

# **Fisiología de habitantes de grandes alturas**

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Una persona que vive prácticamente al nivel del mar y sube repentinamente a grandes alturas, debe dejar que el cuerpo se acostumbre al ambiente menos oxigenado, evitando itinerarios muy apretados, dejando al menos dos días de aclimatación antes de iniciar un sendero en grande altura.

Un ejemplo es Camino Inca a Machu Picchu. Durante el recorrido se atravesarán diferentes niveles de altitud desde los 2.400 hasta los 4.200 metros sobre el nivel del mar.

Existen dos estaciones del año bien diferenciadas: la estación seca (de abril a septiembre) y la lluviosa (de octubre a marzo).

La estación seca es la mejor época para hacer el Camino Inca. En estos meses llueve poco, por lo que los caminos son más fáciles de transitar. Los guías turísticos recomiendan hacer la ruta en mayo, junio o julio.

En estos meses, debido al buen tiempo y la escasa probabilidad de lluvia, el recorrido se realiza bajo un sol

espléndido. Sin embargo, para muchos, cualquier fecha es buena para hacer el Camino Inca.

La aclimatación se refiere al conjunto de cambios beneficiosos que ocurren en el cuerpo en respuesta a la hipoxia a gran altura y, a menudo, se usa como un ejemplo de cómo el organismo puede adaptarse con éxito a un entorno hostil.

La respuesta fisiológica más importante en la aclimatación es la hiperventilación.

También ocurre policitemia, aunque esto no es importante en personas de baja altitud que van a grandes altitudes durante 2 o 3 semanas porque la respuesta es muy lenta. La policitemia marcada, como se ve a veces en los montañeros que viven en los Andes, puede ser contraproducente.

La vasoconstricción pulmonar hipóxica no es una característica de la aclimatación. No confiere ningún beneficio y puede ser un factor en el desarrollo de edema pulmonar a gran altura.

La gran altitud representa un desafío para la adaptación humana debido a la reducción de la presión barométrica y, en consecuencia, la presión de oxígeno menos parcial ( $P_{O_2}$ ) en la atmósfera.

La caída en  $P_{O_2}$  ("hipoxia") es aproximadamente lineal, pero debido a la cinética del  $O_2$  y la forma curvilínea resultante de la curva de disociación de hemoglobina  $O_2$ ,

los niveles de  $O_2$  en la sangre arterial no caen notablemente hasta lo superior a  $\sim 8,000$  pies (2,500 metros).

Hay cuatro grandes regiones del mundo donde residen alrededor de 140 millones de personas en grandes altitudes.

Las primeras poblaciones más grandes son los Andes (Aymara y Quechua) de América del Sur y los residentes tibetanos o sherpas de Asia Central, pero un número considerable de Amhara se encuentra en las altas tierras de Etiopía en África Oriental, y las personas de ascendencia europea viven en la roca Montañas de África. América del norte.

Las montañas rocosas se habitaron permanentemente durante solo 150 años, pero las otras regiones fueron ocupadas por milenios (en adelante, denominado "largo plazo"), suficiente tiempo para que ocurra la adaptación genética.

Las altas altitudes constituyen un laboratorio natural para el estudio de la adaptación biológica humana, ya que el cultivo tiene poca influencia en los efectos de la hipoxia, aunque afecta otras características como el frío, la temperatura y la baja variación de humedad.

Los mecanismos biológicos por los cuales las poblaciones se han adaptado a grandes altitudes y cómo se midieron.

La mayoría de las preocupaciones e los tibetanos, ya que los etíopes fueron estudiados con menos frecuencia. Comienza a considerar el significado del término "adaptación".

Luego, se resumen las comparaciones de la población del genoma de transporte y el genoma de barrido con la evidencia de selección natural.

Hay un número relativamente pequeño de esfuerzos realizados para identificar los mecanismos fisiológicos por los cuales los genes seleccionados naturalmente influyen en el proceso adaptativo.

La tesis se desarrolla que las respuestas a corto plazo (aclimatación, desarrollo) y a **largo plazo (genética)** a la gran altitud exhiben tal gradiente temporal que, aunque todos influyen en el contenido de O<sub>2</sub>, este último también mejora la entrega y el metabolismo de O<sub>2</sub>.

Existen conceptos erróneos importantes sobre la aclimatación. Algunas personas que deben trabajar a gran altura creen que la aclimatación puede devolver el cuerpo a la condición del nivel del mar.

Esta actitud se observa en algunos astrónomos que trabajan en observatorios de gran altura, como los de la cumbre de Mauna Kea en, Hawái, (4.200 m de altitud). Estas personas se resisten a los procedimientos que mitigan los efectos de la altura, como el enriquecimiento de oxígeno en el aire ambiente, y argumentan que prefieren

usar el remedio de la naturaleza, que es la aclimatación. La verdad es muy diferente.

Como muestra la Figura 1, la exposición aguda a la altitud de Mauna Kea después del ascenso cerca del nivel del mar da como resultado una  $PO_2$  alveolar de aproximadamente 45 mm Hg. Con la aclimatación completa, la  $PO_2$  aumenta a alrededor de 54 mm Hg en promedio. La aclimatación completa lleva varios días y nunca ocurre para estos astrónomos debido a sus horarios de trabajo.

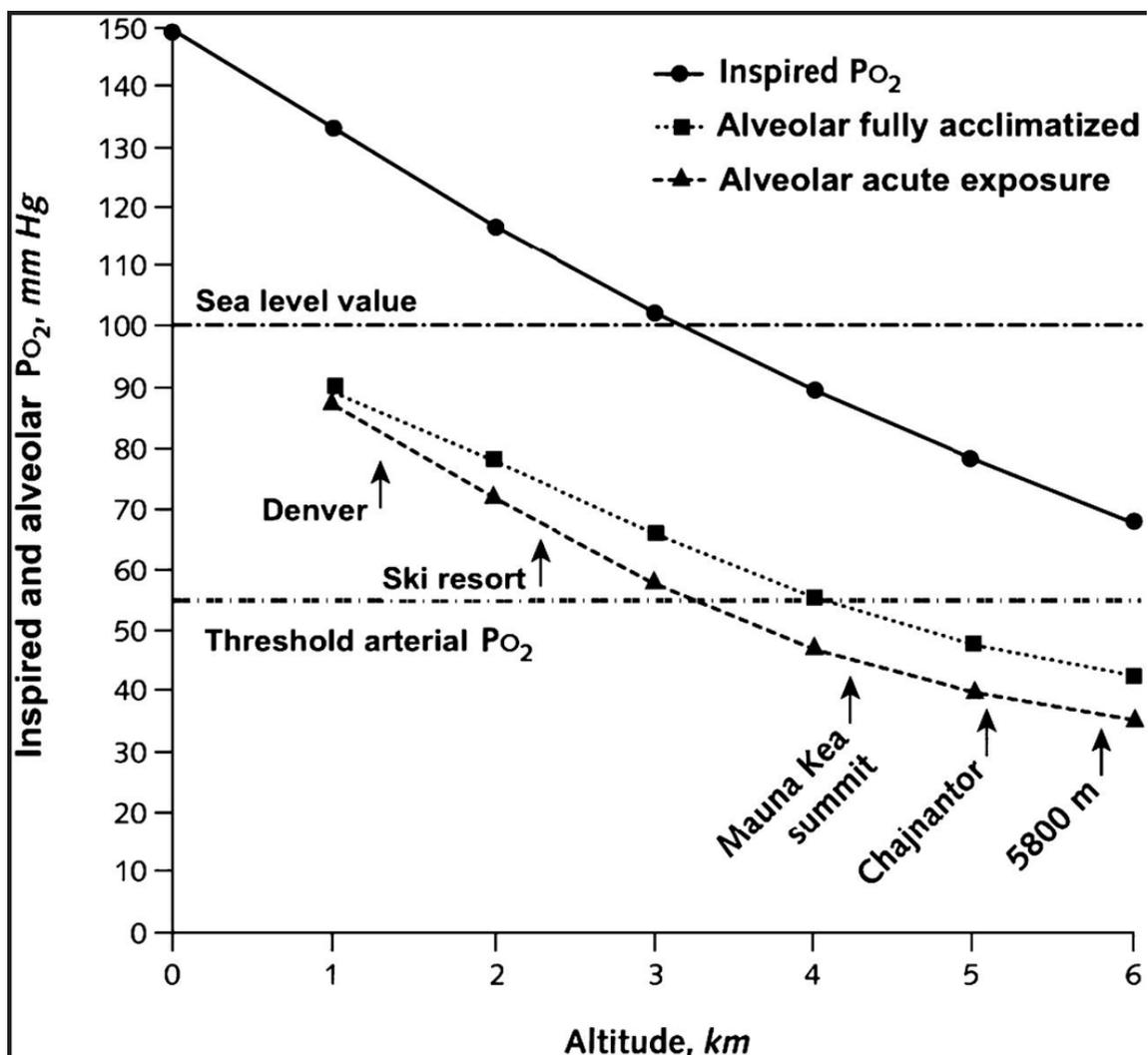


Figura 1. VALORES de  $PO_2$  inspirado y alveolar a altitudes de hasta 6.000 m. Las ubicaciones incluyen un pueblo

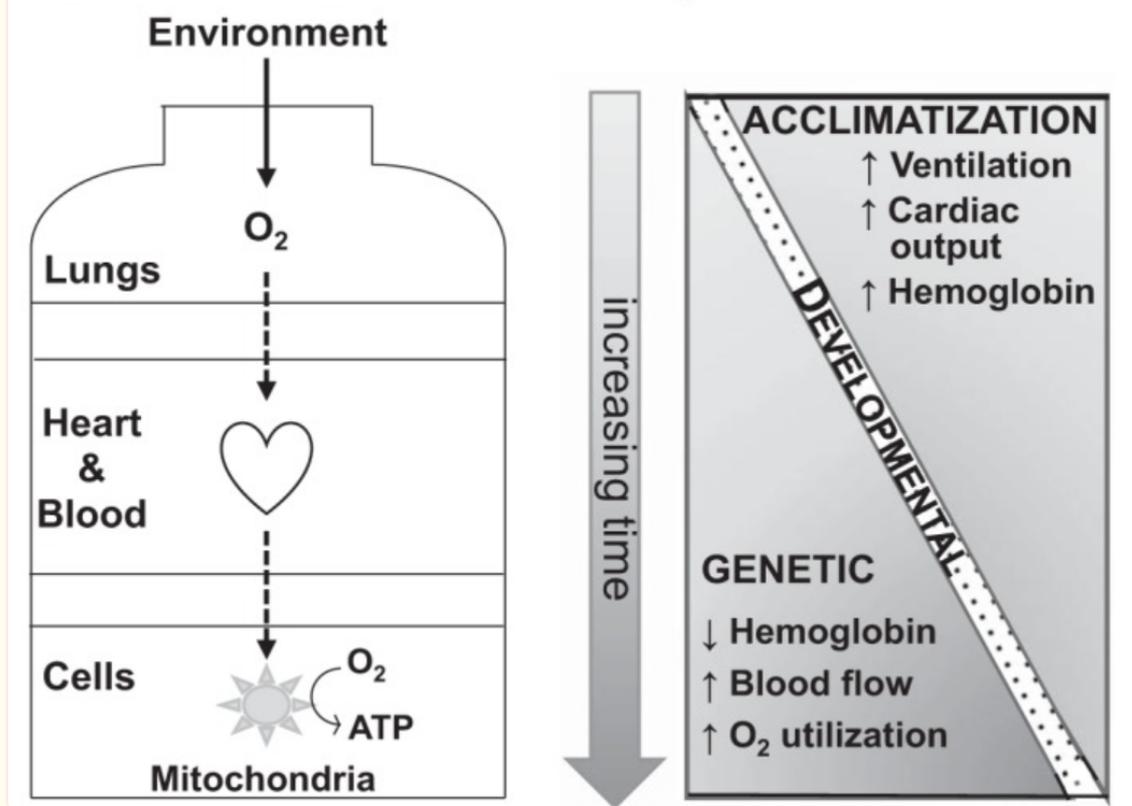
típico de una estación de esquí (Aspen, Colorado); la cumbre de Mauna Kea, Hawái, donde se encuentran varios telescopios; Chajnantor, Chile, sitio de varios radiotelescopios; y una altitud de 5.800 m, donde la presión barométrica es la mitad del nivel del mar.

La línea discontinua horizontal inferior muestra la  $PO_2$  arterial por debajo de la cual los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva (DPOC) crónica tienen derecho a oxigenoterapia continua. Los valores para individuos con exposición aguda y totalmente aclimatados fueron de la

Referencia: **H RAHN, A B OTIS Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude Am J Physiol. 1949 Jun;157(3):445-62. doi: 10.1152/ajplegacy.1949.157.3.445.**

Figura 2

## TEMPORAL RESPONSES OF THE O<sub>2</sub> TRANSPORT SYSTEM



El sistema de transporte de O<sub>2</sub> consta de dos bombas, los pulmones y el corazón, que traen el O<sub>2</sub> de la atmósfera y lo hacen circular a través de la sangre por todo el cuerpo, y dos etapas de difusión.

Los pasos de difusión transfieren O<sub>2</sub> a través de la membrana alveolar y de la sangre a los tejidos, donde se consume en las mitocondrias para generar energía química en forma de trifosfato de adenosina (ATP).

La aclimatación implica cambios en estos componentes a lo largo de los días, y las respuestas del desarrollo ocurren a lo largo de la vida principalmente en los componentes que afectan el contenido de O<sub>2</sub> arterial.

Las poblaciones de gran altitud a largo plazo se diferencian de los recién llegados aclimatados en términos de sus niveles de hemoglobina, flujo sanguíneo regional y componentes de O<sub>2</sub> de utilización del sistema de transporte de O<sub>2</sub> (**Moore LG. Human genetic adaptation to high altitudes: current status and future prospects. *Quaternary Int.* [Available online 6 October 2016]. doi: 10.1016/j.quaint.2016.09.045.)**)

**Regiones de genes autosómicos influenciados por la selección natural en poblaciones de gran altitud, como se identifica en estudios publicados entre 2004 y 2017**

**i. Tibetanos.**

Los tibetanos han sido el foco de la mayor cantidad de estudios. Varios escaneos del genoma identificaron regiones de genes en o cerca de EPAS1, que controla la expresión de HIF-2alfa, y EGLN1, que regula la producción de PHD2 que juega un papel clave en la degradación de HIF. La identificación de EPAS1 se ve reforzada por estudios de secuenciación del exoma y del genoma completo (**Hu H, Petousi N, Glusman G, Yu Y, Bohlender R, Tashi T, Downie JM, Roach JC, Cole AM, Lorenzo FR, Rogers AR, Brunkow ME, Cavalleri G, Hood L, Alpatty SM, Prchal JT, Jorde LB, Robbins PA, Simonson TS, Huff CD. Evolutionary history of Tibetans inferred from**

whole-genome sequencing. *PLoS Genet* 13: e1006675, 2017. doi: 10.1371/journal.pgen.1006675) (Li X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 329: 75–78, 2010. doi: 10.1126/science.1190371.),

Con el haplotipo tibetano probablemente derivado de homínidos arcaicos de Denisovan o relacionados con Denisovan.

Se han identificado otras regiones de genes, incluidas varias involucradas en la vasorregulación (EDNRA), el desarrollo vascular (ANGPT1, ECE1), el metabolismo del hemo (HMOX2), el metabolismo de todo el cuerpo (PPARA) y otros procesos biológicos.

El haplotipo seleccionado para EPAS1 se asocia con niveles más bajos de hemoglobina en altitudes altas y bajas (Petousi N, Robbins PA. Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. *J Appl Physiol* (1985) 116: 875–884, 2014. doi: 10.1152/jappphysiol.00605.2013.) (Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, Bai Z, Lorenzo FR, Xing J, Jorde LB, Prchal JT, Ge R. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 329: 72–75, 2010. doi: 10.1126/science.1189406.) (Lou H, Lu Y, Lu D, Fu R,

Wang X, Feng Q, Wu S, Yang Y, Li S, Kang L, Guan Y, Hoh BP, Chung YJ, Jin L, Su B, Xu S. A 3.4-kb copy-number deletion near EPAS1 is significantly enriched in high-altitude Tibetans but absent from the Denisovan sequence. *Am J Hum Genet* 97: 54–66, 2015. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.05.005.) (Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, Li C, Li JC, Liang Y, McCormack M, Montgomery HE, Pan H, Robbins PA, Shianna KV, Tam SC, Tsering N, Veeramah KR, Wang W, Wangdui P, Weale ME, Xu Y, Xu Z, Yang L, Zaman MJ, Zeng C, Zhang L, Zhang X, Zhaxi P, Zheng YT. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 11459–11464, 2010. doi: 10.1073/pnas.1002443107. ) y, junto con las variantes EGLN1, tiene un efecto reductor de hemoglobina adicional, pero aun así, explica una pequeña parte de la varianza (Tashi T, Scott Reading N, Wuren T, Zhang X, Moore LG, Hu H, Tang F, Shestakova A, Lorenzo F, Burjanivova T, Koul P, Guchhait P, Wittwer CT, Julian CG, Shah B, Huff CD, Gordeuk VR, Prchal JT, Ge R. Gain-of-function EGLN1 prolyl hydroxylase (PHD2 D4E:C127S) in combination with EPAS1 (HIF-2 $\alpha$ ) polymorphism lowers hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *J Mol Med (Berl)* 95: 665–670, 2017. doi: 10.1007/s00109-017-1519-3.).

Las únicas variantes de la región codificante identificadas hasta el momento son dos mutaciones de sentido erróneo estrechamente vinculadas en el exón 1 de EGLN1 [12C>G; 380G>C] que se calcula que se originaron hace 8.000 años (**Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchock B, Swierczek S, Tashi T, Gordeuk V, Wuren T, Ri-Li G, McClain DA, Khan TM, Koul PA, Guchhait P, Salama ME, Xing J, Semenza GL, Liberzon E, Wilson A, Simonson TS, Jorde LB, Kaelin WG Jr, Koivunen P, Prchal JT. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet* 46: 951–956, 2014. doi: 10.1038/ng.3067.**).

Sin embargo, sus efectos funcionales son inciertos, ya que se ha informado que aumentan la actividad catalítica de PHD2 en condiciones hipóxicas, probablemente disminuyendo la actividad de HIF, y deterioran la función de PHD2, lo que se espera que potencie HIF (**Song D, Li LS, Arsenault PR, Tan Q, Bigham AW, Heaton-Johnson KJ, Master SR, Lee FS. Defective Tibetan PHD2 binding to p23 links high altitude adaption to altered oxygen sensing. *J Biol Chem* 289: 14656–14665, 2014. doi: 10.1074/jbc.M113.541227.**).

Un estudio sugiere que las variantes de EPAS1 seleccionadas por el Tíbet actúan a nivel transcripcional y las variantes de EGLN1 a nivel postraduccional para

mejorar la degradación de HIF-2a mostró que los SNP de EPAS1 tenían una afinidad de unión más débil por los factores de transcripción y una expresión del gen EPAS1 disminuida en la arteria umbilical células endoteliales (**Peng Y, Cui C, He Y, Ouzhuluobu, Zhang H, Yang D, Zhang Q, Bianbazhuoma, Yang L, He Y, Xiang K, Zhang X, Bhandari S, Shi P, Yangla, Dejiquzong, Baimakangzhuo, Duojizhuoma, Pan Y, Cirenyangji, Baimayangji, Gonggalanzi, Bai C, Bianba, Basang, Ciwangsangbu, Xu S, Chen H, Liu S, Wu T, Qi X, Su B. Down-regulation of EPAS1 transcription and genetic adaptation of Tibetans to high-altitude hypoxia. *Mol Biol Evol* 34: 818–830, 2017. doi: 10.1093/molbev/msw280.**).

Las regiones genéticas seleccionadas también pueden estar actuando a través de otros mecanismos, como lo sugiere un estudio tibetano que encontró una hemoglobina 2 g más baja asociada con los SNP del marcador HMOX2 en hombres (pero no en mujeres) quienes, cuando se transfectaron en líneas celulares HeLa y HEK293T, aumentaron Actividad transcripcional de HMOX2 (**Yang D, Peng Y, Ouzhuluobu, Bianbazhuoma, Cui C, Bianba, Wang L, Xiang K, He Y, Zhang H, Zhang X, Liu J, Shi H, Pan Y, Duojizhuoma, Dejiquzong, Cirenyangji, Baimakangzhuo, Gonggalanzi, Liu S, Gengdeng, Wu T, Chen H, Qi X, Su B. HMOX2 functions as a modifier**

**gene for high-altitude adaptation in Tibetans. *Hum Mutat* 37: 216–223, 2016. doi: 10.1002/humu.22935.**)

Las variantes de EPAS se han asociado con presiones arteriales pulmonares más bajas en los tibetanos, aunque explican solo el 0,4% de la variación en la presión arterial pulmonar (**Peng Y, Cui C, He Y, Ouzhuluobu, Zhang H, Yang D, Zhang Q, Bianbazhuoma, Yang L, He Y, Xiang K, Zhang X, Bhandari S, Shi P, Yangla, Dejiquzong, Baimakangzhuo, Duoizhuoma, Pan Y, Cirenyangji, Baimayangji, Gonggalanzi, Bai C, Bianba, Basang, Ciwangsangbu, Xu S, Chen H, Liu S, Wu T, Qi X, Su B. Down-regulation of EPAS1 transcription and genetic adaptation of Tibetans to high-altitude hypoxia. *Mol Biol Evol* 34: 818–830, 2017. doi: 10.1093/molbev/msw280.**)

No se apoyó el papel del aumento de la producción de NO en la mediación de la vasodilatación pulmonar, ya que las variantes tibetanas aumentaron iNOS pero disminuyeron eNOS y no influyeron en los niveles de metabolitos de NO. En cambio, los estudios de ratones knockout en heterocigotos EPAS1 (los homocigotos son letales) sugirieron que las presiones arteriales pulmonares más bajas no se debían a una mayor producción de NO, sino a una regulación negativa de ACE y VEGFC.

Varios estudios también han mostrado asociaciones funcionales con variantes de PPARA. Ge y (**Ge RL, Simonson TS, Gordeuk V, Prchal JT, McClain DA. Metabolic aspects of high-altitude adaptation in Tibetans. *Exp Physiol* 100: 1247–1255, 2015. doi: 10.1113/EP085292.**) que el lactato sérico y los ácidos grasos libres aumentaron con un número creciente de alelos PPARA y EPAS1 seleccionados naturalmente a 4500 m, lo que sugiere que la selección puede estar actuando para aumentar la glucosa anaeróbica y disminuir el metabolismo de los ácidos grasos.

La mayor eficiencia en la utilización de O<sub>2</sub> y el aumento en la producción de antioxidantes observados por Horscroft y colaboradores (**Horscroft JA, Kotwica AO, Laner V, West JA, Hennis PJ, Levett DZH, Howard DJ, Fernandez BO, Burgess SL, Ament Z, Gilbert-Kawai ET, Vercueil A, Landis BD, Mitchell K, Mythen MG, Branco C, Johnson RS, Feelisch M, Montgomery HE, Griffin JL, Grocott MPW, Gnaiger E, Martin DS, Murray AJ. Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: 6382–6387, 2017. doi: 10.1073/pnas.1700527114.**) en el músculo esquelético Sherpa se relacionó con la presencia de alelos seleccionados para PPARA. También es interesante que la oxidación de ácidos grasos se haya identificado como una vía evolutiva convergente en los Andes y el Himalaya (**Foll M, Gaggiotti**

**OE, Daub JT, Vatsiou A, Excoffier L. Widespread signals of convergent adaptation to high altitude in Asia and America. *Am J Hum Genet* 95: 394–407, 2014. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.09.002.**)

También se han identificado variantes de ADN mitocondrial en tibetanos; específicamente, la frecuencia del haplotipo M9 aumenta con la altitud, y cuando la variante 3394C está presente en el fondo M9, la actividad del complejo I aumenta (**Ji F, Sharpley MS, Derbeneva O, Alves LS, Qian P, Wang Y, Chalkia D, Lvova M, Xu J, Yao W, Simon M, Platt J, Xu S, Angelin A, Davila A, Huang T, Wang PH, Chuang LM, Moore LG, Qian G, Wallace DC. Mitochondrial DNA variant associated with Leber hereditary optic neuropathy and high-altitude Tibetans. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 7391–7396, 2012. doi: 10.1073/pnas.1202484109.** ). Este haplotipo contiene los genes ATP6, ATP8, Cyt b, ND2, COX2, tRNA y 12 S rRNA, lo que sugiere que el ADN mitocondrial y nuclear pueden estar involucrados en la adaptación genética tibetana.

**Regiones de genes autosómicos sobre las que actúa la selección natural en poblaciones de Tibetanos de gran altitud como se identifica en estudios publicados entre 2004 y 2017**

<i>EGLN1</i>	<i>PPARA</i>
<i>EPAS1</i>	<i>PTGIS</i>
<i>FOXO1</i>	<i>RUNX1</i>
<i>HMOX2</i>	<i>RYR1</i>
<i>KCTD</i>	<i>TED</i>
<i>LEPR</i>	<i>VDR</i>

## II. etíopes

Los pocos estudios de etíopes han generado una variedad de resultados. Uno encontró las señales más fuertes en las regiones involucradas en la defensa de patógenos, el control del ciclo celular, el daño y la reparación del ADN (**Alkorta-Aranburu G, Beall CM, Witonsky DB, Gebremedhin A, Pritchard JK, Di Rienzo A. The genetic architecture of adaptations to high altitude in Ethiopia. *PLoS Genet* 8: e1003110, 2012. doi: 10.1371/journal.pgen.1003110.**).

En otro informe se implicó una variedad de vías, incluidas las involucradas en la función del sistema nervioso central y periférico, la señalización de cadherina y Wnt, y solo se encontraron asociaciones marginales entre la hemoglobina y dos genes de la vía HIF-1, *THRB* y *ARNT2* (**Scheinfeldt**

LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Woldemeskel D, Beggs W, Lambert C, Jarvis JP, Abate D, Belay G, Tishkoff SA. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol* 13: R1, 2012. doi: 10.1186/gb-2012-13-1-r1.). Un tercer estudio encontró la señal más fuerte en BHLHE41, que tiene funciones importantes en las vías del ritmo circadiano y HIF (Huerta-Sánchez E, Degiorgio M, Pagani L, Tarekegn A, Ekong R, Antao T, Cardona A, Montgomery HE, Cavalleri GL, Robbins PA, Weale ME, Bradman N, Bekele E, Kivisild T, Tyler-Smith C, Nielsen R. Genetic signatures reveal high-altitude adaptation in a set of Ethiopian populations. *Mol Biol Evol* 30: 1877–1888, 2013. doi: 10.1093/molbev/mst089.).

Regiones de genes autosómicos sobre las que actúa la selección natural en poblaciones etíopes de gran altitud como se identifica en estudios publicados entre 2004 y 2017

ADRBK1

ARNT2

ASF1B

BHLHE41

CBARA1

*CUL3*

*CORO1B*

*HLA-DRA*

*MAPKAPK2*

Multiple (*CIC, LIPE, PAFAH1B3*)

*THRB*

*VAV3*

### **III. Andinos**

Los andinos han recibido comparativamente menos atención, aunque la primera exploración del genoma se realizó en Bolivia (**Moore LG, Shriver M, Bemis L, Hickler B, Wilson M, Brutsaert T, Parra E, Vargas E. Maternal adaptation to high-altitude pregnancy: an experiment of nature. *Placenta* 25, Suppl A: S60–S71, 2004. doi: 10.1016/j.placenta.2004.01.008.**).

Hasta el momento, solo se ha identificado una región como común tanto para los andinos como para los tibetanos, *EGLN1*, aunque hay diferentes regiones implicadas (**Bigham AW, Mao X, Mei R, Brutsaert T, Wilson MJ, Julian CG, Parra EJ, Akey JM, Moore LG, Shriver MD. Identifying positive selection candidate loci for high-altitude adaptation in Andean populations. *Hum Genomics* 4: 79–90, 2009.**).

Se han identificado otras regiones génicas, incluidas las involucradas en la vasorregulación (PRKAA1, NOS2), el crecimiento vascular (VEGFB, ELTD1), el flujo sanguíneo cerebral (CBS) y la defensa oxidativa (FAM213A) (**Foll M, Gaggiotti OE, Daub JT, Vatsiou A, Excoffier L. Widespread signals of convergent adaptation to high altitude in Asia and America. *Am J Hum Genet* 95: 394–407, 2014. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.09.002**) (**Valverde G, Zhou H, Lippold S, de Filippo C, Tang K, López Herráez D, Li J, Stoneking M. A novel candidate region for genetic adaptation to high altitude in Andean populations. *PLoS One* 10: e0125444, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0125444.**)

**Regiones de genes autosómicos sobre las que actúa la selección natural en poblaciones Andinas de gran altitud como se identifica en estudios publicados entre 2004 y 2017**

***Andinos***

***BRINP3***

***CBS***

***EDNRA***

***EGLN1***

***ELTD1***

***ET-1***

***FAM213A***

## ***Andinos***

*NOS2*

*PRKAA1*

*SFTPD*

*TP53 pathway*

*VEGFB*

*TBX5*

Un estudio de secuenciación del genoma completo identificó tres regiones genéticas: *BRINP3*, *NOS2* y *TBX5*, solo una de las cuales (*NOS2*) se identificó en una exploración SNP (**Bigham AW, Mao X, Mei R, Brutsaert T, Wilson MJ, Julian CG, Parra EJ, Akey JM, Moore LG, Shriver MD. Identifying positive selection candidate loci for high-altitude adaptation in Andean populations. *Hum Genomics* 4: 79–90, 2009.**) y que están asociadas con el desarrollo y la función cardiovascular, pero no con la detección.