

HOMEOSTASIS DEL OXÍGENO DESDE EL NIVEL DEL MAR A LAS GRANDES ALTITUDES^a

DR. ANÍBAL J. LLANOS MANSILLA^b
Académico Honorario

OXYGEN HOMEOSTASIS FROM SEA LEVEL TO HIGH ALTITUDES

Abstract

In the beginning there was no oxygen (O₂) on planet Earth, today the atmosphere hosts 21%, after considerable oscillations of it through millions of years. Over time, living organisms evolved by mounting mechanisms to detect and respond to fluctuations in O₂ concentration in their internal environment. Oxygen sensors in the carotid body, and the HIF system in all cells, play a crucial role in maintaining O₂ homeostasis at the organism and cellular level. Therefore, in normoxia, HIFs are rapidly synthesized and destroyed, but in hypoxia, their degradation is inhibited. HIFs, regulate protein expression to compensate for hypoxia, increasing O₂ delivery to tissues, and reducing O₂ consumption. Millions of people live at high altitudes, such as in the Andean and Tibetan plateaus. Newborns in these regions weigh less than those in the lowlands, but this difference in Tibetans is smaller than in the Andeans. There is a greater increase in utero-placental blood flow in Andean and Tibetan women compared to pregnancies in Europeans, at the same altitude. These increases are due to synthesis in NO and PGI₂, generated by HIFs. The Andean populations display Chronic Mountain Sickness (CMS), characterized by increase in hemoglobin concentration, diminution of PO₂ and pulmonary hypertension. In contrast, the Tibetans do not have these conditions due to polymorphisms of two genes, the EPAS-1 that encodes for HIF-2 α , expressing polymorphisms with loss-of-function and the EGLN-1 gene that encodes for prolyl hydroxylase-2, with gain-of-function polymorphisms, thus reducing HIFs tasks, decreasing hemoglobin concentration and pulmonary arterial hypertension.

Keywords: Hypoxia, HIF, High Altitudes, Chronic Mountain Sickness, Pulmonary arterial hypertension.

^a Conferencia pronunciada en sesión ordinaria de la Academia Chilena de Medicina realizada el 13 de diciembre de 2023.

^b Profesor Titular, Laboratorio de Fisiología y Fisiopatología del Desarrollo (FFDD). Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina Universidad de Chile.
Email: anibal.llanos@gmail.com

Resumen

En el principio no había oxígeno (O_2) en el planeta Tierra, hoy tenemos 21%, después de tener grandes oscilaciones de éste. A través del tiempo, los organismos vivos evolucionaron desarrollando mecanismos para detectar y responder a las fluctuaciones del O_2 en su medio interno. Los sensores de O_2 en el cuerpo carotídeo y el sistema HIF en todas las células, desempeñan un papel crucial en mantener la homeostasis del O_2 a nivel celular. En normoxia, los HIF se sintetizan y destruyen rápidamente, pero en hipoxia su degradación se inhibe, regulando la expresión de proteínas para compensar la hipoxia, aumentando la entrega de O_2 a los tejidos y reduciendo su consumo. Millones de personas viven en grandes altitudes, como en los altiplanos andinos y tibetanos. Los recién nacidos en estas regiones pesan menos que los de tierras bajas, pero esta diferencia en los tibetanos es menor que en los andinos. Hay un mayor aumento del flujo sanguíneo uteroplacentario de mujeres altiplánicas vs gestaciones de europeas a la misma altitud, con aumento de NO y PGI_2 , generados por HIFs. Las poblaciones andinas presentan el Mal Crónico de Montaña (CMS), con aumento de hemoglobina, disminución de la PO_2 e hipertensión pulmonar, pero en los tibetanos esto no se observa debido a polimorfismos de dos genes, el EPAS-1 que codifica para HIF-2 α , con polimorfismos de pérdida-de-función y el gen EGLN-1 que codifica para la PHD-2, con polimorfismos de ganancia-de-función, reduciendo los HIFs, disminuyendo la concentración de hemoglobina y la hipertensión arterial pulmonar.

Palabras clave: Hipoxia; HIF; Grandes altitudes; Enfermedad crónica de montaña; Hipertensión arterial pulmonar

INTRODUCCIÓN

En el principio no había oxígeno (O_2) o sólo trazas de él en el planeta Tierra. En contraste, hoy la atmósfera contiene 208.500 partes por millón o 20,85% de O_2 . Sin embargo, hace 4000 millones de años atrás, el aire contenía una parte de O_2 por millón y esta carencia se mantuvo por varios miles de millones de años⁽¹⁾. A lo largo de todo este tiempo, el O_2 en la atmósfera ha subido y ha bajado. Esta continua variación de O_2 atmosférico, ha permitido seleccionar genes en los seres vivos que les permiten vivir en altas y en bajas concentraciones de O_2 .

LA EVOLUCIÓN DE LA VIDA Y DE LA CONCENTRACIÓN DE OXÍGENO A LO LARGO DEL TIEMPO

La vida comienza con seres unicelulares aproximadamente hace 3.500 millones de años, que vivieron por 1.100 millones de años sin O_2 , utilizando la glicólisis y/o la fotosíntesis anoxigénica (Figura 1)⁽²⁾. Algunos de estos organismos anaerobios evolucionaron a cianobacterias, que utilizan fotosíntesis oxigénica liberando O_2 . Inicialmente este O_2 se disolvía en el agua o se combinaba con el hierro, formando óxidos de hierro que se depositaban en el fondo del mar. Eventualmente, estos procesos se habrían saturado y el exceso de O_2 producido comenzó a acumularse en la atmósfera, dando lugar, hace

2400 millones de años, aun acontecimiento fundamental, llamado el “Gran Evento del O₂” (*Great Oxygen Event*), en que la concentración de O₂ alcanza a un estimado de 15 mmHg o torr, reflejo de la fotosíntesis oxigénica⁽²⁾ (Figuras 1 y 2).

La convivencia de organismos anaeróbicos y aeróbicos resulta fatal para los primeros por no tener las enzimas para detoxificar radicales libres producidos por el O₂, produ-

1. *Bing Bang*, hace aproximadamente unos 14.000 millones de años.
2. El sistema solar, hace aproximadamente unos 4.600 millones de años.
3. La Tierra, hace aproximadamente unos 4.500 millones de años.
4. La vida celular comenzó en la Tierra, hace aproximadamente unos 3.700-3.500 millones de años.
5. Fotosíntesis anoxigénica, hace aproximadamente unos 3.300 millones de años
6. Fotosíntesis oxigénica, hace aproximadamente unos 2.400 millones de años
7. Gran Evento del Oxígeno (GOE). Un evento de extinción muy significativo en el planeta Tierra, hace aproximadamente unos 2.400 x millones de años.
8. Explosión Cámbrica, explosión de vida multicelular, hace aproximadamente unos 500 millones de años

Figura 1. Algunas fechas geológicas.

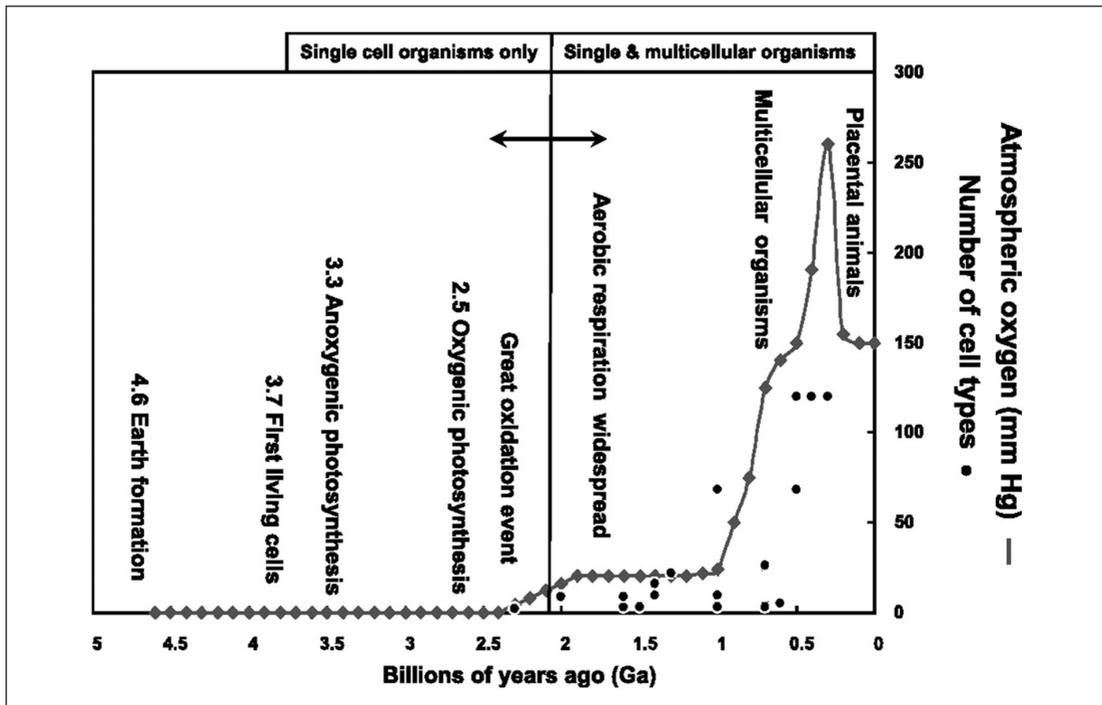


Figura 2. Oxígeno y tiempo en el planeta tierra. Modificado de Koch & Britton. *Physiol Genomics*, 2007 Ref 2). Mil millones de años en nuestra nomenclatura (10⁹), equivalen a un *billion* o un *milliard* de años en la nomenclatura anglosajona (10⁹).

ciendo la mayor extinción masiva de organismos vivos que haya ocurrido en la Tierra. La concentración de O_2 siguió aumentando y al final del eón Cámbrico (550-500 millones de años), se origina la gran variedad de organismos multicelulares conocida como “explosión Cámbrica”. Más tarde, ocurre la evolución de los mamíferos hace 300 millones de años⁽²⁾ (Figuras 1 y 2), inicialmente con 31% de O_2 en la atmósfera, coincidiendo con un aumento de la evolución de grandes plantas terrestres vasculares, enormes insectos y animales⁽³⁾. Luego se produce una caída bastante significativa de O_2 al 15%, que se mantuvo hasta aproximadamente 150 millones de años para subir lentamente hasta el 21% que tenemos actualmente⁽³⁾.

¿Qué sucedió con el O_2 en los siglos XVII, XVIII y XXI?

Michael Sendivogius, alquimista polaco de comienzos del 1600 fue el primero en describir el O_2 y Carl Scheele, farmacéutico sueco, lo redescubre alrededor de 1773. Lo bautiza como “aire de fuego”. Poco años después, Joseph Priestley, un clérigo inglés, lo reconoce en forma independiente y publica sus resultados en 1775. Sin embargo, quien le dio al O_2 el significado en la combustión del carbono y en la respiración humana fue Antoine Lavoisier, el padre de la química moderna. Le da el nombre de oxígeno y muere en la guillotina en mayo de 1794, luciendo un letrero que decía “la revolución no necesita de sabios”, (C. Behn, comunicación personal). Afortunadamente, la peligrosidad de estudiar al O_2 ha disminuido, y en el siglo XXI tres médicos con estudios de doctorados ganan en 2019 el premio Nobel de Fisiología y Medicina, Gregg L. Semenza, de la Universidad de Johns Hopkins, USA, Sir Peter J. Ratcliffe, de la Universidad de Oxford, UK and William G. Kaelin, Jr. de la Universidad de Harvard, USA, “por sus descubrimientos de como las células miden y se adaptan a la disponibilidad de O_2 ”⁽⁴⁾.

¿Cómo las células miden y se adaptan a la disponibilidad de oxígeno?

El O_2 se detecta mediante quimiorreceptores periféricos, como el cuerpo carotídeo, y en todas y cada una de las células del organismo mediante el sistema del Prolil Hidroxilasas (PHDs)-HIFs, El cuerpo carotídeo ubicado en la bifurcación de la carótida principal, es el principal sensor de O_2 del organismo, que mediante la inhibición de un canal de potasio⁽⁵⁾ (Figura 3), genera potenciales de acción que llegan al núcleo del tracto solitario, en el bulbo raquídeo, que mediante numerosas sinapsis gatillan los reflejos cardiovasculares y respiratorios, observados en la hipoxia aguda y con menor intensidad en la crónica. En la células glómicas del cuerpo carotídeo, el canal de potasio se puede inhibir directamente por la baja PO_2 ⁽⁵⁾ (Figura 3), aunque hay otras moléculas como el ácido sulfhídrico, entre otras, que pueden inhibir el canal de potasio y generar los reflejos cardiovasculares y respiratorios en hipoxia⁽⁶⁾.

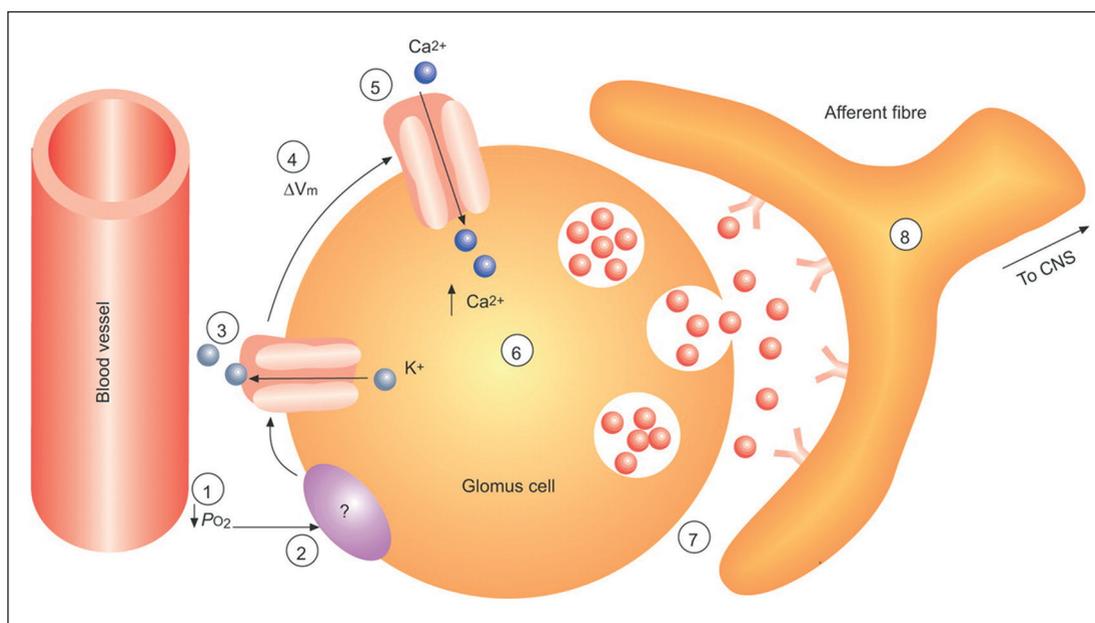


Figura 3. Modelo de detección del oxígeno en una célula glómica del cuerpo carotídeo. Modificado de López-Barneo J et al. Eur Respir J 2008 (ref 5).

LOS FACTORES INDUCIBLES POR HIPOXIA O HIFs (HYPOXIA INDUCIBLE FACTORS)

Los HIFs son factores de transcripción que funcionan como reguladores maestros de un gran número de genes inducidos por la hipoxia. Los HIFs son heterodímeros constituido por un HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α , que son regulados por el O₂, uniéndose HIF-1 β , que es una proteína constitutiva formando los HIF-1, HIF-2 y HIF-3, respectivamente. Estas moléculas viajan al DNA del núcleo y se unen al elemento de respuesta la hipoxia (HRE), cinco pares de bases que están presente en el genoma de todas las proteínas que responden a la hipoxia^(7,8). Al unirse los HIFs al HRE y en presencia de los coactivadores p300/CBP, empieza la transcripción de las proteínas respectivas, como por ejemplo la eritropoyetina, las enzimas de la glucólisis, etc.

Los dominios o zonas estructurales de las proteínas HIF-1 α , HIF-2 α , y HIF-1 β (o ARNT) (Figura 4).

Los dominios bHLH (basic helix loop helix) y PAS (Per-ARNT-Sim) participan en la unión del HIF al DNA y en la heterodimerización con el HIF-1 β (o ARNT o *arylhydrocarbon nuclear receptor translocator*)⁽⁸⁾ (Figura 4). El dominio ODD (*oxygen-dependent degradation domain*), se necesita para la hidroxilación-dependiente de O₂ en dos prolinas (Pro) de los HIFs⁽⁸⁾ (Figura 4), que cuando los HIFs se hidroxilan estos son destruidos por el sistema de la proteína von Hippel-Lindau, Elongina C, complejo ubiquitina ligasa, ubiquitinación de los HIFs y degradación por el proteosoma^(7,8). El dominio C-TAD

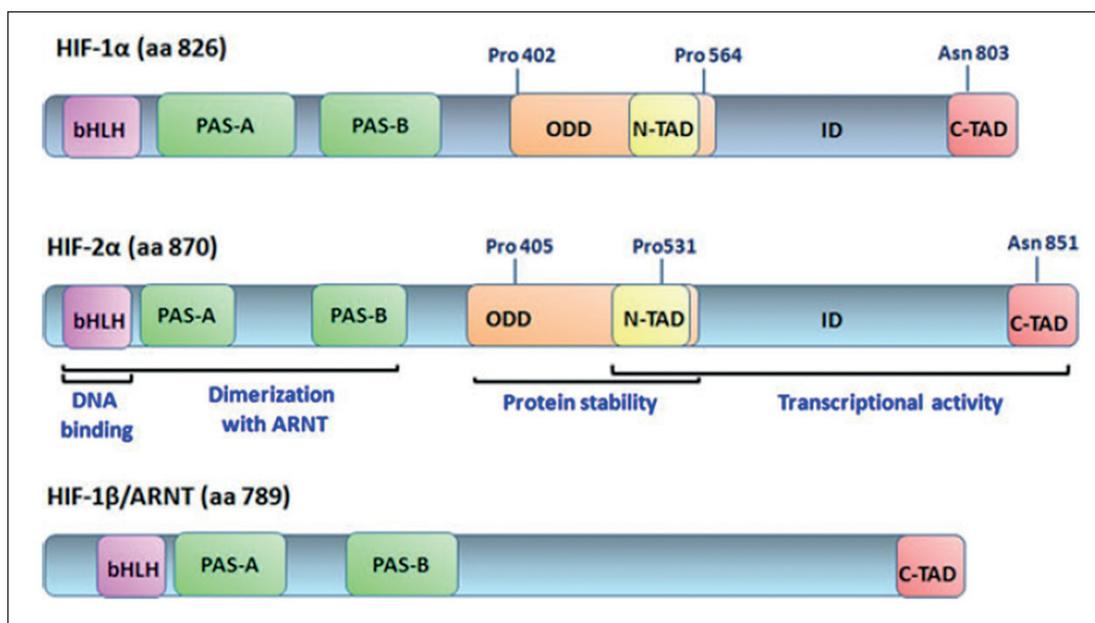


Figura 4. Los dominios estructurales de las proteínas HIF-1 α , HIF-2 α , AND HIF-1 β (OR ARNT). Modificado de Befani C & Liakos P. J Cell Physiol, 2018 (Ref 8).

(*C-terminal activation domain*) y N-TAD (*N-terminal activation domain*) se requieren para la activación de la transcripción cuando el HIF se une al HRE en el DNA⁽⁸⁾ (Figura 4).

Y una palabra con respecto a la asparaginil (Asn) hidroxilasa, que también se llama factor inhibidor de HIF (FIH), porque evita que los HIF hidroxilados por esta enzima se una con los coactivadores p300/CBP, que ayudan a combinar a los HIFs al elemento de respuesta a la hipoxia (HRE) en el DNA, para empezar la transcripción⁽⁷⁾, o sea la acción del FIH, bloquea la transcripción.

Tanto las prolilhidroxilasas (PHD) como la asparaginil hidroxilasa son considerados sensores de O₂, ya que estas enzimas funcionan cuando la PO₂ está alta y reducen su función en la medida que la PO₂ va disminuyendo^(9,10). Las PHD son estimuladas por O₂, Fe²⁺, ascorbato, 2 oxoglutarato y se inhiben con la hipoxia, radicales libres y óxido nítrico⁽⁹⁾.

En resumen, en normoxia se están sintetizando y destruyendo los HIFs (HIF-1 α y HIF-2 α), y la catabolización de éstos por acción de las prolil hidroxilasas (PHDs) y la inhibición transcripcional de los HIFs por la acción catalítica de la asparaginil hidroxilasa o Factor Inhibidor del HIF (FIH)⁽⁷⁻¹⁰⁾. En hipoxia, las hidroxilasas se inactivan aumentando en minutos la concentración de HIF-1 y HIF-2, incrementando la transcripción y síntesis de proteínas que ayudan a contrarrestar la hipoxia⁽¹⁻¹⁰⁾. Este notable sistema con una respuesta tan rápida, de pocos minutos, hacen posible una adaptación del individuo a la hipoxia aguda.

En términos generales las funciones de los HIFs, podría resumirse como:

1. Transcripción de genes de proteínas que aumentan la entrega de O_2 en los órganos y tejidos, como HIF-2 con la eritropoyetina (EPO), que incrementa el transporte de O_2 en la sangre por aumento de los glóbulos rojos. HIF-1 aumenta VEGF (*Vascular endothelial Growth Factor*), estimulando angiogénesis y también enzimas que producen moléculas que vasodilatan arteriolas, aumentando el flujo sanguíneo a órganos y tejidos, como la eNOS, iNOS⁽⁷⁾ y la PGI-sintasa (PGIS)⁽¹¹⁾, que generan dos importantes moléculas vasodilatadoras, óxido nítrico y prostaciclina, respectivamente⁽¹²⁾.
2. Transcripción de genes de enzimas que favorecen el cambio parcial de un metabolismo aeróbico, de un gran consumo de O_2 , a un metabolismo anaeróbico parcial, con menor consumo de oxígeno. HIF-1 aumenta la expresión proteica de los transportadores de glucosa y de las enzimas de la vía glicolítica⁽¹²⁾. Particularmente, estimula la piruvato deshidrogenasa quinasa 1 (PDK1), enzima que inhibe la piruvato deshidrogenasa (PDH), catalizador que permite al piruvato entrar al ciclo de Krebs como acetil-coenzima A. Simultáneamente el HIF-1 aumenta la lactato deshidrogenasa A (LDH-A)⁽¹²⁾, enzima que convierte el piruvato en lactato. Este cambio de metabolismo es parcial y resulta en menor ATP sintetizado que en la vía oxidativa. Además, HIF-1 incrementa la expresión del micro RNA 210 (miR-210), que inhibe la actividad de los complejos I, II y III, limitando el flujo de electrones en la cadena respiratoria⁽¹²⁾ (Figura 5). Asimismo, el HIF-1 aumenta la expresión de iNOS, que reduce la actividad del complejo IV por aumento del NO y, además, la hipoxia *per se*, disminuye la actividad de la citocromo oxidasa c (COX) del complejo IV. El mecanismo es el cambio de la subunidad COX4-1, en normoxia a COX4-2, en hipoxia, de menor función (Figura 5). Este complejo IV es el aceptor de electrones terminal en la cadena de transporte de electrones (ETC), catalizando la reducción del O_2 a agua⁽¹²⁾. Esta reducción del O_2 se acopla al bombeo de protones a través de la membrana mitocondrial interna, al espacio intermembranas (Figura 5), ayudando a la generación a la gradiente de protones, que es necesaria para síntesis de ATP, junto a ADP y Pi, por la enzima ATP sintasa, parte de complejo V mitocondrial. En resumen, hay una disminución del flujo de electrones en la cadena de transporte de electrones de la mitocondria, con menos electrones para reducir al O_2 y menor necesidad de O_2 , que conlleva menor síntesis de ATP.
3. El HIF-1 modifica la transcripción de genes que participan en procesos de un alto consumo de O_2 , como la división celular y la función de la Na-K-ATPasa⁽¹²⁾. La hipoxia a través de la generación de ROS (*Radical oxygenspecies*) mitocondriales estimula la AMPK (*AMP-activatedproteinkinase*), que disminuye la actividad de la Na-K-ATPasa e inhibe de la traducción proteica en la división celular dependiente de mTORC (*mammalian target of rapamycin*). La hipoxia también activa PERK (*Pancreatic eIF2 α kinase*) para reducir la traducción proteica⁽¹²⁾.

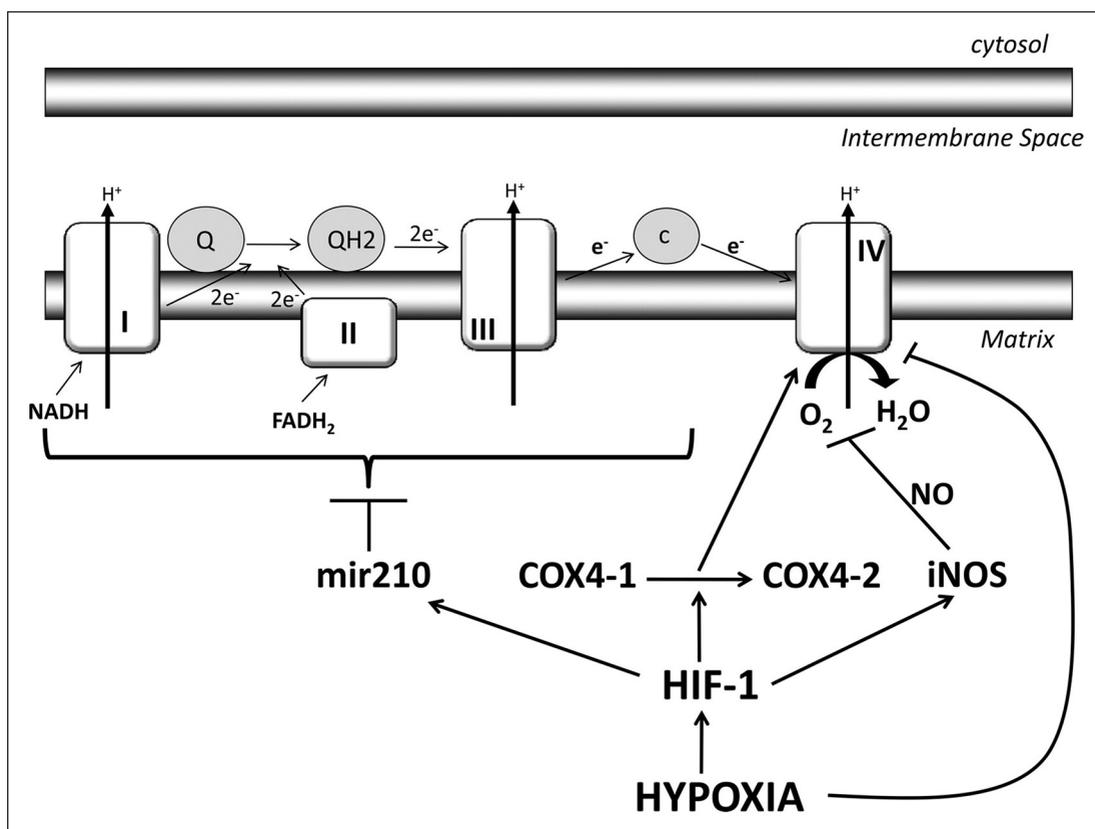


Figura 5. Hipoxia disminuye el flujo de electrones a través de la cadena de trasporte en la mitocondria. Modificado de Wheaton WW, Chandel NS. Am J Physiol Cell Physiol 2011;300: C385-C393 (Ref 12).

Los procesos anteriores representan adaptaciones positivas a la hipoxia. Sin embargo, hay algunas maladaptaciones a la hipoxia en que los HIFs juegan un papel central, como en el cáncer, un tema que no vamos a desarrollar en este manuscrito. Vamos a referirnos al rol de HIFs en la hipertensión arterial pulmonar de la altitud y de la policitemia en las grandes altitudes o Enfermedad Crónica de Montaña (CMS) o Enfermedad de Monge.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

Se habla de HAP, cuando la presión arterial pulmonar media, en reposo, es igual o mayor a 20 mmHg o torr⁽¹³⁾. Antes se hablaba de 25 torr. Los HIFs, como factor de transcripción, tienen un papel sustancial en generar la HAP. El HIF-1 induce un aumento de la ET-1 (endotelina-1), potente vasoconstrictor en arteriolas pulmonares, y disminuye la expresión proteica de los canales de potasio dependientes de voltaje Kv1.5 y Kv2.1. Con menor función, éstos incrementan la concentración de potasio intracelular [K⁺]_i,

aminorando el potencial de membrana, produciendo vasoconstricción⁽⁷⁾. Asimismo, HIF-1 incrementa la expresión de los canales catiónicos, TRPC1 y TRPC6, canales preferentemente de Ca^{2+} , elevando la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ que induce vasoconstricción arteriolar. También el HIF-1 aumenta el intercambiador Na^+-H^+ , que produce una disminución de los H^+ intracelulares y un pH alcalino⁽⁷⁾. Así, el incremento del $[\text{K}^+]_i$ y $[\text{Ca}^{2+}]_i$, producen vasoconstricción de las células vasculares lisas, además, del aumento del $[\text{Ca}^{2+}]_i$ y la reducción de la $[\text{H}^+]_i$, producen proliferación de las células vasculares lisas. Esto lleva a una marcada reducción del lumen vascular de las arteriolas pulmonares, elevando la resistencia vascular pulmonar y produciendo HAP⁽⁷⁾.

El aumento de HIF-2 durante la hipoxia crónica incrementa la expresión de la enzima arginasa, que disminuye la arginina, aminoácido esencial para síntesis de NO, por la eNOS, originando vasoconstricción. También, aumenta la proteína ET-1 y HIF-1, en las células endoteliales de la arteria pulmonar, produciendo vasoconstricción⁽¹⁴⁾.

Una herramienta importante en determinar las funciones de los HIFs es utilizar ratones heterocigotos para HIF-1 (*Hif1 α +/-*). Los ratones homocigotos (*Hif1 α -/-*), *knockout* del HIF-1 α en células germinales de embriones de ratón, presentan profundos defectos cardíacos, vasculares, del tubo neural, con detención del desarrollo y muerte a los 8,5 días de gestación⁽¹⁵⁾. En contraste, los ratones heterocigotos (*Hif1 α +/-*) sometidos a hipoxia crónica, demoran en desarrollar HAP, hipertrofia cardíaca derecha, remodelamiento vascular pulmonar, policitemia a diferencia con ratones normales sometidos a la misma hipoxia⁽¹⁶⁾.

Con respecto a HIF-2, la supresión de la señalización de HIF-2 atenúa la iniciación de la HAP inducida por hipoxia crónica⁽¹⁷⁾. Más aún, *Hif-2 knockout* (KO) en las células endoteliales evitó la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia y podría haber una aproximación terapéutica con la supresión del HIF-2 para prevenir y tratar la HAP⁽¹⁷⁾. El KO del *Hif-2a* en células germinales causa defectos del desarrollo en varios órganos, incluyendo la retina, corazón, pulmón, hígado, médula, ósea y músculo y si nace un KO de *Hif-2a* tiene un cuadro clínico semejante a la membrana hialina del recién nacido humano pretérmino⁽¹⁸⁾.

LA VIDA EN GRANDES ALTITUDES

Más de 140 millones de personas viven permanente en grandes altitudes⁽¹⁹⁾. Los principales hábitats sobre los 2.500 m de altitud, con significativa población humana son el *plateau* Andino, en América del Sur, el *plateau* Semian, en el Norte de Etiopía, África y el Qinghai-Tibetan *plateau* en Asia Central, Sur y Este, abarcando muchos países, entre ellos el Tibet, donde habitan las personas de más larga permanencia en la altitud, 25.000 a 40.000 años, los Andinos sólo 15.000 años^(19,21,22).

Genes relacionados con la adaptación a las grandes altitudes

Se han detectados polimorfismos en un par de genes que tienen grandes repercusiones en la adaptación humana a la gran altitud, especialmente en la etnia tibetana:

1. EPAS1, gen que codifica el HIF-2 α , que al unirse al HIF-1 β forman el HIF-2, que se une al Elemento de Respuesta a la Hipoxia (HRE) del gen de la eritropoyetina, generando EPO, que aumenta la formación de eritrocitos y el transporte de O₂. Los tibetanos tienen el EPAS1 con un polimorfismo de “*lost-of-function*”, pérdida-de-función, con lo cual los tibetanos tienen la concentración de hemoglobina más baja que los habitantes de la misma altitud de otras etnias, como los chinos Han, que viven en el Tibet y también los andinos. En 2023 se comunica la presencia de un HIF-2 α modificado en los Andes, y se está estudiando qué rol funcional tiene.
2. EGLN1, gen que codifica la prolinhidroxilasa-2 (PHD-2), enzima que hidroxila los HIF-1 α y HIF2 α y van a la destrucción, Los tibetanos tienen el gen EGLN1 con un polimorfismo de “*gain-of-function*”, aumento-de-función, que llevaría a tener menos HIF-1 y HIF-2, que lleva tener menos concentración de hemoglobina y menor hipertensión arterial pulmonar. Pero también hay publicaciones que reportan, pérdida-de-función del EGLN1, que probablemente actúa según las necesidades fisiológicas de los tibetanos. El gen EGLN1 está presente en los Andes, pero no se sabe claramente que función cumple.

La gran adaptación a la hipoxia de las grandes altitudes, es la disminución de la P₅₀, que es la PO₂ que satura el 50% de la hemoglobina y hasta ahora no se ha descrito esta adaptación en etnias humanas que vivan en hipoxia crónica, pero sí en animales adaptados a la gran altitud, como el feto y madre de llama⁽²⁰⁾.

Una adaptación fundamental a la gran altitud es tener éxito reproductivo y supervivencia desde el feto hasta llegar al adulto, donde ellos puedan reproducirse y así sucesivamente. Los pesos de nacimientos de estas poblaciones en grandes altitudes son más bajos que los neonatos de nivel de mar, incluso en los tibetanos, la etnia mejor adaptada a la altitud (Figura 6)⁽²¹⁾. Hasta los 2.500 m de altitud los pesos de los recién nacidos entre tibetanos, andinos y europeos son muy semejantes y desde los 4.000 m las diferencias son evidentes, particularmente con la etnia Han (Figura 6)^(21,22). En las gestaciones humanas en las grandes altitudes del Tibet y de los Andes la velocidad de flujo en la arteria uterina se correlaciona directamente con el peso al nacer en la altitud, con los tibetanos con menor mortalidad fetal y neonatal, siendo la restricción de crecimiento intrauterina (RCIU) más marcada en la etnia Han. También este menor peso al nacer se observa en animales recién traídos por los españoles hace 500 años a los Andes como la oveja. Gestaciones de ovejas en Putre a 3.600 m de altitud, presentan RCIU versus las ovejas gestadas en tierras bajas. El menor peso fetal en Putre se debe a una marcada reducción de flujo umbilical⁽²³⁾.

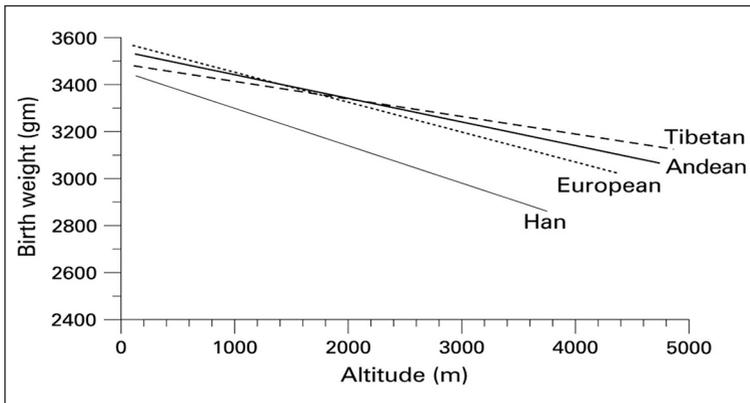


Figura 6. Peso de nacimiento de las poblaciones que habitan en los plateaus de grandes altitudes. Modificado de Moore LG. High Alt Med Biol, 2001.

El flujo uterino depende de mediadores relacionados con los HIFs, como eNOS produciendo NO, y dilatando la arteria uterina y sus ramas, VEGF generando más vasos en la circulación uteroplacentaria. En los Andes, mujeres embarazadas cercanas al término tienen el doble del flujo uterino observado en mujeres europeas a 4.100 a 4.300 m de altitud^(21,24). Resumiendo, los resultados adversos reproductivos son menores en las etnias que tienen mayor tiempo de residencia en las grandes altitudes^(21,22).

Mal Crónico de Montaña (CMS) o Enfermedad de Monge

Es otra de las maladaptaciones de los HIFs. Es una enfermedad muy prevalente, progresiva e invalidante en las grandes altitudes de mundo. Fue descrita por el Dr. Carlos Monge Medrano en 1925, en mineros quechuas en Cerro de Pasco a 4.340 m de altitud. El mal crónico de montaña se caracteriza por una excesiva eritrocitosis ([hemoglobina] ≥ 21 g/dl), hipoventilación con hipoxemia importante ($SpO_2 < 83\%$) y en algunos casos HAP, con posible desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva^(21,25). En las grandes altitudes de los Andes, la CMS se diagnostica en el 30% de los hombres de más de 60 años, convirtiéndose en un problema de salud pública^(21,25). Los tibetanos tienen el menor riesgo de padecer CMS, sin embargo, en el Tibet, la etnia HAN que se ha movido a la altitud la padece, así como en Leadville en USA, a 3.096 m. Poblaciones tan diferentes en la susceptibilidad a CMS se puede atribuir a aspectos genéticos, epigenéticos y ambientales⁽²¹⁾.

Los andinos tienen la más altas concentraciones de hemoglobina en relación con otras etnias que viven también en altitud, como tibetanos y etíopes. Las variantes genéticas en los andinos, en parte explican la regulación de la eritropoyetina (EPO) y la mayor concentración de hemoglobina. En la altitud, la hipoxia bloquea la actividad de las prolinhidroxilasas (PHD), evitando la hidroxilación y catabolización del HIF-2 α . Por otra parte, la hipoxia induce la SUMOilación del HIF-2 α , que provee un mecanismo alternativo a las PHD, para reducir los HIF en la altitud con hipoxia crónica, mediante



Table 1. Alveolar gas and arterial blood values on the summit of Mount Everest.

Altitude	Barometric pressure (torr)	In-spired PO ₂ (torr)	Alveolar PO ₂ (torr)	Arterial		
				PO ₂ (torr)	PCO ₂ (torr)	pH
8848 m (summit)	253	43	35	28	7.5	> 7.7
Sea level	760	149	100	95	40	7.40

Figura 7. Chris Pizzo MD, en la cumbre del monte everest recolectando una muestra de gas alveolar y los valores de PCO₂, PO₂ y PH sanguíneos arteriales. Modificado de West JB. Science, 1984 (Ref 27); UCSD Today. <https://today.ucsd.edu/story/summit-of-science>

la degradación de los HIFs vía ubiquitinización. Sin embargo, en los andinos con CMS, hay una mayor expresión de SENP1, que desSUMOilizael HIF-2 α estabilizándolo, uniéndose al HIF-1 β , constituyendo el HIF-2, pudiendo actuar como factor de transcripción, aumentando la EPO y los glóbulos rojos⁽²⁶⁾. (SUMOilación es un proceso catalizado por SUMO ligasas específicas y revertido por Sentrin/SUMO proteasas específicas; SENPs). Más aún, en la CMS se observa una disminución del receptor de EPO soluble (sEPOR) en el plasma, que capta EPO que no puede actuar en la eritropoyesis. Al haber menos sEPOR, hay más EPO libre, que implica una señalización más poderosa asimilares concentraciones de EPO⁽²⁵⁾.

La larga aventura del O₂ que tuvo lugar durante millones de años en el planeta Tierra, también tiene su correlato con algunos investigadores del dióxígeno, sumándose a esta proeza científica ofrecida por la *American Medical Research Expedition to Everest*, liderado por el Dr. John West, UCSD, 1981. Unos de los objetivos más preciados de esta expedición fue medir los gases alveolares y calcular los arteriales en la cumbre, a 8.848 m de altitud, condición extrema con un tercio de la presión atmosférica de nivel de mar. Esta hazaña fue realizada por el Dr. Chris Pizzo, sosteniendo un formidable aumento en la ventilación alveolar, resultando con un pH y gases sanguíneos arteriales notables, en la cumbre más alta del planeta (Figura 7)⁽²⁷⁾. Estos y otros experimentos realizados en esta aventura científica permitieron definir, como el ser humano responde a estos escenarios naturales tan hostiles y de tan baja disponibilidad de O₂.

Agradecimientos

A la Dra. María Josefa Serón Ferré, quien participó en forma muy efectiva, en todas las etapas de la elaboración de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lane N. En: Oxygen. The Molecule that made the World. Editorial Oxford University Press; 2003, p. 16
2. Koch LG, Britton SL. Evolution, atmospheric oxygen, and complex disease. *Physiol Genomics*. 2007; 30: 205-208. doi:10.1152/physiolgenomics.00043.2007
3. Berner RA, VandenBrooks JM, Ward PD. Oxygen and Evolution. *Science*. 2007; 316: 557-558. DOI: 10.1126/science.1140273
4. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/>
5. López-Barneo J, Ortega-Saénz P, Pardo R, Pascual A, Piruat JI. Carotid body oxygen sensing. 2008; *Eur Respir J* 32: 1386-1398. DOI: 10.1183/09031936.00056408
6. Prabhakar NR, Semenza GL. Oxygen Sensing and Homeostasis. 2015; *Physiology* 30: 340-348. doi:10.1152/physiol.00022.201
7. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by Hypoxia-Inducible Factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012; 92: 967-1003. doi:10.1152/physrev.00030.2011
8. Befani C, Liakos P. The role of hypoxia-inducible factor-2 alpha in angiogenesis. 2018; *J Cell Physiol*: 1-12. DOI: 10.1002/jcp.26805
9. Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen Sensing by Metazoans. The Central Role of the HIF Hydroxylase Pathway. 2008; *Molecular Cell* 30: 393-402. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.04.009
10. Semenza GL. Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Physiology*. 2008; 24: 97-106. doi:10.1152/physiol.00045.2008
11. Camacho M, Rodríguez C, Guadall A, Alcolea S, Orriols M, Escudero JR, et al. Hypoxia upregulates PGI-synthase and increases PGI 2 release in human vascular cells exposed to inflammatory stimuli. *J Lipid Res*. 2011; 52: 720-731. DOI: 10.1194/jlr.M011007
12. Wheaton WW, Chandel NS. Hypoxia regulates cellular metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011; 300: C385-C393. doi:10.1152/ajpcell.00485.2010
13. Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, Jing Z-C, Sliwa K, Thienemann F et al. Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2024; 10, article number: 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00486-7>
14. Shimoda LA. Cellular Pathways Promoting Pulmonary Vascular Remodeling by Hypoxia. *Physiology*. 2020; 35: 222-233. doi: 10.1152/physiol.00039.2019
15. Compennolle V, Brusselmans K, Franco D, Moorman A, Dewerchin M, Collen D, et al. Cardiac bifida, defective heart development and abnormal neural crest migration in embryos lacking hypoxia-inducible factor-1 α . 2003; *Cardiovasc Res*. 60: 569-579. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.07.003
16. Yu AY, Shimoda LA, Iver NV, Huso DL, Sun X, McWilliams R, et al. Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1 α . *J Clin Invest*. 1999; 103:691-696.

17. Hu C-J, Poth JM, Zhang H, Flockton A, Laux A, Kumar S et al. Suppression of HIF2 signalling attenuates the initiation of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 54: 1900378 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00378-2019>].
18. Compernelle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, et al. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. 2002; *Nat Med* 8: 702-710. doi: 10.1038/nm721.
19. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human Adaptation to High Altitude: Regional and Life Cycle Perspectives. *Yrbk Phys Anthropol.* 1998; 41: 25-64.
20. Moraga F, Monge C, Riquelme R, Llanos AJ. Fetal and maternal blood oxygen affinity: a comparative study in llamas and sheep. *Comp BiochemPhysiol A Physiol.* 1996;115:111-115.
21. Simonson T. Human Adaptations to High Altitude. En: Shyamala Dakshinamurti, Editora, *Hypoxic Respiratory Failure in the Newborn.* Boca Raton, USA and London, UK. CRC Press. Taylor & Francis Group; 2022. p. 19-23.
22. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001;2:257-79. DOI: 10.1089/152702901750265341.
23. Herrera EA, Rojas RT, Krause BJ, Ebensperger G, Reyes RV, Giussani DA, et al. Cardiovascular function in term fetal sheep conceived, gestated and studied in the hypobaric hypoxia of the Andean altiplano. *J Physiol.* 2016; 594: 1231-1245. DOI: 10.1113/JP271110.
24. Browne VA, Julian CG, Toledo-Jaldin L, Cioffi-Ragan D, Vargas E, Moore LG. Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2015; 370: 20140068. (<http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0068>)
25. Villafuerte FC, Simonson TS, Bermudez D, Leon-Velarde F. High-Altitude Erythrocytosis: Mechanisms of Adaptive and Maladaptive Responses. *Physiology.* 2022; 37: 175-186. doi:10.1152/physiol.00029.2021
26. Cheng J, Kang X, Zhang S, Yeh ETH. SUMO-Specific Protease 1 Is Essential for Stabilization of HIF1a during Hypoxia. *Cell.* 2007; 131: 584-595. (DOI 10.1016/j.cell.2007.08.045)
27. West JB. Human Physiology at Extreme Altitudes on Mount Everest. *Science.* 1984; 223: 784-788. DOI: 10.1126/science.6364351.