

A MAYOR ALTURA GEOGRÁFICA, MEJOR TOLERANCIA A LA HIPOXIA: UNA RESPUESTA FISIOLÓGICA PARADÓJICA

THE HIGHER THE ALTITUDE, THE BETTER THE TOLERANCE TO HYPOXIA: A PARADOXICAL PHYSIOLOGICAL RESPONSE

Gustavo Zubieta Calleja¹

¹ Instituto Pulmonar y Patología en la Altura, High Altitude Pulmonary and Pathology Institute (HAPPI-IPPA), La Paz, Bolivia, Instituto de Ciencias de la Tierra (ICT)

*Correspondencia: zubieta@altitudeclinic.com ORCID: 0000-0002-4283-6514

RESUMEN

La vida depende del oxígeno (20,9 % en la atmósfera). El oxígeno constituye el 63 % del cuerpo humano. Los habitantes que viven al nivel del mar (PB=760 mmHg) están en un medio con abundancia de oxígeno donde la Presión Inspirada de Oxígeno (PIO₂) es de 150 mmHg. El transporte del oxígeno del ambiente hasta la mitocondria, para generar la energía mediante el ATP, depende de ese gradiente de presión. Los habitantes de nivel del mar tienen poca tolerancia a la hipoxia (bajos niveles de oxígeno). En contraste, los humanos residentes en las alturas la toleran muy bien. En este artículo proponemos una hipótesis que potencialmente explica la tolerancia a la hipoxia y la supervivencia. Un examen detenido de los cambios ineludibles a los 3500 m sobre el nivel del mar da por hecho que existe un descenso

de la tensión parcial arterial del oxígeno (PaO₂), un incremento de la hemoglobina (Hb) y una disminución de la tensión parcial del anhídrido carbónico (PaCO₂). Estas 2 últimas variables nos permiten proponer una fórmula: Tolerancia a la hipoxia = (Hb/PaCO₂) * 3.01. Presentamos en este artículo evidencia de la relación entre la hemoglobina y el PaCO₂ con referencia a la tolerancia a la hipoxia.

Palabras clave: PaCO₂; Hb; Altura; PaO₂; equilibrio ácido-base

ABSTRACT

Life fundamentally depends on oxygen, which constitutes 20.9 % of Earth's atmosphere at any altitude. The most abundant element in the human body is oxygen (63 %). Residents at sea level (BP = 760 mmHg) inhabit an oxygen-rich environment where the Inspired Oxygen Pressure (PIO₂) is 150 mmHg. The transport of oxygen from the environment to the mitochondria to generate energy through ATP relies on this pressure gradient. Residents at sea level have little tolerance to hypoxia (low oxygen levels). In contrast, humans living at high altitudes tolerate it very well. Humans at high altitude tolerate hypoxia much better. This article proposes a hypothesis that potentially explains hypoxia tolerance and survival. A careful examination of the unavoidable changes at 3500 meters above sea level suggests a decrease in arterial partial oxygen tension (PaO₂), an increase in hemoglobin (Hb), and a reduction in carbon dioxide partial pressure (PaCO₂). These last two variables allow us to propose a formula: Hypoxia tolerance = (Hb/PaCO₂) * 3.01. In this article, we present evidence of the relationship between hemoglobin and PaCO₂ concerning hypoxia tolerance.

Keywords: PaCO₂; Hb; high-altitude; PaO₂; acid–base equilibrium

Recepción: 10/04/2025

Aceptación: 27/05/2025

INTRODUCCIÓN

Los habitantes que viven al nivel del nivel del mar están expuestos a una presión barométrica de 760 mmHg, lo que constituye una atmósfera. La presión parcial inspirada de oxígeno (PIO_2) = $(760-47) * 0.209 = 150$ mmHg, que es derivada de la fórmula:

$$PIO_2 = (PB - PH_2O) * FO_2$$

Donde PIO_2 = la presión parcial inspirada de oxígeno, PB = la presión barométrica, PH_2O = presión del vapor de agua a 37 °C y FO_2 = fracción de oxígeno en el ambiente (20.9 % a cualquier altura en la atmósfera). Los habitantes de la ciudad de La Paz (3100-4100 m), viven en un medio ambiente con una presión barométrica de 495 mmHg (1/3 menos que la presión del nivel del mar). Por ello, la $PIO_2 = 94$ mmHg es igualmente 1/3 de la del nivel del mar. Debido al espacio muerto en los pulmones, al llegar a los alvéolos y tras equilibrarse con la sangre en la circulación pulmonar, la presión parcial de oxígeno desciende. A nivel del mar la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) alcanza aproximadamente 100 mmHg, mientras que en la ciudad de La Paz alcanza 60 mmHg, es decir, un tercio menos. Es por ello que se habla de una cascada respiratoria (Dejours, 1966; Samaja & Ottolenghi, 2023).

Los residentes de la ciudad de La Paz (con alturas que varían entre 4100 y 3100m) con diversos tipos de enfermedades pulmonares y/o cardíacas, pueden presentar un PaO_2 extremadamente bajo durante la consulta. Este puede llegar a valores entre 30 y 40 mmHg (Rango normal: $PaO_2 = 60 \pm 2$ mmHg, tensión arterial de anhídrido carbónico ($PaCO_2$) = 30 ± 2 mmHg y $pH = 7.40 \pm 0.02$, Saturación de oxihemoglobina por pulso oximetría (SpO_2) $90 \% \pm 2 \%$).

Un médico que trabaja a nivel del mar, al ver estos resultados extremadamente bajos, preguntó: “¿Estaba el paciente consciente?”. Esto muestra claramente que los residentes del nivel del mar no pueden tolerar una PaO_2 tan baja. Si el PaO_2 desciende por debajo de 60 mmHg, a nivel del mar, el paciente es remitido a terapia intensiva porque su vida está en peligro. Sin embargo, casi todos los que llegan en un vuelo a la ciudad de La Paz inmediatamente presentan un PaO_2 a 60 mmHg y siguen la vida normalmente.

Se estima que uno de cada cuatro sujetos recién llegados a la ciudad de La Paz, tiene alguna forma de enfermedad de montaña aguda (sorojchi). Muy pocos pueden presentar hipoxia extrema. Las patologías asociadas a la hipoxia extrema incluyen

neumonía durante el ascenso, tromboembolismo pulmonar, edema agudo de pulmón de altura, edema cerebral de altura y algunas otras.

Por ejemplo, un individuo francés de 25 años, tras dos días en La Paz (3600 m s. n. m.), ascendió al Huayna Potosí (6088 m) y presentó disnea e insomnio durante el descenso. En consulta ambulatoria presentó un $\text{PaO}_2 = 35$ mmHg, $\text{PaCO}_2 = 29$ mmHg y $\text{pH} = 7.53$, compatibles con hipoxia severa y alcalosis respiratoria secundaria a edema pulmonar de altura. Tales valores serían incompatibles con la vida a nivel del mar.

El objetivo de este artículo es presentar mecanismos de adaptación a la hipoxia extrema y comprender por qué se toleran valores tan bajos de PaO_2 .

El COVID-19 y la hipoxia extrema

La pandemia del COVID a nivel mundial trajo a la atención la importancia de la función pulmonar y los niveles óptimos de oxígeno. El SARS-CoV-2, transmitido por las vías aéreas, ingresó a los pulmones para anidarse en las células alveolares tipo II. Una vez introducido en el interior de la célula, cambia las órdenes del mensajero ARN para inducir su replicación. La célula alveolar se volvió su cultivo, donde el virus se replicaba exponencialmente dentro de las propias células alveolares. Estos

alvéolos ya no permitían gradualmente el paso de oxígeno del alvéolo a la circulación pulmonar. Posteriormente se producía la ruptura del alvéolo y la salida de millones de virus que luego, con la respiración y la tos, se diseminaban a otros alvéolos para continuar su reproducción. Este proceso, radiológicamente, fue llamado neumonía, pero en realidad se trataba de una neumólisis (destrucción de los alveolos) (Zubieta-Calleja *et al.*, 2021; Zubieta-Calleja *et al.*, 2020; Zubieta-Calleja & Zubieta-DeUrioste, 2020).

Los pacientes a nivel del mar llegaban a un punto como si los hubieran subido a la cima del monte Everest en forma abrupta. Entonces se producía una falta de aire inmensa, asfixia y subsiguiente defunción. A nivel del mar se pensó que los habitantes de la altura morirían en gran cantidad, pero la fisiología de la respiración y la adaptación a la altura nos permitieron pronosticar que sería lo contrario: habría menor cantidad de muertos (Zubieta-Calleja, 2020). Esto se confirmó en un estudio de 5 países: decesos por COVID (<1000m; >2,500m) Bolivia (4811; 3286), Colombia (15861; 9166), Ecuador (6431; 4201), México (52643; 5754) y Perú (26273; 3164) todos con un $p < 0.0001$ (DeUrioste *et al.*, 2023; Zubieta-Calleja *et al.*, 2020).

La saturación de oxígeno

La saturación de oxígeno se refiere a cuanto oxígeno está presente en la hemoglobina, la molécula esencial de transporte de oxígeno que incluye el hierro, el elemento más estable del universo (Vella, 1995), que a través de un proceso de oxidación transporta el oxígeno. A nivel del mar la $SpO_2 = 98\%$ en un sujeto normal. En la ciudad de La Paz oscila entre 88 y 92 %. La pulsioximetría es muy estable a nivel del mar, con un valor de alrededor del 98 %. Contrariamente, en la ciudad de La Paz, la saturación de oxígeno por pulsoximetría ($SpO_2 = 90\%$) oscila con la respiración. Después de una inspiración profunda, puede llegar a 98 % (valor similar al del nivel del mar), si no hay trastornos pulmonares (Zubieta-Calleja & Zubieta-Castillo, 1998). Esto se debe a una disminución de la relación entre el espacio muerto y la ventilación alveolar y a la forma de la curva de disociación de la hemoglobina. A 3600 m s. n. m., el valor de SpO_2 ya no se encuentra en la parte superior plana, sino más bien en el inicio del descenso. Por ello, los cambios en la respiración implican grandes cambios en la SpO_2 (Zubieta-Castillo & Zubieta-Calleja, 1996b).

Es por ello que resulta importante entender cómo es posible que los habitantes de la altura, expuestos a una menor presión de oxígeno, toleren mejor los niveles bajos de oxígeno. Para ello es importante tomar en cuenta no solo la PaO_2 (que está disminuida, como se describe arriba), sino otras variables que entran en juego.

La fórmula de la adaptación a la altura

La adaptación a la altura depende de dos factores: la altura y el tiempo. La relación entre la altura y la duración en función de la adaptación puede ser expresada de la siguiente manera:

$$\text{Adaptación a la altura} = \frac{\text{tiempo}}{\Delta \text{ altura}}$$

Donde el tiempo en la altura se expresa en días y el cambio (Δ) de altura en kilómetros (km) (Zubieta-Calleja et al., 2007).

La hipoxia aguda versus la hipoxia crónica

Cuando un cruceño asciende a la ciudad de La Paz, puede presentar mal de montaña agudo, es decir, dolor de cabeza, falta de apetito, fatiga al caminar y falta de aire al subir gradas. También puede tener dificultad para dormir, sobre todo las primeras noches. Existe una gran similitud con el conocido “chaqui” (resaca alcohólica), malestar al día siguiente de una alta ingesta de alcohol. Es en realidad una pérdida de la homeostasis (el perfecto

funcionamiento del organismo), que resulta muy desagradable y comprensiblemente temida por cualquier residente de nivel del mar. Estos son síntomas muy desagradables, que en su mayoría mejoran luego de 1 o 2 días. Muy pocos individuos pueden sufrir el edema agudo de pulmón o edema agudo de cerebro, verdaderas emergencias que pueden ser tratadas adecuadamente con un buen conocimiento de la fisiopatología, así como lo venimos haciendo en el Instituto Pulmonar y Patología en la Altura durante más de 55 años sin ningún deceso (Zubieta-Calleja & Zubieta-DeUrioste, 2022). Sin embargo, la falta de aire con el esfuerzo continúa durante más de un mes, aunque va disminuyendo gradualmente. Para comprender lo que ocurre, es necesario tener un buen conocimiento de la fisiopatología, como se viene haciendo en mencionado instituto.

La Triada del Transporte del Oxígeno

La Triada de Transporte del Oxígeno (TTO) está compuesta por la 1) bomba neumodinámica, 2) la bomba hemo-dinámica y 3) la hemoglobina (Zubieta-Calleja & Zubieta-DeUrioste, 2021).

Al arribar a la altura, las 2 bombas (los pulmones y el corazón) tienen que aumentar su funcionamiento para

compensar la deficiencia de la presión de oxígeno (Figura 1).

Los pulmones (**la bomba neumodinámica**) son una bomba de vacío que, al contraerse el diafragma y los músculos intercostales, produce una presión negativa en los alvéolos (microsacos respiratorios). Ello permite el ingreso del aire del medio ambiente (20.9 % de oxígeno y el resto de nitrógeno, un gas inerte) para poner al oxígeno en contacto con los glóbulos rojos portadores de la hemoglobina.

El corazón (**la bomba hemo-dinámica**) es una bomba compresiva de la sustancia líquida, la sangre, que mediante válvulas permite un flujo unidireccional. La sangre es impulsada por las cavidades derechas (aurícula y ventrículo) hacia los capilares pulmonares para permitir la captura de oxígeno por la hemoglobina incluso en un ambiente de bajo nivel de oxígeno, en la altura.

La Hemoglobina. La función incrementada de estas 2 bombas en la altura permite compensar la PIO_2 disminuida, inicialmente. Pero este mecanismo no es un sistema sostenible en forma permanente, ya que tiene un costo energético muy alto. Por ello se inicia el incremento gradual de los glóbulos rojos aumentando de esa manera la hemoglobina, que está limitada debido a

la capacidad máxima de incremento de los glóbulos rojos en función del tiempo.

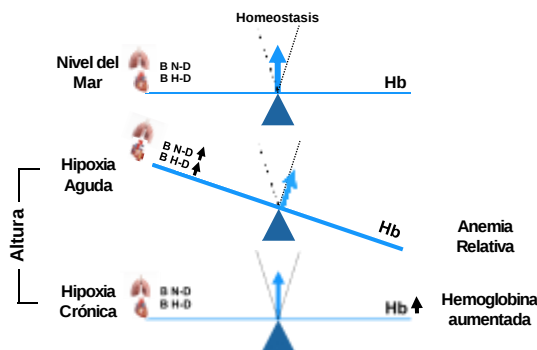


Figura 1. La Triada del Transporte del Oxígeno al ascender a la altura: La Bomba Neumo-Dinámica (B N-D), Bomba Hemo-Dinámica (B H-D), Hemoglobina (Hb). Cambios al ascender a la altura y luego lograr el equilibrio homeostático.

Los análisis clínicos de la serie roja en la sangre

En un análisis de la sangre en los laboratorios clínicos se reporta en la serie roja:

- hematocrito (Ht) expresado en porcentaje (relación porcentual de glóbulos rojos con la sangre total);
- hemoglobina (Hb) expresada en gm/dL; y
- recuento de glóbulos rojos /mm³.

Estos tres parámetros van íntimamente ligados, aunque existen variaciones que son determinadas buscando una relación entre las 3 mediciones (VCM, HbCM y CHbCM), las cuales no son un tema de trascendencia en los cambios de altura, y en particular, en este artículo.

Para un habitante masculino del nivel del mar que tiene un valor promedio del hematocrito = 45 %, luego de su ascenso a la ciudad de La Paz, tendrá un incremento hasta 50 % aproximadamente, una vez que esté totalmente adaptado (Zubieta-Calleja et al., 2007).

Tiempo óptimo de adaptación hematológica a la altura

Para un sujeto que asciende desde el nivel del mar hasta los 3510 m en la ciudad de La Paz la adaptación hematológica óptima y completa del hematocrito (incluyendo la hemoglobina y los glóbulos rojos) solo se logra después de 40 días (véase Figura 2). Los síntomas molestos del sorojchi se presentan solamente durante los primeros 1 o 2 días en una persona sana. Si estos se extendieran más tiempo, es posible que exista alguna patología previa, que debe ser evaluada en un centro médico, con los adecuados conocimientos.

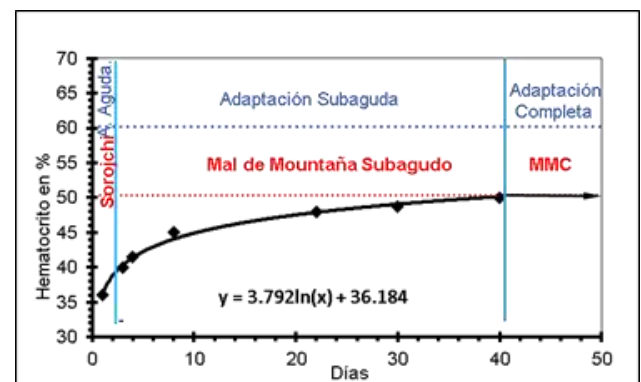


Figura 2. Cambios en el hematocrito después del viaje a la altura desde el nivel del mar (35 m) hacia los 3510 m en un nativo de la altura de sexo masculino (primer autor) tras pasar 3 meses a nivel del mar. A.

aguda = Adaptación aguda, sorojchi = mal de montaña agudo, MMC = mal de montaña crónico (también llamado poliglobulia o Polieritrocitemia).

Luego del ascenso a la altura, el incremento inicial de hematocrito refleja la producción y liberación máxima de glóbulos rojos debido al estímulo aumentado de eritropoyetina por la exposición a la hipoxia. El aplanamiento gradual de la curva hasta llegar a la meseta pico corresponde a un mecanismo de retroalimentación que aumenta de forma gradual (Figura 2). El 50 % de la adaptación se alcanza en una semana cuando el hematocrito está alrededor de 43 % (el hematocrito inicial es de 36 % + 7 %, que es la mitad del incremento total de 14 %). Ese hematocrito inicial puede variar, pero la respuesta de producción de glóbulos debería ser muy similar, en cualquier caso. Existe un grado mayor de adaptación en el periodo inicial debido a la forma logarítmica de la curva.

Cabe mencionar que los autores consideran que se logra una adaptación hematológica óptima cuando el hematocrito deja de ascender y se logra un equilibrio energético y eficiente óptimo. En términos matemáticos:

$$\frac{dHt}{dt} = 0$$

Los pacientes con Polieritrocitemia (PEC), – antes conocido como mal de montaña

crónico o poliglobulia (aumento de glóbulos rojos por encima de los de residentes normales a esa altura)– tienen un PaO₂ más bajo que el de los residentes normales de la misma altura debido a múltiples enfermedades y a trastornos de la respiración (Zubieta-Calleja, 2024). Cuando se practica una prueba de apnea voluntaria, se evidencia que pueden aguantar la respiración mucho más que los sujetos con un hematocrito normal en la altura (Zubieta-Castillo *et al.*, 1998). Una mayor capacidad del contenido de oxígeno en la PEC, consecuencia del incremento de la hemoglobina (que muy raramente puede ser considerada como excesiva) da lugar a una mejor tolerancia a la hipoxia. Esto también se demuestra al graficar el consumo de oxígeno de las levaduras en función del tiempo luego de una saturación completa con oxígeno al 100 % (Neville, 1974). La curva de disociación de la hemoglobina que se obtiene con esta prueba en los PEC tiene un área (es decir, una integral) que contiene mucho mayor oxígeno total que la de los residentes normales, como se muestra en la Figura 4 del artículo (Zubieta-Calleja *et al.*, 2013).

Se ha calculado que el tiempo en días para lograr una adaptación completa a cualquier altura ascendiendo desde el nivel del mar

se obtiene multiplicando la altura en kilómetros por 11,4.

Tiempo de adaptación hematológica a la altura = km sobre el nivel del mar * 11,4

Este factor se obtuvo basado en el tiempo de adaptación hematológica a 3510 m de altura, cuando se asciende del nivel del mar por avión. En forma inversa, descendiendo de la ciudad de La Paz a Copenhague (35 m sobre el nivel del mar), el hematocrito desciende (con gráfica lineal) entre los 18 y 23 días (Zubieta-Calleja, 2010; Zubieta-Calleja *et al.*, 2007).

Variables ligadas a la tolerancia a la hipoxia

Importancia del nivel de hemoglobina

La hemoglobina aumenta en la altura a niveles óptimos, como se observa en la Figura 3. Estos datos fueron obtenidos de residentes permanentes en diferentes ciudades o pueblos de altura. De la tendencia de la curva, es posible estimar una aproximación del valor óptimo en la cima del Everest, si se alcanzara una adaptación completa.

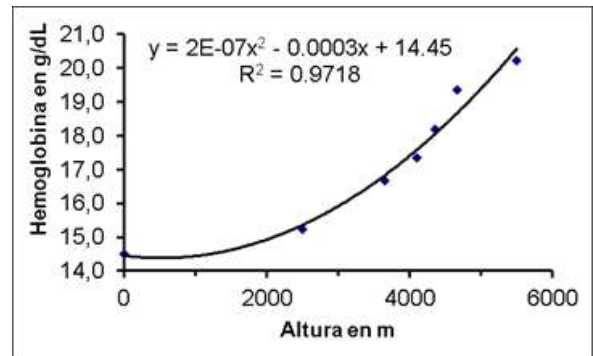


Figura 3. Valores de la hemoglobina encontrados en poblaciones de la altura.

Por el contrario, al descender al nivel del mar, la disminución del hematocrito es gradual y casi lineal (Zubieta-Calleja *et al.*, 2007)

Importancia del nivel de PCO₂ arterial

La otra variable que permite la tolerancia a la extrema hipoxia es el nivel bajo de la PaCO₂, relativo al nivel del mar. Como se sabe muy bien, los niveles de oxígeno y anhídrido carbónico descienden conforme se eleva la altura. En la Figura 4, se puede apreciar la distribución de PaCO₂ en los gases en sangre arteriales en residentes de la ciudad de La Paz, dando un promedio de 30 mmHg. Conforme se asciende en altura, baja el nivel de PaCO₂ disminuye.

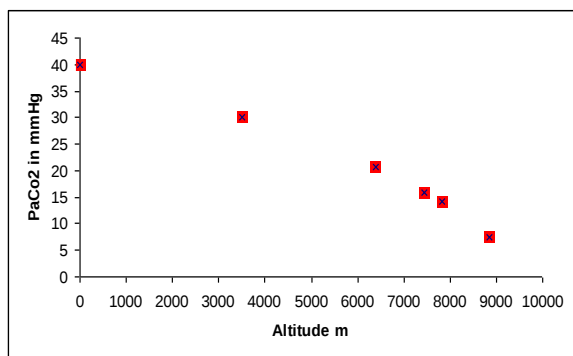


Figura 4. Valores de PaCO₂ encontrados en poblaciones de la altura y durante ascensos a alturas extremas incluyendo el monte Everest (Zubieta-Calleja et al., 2013).

En la ciudad de La Paz, se pudo observar que el PaCO₂ más alto, registrado en los análisis de gases en sangre en el Instituto, fue de 72 mmHg en un caso aislado de un paciente terminal gravemente enfermo. La gran mayoría difícilmente llega a un PaCO₂ por encima de 53 mmHg. Al nivel del mar, se observan valores de PaCO₂ más altos. La Figura 3 muestra la relación entre el PaCO₂ y la altura. Es esencial afirmar que los niveles altos del PaCO₂, que se ven a nivel del mar, raramente son compatibles con la vida en la altura a largo plazo.

La hipocapnia (PaCO₂ bajo) y el pH alcalino, durante la exposición aguda a la altura, desplazan la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, permitiendo más captura de oxígeno y su transporte en la sangre. El equilibrio ácido-base en el cuerpo humano es calculado con base en la ecuación de Van Slyke, que fue desarrollada

a nivel del mar. Mantener el pH dentro de un estrecho rango alrededor de 7.4, considerando el efecto de la hiperventilación, es esencial para la función celular a cualquier altura. Esto es debido a que varios procesos químicos y enzimáticos dependen del pH. Al disminuir la presión parcial arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂), se produce un desequilibrio ácido-base. En los estudios fisiológicos en las montañas, se emplearon de forma incorrecta las ecuaciones de Van Slyke (del nivel del mar) para interpretar el equilibrio ácido-base, sin un análisis crítico para verificar su validez. Los efectos del pH están ligados, en forma trascendental, con la hemoglobina y el nivel de oxígeno en la altura. Para poder obtener un cálculo exacto y preciso del “Titratable Hydrogen Ion Difference” (THID) —antes conocido como Déficit o Exceso de Bases—, se debe tomar en cuenta la hemoglobina (Hb) y el bicarbonato (HCO₃⁻) para cada altura (Paulev & Zubieta-Calleja, 2005). Tomando en consideración estas variables se ha desarrollado la ecuación Van-Slyke modificada para las alturas:

THID en el ECF

$$= \left(\frac{1 - [\text{Hb}]}{43} \right) * ([\text{HCO}_3^-] + (\text{pH} - 7.4))$$

Un equilibrio ácido-base adecuado es probablemente la adaptación metabólica

más trascendental para tolerar la hipoxia extrema en los montañistas, e incluso llegar a la cima del monte Everest, a 8848 m de altitud (Zubieta-Calleja, 2012).

La fórmula de la tolerancia a la hipoxia

La observación del cambio de estas dos variables (PaCO₂ y Hb) en la altura indujo a proponer la hipótesis de la fórmula de tolerancia a la hipoxia, que se puede definir como:

$$\text{Tolerancia a la Hipoxia} = \frac{\text{Hb}}{\text{PaCO}_2} * 3.01$$

La constante 3.01 se obtiene utilizando los valores normales de Hb y PaCO₂ del nivel del mar e igualándolos a 1. De esta manera se define la tolerancia a la hipoxia = 1 a nivel del mar, para poder compararla y cuantificarla relativa a diferentes alturas. Estos datos son presentados en la Tabla 1. Los valores de gases en sangre en el monte Everest (Grocott et al., 2009), obtenidos en la Expedición Británica Cauldwell, se midieron tomando las muestras de sangre arterial a 8400m de 4 sujetos y además promediando la suma de los valores de hemoglobina obtenidos antes y después del ascenso a la cima, en un nivel más bajo, a 5300 m. Más exacto hubiera sido utilizar el valor de hemoglobina postdescenso solamente. Sin embargo, como los sujetos ascendían y cambiaban de altura

constantemente, y el cuerpo tiene una producción de glóbulos rojos constante y limitada, no hubo suficiente tiempo (de acuerdo con la fórmula presentada anteriormente) para una adaptación hematológica óptima en la cima. No existe actualmente un valor óptimo de la hemoglobina para la cima del Everest. Se puede estimar, sin embargo, que este valor es alrededor de 26 g/dL. Esto corresponde aproximadamente a un hematocrito de 78 %. En la práctica médica a 3500 m, se vio pacientes que tenían PEC con un valor de hematocrito superior al 80 % (Zubieta-Calleja *et al.*, 1995; Zubieta-Castillo & Zubieta-Calleja, 1996a; Zubieta-Castillo *et al.*, 1998; Zubieta-Castillo *et al.*, 2006). Estos valores, a pesar de ser sorprendentes, están dentro de los límites de tolerancia humana. Es relevante señalar que el máximo aumento posible de la hemoglobina es dos veces el valor del nivel del mar, por lo tanto, la fórmula de tolerancia a la hipoxia aquí descrita está influenciada por esta regla de la naturaleza.

Nuestra fórmula une la Hb con la PaCO₂, parámetros hematológicos y respiratorios (incluyendo el equilibrio ácido-base) respectivamente en respuesta a la hipoxia. Estas respuestas a la hipoxia en humanos también se aplican a los animales. Esto

claramente se observa cuando una hemoglobina normal en un hombre de 13.3 g/dL a nivel del mar asciende a 16.6 g/dL en la ciudad de La Paz, Bolivia, a 3510 m de altura, luego de una adaptación hematológica completa (Zubieta-Calleja *et al.*, 2007). Por otra parte, la fórmula incluye el PaCO₂, donde se expresa la respuesta hiperventilatoria frente a la hipoxia. Por ejemplo, un PaCO₂ de 40 mmHg a nivel del mar desciende inmediatamente alrededor de 30 mmHg a la altura de la ciudad de La Paz. A pesar de ser una fórmula de tolerancia a la hipoxia, no se incluye la presión parcial inspirada de oxígeno (PIO₂), debido a que esta última se encuentra directamente ligada a la presión barométrica, originalmente descrita por Paul Bert en 1878. La presión barométrica, un parámetro atmosférico físico, está incluida en el PaCO₂:

$$PaCO_2 = (PB - PH_2O) * FaCO_2$$

Donde FaCO₂ es la fracción arterial del anhídrido carbónico, el PB es la presión barométrica en mmHg y el PH₂O es la presión del vapor de agua a la temperatura corporal de 37° C.

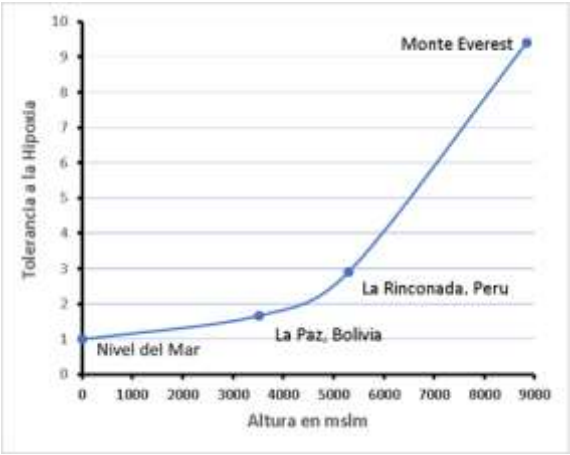


Figura 5. Tolerancia a la hipoxia a diferentes alturas basada en los cálculos efectuados en base a la Tabla 1.

Tabla 1. Tolerancia a la hipoxia calculada para diferentes alturas. Los valores de Hb y PaCO₂ se obtuvieron de (Hanco et al., 2020; Zubieta-Calleja et al., 2007). Nótese que cuando se está a mayor altura, hay mayor tolerancia a la hipoxia.

Altura en m	Hb en g/dL	PaCO2 en mmHg	Formula TH	Tolerancia a la Hipoxia
30	13.3	40	13.3/40 * 3.01	1.00
3,500	16.6	30	16.6/30 * 3.01	1.67
5,300	20.3	21	20.3/21 * 3.01	2.91
8,842	25	8	25/8 * 3.01	9.41

En la Figura 5 se puede apreciar cómo la tolerancia a la hipoxia de 1 a nivel del mar se incrementa hasta más de 9 veces en la cima del monte Everest. De esta forma se explica cómo fue posible que los montañistas Reinhold Messner y Peter Habeler (los primeros en lograrlo) pudieran ascender a la cima del Everest en 1978 sin oxígeno. Otros factores de adaptación a la hipoxia, tales como el Hypoxia Inducible Factor (HIF), el Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), aumento de la densidad y

eficiencia de las mitocondrias (Zubieta-Calleja & Zubieta-DeUrioste, 2022), aumento de los capilares, aumento de la presión pulmonar arterial, aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, etc., no están incluidos en esta fórmula, debido a que están automáticamente sincronizados con los dos factores biológicos incluidos. Por ejemplo, al ascender los cambios en el PaCO_2 son inmediatos, resultado de una hiperventilación y aumento de la frecuencia cardiaca.

La adaptación a la hipoxia es compleja, pero esta fórmula toma en consideración dos variables esenciales, que en nuestro criterio son suficientes para una interpretación adecuada del concepto. Sin embargo, conforme la hemoglobina aumenta en la altura en función del tiempo, (estimulada por la eritropoyetina, cuyo aumento es secundario a la hipoxia), la respuesta del incremento cardiorrespiratorio inicial también va descendiendo gradualmente para reducir el gasto energético gracias al aumento de la hemoglobina (Zubieta-Calleja *et al.*, 2006). Esta última reemplaza en la función de transporte de oxígeno frente a la hipoxia aguda, asumida como un esfuerzo original extra y energéticamente costoso de las 2

bombas: hemo-dinámica y neumo-dinámica (corazón y pulmones, respectivamente).

Es importante tomar nota del hecho de que la tolerancia a la hipoxia, cuando recién se llega a la altura, no es óptima hasta que el hematocrito y la hemoglobina logren incrementarse hasta su máximo nivel (Zubieta-Calleja *et al.*, 2007). Consecuentemente, se puede apreciar que el numerador es el factor que aumenta la tolerancia a la hipoxia con el tiempo en la altura. Lo que concuerda con la fórmula de adaptación a la altura, arriba descrita. En contraste, el denominador PaCO_2 está fijo desde la llegada a la altura, sufriendo solo variaciones mínimas. El PaCO_2 depende de la disminución de la presión barométrica y la hiperventilación y no cambiará con el tiempo en la altura, si el sujeto permanece sano. Es decir, el numerador es la adaptación hematológica que tiene un lapso de tiempo definido y el denominador es la adaptación hiperventilatoria inmediata.

En una autocrítica, la tolerancia a la hipoxia no puede ser demasiado simplificada, ya que es muy compleja. En las moscas *Drosófilas*, se ha demostrado que luego de una exposición prolongada durante múltiples generaciones, la adaptación genética les permite la supervivencia durante muchas horas en la anoxia

(Haddad *et al.*, 1997; Krishnan *et al.*, 1997). Para mejorar la tolerancia, se ha observado que el ácido acetilsalicílico es neuroprotector contra la hipoxia hipoxémica e hipoxia química y retarda la disminución de contenido de ATP intracelular (Riepe *et al.*, 1997). El nitrato puede ser convertido en óxido nítrico y nitrito, que mejoran la eficiencia muscular y también dilatan los vasos sanguíneos, permitiendo que más oxígeno sea entregado a los músculos en actividad (Vanhatalo *et al.*, 2011). La capacidad de las células de tolerar la hipoxia es crítica para su supervivencia, pero varía grandemente entre diferentes tipos de células. Las células endoteliales arteriales pulmonares (CEAP) retienen su viabilidad e integridad celular durante la exposición hipóxica, mientras que las células epiteliales tubulares renales son muy sensibles a la hipoxia y rápidamente en forma irremediable pueden ser lesionadas. El sostenimiento de fosfatos de alta energía en el CEAP hipóxico sugiere que existe una regulación muy estricta, aumentando la producción de ATP por mole de carbón utilizado. El consumo de glucosa en preferencia a los ácidos grasos en la adaptación cardíaca parece depender de ajustes estoimétricos de eficiencia,

aumentando la producción de ATP por mole de oxígeno consumido (Hochachka, 1998). La hemoglobina también puede tener ajustes evolucionarios en la afinidad de la oxihemoglobina a través de alteraciones de las constantes de equilibrio del enganche del oxígeno a la deoxi y oxihemoglobina, como se demostró en diferentes vertebrados (Storz & Moriyama, 2008). Finalmente, se sabe muy bien que en las unidades de terapia intensiva algunas personas toleran mejor la hipoxia que otras. Esto no se entiende claramente, pero la fórmula de la tolerancia en la hipoxia puede contribuir significativamente. Algunos centros podrían tratar a algunos pacientes aumentando su nivel de hemoglobina, por encima de lo normal esperado a nivel del mar. Esto mejoraría su tolerancia al aumentar el numerador en la fórmula. Por supuesto que es esencial el manejo más cuidadoso y adecuado por especialistas en transfusión sanguínea que cuiden los factores de coagulación para evitar las complicaciones. Otra posibilidad interesante sería utilizar las cámaras hipobáricas en la unidad de terapia intensiva, reduciendo la presión barométrica, pero manteniendo la hiperoxia en los ventiladores. Este procedimiento reduciría la PaCO_2 , el denominador de la

fórmula de tolerancia a la hipoxia, incrementando la tolerancia a la hipoxia. Siguiendo la misma fórmula, se podría hiperventilar a los pacientes para lograr un PaCO_2 más bajo, pero manteniendo un pH de forma eficiente. Estas propuestas hipotéticas, obviamente, necesitan ser estudiadas ampliamente y extensamente, antes de su aplicación práctica.

La importancia de presentar este concepto de mayor tolerancia a la hipoxia basada en el PaCO_2 , en vez del PaO_2 , permite un mayor entendimiento del impulso respiratorio “blunted”, originalmente descrito por S. Lahiri (Lahiri, 1971). Los mensajeros gaseosos de la detección de oxígeno recientemente han adquirido importancia (Prabhakar & Semenza, 2012). Enfocar la atención no solo en los niveles de oxígeno, sino en los de anhídrido carbónico, puede ayudar a comprender los fenómenos observados. Es posible que también contribuya a entender el impulso ventilatorio durante la hipoxia en los complejos centros respiratorios neuronales (Ramirez et al., 2011). La naturaleza es sabia al permitir la subsistencia de la vida y conceder para tal propósito la ventaja de mayor tolerancia a la hipoxia conforme uno asciende en altura.

Este nuevo concepto de mayor tolerancia a la hipoxia en la altura contribuye al entendimiento de la hipótesis de la extraordinaria capacidad de adaptación del hombre a la extrema hipoxia, incluyendo la cima del monte Everest (Zubieta-Castillo *et al.*, 2003; Zubieta-Castillo & Zubieta-Calleja, 2014) y, posteriormente, la adaptación del hombre al espacio y las colonias extraterrestres siguiendo la BioSpaceForming, un término creado por nosotros para explicar la adaptación biológica a la vida en el espacio y donde la adaptación a la hipoxia crónica se constituye en el primer gran paso (Zubieta-Calleja & Zubieta-De Urioste, 2018; Zubieta-Calleja & Zubieta-DeUrioste, 2019).

CONCLUSIÓN

PaCO_2 y Hb son determinantes de la tolerancia a la hipoxia; a mayor altura, mejor tolerancia. Es esencial profundizar en su aplicación potencial en clínica y la exploración espacial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dejours, P. (1966). *Respiration (P. Dejours, Ed.)*. Oxford University Press.
- DeUrioste, N., Reyes, C., Sanchez, L., Subieta, N., Luna, A., Solarte, I., Kanashiro, R., Suazo, J., Poma, E., Aguilar, R., Aracena, J., Bascope, A., Vera, R., DeUrioste, R., Rossel, N., Lilio, Y., Quilla, G., Leon, L., Salazar, S., ... Calleja, G. (2023). COVID-19 Mortality Is Attenuated at High Tropical and Subtropical Altitude: An Observational Study of a Database Covering Five Latin American Countries. *Medical Research Archives*, 11(8).
<https://doi.org/10.18103/mra.v11i8.4299>
- Grocott, M. P. W., Martin, D. S., Levett, D. Z. H., McMorrow, R., Windsor, J., & Montgomery, H. E. (2009). Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *New England Journal of Medicine*, 360(2), 140–149.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801581>
- Haddad, G. G., Sun, Y. A., Wyman, R. J., & Xu, T. (1997). Genetic basis of tolerance to O₂ deprivation in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(20), 10809–10812.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.10809>
- Hanco, I., Bailly, S., Baillieul, S., Doutreleau, S., Germain, M., Pépin, J. L., & Verges, S. (2020). Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in Dwellers of the Highest City in the World. *Frontiers in Physiology*, 11, 773.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00773>
- Hochachka, P. W. (1998). Mechanism and evolution of hypoxia-tolerance in humans. *Journal of Experimental Biology*, 201(8), 1243–1254.
<https://doi.org/10.1242/JEB.201.8.1243>
- Krishnan, S. N., Sun, Y. A., Mohsenin, A., Wyman, R. J., & Haddad, G. G. (1997). Behavioral and electrophysiologic responses of *Drosophila melanogaster* to prolonged periods of anoxia. *Journal of Insect Physiology*, 43(3), 203–210.
[https://doi.org/10.1016/S0022-1910\(96\)00084-4](https://doi.org/10.1016/S0022-1910(96)00084-4)
- Lahiri, S. (1971). Genetic aspects of the blunted chemoreflex ventilatory response to hypoxia in high altitude

- adaptation. In J. Porter R. Knight (Ed.), *High Altitude Physiology: Cardiac and Respiratory Aspects* (pp. 103–124). Churchill Livingstone.
- Neville, J. R. (1974). Hemoglobin oxygen affinity measurement using biotometry. *Journal of Applied Physiology*, 37(6), 967–971. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.1974.37.6.967>,
- Paulev, P. E., & Zubieta-Calleja, G. R. (2005). *Essentials in the diagnosis of acid-base disorders and their high-altitude application*. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(SUPPL. 4), 155–170.
- Prabhakar, N. R., & Semenza, G. L. (2012). Gaseous messengers in oxygen sensing. *Journal of Molecular Medicine*, 90(3), 265–272. <https://doi.org/10.1007/S00109-012-0876-1>,
- Ramirez, J. M., Koch, H., Garcia, A. J., Doi, A., & Zanella, S. (2011). *The role of spiking and bursting pacemakers in the neuronal control of breathing*. *Journal of Biological Physics*, 37(3), 241–261. <https://doi.org/10.1007/S10867-011-9214-Z>,
- Riepe, M. W., Kasischke, K., & Raupach, A. (1997). *Acetylsalicylic acid increases tolerance against hypoxic and chemical hypoxia*. *Stroke*, 28(10), 2006–2011. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.10.2006>,
- Samaja, M., & Ottolenghi, S. (2023). *The Oxygen Cascade from Atmosphere to Mitochondria as a Tool to Understand the (Mal)adaptation to Hypoxia*. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 3670, 24(4), 3670. <https://doi.org/10.3390/IJMS24043670>
- Storz, J. F., & Moriyama, H. (2008). *Mechanisms of Hemoglobin Adaptation to High Altitude Hypoxia*. *High Altitude Medicine & Biology*, 9(2), 148. <https://doi.org/10.1089/HAM.2007.1079>
- Vanhatalo, A., Fulford, J., Bailey, S. J., Blackwell, J. R., Winyard, P. G., & Jones, A. M. (2011). *Dietary nitrate reduces muscle metabolic perturbation and improves exercise tolerance in hypoxia*. *Journal of Physiology*, 589(22), 5517–5528. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2011.216341>,
- Vella, F. (1995). *Principles of bioinorganic chemistry*. *Biochemical Education*, 23(2), 115. [https://doi.org/10.1016/0307-4412\(95\)90685-1](https://doi.org/10.1016/0307-4412(95)90685-1)

- Zubieta-Calleja, G. (2010). *Human Adaptation to High Altitude and to Sea Level: Acid-Base equilibrium, ventilation and circulation in chronic hypoxia*. VDM Verlag Dr. Müller.
- Zubieta-Calleja, G. (2020). *Pneumolysis in COVID-19 Lung Disease, 1st mention June 9th, 2020 [Broadcast]*. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=ioqzgGDCtGY&t=8s>
- Zubieta-Calleja, G. (2024). *Redefining chronic mountain sickness: insights from high-altitude research and clinical experience*. Medical Review. <https://doi.org/10.1515/MR-2024-0036>
- Zubieta-Calleja, G., Merino-Luna, A., Zubieta-DeUrioste, N., Armijo-Subieta, N. F., Soliz, J., Arias-Reyes, C., Escalante-Kanashiro, R., Carmona-Suazo, J. A., López-Bascope, A., Calle-Aracena, J. M., Epstein, M., & Maravi, E. (2021). Re: "Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations" by Woolcott and Bergman. *High Altitude Medicine & Biology*. <https://doi.org/10.1089/ham.2020.0195>
- Zubieta-Calleja, G., Merino-Luna, A., Zubieta-DeUrioste, N., Armijo-Subieta, NF., Soliz, J., Arias-Reyes, C., Escalante-Kanashiro, R., Carmona-Suazo, JA., López-Bascope, A., Calle-Aracena, J., Epstein, M., & Maravi, E. (2020). COVID-19 patients in the high-altitude areas of Bolivia and Peru manifest a substantive decrease in mortality. *High Altitude Medicine and Biology*, Accepted fo.
- Zubieta-Calleja, G. R., Ardaya, G., Zubieta, N., Paulev, P. E. & G., Z.-Castillo. (2013). *Tolerance to Hypoxia*. *J Fisiol*. <https://zuniv.net/pub/TolerancetoHypoxiaFiziol.pdf>
- Zubieta-Calleja, G. R., Paulev, P. E., Zubieta-Calleja, L., Zubieta-Calleja, N., & Zubieta-Castillo, G. (2006). *Hypoventilation in Chronic Mountain Sickness: A mechanism to preserve energy*. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57, 425–430.
- Zubieta-Calleja, G. R., Paulev, P. E., Zubieta-Calleja, L., & Zubieta-Castillo, G. (2007). *Altitude adaptation through hematocrit changes*. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 58(Suppl 5 Pt 2), 811–818.
- Zubieta-Calleja, G. R., Zubieta-Castillo, G., & Zubieta-Calleja, L. (1995). *Inadequate treatment of excessive erythrocytosis*. *Acta Andina*, 4(2). <https://www.altitudeclinic.com/fenilhi2.html>

- Zubieta-Calleja, G. R., & Zubieta-DeUrioste, N. (2018). *Space travel in a high-altitude environment. One more step in human BioSpaceForming. BLDE Univ J Health Sci*, 3, 97–103.
- Zubieta-Calleja, G. R., & Zubieta-DeUrioste, N. (2022). *High Altitude Pulmonary Edema, High Altitude Cerebral Edema, and Acute Mountain Sickness: an enhanced opinion from the High Andes – La Paz, Bolivia 3,500 m. Reviews on Environmental Health*, 0(0). <https://doi.org/10.1515/REVEH-2021-0172>
- Zubieta-Calleja, G. R., Zubieta-DeUrioste, N., Venkatesh, T., Das, K., & Soliz, J. (2020). *COVID-19 and Pneumolysis Simulating Extreme High-altitude Exposure with Altered Oxygen Transport Physiology; Multiple Diseases, and Scarce Need of Ventilators: Andean Condor's-eye-view. Reviews on Recent Clinical Trials*, 15(4), 347–359. <https://doi.org/10.2174/1574887115666200925141108>
- Zubieta-Calleja, G., & Zubieta-Castillo, G. (1998). *Changes in Oximetry during Breath Holding in Normal Residents of High Altitude (3510m). In H. Ohno, T. Kobayashi, M. Shigeru, & M. Nakashima (Eds.), Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology (pp. 343–348). Press Committee of the 3rd World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology.*
- Zubieta-Calleja, G., & Zubieta-DeUrioste, N. (2019). *Space travel in a high-altitude environment: Biology by-passing the pressure laws of physics and BioSpaceForming. Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas.*
- Zubieta-Calleja, G., & Zubieta-DeUrioste, N. (2020). *Pneumolysis and “Silent Hypoxemia” in COVID-19. Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 36(1), 112–116. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00935-0>
- Zubieta-Calleja, G., & Zubieta-DeUrioste, N. (2021). *The Oxygen Transport Triad in High-Altitude Pulmonary Edema: A Perspective from the High Andes. International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol. 18, Page 7619, 18(14), 7619. <https://doi.org/10.3390/IJERPH18147619>
- Zubieta-Calleja Jr, G. (2012). *Extremely high altitude hypoxic conditions during Mount Everest expeditions, residence*

- at South Pole stations, in Tibet and among the Andes: Van Slyke equation modification is crucially important for acid–base measurements. *Journal of Biological Physics and Chemistry*, 12(3), 103–112. <https://doi.org/10.4024/17ca12l.jbpc.12.03>
- Zubieta-Castillo, G. & Zubieta-Calleja, G. (1996a). *New Concepts on Chronic Mountain Sickness*. *Acta Andina*, 1. <https://www.altitudeclinic.com/cmsart.html>
- Zubieta-Castillo, G. & Zubieta-Calleja, G. (1996b). *Variations in pulse oximetry in natives at high altitude (3510m) and after exposure to simulated sea level*. <https://www.altitudeclinic.com/oxivariations.html>
- Zubieta-Castillo, G., Gustavo, Zubieta-Calleja, G. R., Arano, E., & Zubieta-Calleja, L. (1998). *Respiratory Disease, Chronic Mountain Sickness and Gender Differences at High Altitude*. In H. Ohno, T. Kobayashi, S. Masuyama, & M. Nakashima (Eds.), *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology* (pp. 132–137). Japanese Society of Mountain Medicine 3rd World Congress on Mountain Medicine and Physiology.
- Zubieta-Castillo, G. R., Zubieta-Calleja, G. R., & Zubieta-Calleja, L. (2006). *Chronic mountain sickness: The reaction of physical disorders to chronic hypoxia*. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(4), 431–442.
- Zubieta-Castillo, G., & Zubieta-Calleja, G. (2014). *High-altitude research and its practical clinical application*. In *Translational Research in Environmental and Occupational Stress*. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1928-6_5
- Zubieta-Castillo, G., Zubieta-Calleja, G. R., Zubieta-Calleja, L., Zubieta-Calleja, & Nancy. (2003). *Adaptation to life at the altitude of the summit of Everest*. In *Fiziologichnyi zhurnal (Kiev, Ukraine : 1994)*.
- Zubieta-Castillo, G., Zubieta-Calleja, G., & Zubieta-Calleja, L. (1998). *Pulse oximetry in Chronic Mountain Sickness - Long Breath Holding Time & Oscillation at Lowest Saturation*. In H. Ohno, T. Kobayashi, S. Masuyama, & Mi. Nakashima (Eds.), *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology* (pp. 349–354). Press Committe of the 3rd World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology.

