

MEDICINA INTENSIVA EN LA ALTITUD. REVISIÓN DE ALCANCE

Amilcar Tinoco-Solórzano^{1,7,8,a,d,j}, Víctor Hugo Nieto Estrada^{2,9,b,e}, Jorge Luis Vélez-Páez^{3,10,c,f}, Daniel Molano Franco^{4,11,b,g}, Antonio Viruez Soto^{5,12,c,h}, Francisco Villacorta-Córdova^{6,13,c,i}, Adrián Avila Hilari^{5,14,c}, Carlos Alberto Cahuaya Choque^{7,15,a,j}

- 1 Universidad de San Martín de Porres (USMP), Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Medicina en la Altura (CIMA), Huancayo, Perú.
- 2 Universidad El Bosque, Grupo de investigación en Medicina crítica el Bosque (GriBos), Bogotá, Colombia.
- 3 Universidad Central del Ecuador, Escuela de Medicina, Quito, Ecuador.
- 4 Universidad el Bosque, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia.
- 5 Universidad Mayor de San Andrés. Posgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, La Paz, Bolivia.
- 6 Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina, Chimborazo, Ecuador.
- 7 Universidad Peruana Los Andes, Facultad de Medicina Humana, Huancayo, Perú.
- 8 Seguro Social de Salud (ESSALUD), Hospital Nacional Ramiro Priale Priale, Servicio de Cuidados Intensivos e Intermedios, Huancayo, Perú
- 9 Los Cobos Medical Center, Unidad de Cuidados Intensivos, Bogotá, Colombia.
- 10 Hospital Pablo Arturo Suárez, Unidad de Terapia Intensiva, Quito, Ecuador.
- 11 Hospital San José, Unidad de Cuidados Intensivos, Bogotá, Colombia.
- 12 Hospital del Norte de El Alto, Departamento de Apoyo Crítico, La Paz, Bolivia.
- 13 Hospital Oncológico Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (Solca), Unidad de Cuidados Intensivos, Chimborazo, Ecuador.
- 14 Hospital Municipal Boliviano Holandés. Unidad de Cuidados Intensivos. La Paz, Bolivia
- 15 Ministerio de Salud, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Unidad de Cuidados Intensivos, Huancayo, Perú.
- a Médico Especialista en Medicina Intensiva, b Médico Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
- c Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva, d Maestría en Investigación Clínica
- e Maestría en Epidemiología Clínica, f Maestría en Investigación Clínica y Epidemiológica,
- g Maestría en Infecciones Nosocomiales, h Maestría en Bioética, i Maestría en Emergencias Médicas,
- j Sociedad Peruana de Medicina Intensiva (SOPEMI), Capítulo de Medicina Crítica en la Altura, Perú.

RESUMEN

Antecedentes: A pesar de un enfoque creciente en la medicina en la altitud, hay mucha variabilidad en la aproximación clínica y las variables de investigación. El desarrollo de unidades de cuidados intensivos en ciudades de la altitud ha permitido recolectar información crucial para la medicina intensiva en este contexto. Es responsabilidad de los grupos de investigación de medicina en la altitud, estandarizar los conceptos clínicos y de investigación para llenar los vacíos existentes de esta rama de la medicina. Este documento informa sobre una revisión crítica de alcance para la medicina intensiva en la altitud, explorando los dominios de las definiciones, cambios fisiopatológicos y variables clínicas. **Métodos:** Se desarrolló una estrategia de revisión de alcance. La búsqueda en siete bases de datos bibliográficas identificó 218 artículos relacionados con los términos de interés. Después de filtrar por contenido y relevancia, se seleccionaron 66 artículos para la construcción de la revisión final. Los resultados de la extracción se sintetizaron y se presentan como una descripción cualitativa de la información y síntesis en tablas de los datos cuantitativos. **Resultados:** Se realizaron las extracciones de datos de los 66 artículos. Se establece el concepto de medicina en la altitud frente a medicina de altura como el estándar para fines clínicos y de investigación, se muestra la clasificación de la altitud de acuerdo con la distancia a partir del nivel de mar y las categorías de las enfermedades de la altitud. Se describe la hipoxia hipobarica como el mecanismo causal de los principales problemas de altitud y los mecanismos de compensación agudos y crónicos. Finalmente se expone el diagnóstico de la insuficiencia respiratoria en la altitud y se resumen los datos cuantitativos del análisis de los gases sanguíneos, valores de la PaO₂/FIO₂ y de la Presión barométrica de ciudades ubicadas por encima de los 1,500 msnm. **Conclusiones:** En la medicina de la altitud las condiciones del tipo de población y el nivel de altitud determinan una respuesta diferente frente a la hipoxia hipobarica. Los valores en el análisis de gasometría arterial de residentes de la altitud muestran resultados diferentes para el nivel del mar, por tanto, los diagnósticos de insuficiencia respiratoria aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo deben ser replanteados para la altitud. Con esta revisión de alcance se inicia la construcción de un consenso internacional de expertos en medicina intensiva en la altitud.

Palabras claves: Revisión sistemática, revisión de alcance, medicina intensiva, altitud, hipoxia hipobarica, gasometría arterial, insuficiencia respiratoria aguda.

INTENSIVE MEDICINE AT ALTITUDE. SCOPING REVIEW

ABSTRACT

Background: Despite an increasing focus on altitude medicine, there is much variability in the clinical approach and research variables. The development of intensive care units in higher-altitude cities has made it possible to collect crucial information for intensive medicine in this context. It is the responsibility of altitude medicine research groups to standardize clinical and research concepts to fill the existing gaps in this branch of medicine. This document reports on a critical scoping review for intensive medicine at altitude, exploring the domains of definitions, pathophysiological changes, and clinical variables. **Methods:** A scoping review strategy was developed. A search of seven bibliographic databases identified 218 articles related to the terms of interest. After filtering by content and relevance, 66 articles were selected for the construction of the final review. The results of the extraction were synthesized and presented as a qualitative description of the information and a table synthesis of the quantitative data. **Results:** Data extractions of the 66 articles were carried out. The concept of altitude medicine is established versus altitude medicine as the standard for clinical and research purposes, the classification of altitude according to the distance from sea level and the categories of diseases of the altitude. Hypobaric hypoxia is described as the causal mechanism of the main altitude problems and the acute and chronic compensation mechanisms. Finally, the diagnosis of respiratory failure at altitude is presented and the quantitative data from the analysis of blood gases, PAFI values and barometric pressure of cities located above 1,500 f.a.m.s.l. are summarized. **Conclusions:** In altitude medicine the conditions of the type of population and the altitude level determine a different response to hypobaric hypoxia. The values in the arterial blood gas analysis of residents of the altitude show different results for sea level, therefore, the diagnoses of acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome should be reconsidered for the altitude. With this scoping review, the construction of an international consensus of experts in intensive medicine at altitude begins.

Keywords: Systematic review, scoping review, intensive medicine, altitude, hypobaric hypoxia, Arterial Blood Gas Analysis, acute respiratory failure.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 27/11/2020

Aprobado: 05/01/2021

Autor corresponsal

Amilcar Tinoco Solórzano.
Calle Guido 325, Huancayo, Junín, Perú.
+51 952991010
amilcartinoco@gmail.com

Financiamiento

Autofinanciado

Conflictos de interés

Los autores declara no tener conflictos de intereses

Contribuciones

ATS, VNE, JVP, DMF, AVS, FVC, AAH y CCC contribuyeron en la concepción, diseño y recolección de la información de este estudio. Los autores dieron su aprobación para el manuscrito final

Citar como

Tinoco-Solórzano A, Nieto Estrada VH, Vélez-Páez JL, Molano Franco D, Viruez Soto A, Villacorta-Córdova F, Avila Hilari A, Cahuaya Choque CA. Medicina intensiva en la altitud. revisión de alcance. Revista de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos. 2020;13(4):218-25.

INTRODUCCIÓN

La hipoxia hipobárica (HH) consecuencia de la disminución de la presión barométrica (PB), merma la presión inspirada de oxígeno ambiental (PIO₂), pese a mantener una concentración porcentual constante del 21%. La cascada del oxígeno, conocida como la disminución progresiva del oxígeno desde el aire atmosférico hasta su utilización mitocondrial, hace que la cantidad de este gas a nivel celular sea mínima pero vital, “imperceptible pero imprescindible” y cualquier freno al suministro del mismo puede traer consecuencias letales⁽¹⁾.

Esto provoca que el nativo de la altitud se encuentre en un ambiente de hipoxia permanente. El factor inducible por la hipoxia tipo 1 (HIF-1) es crucial para mantener la homeostasis del oxígeno, al activarse y asegurar su suministro a los tejidos en condiciones hipóxicas, ya sean hipobáricas o por patologías críticas en donde la hipoxemia es el factor común. Pese a los conocimientos básicos sobre la HH, aún no disponemos de definiciones operativas consensuadas que nos permitan homogenizar conceptos a nivel clínico y experimental. Sin embargo, la creación de unidades de cuidado intensivo en ciudades latinoamericanas ubicadas por encima de los 1,500 metros sobre el nivel del mar (msnm), han permitido recolectar información sobre los cambios fisiológicos de la altitud que influyen en los procesos diagnósticos y terapéuticos de múltiples patologías críticas.

El objetivo de la presente revisión es a) Determinar cuáles deben ser las variables a usar al ejecutar investigaciones en medicina intensiva en la altitud y b) Mostrar resultados preliminares de valores respiratorios encontrados en los nativos de la altitud. Esto nos permitirá determinar particularidades en el manejo de los pacientes críticamente enfermos, respecto a los que se encuentran a nivel del mar. Pretendemos ser el primer paso a lograr un consenso latinoamericano relacionado a la medicina intensiva en la altitud.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La presente es una revisión de alcance (scoping review), la cual busca sintetizar información disponible de distintos dominios de la medicina intensiva en la altitud, no se planteó una pregunta específica, se exploraron las definiciones y variables utilizadas en las distintas publicaciones de medicina intensiva en la altitud. Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos Pubmed, Embase, Scielo, Bireme, Latindex y Google Scholar y para literatura gris se exploró medrxiv. Las palabras que se utilizaron para construir la estrategia de búsqueda fueron “Medicina Intensiva” “altitud” “Hipoxia hipobarica” “Gasometría arterial” e Insuficiencia respiratoria aguda”. La búsqueda en siete bases de datos bibliográficas identificó 218 artículos relacionados con los términos de interés. Se seleccionaron los artículos relacionados por título o resumen en idioma inglés o español, después de filtrar por contenido y relevancia, se escogieron 68 artículos para la construcción

final del documento. Los resultados de la extracción se sintetizaron y se presentan como una descripción cualitativa de la información y síntesis en tablas de los datos cuantitativos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES EN MEDICINA EN LA ALTITUD

La ausencia de consensos y definiciones unificados dentro del estudio de las enfermedades de los pobladores de la altitud han llevado al uso de múltiples definiciones como “medicina de altura”, el término “Altura” define a la distancia vertical de un cuerpo medido (talla) desde su base hasta su punto más elevado y “Altitud” hace referencia a la distancia vertical que existe entre cualquier punto de la tierra en relación al nivel del mar y se expresa en metros sobre el nivel del mar (msnm) es así que consideramos que el real termino a usar es el de “medicina en la altitud”⁽²⁾.

Debemos indicar que se considera que una población se encuentra en la altitud cuando se encuentra ubicado por encima de los 1,500 msnm, ya que a este nivel ya se producen las adaptaciones secundarias a la disminución de la presión inspirada de oxígeno ambiental (PIO₂) y al descenso de la presión barométrica (PB) debido al ascenso a la altitud⁽³⁻⁶⁾.

La altitud se clasifica en: a) Media altitud de 1,500 a 2,500 msnm b) Elevada altitud de 2,500 a 3,500 msnm c) Gran altitud de 3,500 a 5,800 msnm y d) Extrema altitud encima de 5,800 msnm. Generalmente los síntomas se presentan por encima de los 2,500 msnm y los casos graves asociados a edema agudo de pulmón y cerebro aparecen por encima de los 3,500 msnm⁽⁷⁻⁹⁾.

En el Mundo hay 385 millones de personas que habitan por encima de los 1,500 msnm, 140 millones por encima de 2,500 msnm. De estos, 80 millones están en Asia y 35 millones en los Andes. En el Perú viven 10 millones por encima de los 2,500 msnm⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En la altitud viven distintos tipos de pobladores, los cuales pueden ser definidos como: a) Nativo: persona nacida y gestada en la altitud. b) Inmigrante: persona no nacida en la altitud que asciende. c) Residente permanente: persona que vive como mínimo un año en forma constante en la altitud (3,13-15). y d) Residente intermitente: persona que vive en forma intermitente en la altitud, mínimo dos semanas en un mes durante un año continuo. Debemos indicar que pueden existir residentes tanto nativos como inmigrantes.

A nivel mundial existen dos grandes poblaciones en la altitud, los tibetanos con 25,000 años en el Himalaya y los sudamericanos con 12,000 años en los andes. Esta diferencia en antigüedad determina una diferente adaptación generacional, los tibetanos y sherpas tienen un metabolismo aeróbico adaptado con escasa prevalencia de eritrocitosis excesiva e hipertensiva pulmonar, mientras los andinos aún mantienen niveles altos de hemoglobina y persistencia de hipertensión pulmonar debido a encontrarse aun en una etapa de adaptación intermedia limitada la cual fue agravada por el mestizaje producto de la conquista española⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Las enfermedades de la altitud se dividen en dos grandes grupos 1) Enfermedades propias de la altitud, como el mal de altitud que puede ser agudo con presentaciones graves como el edema de pulmón y cerebro ^(20,21) teniendo en cuenta que un tercio de la población peruana (aproximadamente 10 millones o crónico caracterizado por eritrocitosis excesiva e hipertensión pulmonar y 2) Enfermedades influenciadas por la altitud, lo cual determina aparentemente menores prevalencias de hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad en la altitud ^(15,22), incremento de la Incidencia de preeclampsia severa asociado a elevación de hemoglobina ^(23,24), Incremento del bajo peso al nacer ^(25,26), presencia de diferentes valores referenciales hemodinámicos o gasométricos ^(27,28).

HIPOXIA HIPOBÁRICA

Se define hipoxia a la reducción transitoria o permanente de la presión parcial de oxígeno (PaO₂) a nivel celular, según el tiempo puede ser agudo o crónico, Intermittente o constante. La Hipoxia Hipobarica es un tipo de hipoxia hipoxémica(29–31). La hipoxia hipobarica cumple los criterios de agente causal de todos los problemas de la altitud (7,8,32). La presión barométrica es el resultado de la sumatoria de las presiones parciales de nitrógeno (78%), oxígeno (21%) y otros (01%). La presión Inspirada de oxígeno ambiental es el producto de la presión barométrica (PB) y la fracción inspirada de Oxígeno (FiO₂) (33) ósea; A nivel del mar (Lima) sería 760 mmHg x 0.21= 160 mmHg, a 3,250 msnm (Huancayo) sería 535 x 0.21 = 112 mmHg y a 4380 msnm (Cerro de Pasco) sería 457 x 0.21 = 96 mmHg Tabla 1.

Tabla 1: Relación entre Altitud, Presión Barométrica y Presión Inspirada de Oxígeno de las principales ciudades del Perú ubicadas en la Altitud

Ciudad	Altitud	PB	PIO2	
	Lima	0	760	160
Media Altitud	Huánuco	1,818	699	147
	Arequipa	2,335	570	120
1,500 a 2,500 msnm	Chachapoyas	2,336	573	120
	Abancay	2,377	567	119
	Cajamarca	2,720	552	116
Elevada Altitud	Ayacucho	2,781	542	114
	Andahuaylas	2,926	536	113
	Huaraz	3,052	557	117
2,500 a 3,500 msnm	Huancayo	3,250	535	112
	Cusco	3,399	504	106
	Huancavelica	3,676	483	101
Gran Altitud	Juliaca	3,824	452	95
	Puno	3,827	483	101
	Cerro de Pasco	4,380	457	96

PB: Presión Barométrica, PIO2: Presión Inspirada de oxígeno ambiental.

La hipoxia tisular provoca estrés celular, alteración estructural y funcional de las mitocondrias con deterioro de la producción de energía celular (ATP: trifosfato de adenosina), que se obtiene por fosforilación oxidativa en la membrana interna mitocondrial, lo cual lleva a la disfunción mitocondrial, activación de la apoptosis, disfunción multiorgánica y muerte del individuo ^(1,34) en contraste con la población heterogénea y generalmente menos saludable que suele observarse en las Unidades de Cuidados Críticos. El conocimiento de la fisiología y la enfermedad de la altitud abren caminos para comprender en qué medida afecta la hipoxia a los pacientes críticos. Los cambios comparables en la biogénesis mitocondrial entre ambos grupos pueden reflejar respuestas adaptativas similares y sugieren intervenciones terapéuticas basadas en la protección o estimulación de la biogénesis mitocondrial. El predominio del alelo homocigótico de inserción (II. Esta situación frecuente en el paciente crítico no se produce en el poblador de la altitud a pesar de estar sometido a hipoxia tisular constante debido a la acción del factor inducible por la hipoxia 1 (HIF-1). El HIF-1 se encuentra en casi todos los tejidos corporales y activa numerosos genes que ejercen una acción citoprotectora, que mantiene el suministro de oxígeno a los tejidos en situaciones hipóxicas ⁽³⁵⁾. Existen tres etapas en la respuesta a la hipoxia: 1) *Detección o sensor de oxígeno*. El sensor de hipoxia en la célula es el HIF-1, complejo proteico que actúa como un factor de transcripción específico de los genes que promueven la supervivencia celular en condiciones de bajas concentraciones de oxígeno ⁽³⁶⁾. El complejo HIF-1 contiene una subunidad HIF- α regulada por un mecanismo enzimático dependiente de oxígeno y una subunidad HIF- β constitutiva estable e independiente de las concentraciones de oxígeno tisular. En hipoxia la subunidad HIF- α se estabiliza y deja de degradarse, acoplándose con la subunidad HIF- β y de esta manera activa el HIF-1. Este complejo molecular recién activado se une a un promotor del ADN denominado “Elemento de Respuesta a Hipoxia” (HRE). Esta unión permite el inicio de la transcripción, permitiendo el acceso de la ARN polimerasa al molde de ADN de cadena simple ^(37,38). 2) *Regulación o control de la expresión génica*. En los mamíferos existen principalmente tres genes, que codifican la subunidad HIF-alfa: HIF-1 α , HIF-2 α (EPAS1) y HIF-3 α (IPAS proteína inhibidora a dominio PAS) ⁽³⁷⁾. 3) *Efectores o productores de múltiples cambios funcionales*. Los genes que se activan por HIF-1 participan en la eritropoyesis, remodelado vascular y control de la apoptosis, oxigenación tisular, angiogénesis, metabolismo energético, proliferación y viabilidad celular ⁽³⁷⁾.

ADAPTACIÓN A LA ALTITUD

La adaptación de un organismo a un medio ambiente diferente implica que este mantenga su capacidad de reproducirse, su capacidad intelectual y su capacidad de desarrollar actividad física y laboral sin que ello afecte o vaya en desmedro de su salud ⁽¹⁷⁾. En la altitud se activan mecanismos fisiológicos dirigidos a asegurar una oxigenación celular normal frente a una disminución del número de moléculas de oxígeno disponibles para el funcionamiento celular ⁽³⁹⁾. Frente a

la hipoxia hipobarica, se presentan adaptaciones agudas y crónicas.

Adaptación Aguda. – Cambios que experimentan los nativos o residentes que retornan a la altitud o inmigrantes que ascienden a la altitud. La podemos dividir en dos etapas: 1) *Etapas de Aclimatación.* - Dura desde el arribo hasta el quinto día. Durante las primeras 24 horas son raros los cuadros graves. Se activan dos mecanismos a) Adaptación aguda ventilatoria (hiperventilación). - La más inmediata. Aumenta la frecuencia y profundidad de la respiración lo cual incrementa el volumen minuto. La hiperventilación genera eliminación del CO₂ y aumento del pH del plasma provocando una alcalosis respiratoria inicial. El pH básico se compensará eliminando HCO₃ a través de secreción renal regresando el pH a un valor normal. Mientras persista la exposición a la hipoxemia por altitud se volverá a repetir el ciclo de hiperventilación⁽³⁹⁾. b) Adaptación aguda circulatoria (taquicardia). - Aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco. Estos mecanismos aumentarán el aporte de oxígeno celular, pero originan una sobrecarga de trabajo. Si estas son exageradas pueden originar la aparición del mal de altitud agudo grave⁽³⁹⁾. 2) *Etapas de Adaptación.* - Se hace perceptible a partir del quinto día y puede durar hasta la segunda semana del arribo a la altitud. Se activa un mecanismo. a) Adaptación aguda sanguínea (eritrocitosis) El incremento del hematocrito y la hemoglobina mejoran la capacidad de transportar oxígeno en la sangre y esto disminuye la respuesta ventilatoria y circulatoria⁽³⁹⁾.

Adaptación Crónica. - Cambios que experimenta los nativos o residentes para adaptarse a una presión de oxígeno inspirado disminuido. Los nativos de la altitud comenzaron sus adaptaciones fisiológicas durante la gestación. Se describen tres mecanismos. a) Adaptación crónica sanguínea (Eritrocitosis). – Existe un aumento en el número de hematíes y de la hemoglobina lo cual mejora el transporte de O₂ a los tejidos, sin embargo, esto provoca aumento de la viscosidad sanguínea y de la resistencia al flujo sanguíneo. (ecuación de Poiseuille). La eritrocitosis se lleva a cabo mediante movilización de reservas de eritrocitos y hemoglobina de la médula y de los que iban a ser fagocitados debido a su antigüedad. La síntesis de eritropoyetina (EPO) por el riñón como respuesta a la hipoxia, que actúa sobre la médula ósea estimulando la producción de hematíes que incrementan la síntesis de 2,3- Difosfoglicerato (2,3- DPG), lo que desplaza la curva de disociación de O₂-hemoglobina a la derecha; incrementa la liberación de O₂ en los tejidos, pero esto es perjudicial en la captación del mismo en el pulmón. b) Adaptación crónica circulatoria (Vasoconstricción pulmonar). - La hipoxia provoca aumento de la resistencia vascular pulmonar, aumento de la presión arterial pulmonar para mantener el flujo de sangre constante. En respuesta el ventrículo derecho se hipertrofia al deber bombear contra una mayor presión. El gasto cardíaco se eleva durante las etapas iniciales de la aclimatación; sin embargo, este va decreciendo gradualmente hasta valores casi normales con el paso del tiempo debido a un aumento posterior de la capilaridad tisular que optimiza el aporte de O₂ en los tejidos. c) Adaptación crónica mitocondrial. - Los

sistemas enzimáticos oxidativos en el plano genético recurren a los factores de transcripción tales como el HIF-1; que se activan como respuesta a la disminución de la disponibilidad de O₂.

POBLADOR DE LA ALTITUD FRENTE AL PACIENTE CRÍTICO DEL NIVEL DEL MAR

La hipoxia celular al cual está expuesto el residente de la altitud (nativos o inmigrantes) y el paciente crítico del nivel del mar compromete en forma similar el transporte de oxígeno a los tejidos. En ambos casos el HIF-1 juega un papel fundamental en la homeostasis del oxígeno y la biogénesis mitocondrial, promoviendo la protección celular^(35,40,41). Los cambios en la biogénesis mitocondrial que se presentan entre los residentes de la altitud y los enfermos críticos del nivel del mar manifiestan al inicio procesos adaptativos similares. En una primera etapa la biogénesis mitocondrial aumenta su actividad, presentando estados hiperdinámicos asociados a aumento del gasto cardíaco e incremento del volumen minuto que mejora la entrega de oxígeno y mantiene el consumo de oxígeno a los tejidos promoviendo la protección mitocondrial al estrés oxidativo. En una segunda etapa, el residente de la altitud incrementa su hemoglobina perfeccionando la utilización del oxígeno mejorando la entrega y el consumo de oxígeno manteniendo la biogénesis mitocondrial. En el paciente crítico se genera una reducción de la biogénesis mitocondrial y de la fosforilación oxidativa por defecto en la respiración celular denominado «hibernación celular» o «hipoxia citopática» motivo por el cual no se corrige la entrega de oxígeno y desciende el consumo de oxígeno lo cual desencadena disoxia, muerte celular y fracaso multiorgánico.⁽⁴²⁻⁴⁶⁾ En medicina intensiva nuestras intervenciones terapéuticas están dirigidas a la protección mitocondrial a través del uso de antibióticos, catecolaminas, corticoides, nutrición, ventilación mecánica intentando acelerar el proceso de recuperación del estado crítico a través de la estimulación de la capacidad funcional de la biogénesis mitocondrial^(46,47), sin embargo, el tratamiento no solo debe consistir en aumentar la entrega de oxígeno, sino en mejorar su utilización lo cual puede sustentar un enfoque terapéutico como la hipoxemia permisiva⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

Al ascender a extremas altitudes, los nativos de la altitud presentan saturaciones de oxígeno (SaO₂), superiores que los inmigrantes⁽⁵¹⁾. La tolerancia a SaO₂ menores de 90 % de los nativos de la gran altitud es superior al observado en los pobladores del nivel del mar, cada uno en su ambiente de origen. Otro aspecto coincidente también reportado, existe una reducción de la microcirculación sublingual observado en nativos sanos de la gran altitud y enfermos críticos del nivel del mar con sepsis abdominal⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Por lo tanto los mecanismos que parecen diferenciar a los residentes de la altitud (nativos o inmigrantes) adaptados a la hipoxia hipobarica crónica y a los enfermos críticos del nivel del mar sometidos a hipoxia aguda esta, que los primeros han mejorado su transporte de oxígeno a nivel celular, pero este no solo parece depender de

la mejora en la entrega y el consumo de oxígeno sino también en la mejor utilización de menores cantidades de oxígeno secundarias a una mejor actividad del HIF-1 (44).

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA EN LA ALTITUD

Se define insuficiencia respiratoria aguda a la incapacidad de un adecuado intercambio gaseoso de oxígeno y dióxido de carbono entre el aire ambiental y la sangre circulante, para cubrir necesidades metabólicas del organismo, en minutos, horas o días, en un pulmón previamente sano. A nivel del mar lo diagnosticamos con hipoxemia arterial ($PaO_2 < 60$ mmHg), con o sin hipercapnia ($PaCO_2 > 45$ mmHg) y saturación de oxígeno $< 90\%$. El análisis de gases arteriales (AGA) en la prueba diagnóstica obligatorio. El AGA es una prueba diagnóstica que proporciona información rápida, útil y precisa sobre el estado del medio interno y de la homeostasis del oxígeno valorando el equilibrio ácido-base y el intercambio gaseoso pulmonar a través del estudio de la oxigenación y ventilación. A nivel del mar los valores normales son: pH: 7.35-7.45, PaO_2 : 80-100 mmHg, $PaCO_2$: 35-45 mmHg, SaO_2 : 95-100 %, HCO_3 : 22-26 mEq/l, A-a PaO_2 : 10-20 mmHg. Se valora la oxigenación de la sangre y se define hipoxemia arterial a un PaO_2 menor de 80 mmHg, la hipoxemia se estratifica en leve: 71-80 mmHg, moderado: 61-70 mmHg, grave: 45-60 mmHg y muy grave < 45 mmHg. Se valora la ventilación alveolar y se define hipocapnia a un $PaCO_2 < 35$ mmHg, normocapnia 35-45 mmHg e hipercapnia > 45 mmHg. La A-a PaO_2 valora la relación existente entre la ventilación y la perfusión pulmonar y define si hay daño pulmonar si A-a PaO_2 es > 20 y extrapulmonar si A-a $PaO_2 < 20$ (55–59). En la altitud

encontramos diferencias en los valores medidos en residentes sanos de la altitud reportados en varios estudios, el pH se mantiene dentro de valores normales, existe un descenso del PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3 y SaO_2 por debajo de los niveles normales para el nivel del mar, La A-a PaO_2 se mantiene por debajo de 20 ya que no hay compromiso pulmonar y el lactato por debajo de 2 ya que la adaptación del residente sano de la altitud evita estados de hipoperfusión tisular, a pesar del estado persistente de hipoxia hipobarica. Los valores de la gasometría arterial en la altura son diferentes que los niveles del mar ^(3,60–67) (Tabla 2).

En el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) definido a nivel del mar por hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 300$), inicio agudo (7 días), presencia de opacidades torácicas bilaterales en la radiografía o tomografía y edema pulmonar no cardiogénico. Se estratifica el SDRA según el PaO_2/FiO_2 en leve ≤ 300 mmHg, moderado ≤ 200 mmHg y grave ≤ 100 mmHg con mínimo PEEP de 5 cm H₂O, en el consenso de Berlín se propone una fórmula de corrección para hacer el diagnóstico en poblaciones ubicadas por encima de los 1,000 msnm ($PaO_2/FiO_2 \times Presión\ Barométrica$)/760, el cual sin embargo no parece corresponder a la realidad (10,68)observational, multicenter and international study conducted during August 2016.\nPatients\nInclusion criteria: (i. Tabla 3.

CONCLUSIONES

Existen particularidades en el manejo de los pacientes críticamente enfermos en la altitud, respecto a los que se encuentran a nivel del mar. Luego de esta revisión podemos concluir que: a) Variables como el tipo de población y nivel de

Tabla 2: Valores Gasométricos de Residentes Sanos Reportados en Ciudades Sudamericanas de la Altitud

	Ciudad	Altitud	pH	PaO2	PaCO2	HCO3	SaO2	A-aPaO2	PaO2/FiO2	Lactato
Cárdenas <i>et al.</i>	Armenia Colombia	1,605	7.44	87.53	33.26	23.54	97.25	----	416.81	----
Tinoco <i>et al.</i>	Huánuco Perú	1,818	7.42	78.19	34.63	22.56	96.24	----	372.32	1.14
Restrepo <i>et al.</i>	Bogotá Colombia	2,640	7.44	68.60	31.27	21.50	93.65	3.14	326.67	----
Villacorta <i>et al.</i>	Quito Ecuador	2,850	7.42	78.96	31.65	20.29	95.28	----	376	----
Calderón <i>et al.</i>	Huancayo Perú	3,250	7.46	59.15	28.71	20.63	91.64	2.67	281.68	0.66
Yumpo <i>et al.</i>	Huancayo Perú	3,250	7.45	66.22	29.16	20.53	93.90	3.89	315.33	----
Pereira <i>et al.</i>	Cusco Perú	3,350	7.40	61.10	30.60	19.70	91.10	2.80	290.8	----
Vera <i>et al.</i>	La Paz Bolivia	3,600	7.36	55.90	28.40	16.30	86.00	8.20	266.19	----
Viruez <i>et al.</i>	El Alto Bolivia	4,150	7.43	58.69	26.14	20.14	91.70	----	179.48	1.82
Tinoco <i>et al.</i>	Cerro de Pasco Perú	4,380	7.43	54.18	27.69	18.37	87.04	----	258.13	1.47

Tabla 3: Comparación del PaO₂/FiO₂ Medido en diversos estudios y el Calculado usando la Formula del Consenso de Berlín

Ciudad	Altitud	PB	PaO ₂	PaO ₂ /FiO ₂				
				Medido (*)	Calculado (**)			
A nivel del mar	0	760	100	476	476	300	200	100
Huánuco	1,818	699	78	372	438	276	184	92
Bogotá	2,640	560	69	327	351	221	147	74
Quito	2,850	540	79	376	338	213	142	71
Huancayo	3,250	535	66	315	335	211	141	70
Cusco	3,350	504	61	291	316	199	133	66
La Paz	3,600	495	56	266	310	195	130	65
El Alto	4,150	490	59	179	309	193	129	64
Cerro de Pasco	4,380	457	54	258	286	180	120	60

Calculado con FiO₂: 0.21, (*) Medido en diversos estudios publicados. (**) Calculado según fórmula propuesta por Consenso de Berlín.

altitud determinan una respuesta diferente frente a la hipoxia hipobárica y b) Los valores en el análisis de gasometría arterial de residentes sanos de la altitud muestran resultados diferentes a los reportados como normales para el nivel del mar, motivo por el cual los diagnósticos de insuficiencia respiratoria aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo deben ser replanteados para la altitud. Esto nos permite recomendar a) Que el axioma de “menos es más” es aplicable

a la medicina intensiva en la altitud y que la importancia en el manejo no radica en aumentar el aporte de oxígeno, sino optimizar su utilización a nivel mitocondrial. y b) Que determinar puntos de corte de oxigenación normal para los diversos niveles de altitud es imprescindible para determinar objetivos claros incluyendo los niveles para una adecuada estrategia de hipoxemia permisiva y evitar la toxicidad por oxígeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Avellanas Chavala ML. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la comprensión y manejo de las enfermedades críticas? *Med Intensiva*. 2018;42(6):380-90.
- Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 23.^a ed. Vol. 1. España: Planeta Publishing; 2014. 2392 p.
- Tinoco-Solórzano A, Roman Santamaria A, Charri Victorio J. Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. *Horiz Méd Lima*. 2017;17(3):6-10.
- Hartman-Ksycińska A, Kluz-Zawadzka J, Lewandowski B. High altitude illness. *Przegl Epidemiol*. 2016;70(3):490-9.
- Paralikar SJ, Paralikar JH. High-altitude medicine. *Indian J Occup Environ Med*. 2010;14(1):6-12.
- Gallagher SA, Hackett PH. High-altitude illness. *Emerg Med Clin North Am*. 2004;22(2):329-55.
- Imray C, Booth A, Wright A, Bradwell A. Acute altitude illnesses. *BMJ*. 2011;343:d4943.
- Barry PW, Pollard AJ. Altitude illness. *BMJ*. 2003;326(7395):915-9.
- Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *The Lancet*. 2003;361(9373):1967-74.
- Jibaja M, Ortiz-Ruiz G, García F, Garay-Fernández M, Montelongo F, Martínez J, et al. Hospital Mortality and Effect of Adjusting PaO₂/FiO₂ According to Altitude Above the Sea Level in Acclimatized Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation. A Multicenter Study. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(4):218-24.
- Peñaloza D, Arias-Stella J. The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes. *Circulation*. 2007;115(9):1132-46.
- INEI, Indicadores económicos y sociales Boletín estadístico. 2015;5(8):1-12 [Internet]. [citado 24 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/boletines/boletin-ago-15.pdf>
- Hill C, Carroll A, Dimitriou D, Gavlak, J, Heathcote K. Polysomnography in Bolivian Children Native to High Altitude Compared to Children Native to Low Altitude. *Sleep*. 2016;39(12):2149-55.
- Peñaloza D, Arias Stella J. Corazón y circulación pulmonar en grandes alturas: Nativos normales y mal de montaña crónico. *Rev Peru Cardiol Lima*. 2011;37(1):38-56.
- Segura Vega L, Agustí C. R, Parodi Ramírez J. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú. Estudio TORNASOL. *Rev Peru Cardiol Lima*. 2006;32(2):82-128.
- Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G. Genetic Evidence for High-Altitude Adaptation in Tibet. *Science*. 2010;329(5987):72-15.
- Gonzalez GF, Tapia V. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. *Rev Fac Med*. 2007;15(1):80-93.
- Beall CM. Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high-altitude hypoxia. *Adv Exp Med Biol*. 2000;475:63-74.
- Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, Kushner I, Gebremedhin A, Strohl KP. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(26):17215-8.
- Merino-Luna A, Anaya JV, Guimaraes DL de, Mendez-Otiniano JJ, Tinoco-Solórzano A. Edema Agudo de Pulmón como presentación del Mal de Altura Aguda Grave de Reascenso. *Intensivos*. 2020;13(1):21-4.
- Viruez Soto JA, Tinoco Solórzano A. Edema agudo de pulmón de reentrada a gran altitud. *Horiz Méd Lima*. 2020;20(3):e943.
- Segura Vega L, Agustí C. R, Ruiz Mori E. La hipertensión arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. *Rev Peru Cardiol Lima*. 2011;19-27.
- Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE, Fort AL. Association of hemoglobin values at booking with adverse

- maternal outcomes among Peruvian populations living at different altitudes. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;117(2):134-9.
24. Tinoco-Solórzano A, Cruz Bellido R, Rueda Camana M, Diaz Seminario A, Salazar-Granara A, Charri JC. Características clínicas de las gestantes nativas de la gran altitud con preeclampsia grave. Estudio transversal. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2020;In Press.
 25. Gonzales, Tapia V. Birth weight charts for gestational age in 63 620 healthy infants born in Peruvian public hospitals at low and at high altitude. *Acta Paediatr.* 2009;98(3):454-8.
 26. Gonzales GF. Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012;29(2):242-9.
 27. Viruez-Soto JA, Jiris-Quinteros J, Antezana-Aramayo JS, Cáceres-Flores FM, Tinoco-Solórzano A. pCO₂ en trauma craneoencefálico grave en la gran altitud. *Intensivos.* 2020;13(3):153-7.
 28. Tinoco-Solórzano A, Tácuna-Calderón AL, Rueda-Camana M, Diaz-Seminario A, Salazar-Granara A. Rotura hepática en gestante residente en gran altura y la utilidad del monitoreo hemodinámico con doppler transesofágico. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2019;84(4):314-9.
 29. Valdés JMB, Alonso M del CV, Pieiga EM, Martínez MP, Álvarez DD, Romero MA. Factor inducible por hipoxia como mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad. *Panor Cuba Salud.* 2017;12(3):66-73.
 30. Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MP. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *Extreme Physiol Med.* 2015;4(2):1-20.
 31. Fernández-Lázaro D, Díaz J, Caballero A, Córdova A. Entrenamiento de fuerza y resistencia en hipoxia: efecto en la hipertrofia muscular. *Biomédica.* 2019;39(1):212-20.
 32. Tinoco Solórzano A. Edema pulmonar de altura o mal de altura. *Rev Finlay.* 2018;8(4):256-7.
 33. Sandoval MAM de O, Padua MAX, Guzmán CIO, Granillo JF. Ajuste de la relación PaO₂/FiO₂ a la presión barométrica: Presión barométrica-PaO₂/FiO₂. *Med Crítica.* 2010;24(1):8-12.
 34. Iturriaga R, Rio RD, R-Richalet J-P. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia and High Altitude. *Frontiers Media SA;* 2020. 387 p.
 35. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia | *Journal of Applied Physiology.* *J Appl Physiol.* 2000;88(4):1474-80.
 36. Caramelo C, Peña Deudero JJ, Castilla A, Justo S, Solis AJ de, Neria F, et al. Respuesta a la hipoxia: un mecanismo sistémico basado en el control de la expresión génica. *Med BAires.* 2006;66(2):155-64.
 37. Wagner Grau P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno: Rol del hierro intracelular. *Acta Médica Peru.* 2011;28(3):163-8.
 38. Basain Valdés JM, Valdés Alonso M, Pieiga E, Pérez Martínez M, Alfonso Romero M. Factor inducible por hipoxia como mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad. *Panor Cuba Salud.* 2017;12(3):66-73.
 39. Monge C, Leon-Velarde F, Rivera M, Palacios J. Altura: Conocimientos Básicos: Realización: Unidad De Diagnóstico De Tolerancia A La Altura (Udta) | Hipoxia (médica) | Edema. *Inst Investig Altura UPCH.* 2000;1(1):1-11.
 40. Schäfer ST, Frede S, Winning S, Bick A, Roshangar P, Fandrey J, et al. Hypoxia-inducible Factor and Target Gene Expression Are Decreased in Patients with Sepsis: Prospective Observational Clinical and Cellular Studies. *Anesthesiology.* 2013;118(6):1426-36.
 41. Raguso CA, Luthy C. Nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: Role of hypoxia. *Nutrition.* 2011;27(2):138-43.
 42. Levett DZ, Radford EJ, Menassa DA, Graber F, Morash AJ. Acclimatization of skeletal muscle mitochondria to high altitude hypoxia during an ascent of Everest. *FASEB J.* 2012;26(4):1431-41.
 43. Murray AJ. Metabolic adaptation of skeletal muscle to high altitude hypoxia: how new technologies could resolve the controversies. *Genome Med.* 2009;1(12):1-9.
 44. Berger, Grocott. Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine. *Br J Anaesth.* 2017;118(3):283-6.
 45. Park DW, Zmijewski JW. Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis. *Infect Chemother.* 2017;49(1):10-21.
 46. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014;5(1):66-72.
 47. Carré JE, Orban J-C, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in Critical Illness Is Associated with Early Activation of Mitochondrial Biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):745-51.
 48. Helmerhorst HJF, Schultz MJ, van der Voort PHJ, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care.* 2015;19(1):284.
 49. Vincent J-L, Taccone FS, He X. Harmful Effects of Hyperoxia in Postcardiac Arrest, Sepsis, Traumatic Brain Injury, or Stroke: The Importance of Individualized Oxygen Therapy in Critically Ill Patients. *Can Respir J.* 2017;2017(7):1-7.
 50. Six S, Jaffal K, Ledoux G, Jaillette E, Wallet F, Nseir S. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2016;20(1):195.
 51. Botella de Maglia J, Compte Torrero L. Saturación arterial de oxígeno a gran altitud. Estudio en montañeros no aclimatados y en habitantes de alta montaña. *Med Clínica.* 2005;124(5):172-6.
 52. Martin DS, Ince C, Goedhart P, Levett DZH, Grocott MPW. Abnormal blood flow in the sublingual microcirculation at high altitude. *Eur J Appl Physiol.* 2009;106(3):473-8.
 53. Martin DS, Goedhart P, Verceuil A, Levett DZH, Grocott MPW. Changes in sublingual microcirculatory flow index and vessel density on ascent to altitude. *Exp Physiol.* 2010;95(8):880-91.
 54. Boerma EC, van der Voort PHJ, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis*. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1055-60.
 55. Dueñas Castell C, Mejía Bermúdez J, Coronel C, Ortiz Ruiz G. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2016;16(1):1-24.
 56. Gutierrez Muñoz F. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Médica Peru.* 2010;27(4):286-97.
 57. Sevillano Fernández JA, Casillas Viera Y, Visus Soler E, Gil López FJ. Insuficiencia respiratoria aguda. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2007;9(90):5773-9.
 58. Carpio C, Romera D, Fernández-Bujarrabal J. Insuficiencia respiratoria aguda. *Medicine (Baltimore).* 2010;10(63):4332-8.
 59. Rodríguez Serrano DA, Chicot Llano M, Iglesias Franco J, Díaz Rodríguez E. Insuficiencia respiratoria aguda. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2014;11(63):3727-34.
 60. Restrepo J, Reyes P, Vásquez P, Ardila M, Díaz B. Gasimetría arterial y alveolar en adultos sanos a nivel de Bogotá. *Acta Méd Colomb.* 1982;7(6):461-6.
 61. Vera Carrasco O. Valores normales de gases sanguíneos arteriales y del equilibrio ácido base en la ciudad de La Paz-Bolivia. *Cuad Hosp Clín.* 1991;37(1):18-27.
 62. Yumpo D. Estudio de valores de referencia de gases arteriales en pobladores de altura. *Enfermedades Tórax.* 2002;45(1):40-2.
 63. Pereira-Victorio CJ, Huamanquispe-Quintana J, Castelo-Tamayo LE. Gasometría arterial en adultos clínicamente sanos a 3350 metros de altitud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014;31(3):473-9.

64. Cárdenas-Santamaría FH, Ardúa-Flórez M, Jaramillo-Mejía JM, Echeverry-Restrepo V, García-Gutiérrez LA, Londoño-Franco ÁL. Gasometría arterial en adultos jóvenes en una altura promedio de 1605 msnm. Armenia, Colombia 2016. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2018;46(3):222-7.
65. Villacorta-Cordova F, Carrillo-Coba E, Zubia-Olaskoaga F, Tinoco-Solórzano A. Comparación de los valores normales de gases arteriales entre la altitud y el nivel del mar del Ecuador. *INTENSIVOS.* 2020;13(2):88-91.
66. Viruez-Soto JA, Jiménez-Torres F, Sirpa-Choquehuanca V, Casas-Mamani R, Medina-Vera M, Vera-Carrasco O. Gasometría arterial en residentes a gran altura, el Alto - Bolivia 2020. *Cuad Hosp Clínicas.* 2020;61(1):60-72.
67. Gerstein WC, Martínez OL. Valores gasométricos en población adulta y adulta mayor residente de gran altitud. *An Fac Med.* 2020;81(2):154-60.
68. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.