



VARIACIONES FENOTÍPICAS RELACIONADAS A RESPUESTAS HIPÓXICAS ENTRE ANDINOS A DISTINTAS ALTITUDES

PHENOTYPIC VARIATIONS RELATED TO HYPOXIC RESPONSES AMONG ANDEAN HIGHLANDERS LIVING AT DIFFERENT ALTITUDES

Luna Julieta¹, Cayo Emerson², Quispe Teddy¹, Valencia Juan Carlos¹, Patón Daniela¹, Mamani Luis Felipe¹, Amaru Ricardo¹

RECIBIDO: 05/09/2022

APROBADO: 18/11/2022

RESUMEN

Introducción. La adaptación a grandes altitudes implica cambios evolutivos que conllevan respuestas adaptativas, como a la hipoxia. Los andinos desarrollaron fenotipos eritroides diferentes en relación con otras poblaciones a gran altitud que pueden variar dependiendo la altitud.

Objetivo. Determinar las variaciones fenotípicas de hemoglobina (Hb), saturación de oxígeno (SpO₂), P50 y lactato en andinos bolivianos con radicaciones entre 400, 4000 y 5000 msnm.

Material y métodos. Estudio descriptivo transversal de tipo prospectivo. Se recolectó sangre venosa periférica de andinos bolivianos (n=124) nacidos a 4000 m, pero con radicación en altitudes diferentes (400 m, 4000 m, 5000 m), así como de aquellos con eritrocitosis patológicas. Adicionalmente, se recolectó muestras de europeos residentes a 4000 m (n=11). Se realizó estudios de hemograma, oximetría y gasometría. La P50 fue calculada con **fórmula** de Lichtman.

Resultados. Los andinos sanos, comparados entre distintas altitudes, reflejaron aumento de Hb al ser mayor la altitud (p: 0,001), empero disminución de SpO₂ (p: 0,001) y P50 (p: 0,001); sin variaciones en lactato. Los europeos a 4000 m, en relación con andinos a la misma altitud, presentaron Hb incrementada (p: 0,01), SpO₂ y P50 sin variaciones, pero lactato significativamente aumentado (p: 0,001). Los pacientes con eritrocitosis comparados con sujetos sanos, a 4000 m y 5000 m respectivamente, presentaron Hb aumentada (p: 0,001); SpO₂ disminuida (p: 0,001); P50 sin variaciones, pero lactato incrementado (p: 0,01). El lactato elevado en sujetos a 5000 m con eritrocitosis fue llamativo (1,7 mmol/L).

Conclusiones. Las variaciones fenotípicas observadas entre andinos en diferentes altitudes constituyen una expresión de una adaptación parcial a la altura.

Palabras clave: Eritrocitosis; altura; adaptación; P50; fenotipo

1. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

2. Centro de Salud Chorolque, Potosí, Bolivia.

Correspondencia: Ricardo Amaru • Email: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

ABSTRACT

Introduction. Human adaptation to high altitude involves evolutionary changes leading adaptive responses, such as to hypoxia. Andeans developed different erythroid phenotypes in relation to other populations at high altitude, which can vary depending on the altitude.

Objective. To determine the phenotypic variations of hemoglobin (Hb), oxygen saturation (SpO₂), P50 and lactate in Bolivian Andeans residing between 400, 4000 or 5000 masl.

Material and methods. Prospective cross-sectional descriptive study. Peripheral venous blood from Bolivian Andeans (n=124) born at 4000 m, but residing at different altitudes (400 m, 4000 m, 5000 m), likewise from those with pathological erythrocytosis were collected. Additionally, samples from Europeans residing at 4000 m (n=11) were collected. CBC, oximetry and blood gas studies were performed. P50 was calculated using the Lichtman formula.

Results. Healthy Andeans, compared between different altitudes, reflected an increased Hb (p: 0.001), but a decreased SpO₂ (p: 0.001) and P50 (p: 0.001) as the altitude was higher; without variations in lactate. Europeans at 4000 m, related to Andeans at the same altitude, presented increased Hb (p: 0.01), SpO₂ and P50 without variations, but significantly increased lactate (p: 0.001). Patients with erythrocytosis compared to healthy subjects, at 4000 m and 5000 m respectively, depicted increased Hb (p: 0.001); decreased SpO₂ (p: 0.001); P50 without changes, but increased lactate (p: 0.01). Increased lactate in subjects with erythrocytosis at 5000 m was remarkable (1.7 mmol/L).

Conclusion. The phenotypic variations observed among Andeans residing at different altitudes constitute an expression of partial adaptation to altitude.

Keywords: Erythrocytosis, High altitude, adaptation, P50, phenotype

INTRODUCCIÓN

La adaptación a la gran altura conlleva cambios evolutivos selectivos que implican múltiples y desafiantes respuestas adaptativas, y una de ellas tiene que ver con la hipoxia por baja presión barométrica. Los andinos nativos de Bolivia han habitado altitudes entre 3000-5000 metros sobre el nivel del mar desde hace aproximadamente 14 000 años y han desarrollado fenotipos eritroides diferentes en relación con otras poblaciones que viven a gran altitud ^(1, 2).

Si bien los andinos bolivianos han desarrollado adaptaciones genéticas relacionadas con la regulación de la eritropoyesis ⁽³⁾, aún enfrentan condiciones de eritrocitosis, y los de relevancia clínica suelen ser la Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), la Eritrocitosis Secundaria (ES) y la Policitemia Vera (PV) ⁽⁴⁾. En ello, ya sea en circunstancias de adaptación

o en condiciones de eritrocitosis, se suscitan cambios relacionados con la respuesta a la hipoxia —característica ineludible de los habitantes en la altura— que involucran variaciones en la hemoglobina, la saturación de oxígeno (SpO₂), la presión parcial de oxígeno (P50) y el lactato. Tales variaciones, además, pueden diferir entre los andinos a diferentes altitudes.

La saturación de oxígeno periférico (SpO₂) se mide con la oximetría de pulso, ampliamente utilizada para la evaluación de la adaptación de personas a elevadas altitudes. Pese a que otros factores pueden afectar la precisión de la oximetría de pulso, independientemente del tipo de oxímetro que se emplee para medir la SpO₂, esta continua siendo un instrumento eficaz y valedero para estudios en grandes alturas ^(5, 6).

A su vez, la presión de oxígeno al 50 % de saturación de hemoglobina (P50) refleja el grado de descarga de

oxígeno periférico y la oxigenación tisular, esto depende de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina e identifica el desplazamiento de la curva de disociación de oxígeno. Los analizadores de gases en sangre se usan comúnmente para obtener valores de P50 a través de cálculos y análisis complejos ⁽⁷⁾; estos valores están mediados por diversas variables como el pH, la temperatura, la PaCO₂ y la concentración 2,3-difosfoglicerato. En condiciones normales, la P50 es de 25,1 ± 1,3 mmHg, con una ligera diferencia entre sexos (mujeres 26,0 ± 1,0 mmHg vs. hombres 24,3 ± 0,9 mmHg; p = 0,001) ⁽⁸⁾. Una P50 baja indica una mayor afinidad del oxígeno y, una P50 alta una disminución de la afinidad.

Respecto del lactato, este constituye el producto final del proceso metabólico de la glicolisis, su producción es el resultado de la respiración anaerobia y, generalmente, su incremento se considera un estado de alteración en la salud relacionado con diversas etiologías ⁽⁹⁾. Las células en un ambiente hipóxico, con aporte inadecuado de oxígeno, ocasionan un incremento de la concentración de lactato en sangre. Un estudio rutinario de la dosificación de lactato en sangre venosa tiene base en estudios que reportan una correlación entre la concentración de lactato en sangre arterial y venosa ^(10, 11). En condiciones normales de salud, el lactato es producido en alrededor del 15 a 30 mmol/kg/día con niveles en sangre entre 0,5 y 1,0 mmol/L ⁽¹²⁾.

De este modo, tanto la condición de adaptación como la de eritrocitosis conlleva cambios importantes en la hemoglobina, SpO₂, P50 y lactato; por lo que, resulta de interés indagar sobre los cambios significativos entre los andinos que viven en diferentes altitudes, así como, las modificaciones existentes frente a aquellos con eritrocitosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de tipo prospectivo. Se recolectó muestras de sangre venosa

periférica de nativos andinos bolivianos nacidos a 4000 m.s.n.m. (n=124), pero con radicatura en altitudes diferentes (400 m, 4000 m, 5000 m); asimismo, de aquellos con eritrocitosis patológicas: eritrocitosis patológica de altura (EPA), eritrocitosis secundaria (ES) o policitemia vera (PV). Adicionalmente, se recolectó muestras de sangre de europeos (n=11) con residencia en la altura desde hace 5 años, a 4000 m.

Se realizó estudios de hemograma, oximetría de pulso y gasometría. El hemograma fue realizado mediante contador automático (ABX micro ES 60, Francia), el estudio de saturación de oxígeno con oxímetro digital (Model 8500, Plymouth, USA), las concentraciones P50 y lactato fueron obtenidos mediante un **gasómetro** portátil (i-STAT 1, Abbott, Estados Unidos). La P50 se calculó utilizando una fórmula descrita por Lichtman ⁽¹³⁾. Asimismo, se realizó un diagnóstico diferencial entre habitantes sanos y pacientes con eritrocitosis patológicas.

La sistematización de datos y análisis estadísticos se realizaron empleando el programa Microsoft Excel versión 16.23.

RESULTADOS

Del total de muestras recolectadas (n=124), 21 (10 mujeres, 11 varones, edad media 47) correspondieron a andinos nacidos a 4000 m, pero con radicatura a nivel del mar (400 m), 43 (6 mujeres, 37 varones, rango de edad 36-68) a andinos residentes a 4000 m, y 60 (17 mujeres, 43 varones, rango de edad 31-43) a andinos residentes a 5000 m. De las 11 muestras adicionales provenientes de europeos radicando a 4000 m, 3 correspondieron a mujeres y 8 a varones (edad media 43).

Niveles de hemoglobina, saturación de oxígeno, P50 y lactato a diferentes altitudes

Los niveles de hemoglobina (Hb), saturación de oxígeno (SpO₂) y P50 reflejaron distintas variaciones a diferentes altitudes. Los habitantes andinos sanos, comparados entre ellos

a distintas altitudes, reflejaron aumento en los niveles de Hb al ser mayor la altitud (p: 0,001); mientras tanto, la SpO₂ (p: 0,001) y la P50 (p: 0,001) mostraron una disminución al ser mayor la altitud; no se observó variaciones en el lactato (Cuadro 1). Los sujetos europeos a

4000 m, en relación con los habitantes andinos a la misma altitud, mostraron niveles más altos de Hb (p: 0,01), sin variaciones en SpO₂ y P50, pero un aumento significativo de lactato (p: 0,001) (Cuadro 2).

Cuadro 1. Variaciones fenotípicas de andinos nacidos a 4000 m.s.n.m. residentes en distintas altitudes

	Altitud (m)	n=	Sexo m/v	Edad (años)	Hb (g/dl)	SpO ₂ (%)	P50	Lactato (mmol/l)
Andinos	400	21	10/11	47 ± 13	12,5 ± 2,3	96 ± 1	26,5 ± 0,6	1,2 ± 0,5
Andinos	4000	17	3/14	36 ± 12	15,6 ± 1,9	90 ± 2	25,7 ± 1,1	1,1 ± 0,3
Andinos	5000	24	14/10	31 ± 16	18,4 ± 1,6	82 ± 5	25,8 ± 0,8	1,3 ± 0,5

Datos expresados en media aritmética y desviación estándar. **m:** mujer, **v:** varón.

Cuadro 2. Variaciones fenotípicas entre andinos y europeos a 4000 m.s.n.m.

	Altitud (m)	n=	Sexo m/v	Edad (años)	Hb (g/dl)	SpO ₂ (%)	P50	Lactato (mmol/l)
Andinos	4000	17	3/14	36 ± 12	15,6 ± 1,9	90 ± 2	25,7 ± 1,1	1,1 ± 0,3
Europeos	4000	11	3/8	43 ± 16	17,0 ± 1,6	91 ± 2	25,4 ± 0,9	2,0 ± 0,8

Las muestras europeas correspondieron a caucásicos que residen en La Paz, Bolivia (4000m). Datos expresados en media aritmética y desviación estándar. **m:** mujer, **v:** varón.

Niveles de hemoglobina, saturación de oxígeno, P50 y lactato en andinos con eritrocitosis patológicas

Los niveles de hemoglobina, saturación, P50 y lactato reflejaron variaciones según el tipo de eritrocitosis. Al comparar sujetos sanos y pacientes con eritrocitosis (EPA, ES, PV), residentes a 4000 m, estos últimos presentaron

niveles de Hb más elevados (p: 0,001), un SpO₂ disminuido (p: 0,001), sin variaciones en P50, pero un aumento de lactato en pacientes con EPA y ES (p: 0,01) (Cuadro 3). De forma similar, los pacientes con eritrocitosis (EPA o ES) a 5000 m, en relación con sujetos sanos a la misma altitud, reflejaron aumento de Hb (p: 0,001), disminución de SpO₂ (p:0,01), P50 sin variaciones y aumento de lactato (p:0,01) (Cuadro 4).

Cuadro 3. Andinos sanos y pacientes con eritrocitosis a 4000 m s. n. m.

	n=	Sexo m/v	Edad (años)	Hb (g/dl)	SpO ₂ (%)	P50	Lactato (mmol/l)
Sujetos sanos	17	3/14	36 ± 12	15,6 ± 1,9	90 ± 2	25,7 ± 1,1	1,1 ± 0,3
EPA	10	2/8	57 ± 9	19,4 ± 1,3	84 ± 3	25,7 ± 1,6	1,3 ± 0,6
ES	10	1/9	60 ± 9	20,0 ± 0,7	79 ± 3	25,3 ± 1,4	1,6 ± 0,6
PV	6	0/6	68 ± 5	19,0 ± 0,8	84 ± 4	24,5 ± 2,1	1,1 ± 0,7

EPA: Eritrocitosis Patológica de altura; **ES:** Eritrocitosis Secundaria; **PV:** Policitemia Vera. **m:** mujer, **v:** varón.

Los andinos sanos y aquellos con eritrocitosis patológicas (EPA, ES), que viven a 5000 m presentaron diferencias en la concentración de hemoglobina y

saturación de oxígeno, mientras que la P50 fue similar. Llamó la atención el incremento del lactato en pacientes con eritrocitosis patológicas (Cuadro 4).

Cuadro 4. Andinos sanos y pacientes con eritrocitosis a 5000 m.s.n.m.

	n=	Sexo m/v	Edad (años)	Hb (g/dl)	SpO ₂ (%)	P50	Lactato (mmol/l)
Sujetos sanos	24	14/10	31 ± 16	18,4 ± 1,6	82 ± 5	25,8 ± 0,8	1,3 ± 0,5
EPA + ES	36	3/33	43 ± 8	23,6 ± 2,6	79 ± 3	25,4 ± 1,7	1,7 ± 0,8

EPA: Eritrocitosis Patológica de altura; **ES:** Eritrocitosis Secundaria; **PV:** Policitemia Vera. **m:** mujer, **v:** varón.

DISCUSIÓN

Las diferencias de las concentraciones de hemoglobina, saturación de oxígeno, P50 y lactato son variables relacionadas con la adaptación metabólica a diferentes presiones barométricas. La influencia de la altura da lugar a cambios fisiológicos expresados en variaciones de metabolitos productos del metabolismo celular. Estas variaciones son observables en los andinos bolivianos con radicatura a diferentes altitudes, como expresión de un reajuste metabólico que les permite vivir en la altura ⁽¹⁴⁾.

Los nativos andinos de Bolivia nacidos a 4000 m, pero con radicaturas en diferentes altitudes tienen variaciones en cuanto a los fenotipos hematológicos. A medida que la altura es mayor, la hemoglobina incrementa, mientras que las concentraciones de SpO₂ y P50 disminuyen, sin cambios relevantes en el lactato, datos similares en los diferentes grupos de andinos sanos. Por otra parte, en los sujetos con eritrocitosis patológicas, las concentraciones de hemoglobina están incrementadas, pero sin diferencias significativas entre aquellos a 4000 o 5000 m; tampoco se observa diferencias en la P50, pero lo llamativo reside en la disminución considerable de la saturación de oxígeno, especialmente en pacientes con eritrocitosis secundaria, y el incremento de lactato, sobre todo en los eritrocíticos a 5000 m. Adicionalmente, los andinos tienen menor concentración de hemoglobina en relación a los europeos en grandes altitudes, y la característica más llamativa en europeos concurre al incremento de lactato como una expresión de un metabolismo no adaptado.

Según lo esperado, los resultados de nuestro estudio corroboran lo reportado por otros autores donde indican que las concentraciones de hemoglobina se incrementan ^(15, 16) y la saturación del oxígeno disminuye ⁽¹⁷⁾ a medida que aumenta la altitud.

Ahora bien, en condiciones de normoxia o hipoxia moderada, una P50 elevada es ventajosa, pero en entornos de hipoxia más severa o demandas metabólicas aumentadas, converge ventajosa una P50 baja ⁽¹⁸⁾. Dicho de otro modo, el incremento de la afinidad Hb-O₂ contribuye a mejorar el metabolismo, fundamentado en un estudio realizado en animales (mamíferos y aves) ⁽¹⁹⁾, lo cual proporciona evidencia de la adaptación de nativos a gran altitud. El aumento de la afinidad de Hb-O₂ aumenta la carga de O₂ arterial favoreciendo así la transferencia hacia los tejidos periféricos ⁽²⁰⁾. La hemoglobina humana no está genéticamente adaptada a gran altura; sin embargo, las especies de animales nativas adaptadas a gran altitud (gansos cabeza de barra y conejillos de india) tienen aparentemente una P50 más baja que sus contrapartes del nivel del mar ^(21, 22). Por lo que, los andinos nativos de altitudes probablemente se encuentran en vías de adaptación con la disminución del P50, como reflejarían nuestros resultados.

Respecto del lactato, se ha descrito que el haplotipo EPAS1 (HIF 2a) está asociado con niveles de concentración de lactato y una menor oxidación de glucosa, asimismo que EPAS1 es necesaria para el cambio a metabolismo anaerobio ⁽²³⁾. De manera analógica, las personas con policitemia de Chuvash, un trastorno autosómico recesivo con niveles elevados de HIF, exhiben niveles

de lactato más altos que los individuos normales durante periodos de ejercicio físico, lo que ilustra el papel regulador metabólico de HIF en condiciones de ejercicio⁽²⁴⁾. Las concentraciones de ácido láctico de los andinos habitantes a 400, 4000 o 5000 m en torno a concentraciones normales, en contraste con los niveles incrementados en europeos a 4000 m, reflejarían una

adaptación metabólica de la glucosa en los andinos.

En conclusión, la adaptación a la hipoxia representa un sello distintivo de la supervivencia de los humanos a grandes altitudes. Las variaciones fenotípicas observadas en andinos a diferentes altitudes constituyen la expresión de una adaptación parcial de los andinos a la altura.

REFERENCIAS

1. Dueñas-Espín I, Armijos-Acurio L, Espín E, Espinosa-Herrera F, Jimbo R, León-Cáceres Á, Nasre-Nasser R, Rivadeneira MF, Rojas-Rueda D, Ruiz-Cedeño L. Is a higher altitude associated with shorter survival among at-risk neonates? *PloS one*. 2021;16(7):e0253413.
2. Fehren-Schmitz L, Llamas B, Lindauer S, Tomasto-Cagigao E, Kuzminsky S, Rohland N, Santos FR, Kaulicke P, Valverde G, Richards SM. A re-appraisal of the early Andean human remains from Lauricocha in Peru. *PloS one*. 2015;10(6):e0127141.
3. Song J, Han S, Amaru R, Quispe T, Kim D, Crawford JE, Stehlik J, Nielsen R, Lee Y, Prchal JT. Novel Form of Alternative Splicing of NFKB1. Its Role in Polycythemia and Adaptation to High Altitude in Andean Aymara. *Blood*. 2018;132:2316.
4. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, Peñaloza R, Velarde J, Paton D, Ticona J. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista de Hematología*. 2016;17(1):8-20.
5. Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry at high altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011;12(2):109-119.
6. Mejía Salas H, Mejía Suárez M. Oximetría de pulso. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*. 2012;51(2):149-155.
7. Chu Z, Wang Y, You G, Wang Q, Ma N, Li B, Zhao L, Zhou H. The P50 value detected by the oxygenation-dissociation analyser and blood gas analyser. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2020;48(1):867-874.
8. Cristancho E, Roa MS, Böning D. Método simplificado para determinar la Curva de Disociación de Oxígeno (CDO). *Acta Biológica Colombiana*. 2019;24(2):354-360.
9. Chen X, Zhang J, Zhang Y, Lin Y, Liu Z, Wang X, Sun T. Serum lactate concentration on admission to hospital predicts the postoperative mortality of elderly patients with hip fractures 30 days after surgery. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(9):10363.
10. Intaglietta M, Johnson PC, Winslow RM. Microvascular and tissue oxygen distribution. *Cardiovascular research*. 1996;32(4):632-643.
11. Lavery RF, Livingston DH, Tortella BJ, Sambol JT, Slomovitz BM, Siegel JH. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;190(6):656-664.
12. Allen SE, Holm JL. Lactate: physiology and clinical utility. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2008;18(2):123-132.
13. LICHTMAN MA, MURPHY MS, ADAMSON JW. Detection of mutant hemoglobins with altered affinity for oxygen: a simplified technique. *Annals of internal medicine*. 1976;84(5):517-520.
14. Viruez-Soto JA, Jiménez-Torres F, Vera-Carrasco O. Caracterización del índice SAO₂/FIO₂ a gran altitud. *Revista Médica La Paz*. 2020;26(1):38-41.
15. Gassmann M, Mairbäurl H, Livshits L, Seide S, Hackbusch M, Malczyk M, Kraut S, Gassmann NN, Weissmann N, Muckenthaler MU. The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1450(1):204-220.
16. Akunov A, Sydykov A, Toktash T, Doolotova A, Sarybaev A. Hemoglobin changes after long-term intermittent work at high altitude. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1552.
17. Dünnwald T, Kienast R, Niederseer D, Burtscher M. The use of pulse oximetry in the assessment of acclimatization to high altitude. *Sensors*. 2021;21(4):1263.
18. Willford DC, Hill EP, Moores WY. Theoretical analysis of optimal P50. *Journal of Applied Physiology*. 1982;52(4):1043-1048.

19. Storz JF. Hemoglobin-oxygen affinity in high-altitude vertebrates: is there evidence for an adaptive trend? *Journal of Experimental Biology*. 2016;219(20):3190-3203.
20. Mairbäurl H, Weber RE. Oxygen transport by hemoglobin. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1463-89. eng. doi:10.1002/cphy.c080113. Cited in: Pubmed; PMID 23798307.
21. Winslow RM. The role of hemoglobin oxygen affinity in oxygen transport at high altitude. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2007;158(2-3):121-127.
22. Yalcin O, Cabrales P. Increased hemoglobin O₂ affinity protects during acute hypoxia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;303(3):H271-H281.
23. O'Brien KA, Simonson TS, Murray AJ. Metabolic adaptation to high altitude. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020;11:33-41.
24. Ge R-L, Simonson TS, Cooksey RC, Tanna U, Qin G, Huff CD, Witherspoon DJ, Xing J, Zhengzhong B, Prchal JT. Metabolic insight into mechanisms of high-altitude adaptation in Tibetans. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;106(2):244-247.