						
Eosinófilos, o/o		$56.5 \pm .68$	$8.1 \pm .48$		55.4 ± 1.26	10.7
Basófilos, o/o		$4.1 \pm .25$	$3.0 \pm .18$		$3.3 \pm .28$	2.4
Monocitos, o/o		0 - 4			0 - 3	
Linfocitos, o/o		$6.4 \pm .22$	$2.6 \pm .16$		$5.7 \pm .31$	2.6
		$32.4 \pm .88$	$10.4 \pm .62$		35.8 ± 1.23	10.4

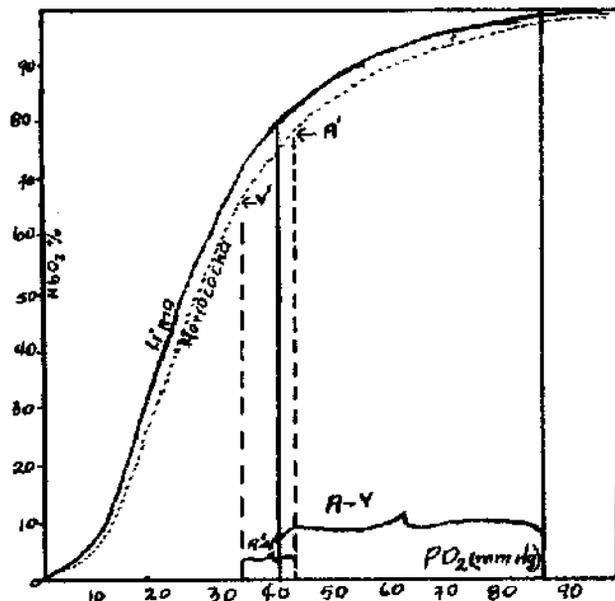


FIGURA No. 3

Posición de los valores promedios del PO_2 de la sangre arterial y venosa, sobre la curva de disociación del oxígeno (a PH arterial) en los residentes de Lima y Morrococha A (arterial) y V (venosa) corresponden al nivel del mar y A' y V' corresponden a las grandes alturas. A-V y A'-V' miden la caída en el PO_2 desde la sangre arterial hasta la sangre venosa.