



## REVISIÓN

# Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la compresión y manejo de las enfermedades críticas?



M.L. Avellanas Chavala

Unidad de Medicina Intensiva, Hospital General San Jorge, Huesca, España

Recibido el 4 de agosto de 2017; aceptado el 15 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Hipoxia hipobárica;  
Aclimatación a la altitud;  
Enfermo crítico;  
Factor inducible por la hipoxia;  
Mitocondria

### KEYWORDS

Hypobaric hypoxia;  
Altitude acclimatization;  
Critically ill patient;  
Hypoxia-inducible factor;  
Mitochondria

**Resumen** La hipoxia de la altitud (hipoxia hipobárica) no deja de ser una hipoxia celular similar a la que presentan los enfermos críticos. Estudiar a los alpinistas expuestos a la hipoxia extrema ofrece la ventaja de que es una población relativamente homogénea y sana, 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) de la enzima de conversión de la angiotensina está presente tanto en las ascensiones exitosas sin oxígeno por encima de los 8.000 m como en la supervivencia de algunas enfermedades de los enfermos críticos.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### A journey between high altitude hypoxia and critical patient hypoxia: What can it teach us about compression and the management of critical disease?

**Abstract** High altitude sickness (hypobaric hypoxia) is a form of cellular hypoxia similar to that suffered by critically ill patients.

The study of mountaineers exposed to extreme hypoxia offers the advantage of involving a relatively homogeneous and healthy population compared to those typically found in Intensive Care Units (ICUs), which are heterogeneous and generally less healthy.

Knowledge of altitude physiology and pathology allows us to understanding how hypoxia affects critical patients.

Correo electrónico: [mlavellanas@ono.com](mailto:mlavellanas@ono.com)

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.08.006>

0210-5691/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Comparable changes in mitochondrial biogenesis between both groups may reflect similar adaptive responses and suggest therapeutic interventions based on the protection or stimulation of such mitochondrial biogenesis.

Predominance of the homozygous insertion (II) allele of the angiotensin-converting enzyme gene is present in both individuals who perform successful ascensions without oxygen above 8000 m and in critical patients who overcome certain disease conditions.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

El ser humano ha sido capaz de alcanzar las cimas de montañas de más de 8.000 m sin la necesidad de oxígeno suplementario. El primer ochomil conquistado fue el Annapurna (8.091 m) en el año 1950: se consiguió respirando aire ambiente y en su planificación nunca pensaron en llevar oxígeno suplementario. El Everest (8.848 m) se logró 2 años más tarde, pero con ayuda de oxígeno, y en 1978 se ascendió por primera vez respirando exclusivamente aire ambiental. Los escaladores Reinhold Messner y Peter Habeler rompieron las teorías fisiológicas que predecían que el ser humano sería incapaz de alcanzar esta mítica cima respirando aire atmosférico. Esas teorías, compartidas tanto por fisiólogos como por alpinistas de altitud, se basaban en la hipótesis de que una presión parcial de oxígeno inspirado máxima de 43 mmHg hacía imposible la tolerancia humana a la hipoxia<sup>1</sup>.

Una expedición liderada por West, la *American Medical Research Expedition to Everest* (AMREE), que alcanzó la cima del Everest en 1981 sin oxígeno, marcó un antes y un después en este desafío fisiológico<sup>2</sup>. En esta expedición se encontraban importantes fisiólogos respiratorios y grandes alpinistas con Hackett y Milledge<sup>3</sup>. En un artículo reciente, West volvía a recordar esta investigación sobre la comprensión de la tolerancia humana a la hipoxia extrema<sup>4</sup>. En el año 2007, una expedición británica conocida como la *Caudwell Xtreme Everest Expedition* (CXEE) volvería a aportar nuevos conocimientos sobre este desafío fisiológico<sup>5</sup>.

Estos estudios, que han servido para mejorar la comprensión de la fisiología y la enfermedad de la altitud, también abrieron caminos para ayudar y comprender como afecta la hipoxia a los pacientes críticos y a todos aquellos en los que la hipoxemia y la hipoxia celular están presentes<sup>6</sup>. No es aventurado decir que los mecanismos de adaptación a la hipoxia inducida por la gran altitud juegan un papel similar a la respuesta a la hipoxia que presentan los pacientes críticamente enfermos y, por lo tanto, que sería posible transferir conocimientos adquiridos en la medicina de montaña a la medicina crítica.

Los mecanismos de la adaptación a la hipoxia son todavía poco conocidos y su investigación en el enfermo crítico es difícil. Los alpinistas expuestos a la hipoxia extrema ofrecen la ventaja de ser una población de estudio relativamente homogénea y sana, en contraste con la población heterogénea y generalmente menos saludable observada en las Unidades de Cuidados Críticos. La reflexión principal de

esta revisión sería: ¿qué nos puede enseñar el modelo de montañero sano en situación de hipoxia sobre la comprensión y manejo del enfermo crítico?

## Hipoxia hipobárica e hipoxia tisular

Se conoce como hipoxia hipobárica (HH) a la hipoxia consecutiva a la altitud, es decir, a la disminución de la presión atmosférica o barométrica (PB). La presión parcial del oxígeno en el aire atmosférico ( $PO_2$ ) se mantiene constante más allá de los 11.000 m y siempre está en una proporción del 21%. A nivel del mar, la PB es de 760 mmHg y la  $PO_2$  es de 159,2 mmHg. Pero, a medida que ascendemos, la PB disminuye y, consecutivamente, aunque el oxígeno continúe a la misma proporción, la  $PO_2$  también disminuye. Es decir, a mayor altitud, menor PB, menor  $PO_2$  y, consecuentemente, menor presión inspirada de oxígeno. Si en la cima del Mont Blanc (4.810 m) hay aproximadamente una PB de 405 mmHg, la  $PO_2$  es de 84 mmHg. De forma paralela, en la cima del Everest, la PB teórica es de 236,3 mmHg y la  $PO_2$  de 49,5 mmHg (tabla 1 y fig. 1).

La consecuencia de la HH no es otra que la hipoxia tisular. Y la hipoxia celular de la altitud es la misma que se genera en los enfermos críticos cuando la entrega de oxígeno a los tejidos está comprometida como causa o resultado de una serie de enfermedades sobradamente conocidas.

En la mayoría de los tejidos corporales la fuente primaria de energía celular, en forma de trifosfato de adenosina (ATP), es la fosforilación oxidativa, que tiene lugar en la membrana interna mitocondrial. La hipoxia plantea el reto, a la homeostasis energética y a la adaptación metabólica, de mantener la energía y funciones celulares<sup>7</sup>.

Muchos médicos se sorprenderían de saber que un alpinista en la cima del Mont Blanc tiene una  $PaO_2$  de unos 40 mmHg y en la cima del Everest de unos 25 mmHg, y con estas  $PaO_2$  realizan un ejercicio físico muy extenuante<sup>2,8</sup>.

Dos expediciones han logrado estimar el gas alveolar en la cima del Everest y sus valores en la sangre arterial ( $PaO_2$ ) (tabla 2). La primera corresponde a la AMREE de West<sup>3</sup>. En esta expedición, para estimar los datos, se tomaron muestras de sangre venosa y de gas alveolar espirado hasta una altitud de 8.050 m y en la cima solamente tomaron muestras de gas alveolar. La siguiente expedición fue la CXEE<sup>5,8</sup>. Esta expedición, a diferencia de la anterior, utilizó oxígeno a partir de los 7.100 m y la extracción de sangre fue mediante un catéter insertado en la arteria femoral. Los datos de la cima

**Tabla 1** Correlación entre altitud, presión barométrica, presión parcial de oxígeno atmosférico (ambiente seco) y presión parcial de oxígeno inspirado (con vapor de agua) y presión parcial de oxígeno arterial

Altitud	Presión atmosférica o barométrica		Presión parcial O <sub>2</sub> atmosférico (PO <sub>2</sub> )	Presión parcial O <sub>2</sub> inspirada	Presión parcial O <sub>2</sub> arterial (PaO <sub>2</sub> ) <sup>*</sup>
	Metros	milibares	mmHg	mmHg	mmHg
0	1.013,2	760,0	159,2	149,3	99,7
500	954,6	716,0	150,0	140	90,5
1.000	898,8	674,2	141,2	131,4	81,7
1.500	845,6	634,3	132,9	123	73,3
2.000	795	596,3	124,9	115,1	65,3
2.500	746,9	560,2	117,4	107,5	57,7
3.000	701,2	526,0	110,2	100,3	50,4
3.500	657,8	493,4	103,4	93,5	43,7
4.000	616,6	462,5	96,9	87	37,2
4.500	577,5	433,2	90,7	80,9	31,1
5.000	540,5	405,4	84,9	75,1	25,2
5.500	505,4	379,1	79,4	69,5	19,7
6.000	472,2	354,2	74,2	64,3	14,5
6.500	440,8	330,6	69,3	59,4	9,4
7.000	411	308,3	64,6	54,7	4,8
7.500	383	287,3	60,2	50,2	0,4
8.000	356,5	267,4	56,0	46,2	-3,8
8.500	331,5	248,7	52,1	42,2	-7,8
9.000	308	231,0	48,4	38,5	-11,4
9.500	285,8	214,4	44,9	35,1	-14,9
10.000	265	198,8	41,6	31,8	-18,3

\* PaO<sub>2</sub>: valores teóricos de la presión parcial de oxígeno arterial en exposición a hipoxia aguda (sin aclimatación).

**Tabla 2** Valores estimados de los gases arteriales en la cima del Everest (ver texto)

Expedición	PB real (mmHg)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	SaO <sub>2</sub> (%)	pH
AMREE <sup>3</sup>	253	28	7,5	70	>7,7
CXEE <sup>8</sup>	272	24,6	13,3	54	7,538

AMREE: *American Medical Research Expedition to Everest*; CXEE: *Caudwell Xtreme Everest Expedition*; PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de anhídrido carbónico arterial; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; PB: presión barométrica.

también son extrapolados, ya que las muestras se extrajeron a 8.400 m, una vez iniciado el descenso y tras 20 min sin oxígeno suplementario.

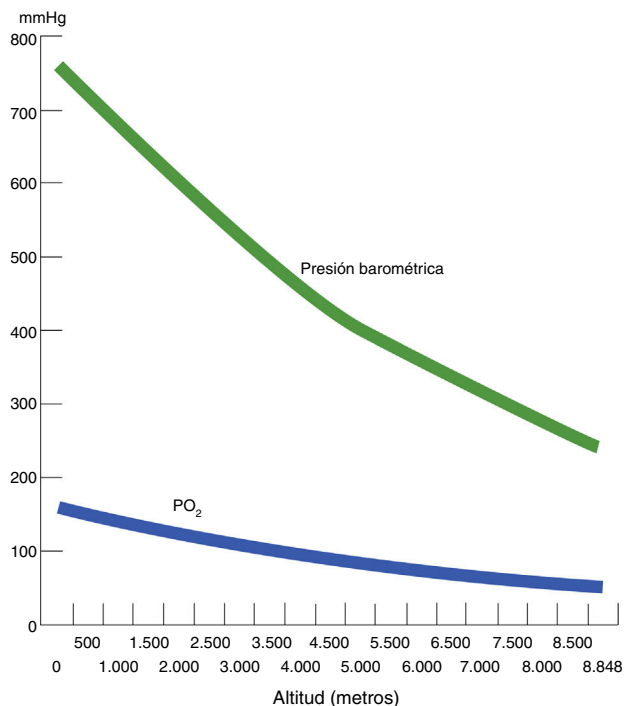
### Aclimatación a la hipoxia hipobárica

Uno de los primeros investigadores sobre la tolerancia humana a la hipoxia fue Paul Bert, que en 1874 realizó la «Operación Everest» y consiguió que, durante una hora y 29 min, unos voluntarios permanecieran a una PB de 248 mmHg. Estas y otras investigaciones las publicó en 1878 en su libro *La presión barométrique. Recherches de physiologie experimentales*. Animado por sus investigaciones, fue uno de los financiadores del globo aerostático Zénit, que alcanzó una altitud de 8.000 m, y pagó el precio de la muerte de 2 de sus aeronautas.

La exposición aguda a una altitud por encima de los 6.000 m lleva en unos 10 min a la pérdida de consciencia y posteriormente a la muerte porque, sin aclimatación previa, a esa altitud es imposible el intercambio gaseoso (fig. 2).

En la exposición progresiva a la HH, el ser humano puede llegar a adaptarse mediante un proceso conocido como aclimatación: llega a ser capaz de realizar una serie de ajustes con resultado, a nivel celular, de un mejor suministro y una mejor utilización del oxígeno. Estos ajustes se producen a varios niveles: respiratorio, cardíaco, endocrinológico, hematológico, muscular y microcirculatorio. El componente más rápido e importante de la aclimatación es el aumento de la frecuencia respiratoria y de su profundidad, es decir, la capacidad de hiperventilación. El resto de los cambios se producen a lo largo de los días, incluyendo el aumento del hematocrito y la concentración de la hemoglobina. En AMREE, los 4 alpinistas que alcanzaron la cima eran los que mejor respuesta ventilatoria tenían y llegaron a la cima siguiendo el orden de mayor a menor respuesta respiratoria<sup>9</sup>.

En la tabla 2, donde se muestra la estimación de los gases arteriales en la cima del Everest, además de observar la hiperventilación de los alpinistas, llama la atención la diferencia en la saturación de oxígeno obtenida entre las



**Figura 1** Correlación entre altitud, presión atmosférica o barométrica, presión parcial de oxígeno atmosférico (PO<sub>2</sub>).

2 expediciones. La explicación está en la posible inhibición de la respuesta ventilatoria en la CXEE, que utilizó oxígeno y extrajo las muestras de sangre tras solamente 20 min sin él.

La exposición permanente a la HH puede llevar a una adaptación generacional. Las poblaciones indígenas tibetanas, que llevan más de 25.000 años viviendo en una altitud promedio de 4.000 m, tienen un metabolismo aeróbico normal, reducido nivel de hemoglobina, incremento de la ventilación en reposo y ejercicio, incremento en la síntesis de óxido nítrico (NO) y ausencia de respuesta hipertensiva pulmonar. Sin embargo, los indígenas andinos, que solo llevan viviendo en la altitud algo más de 12.000 años,

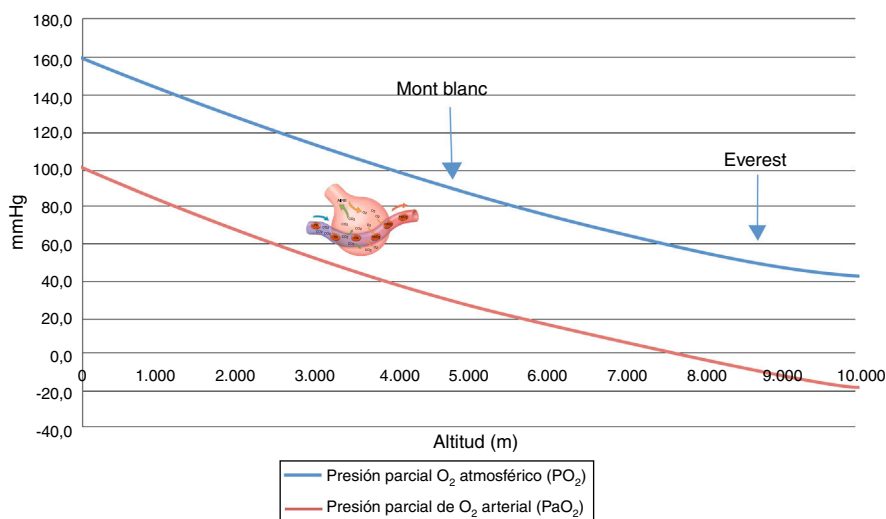
todavía mantienen niveles altos de hemoglobina y en ellos persiste la hipertensión pulmonar<sup>10</sup>.

## Hipoxia, mal agudo de montaña e inflamación

La falta de aclimatación a la altitud produce el llamado «mal agudo de montaña», que en su expresión más grave y aguda es el edema pulmonar o el edema cerebral de la altitud. La hipoxia cumple los criterios de agente causal<sup>11</sup>. Su incidencia y severidad están relacionadas con la velocidad de ascenso y la altitud máxima alcanzada, lo que indica una dosis-respuesta relacionada con la susceptibilidad individual<sup>12</sup>. Por otra parte, varios estudios señalan que la inflamación también puede contribuir a la patogénesis de esta enfermedad porque las personas con historial de enfermedades inflamatorias, como diarrea infecciosa o infección del tracto respiratorio superior, presentan un incremento de predisposición al mal agudo de montaña<sup>11,13-15</sup>.

Los lavados broncoalveolares realizados a personas con edema pulmonar de la altitud (EPA) muestran un marcado aumento en el número total de células, con un predominio de macrófagos junto a niveles elevados de citocinas, incluyendo las interleucinas 6 y 8, y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ <sup>16</sup>. Se puede afirmar que el proceso inflamatorio tiene una magnitud y un patrón similar al que presentan los enfermos con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) ingresados en las Unidades de Medicina Intensiva<sup>17</sup>.

Estudios realizados con voluntarios sanos que ascendían a gran altitud han arrojado nuevas luces para la comprensión de varias enfermedades relacionadas con la hipoxia, al demostrar la importancia del transporte de sodio en la eliminación del líquido alveolar en la patogénesis del EPA. En los individuos propensos a desarrollar EPA, el transporte de sodio respiratorio transepitelial es defectuoso y esta disfunción se agrava durante la hipoxia<sup>18</sup>. El estímulo farmacológico consecutivo a la inhalación de salmeterol, agonista  $\beta$ -adrenérgico utilizado como preventivo del EPA, disminuyó hasta un 50% la incidencia de EPA en individuos susceptibles<sup>18</sup>. Con base en estos estudios, el salbutamol



**Figura 2** Correlación entre altitud, presión parcial de oxígeno atmosférico (PO<sub>2</sub>) y presión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>). PaO<sub>2</sub>: valores teóricos de la presión parcial de oxígeno arterial en exposición a hipoxia aguda (sin aclimatación).

por vía intravenosa se utilizó para acelerar la resolución del edema alveolar en pacientes hipóxicos con lesión pulmonar aguda y SDRA, ya que en la mayoría la capacidad de depuración del líquido alveolar está alterada<sup>19</sup>, y se comprobó que reducía la cantidad de agua pulmonar extravascular y mejoraba la ventilación mecánica<sup>20</sup>. No obstante, un estudio multicéntrico posterior con pacientes con SDRA se detuvo, después de un análisis intermedio, debido a que el tratamiento con salbutamol intravenoso fue poco tolerado y aumentó la mortalidad a los 28 días<sup>21</sup>. Sin embargo, a pesar de este retroceso, continúa el interés en las medidas que estimulan el transporte transepitelial de sodio y queda por dilucidar si tal estimulación mediante intervenciones alternativas (por ejemplo, agentes farmacológicos distintos del salbutamol) puede mejorar la resolución del edema pulmonar, del SDRA y de otras enfermedades en las que el edema pulmonar es una característica.

Maggiolini et al.<sup>22</sup>, insertando un catéter en la arteria pulmonar, estudiaron en una altitud de 4.559 m a montañeros susceptibles de EPA. La conclusión fue que un aumento agudo de la presión capilar pulmonar  $\geq 20$  mmHg, por una excesiva respuesta vasoconstrictora pulmonar a la hipoxia, era el factor hemodinámico central en la fisiopatología de la formación de edema pulmonar. Un estudio reciente demuestra que el aumento solitario de la presión de la arteria pulmonar inducida por la altitud no justifica la formación de edema en una población susceptible de EPA<sup>23</sup>. Cuando la inflamación está presente, como en el SDRA, el aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar disminuye el umbral para la formación de edema y la extravasación del fluido pulmonar se produce frente a valores de presión capilar fisiológicamente normales.

Estudios recientes resaltan la importancia de una disfunción endotelial inducida por la hipoxia tanto en la circulación sistémica como pulmonar, con un desequilibrio entre vasoconstrictores (por ejemplo, endotelina 1) y vasodilatadores (por ejemplo, NO) y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)<sup>24-26</sup>. Estas sustancias, que también están implicadas en otras formas de hipertensión arterial pulmonar, indican que el estudio de las vías moleculares subyacentes a las enfermedades que presentan los individuos sanos en un ambiente hipóxico puede tener futuro.

## Consumo de oxígeno e hipoxia hipobárica

Botella y Compte<sup>27</sup> demostraron que los habitantes de las zonas de montaña tenían unas saturaciones de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ), medidas mediante pulsioximetría, superiores a las de los montañeros no aclimatados y estudiados en misma altitud, que la  $\text{SaO}_2$  aumentaba precozmente durante el periodo de aclimatación y que los sujetos ya aclimatados tenían unas  $\text{SaO}_2$  similares a las de los sujetos que viven permanentemente a la misma altitud.

Un estudio español<sup>28</sup> calculó, a partir de los datos de la AMREE<sup>3</sup>, que la  $\text{SaO}_2$  disminuiría progresivamente con la altitud hasta llegar a un valor del 65% a 7.500 m, pero por encima de esta cota iría aumentando por acción de la hiperventilación, lo que facilitaría el aumento de la presión parcial de oxígeno alveolar. Estos mismo autores lo pudieron comprobar personalmente en una expedición Gasherbrum II (8.035 m)<sup>29</sup>.

A diferencia de la  $\text{SaO}_2$ , el consumo máximo de oxígeno no se recupera con la aclimatación, ni en sujetos aclimatados que respiren oxígeno puro, cuyo resultado debería ser superior al obtenido a nivel del mar<sup>30</sup>.

Estos sorprendentes hallazgos demuestran que el transporte de oxígeno no es un factor limitante para el consumo de oxígeno en la altitud (la hemoglobina se eleva con la aclimatación), que la  $\text{SaO}_2$  se recupera respirando oxígeno y que el gasto cardiaco aumenta por un incremento de la frecuencia cardiaca y del volumen sistólico. Por ello, en los últimos años, se ha desplazado el interés de los procesos adaptativos del sistema cardiorrespiratorio y hematológico hacia los estudios sobre la microcirculación periférica y el proceso de producción de ATP en el interior de la mitocondria.

## El factor inducible por la hipoxia 1

La caída de la  $\text{PO}_2$  desde el aire inspirado hasta el interior de la mitocondria se conoce como cascada de oxígeno, por la similitud a una corriente fluvial que fluye a favor de la pendiente. La cascada de oxígeno se cumple con independencia del nivel de altitud. En la mitocondria, la presión del oxígeno puede ser cercana a cero, pero no puede interrumpirse en ningún momento; es imperceptible pero imprescindible.

El factor inducible por la hipoxia 1 (HIF-1) juega un papel fundamental en la homeostasis del oxígeno al facilitar este suministro a los tejidos en situaciones hipóxicas, como en la aclimatación a la HH<sup>31</sup> o en la respuesta molecular hipoxemia/inflamación que prevalecen en la sepsis<sup>32</sup>.

El HIF-1 se encuentra en casi todos los tejidos corporales. Con la normoxia se degrada por hidroxilación, pero con la hipoxia no se degrada, sino que crece exponencialmente. Su presencia activa numerosos genes que ejercen una acción citoprotectora, facilitando un mayor aporte de oxígeno a los tejidos y una mejor utilización.

La hiperoxia es bien conocida por ser un factor de estrés oxidativo para la célula. La hipoxia, paradójicamente, también es factor estresante para la célula, tanto desde el punto de vista oxidativo como metabólico, y puede inducir alteraciones en la estructura y funcionamiento de las mitocondrias, deficiencias en el metabolismo oxidativo y aumento del ROS.

El tejido más especializado para monitorizar los niveles de oxígeno en la sangre periférica es el cuerpo carotídeo, ubicado bilateralmente en la bifurcación de la arteria carótida común. Su frecuencia de descarga sensorial es baja en la normoxia ( $\text{PaO}_2$  de 100 mmHg), pero se incrementa con la caída del  $\text{O}_2$  arterial ( $\text{PaO}_2$  50-60 mmHg), liberando rápidamente, al establecerse la hipoxia, una serie de neurotransmisores<sup>33</sup>. La respuesta aguda y crónica a la hipoxia depende de la capacidad de sensar el nivel de oxígeno<sup>34</sup>. Para mantener el aporte de oxígeno a los tejidos, la actividad del cuerpo carotídeo modula la respuesta respiratoria, vascular y cardiaca, e incrementa la ventilación y la presión arterial. Recientemente han sido publicados 2 interesantes artículos que demuestran, una vez más, la relación entre hipoxia de la altitud e hipertensión arterial<sup>35,36</sup>. La actividad sensorial del cuerpo carotídeo es clave en la aclimatación ventilatoria y cardiovascular, y su disfunción está asociada a enfermedad<sup>37</sup>.

El HIF-1 mantiene un antagonismo funcional entre la HIF-1 $\alpha$  y la HIF-2 $\alpha$ . La expresión de enzimas dependientes del HIF-1 $\alpha$  contribuye a un estado celular prooxidante y la expresión de los dependientes del HIF-2 $\alpha$  a un estado antioxidante<sup>38</sup>. En la hipoxia, una alteración en el balance HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$  aumenta el estrés oxidativo y desencadena alteraciones respiratorias como la apnea o cardiovasculares como la hipertensión arterial y arritmias<sup>39</sup>. Martínez Ferrer<sup>40</sup>, monitorizando el ECG con holter en la extrema altitud, encontró que, durante el sueño, se producían bloqueos A-v completos con pausas >3 s y pausas sinusales que llegaron hasta 8,3 s de duración. Duran et al.<sup>41</sup>, estudiando la polisomnografía del sueño en el Everest, encontraron que la exposición a la altitud extrema desencadena alteraciones en la SaO<sub>2</sub>, de la frecuencia cardíaca y en la ventilación, concordantes con el diagnóstico de síndrome de apnea del sueño. En un futuro, es posible que la manipulación en los cambios del estado reducción-oxidación (redox) intracelular, por modulación selectiva de la expresión HIF-1 $\alpha$  o HIF-2 $\alpha$ , pueda representar una herramienta importante para el tratamiento del síndrome de apnea del sueño<sup>38</sup>.

## El HIF-1 y su expresión genética

La adaptación a la hipoxia induce un gran número de mecanismos reactivos y el HIF-1 es el maestro regulador de la expresión de genes implicados en estos mecanismos<sup>31,39,42</sup>. Como se puede comprobar en la [tabla 3](#), está implicado en numerosas regulaciones.

Existen 3 importantes vasodilatadores relacionados con la hipoxia y el HIF-1: el NO, la adrenomedulina y la adenosina. Sus principales acciones se exponen en la [tabla 4](#).

El NO es un ROS que tiene un efecto citotóxico cuando se combina rápidamente con el oxígeno, produce radicales libres y es un potente vasodilatador. Por su efecto vasodilatador, especialmente en el pulmón, se utiliza en el tratamiento del SDRA.

El NO no está incrementado exclusivamente en aquellos que viven en altitudes elevadas<sup>10</sup>, también se incrementa en los habitantes de tierras bajas cuando tratan de adaptarse a la extrema altitud<sup>45</sup>. Para los autores de esta investigación, estos hallazgos no solo son relevantes para los sujetos sanos expuestos a la HH, en los que la disponibilidad del oxígeno es baja, sino también para los enfermos críticos con enfermedades en los que la disponibilidad del oxígeno está limitada. En un futuro, podría anunciarse un cambio en el tratamiento de estos enfermos, en los que se aumentaría la tolerancia a la hipoxia mediante tratamientos que aumenten la producción de NO<sup>45</sup>. Quizá, por ello, un ensayo con un inhibidor de la síntesis del NO en pacientes con sepsis con menos de 24 h de evolución fue suspendido por registrar un aumento de la mortalidad a los 28 días<sup>46</sup>.

Recientemente, la región medial de la proadrenomedulina (precursor de la adrenomedulina) se ha propuesto como nuevo biomarcador para predecir la mortalidad en la sepsis<sup>50</sup>.

Nuevos estudios sobre el papel de la adenosina en la adaptación a la HH están abriendo campos importantes para nuevas aplicaciones terapéuticas que contrarresten el daño tisular inducido por la hipoxia. Estos estudios<sup>52,53</sup> se basan en el papel de la adenosina eritrocítica para contrarrestar

**Tabla 3** Productos génicos de algunos de los genes regulados por el factor inducible por la hipoxia (HIF-1) y su función fisiológica

### *Biología vascular.*

Angiogénesis: factor de crecimiento vascular (VEGF), factor de crecimiento transformante  $\beta$ 3, inhibidor del activador del plasminógeno 1

Regulador del tono vascular: endotelina-1, óxido nítrico sintasa, hemooxigenasa 1, adrenomedulina, receptor adrenérgico  $\alpha$ 1B

### *Hierro/eritropoyesis*

Eritropoyetina

Ceruloplasmina

Transferrina

Receptor de la transferrina

### *Metabolismo*

Anhidrasa carbónica-9 (regulador del pH), adenilato cinasa 3 (metabolismo de los nucleótidos)

Metabolismo de la glucosa: transportador de la glucosa 1, transportador de la glucosa 3

Enzimas glucolíticas: fosfofructocinasa, enolasa 1, fosfoglicerato cinasa 1, piruvato cinasa, glicer aldehído-3-P-deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa A

### *Proliferación/supervivencia*

Adrenomedulina

Eritropoyetina

Hemooxigenasa 1

Óxido nítrico sintasa 2

Proteína de unión a IGF 1

Proteína de unión a IGF 2

Proteína de unión a IGF 3

p21

Fuente: Semenza<sup>31</sup>, Prabhakar y Semenza<sup>39</sup>, Raguso et al.<sup>42</sup>.

los efectos de la mala adaptación a la HH y como responsable de lo que definen como «memoria hipóxica». Siempre se ha dicho que los seres humanos se aclimatan con mayor facilidad cuantas más veces están en ella (memoria de la altitud). Esta memoria no tenía ninguna base científica hasta que las 2 publicaciones referidas han podido demostrar que la exposición repetida a altitudes elevadas promueve una adaptación más rápida a la HH y que las bases moleculares de esta «memoria hipóxica» está en los eritrocitos, que además aumentan en la aclimatación.

## El músculo esquelético en la aclimatación a la extrema altitud

Desde hace muchos años se conoce que la densidad capilar aumenta con la aclimatación y su aumento es todavía mayor en los seres humanos que viven en altitud<sup>54</sup>. Recientemente, este hallazgo de biopsias musculares se ha vuelto a demostrar mediante videomicroscopio en los capilares tabiales<sup>55</sup>.

Estudios realizados con alpinistas al regreso de expediciones a gran altitud han demostrado, además del aumento de la densidad capilar, una disminución del peso corporal, de la masa corporal y muscular, de las fibras musculares y de la densidad mitocondrial<sup>56</sup>.

**Tabla 4** Principales efectos y acciones del NO, adrenomedulina y adenosina**Óxido nítrico (NO)**<sup>43,44</sup>

Potente vasodilatador  
 Antiinflamatorio  
 Antimicrobiano  
 Antiagregante plaquetario  
 Favorece la biogénesis mitocondrial (mejora la producción de ATP)  
 Promueve la angiogénesis

**Adrenomedulina**<sup>47-49</sup>

Polipéptido vasodilatador  
 Antiinflamatorio  
 Antimicrobiano  
 Estabilizador del endotelio vascular  
 Protector contra la neumonía durante la ventilación mecánica  
 Promueve la angiogénesis  
 Influencia positiva en enfermedades que cursan con hipoxia (tolerancia celular al estrés oxidativo y a la lesión hipóxica)

**Adenosina**<sup>51</sup>

Nucleósido endógeno con acción vasodilatadora y antiinflamatoria  
 Es conocido como el *ángel de la guarda* contra el daño celular, al aumentar sus niveles en situaciones de isquemia/hipoxia aguda

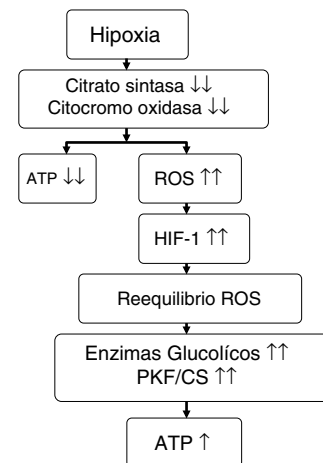
El comportamiento de las mitocondrias en la gran altitud es inverso a la densidad capilar. Al regreso de las expediciones, se observa una disminución de la densidad mitocondrial, disminución que es todavía mayor en los nativos que viven en la altitud<sup>54</sup>, y un aumento de depósitos de lipofuscina en los subsarcolemas mitocondriales de las fibras musculares (expresión de pérdida mitocondrial)<sup>57</sup>.

Comparando a montañeros que permanecieron 6 días (hipoxia inicial) en el campo base del Everest (5.300 m) con los que permanecieron 66 días (hipoxia sostenida) entre 5.300 y 8.848 m, a los primeros no se les objetivó pérdida mitocondrial, pero en los segundos hubo una reducción del 21% en la densidad mitocondrial y una pérdida del 73% de los subsarcolemas mitocondriales<sup>58</sup>. A estos mismos grupos se les estudió la aclimatación de las mitocondrias del músculo esquelético mediante la comparación de una serie de genes y proteínas (tabla 5) y se comprobó que, en el primer grupo, la mitocondria podría estar protegida contra el estrés oxidativo (aumento de UCP3), pero en el segundo grupo esta protección no solo desaparecía sino que existía una supresión de biogénesis mitocondrial (disminución del PGC1 $\alpha$  y de la citrato sintasa) y del metabolismo oxidativo (disminución de la hexocinasa, del citocromo oxidasa y aumento del peroxisoma PPAR $\alpha$  y de la relación fosfofructocinasa/citrato sintasa)<sup>7,56,58</sup>. Es como si la mitocondria en situación de hipoxia provocara su propia destrucción (autofagia), con la finalidad de asegurar el aporte de oxígeno a las mitocondrias restantes para generar ATP, modificar el metabolismo oxidativo y minimizar la producción de ROS<sup>58,59</sup> (fig. 3).

**Tabla 5** Relación de genes, proteínas y enzimas relacionados con la aclimatación de las mitocondrias del músculo esquelético a la hipoxia de la altitud

- UCP3: proteína desacoplante que protege a las mitocondrias de las especies reactivas de oxígeno (ROS) como superóxido, radicales libres, etc. Aumenta inicialmente en la exposición inicial a la hipoxia pero disminuye en la hipoxia sostenida
- PGC1 $\alpha$ : gen que regula la biogénesis mitocondrial (a más alto, más biogénesis). Disminuye en la hipoxia sostenida
- Citrato sintasa (CS): se utiliza habitualmente como marcador enzimático cuantitativo para la presencia de mitocondrias intactas (actividad y densidad mitocondrial). Disminuye en la hipoxia sostenida
- PPAR $\alpha$ : su activación favorece el aumento del catabolismo lipídico en el hígado. Aumenta en la hipoxia sostenida
- Hexocinasa: se relaciona con el metabolismo oxidativo mitocondrial (fosforilación oxidativa). Disminuye en la hipoxia sostenida
- Citocromo oxidasa (COX): enzima representativa de la cadena respiratoria de la mitocondria. Disminuye con la hipoxia sostenida
- Relación fosfofructocinasa/citrato sintasa (PFK/CS): relacionada con la glucólisis anaeróbica

Fuente: Raguso y Luthy<sup>7</sup>, Howald y Hoppeler<sup>56</sup>, Levett et al.<sup>58</sup>.

**Figura 3** Propuesta sobre el efecto que ejerce la hipoxia en el metabolismo energético.

Fuente: adaptado de Raguso et al.<sup>7,42</sup>.

ATP: trifosfato de adenosina; HIF-1: factor inductible por la hipoxia-1; PFK/CS: relación fosfofructocinasa/citrato sintasa; ROS: especies reactivas de oxígeno.

El responsable fundamental de los cambios descritos es el HIF-1, que se eleva progresivamente con la altitud<sup>58</sup>. Estos mismos cambios también se producen en los nativos que viven en hipoxia crónica como tibetanos, sherpas e incas<sup>57</sup>, y en enfermos de EPOC pero, a diferencia de los anteriores, en la EPOC no hay aumento de la densidad capilar, lo que podría explicar la intolerancia de estos enfermos al ejercicio<sup>7</sup>.

## La circulación cerebral y microcirculación en la adaptación a la gran altitud

El estudio de la circulación cerebral en la gran altitud, mediante doppler transcraneal en la arteria cerebral media, muestra un aumento progresivo del diámetro medio a partir de los 5.300 m (5,30 mm a nivel del mar; 5,23 mm a 5.300 m; 6,66 mm a 6.400 m y 9,34 mm a 7.950 m), comportamiento similar a otros parámetros cerebrales como la velocidad sanguínea, el flujo sanguíneo y la entrega de oxígeno. Sin embargo, estos cambios revirtieron rápidamente cuando se administró oxígeno a 7.950 m. Estos mismos autores realizaron un estudio con resonancia magnética a nivel del mar respirando en ambiente hipóxico durante 3 h (fracción de O<sub>2</sub> del 12%) y obtuvieron resultados similares<sup>60</sup>. Posiblemente la vasodilatación sea el mecanismo regulador para contrarrestar el aumento de la viscosidad sanguínea que produce la aclimatación y favorece la entrega de oxígeno.

El estudio de la microcirculación sublingual ha puesto de manifiesto que el aumento de la densidad capilar se produce a expensas de los vasos hasta 50  $\mu$  de diámetro. Los vasos con un tamaño inferior a las 25  $\mu$  aumentaron a partir de los 5.300 m y los de tamaño entre 25 y 50  $\mu$  aumentaron progresivamente a partir de los 3.500 m. Estos cambios se acompañaron de una caída del índice del flujo microcirculatorio sublingual (IFM), que da lugar a una microcirculación anormal muy evidente a partir de los 4.900 m y que parece interrumpirse con imágenes desenfocadas de los glóbulos rojos<sup>61,62</sup>. En la altitud, la curva de disociación de la hemoglobina está desviada hacia la izquierda (satura más pero cede menos oxígeno). Esta lentificación del flujo, unida a la viscosidad sanguínea y al aumento de la densidad, podría ser una adaptación beneficiosa a la hipoxia al facilitar la cesión del oxígeno a las mitocondrias. Al igual que sucede en la circulación cerebral, la administración de oxígeno a 7.950 m normalizó la saturación, pero produjo una caída importante del IFM con desviación de la circulación desde los vasos inferiores a 25  $\mu$  hacia los que tienen entre 25 y 50  $\mu$ <sup>62</sup>. Es posible que la producción del NO, potente vasodilatador dependiente del HIF-1, quede interrumpida bruscamente con la administración de oxígeno. Esta reversión de la hipoxemia predice que la hipoxia produce vasodilatación y la hiperoxia vasoconstricción<sup>61</sup> y reducción de la perfusión microvascular<sup>63</sup>. Estos hallazgos pueden tener implicaciones en la administración de altas concentraciones de oxígeno de forma crónica a los enfermos críticos.

## Genes, hipoxia y rendimiento

Hoy sabemos que hay factores genéticos que influyen sobre el rendimiento y la tolerancia a la altitud. Uno de los posibles factores implicados en estas diferencias es el polimorfismo del gen de la enzima de conversión de la angiotensina. Montgomery et al.<sup>64</sup>, comparando un grupo control de población con montañeros con historia de ascensiones por encima de los 7.000 m sin uso de oxígeno, vieron que estos últimos tenían un predominio del alelo homocigótico de inserción (II) de la enzima de conversión de la angiotensina sobre el grupo control. También se encontró al comparar a montañeros con

ascensiones exitosas sin oxígeno por encima de los 8.000 m con los que no lo consiguieron<sup>65</sup>.

Este predominio no está solo asociado con el rendimiento a gran altitud, también está relacionado con la supervivencia de los enfermos críticos con SDRA<sup>66</sup>, sepsis meningocócica infantil<sup>67</sup>, trauma grave<sup>68</sup> o incidencia de EPA<sup>69</sup>.

## Modelo montañoso sano y enfermo crítico

A lo largo de la revisión ya hemos comentado algunos de los aspectos coincidentes entre los 2 modelos. El HIF-1 juega un papel fundamental en la homeostasis del oxígeno, tanto en la aclimatación a la hipoxia de la altitud<sup>31</sup> como en la respuesta molecular hipoxemia/inflamación que prevalecen en la sepsis<sup>32</sup>. La expresión genética del HIF-1 (NO, adrenomodulina y adenosina) facilita el aporte de oxígeno a los tejidos.

La expresión mRNA de HIF-1 $\alpha$  está inversamente asociada con la gravedad de la sepsis. Esta alteración es mayor en los pacientes con shock séptico que en los sépticos sin shock, lo que puede significar una mala adaptación a la hipoxia o una depresión de la respuesta inmune. *In vitro*, la administración aguda de lipopolisacárido eleva los niveles de la expresión HIF-1 $\alpha$ , mientras que la estimulación prolongada la suprime e incluso la reduce por debajo de los niveles basales. Además, la administración de dimetiloxililglicina (molécula inhibidora del catabolismo de ciertos factores inducidos por hipoxia) en enfermos sépticos con varias horas de evolución no aumenta los niveles de HIF-1 y, en estos pacientes, el nivel de HIF-1 está muy disminuido cuando ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos<sup>33</sup>. Esto significa que cuando un enfermo en shock séptico ingresa en la Unidad de Medicina Intensiva ya lleva muchas horas con el proceso inflamatorio en marcha y su respuesta ante una estimulación continua de la endotoxina ya está agotada<sup>70,71</sup>.

Hay aspectos coincidentes entre la microcirculación sublingual anormal que se observa a partir de los 4.900 m<sup>61,62</sup> y la observada en enfermos críticos. Boerma et al.<sup>72</sup>, al estudiar la reducción del IFM en enfermos críticos con sepsis abdominal entre el primer día del diagnóstico y el tercer día de tratamiento activo, demuestran la asociación entre la gravedad de la sepsis y un IFM sublingual alterado.

Los cambios comparables en la biogénesis mitocondrial entre montañeros aclimatados y enfermos críticos pueden reflejar respuestas adaptativas similares. La respuesta inicial en ambos grupos es un estado hiperdinámico con aumento del gasto cardiaco que facilita la llegada de oxígeno a los tejidos junto a una protección mitocondrial al estrés oxidativo para asegurar una mejor utilización<sup>59</sup>. Posteriormente, hay una reducción de la biogénesis mitocondrial, pero acompañada de un mejor aprovechamiento del oxígeno<sup>6,58,59</sup>. En la sepsis, esta reducción de la actividad mitocondrial y de la fosforilación oxidativa viene marcada por un defecto adquirido en la respiración celular que se conoce como «hibernación celular» o «hipoxia citopática», que inicialmente puede estar vinculada a la supervivencia celular, pero después puede desencadenar un fracaso multiorgánico<sup>73,74</sup>.

El papel de la disfunción bioenergética está adquiriendo protagonismo para explicar la paradoja entre la insuficiencia



orgánica clínica y bioquímica de la sepsis y una supervivencia marcada por una mínima muerte celular (las células pueden entrar en un estado de «hibernación» ante una inflamación abrumadora), el mantenimiento de la oxigenación celular, de la función mitocondrial y la elevación de los marcadores de biogénesis<sup>74</sup>. Si bien no se puede establecer con claridad la causa y el efecto, estas observaciones señalan una nueva vía de intervención terapéutica centrada en la protección mitocondrial o en la aceleración del proceso de recuperación a través de la estimulación de la biogénesis mitocondrial, particularmente pertinente a la luz de los múltiples fracasos experimentales relacionados con las terapias inmunomoduladoras<sup>74</sup>.

La metformina es un importante activador de la AMP cinasas, considerada como detector de la energía celular, que promueve la actividad y biogénesis mitocondrial y que, además de elevar el lactato, posee efectos antiendotóxicos y antiinflamatorios<sup>73</sup>. Un reciente estudio de Park et al.<sup>75</sup> sobre el impacto de la metformina en pacientes con sepsis grave o shock séptico que la tomaban previamente demuestra que, a pesar del alto nivel del lactato, la supervivencia aumenta en casi un 30%, aunque este último dato hay que tomarlo con precaución, dado el número limitado de casos. Por otra parte, debemos pensar que hay intervenciones habituales en la medicina intensiva que afectan a la biogénesis mitocondrial o a su capacidad funcional, como son los bacteriostáticos, catecolaminas, corticoides, terapia tiroidea, tipo de nutrición o situaciones evolutivas como hiperglucemia, inmovilidad o ventilación mecánica<sup>76</sup>.

## La hipoxia permisiva

El ser humano tiene una potencial tolerancia a la hipoxia al haberse expuesto a una hipoxia severa y sostenida en su vida fetal. Es importante resaltar que los mecanismos fisiológicos fetales que sirven para mantener el metabolismo oxidativo celular funcionan a través de la modificación del consumo de oxígeno<sup>77</sup>. Los mecanismos que diferencian a los montañeros que se aclimatan a la HH de los que no lo consiguen, a los nativos adaptados a la hipoxia crónica y a los supervivientes de los no sobrevivientes a una enfermedad crítica pueden estar, al menos en parte, en el control celular del consumo de oxígeno a través de las vías de señalización anteriormente expuestas<sup>6</sup>. No consiste en aumentar el suministro de oxígeno, sino en mejorar su utilización. En este enfoque terapéutico puede estar la base de la hipoxia permisiva. Hemos aceptado el concepto de hipercapnia permisiva y debemos aceptar el concepto de hipoxia permisiva. Estudios recientes así parecen aconsejarlo<sup>78-80</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- West JB. Barometric pressures on Mt Everest: New data and physiological significance. *J Appl Physiol*. 1999;86:1062-6.
- West JB, Boyer SJ, Graber DJ, Hackett PH, Maret KH, Milledge JS, et al. Maximal exercise at extreme altitudes on Mount Everest. *J Appl Physiol Respir Environ*. 1983;55:688-98.
- West JB, Hackett PH, Maret KH, Milledge JS, Peters RM Jr, Pizzo CJ, et al. Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. *J Appl Physiol*. 1983;55:678-87.
- West JB. Career perspective: John B West. *Extrem Physiol Med*. 2012;1:11-4, <http://dx.doi.org/10.1186/2046-7648-1-11>.
- Grocott MP, Martin DS, Wilson MH, Mitchell K, Dhillon S, Monty G, et al. Caudwell Xtreme Everest Expedition. *High Alt Med Biol*. 2010;11:133-7, <http://dx.doi.org/10.1089/ham.2009.1093>.
- Berger MM, Grocott MP. Facing acute hypoxia: From the mountains to critical care medicine. *Br J Anaesth*. 2017;118:283-6, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aew407>.
- Raguso CA, Luthy C. Nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: Role of hypoxia. *Nutrition*. 2011;27:138-43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2010.07.009>.
- Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med*. 2009;360:140-9.
- Schoene RB, Lahiri S, Hackett PH, Peters RM Jr, Milledge JS, Pizzo CJ, et al. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc*. 1984;56:1478-83.
- Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yuh H, Quin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*. 2010;329:72-5, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1189406>.
- Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300, <http://dx.doi.org/10.1177/0141076814562718>.
- Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001;345:107-14, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200107123450206>.
- Murdoch DR. Symptoms of infection and altitude illness among hikers in the Mount Everest region of Nepal. *Aviat Space Environ Med*. 1995;66:148-51.
- Durmowicz AG, Noordweir E, Nicholas R, Reeves JT. Inflammatory processes may predispose children to high-altitude pulmonary edema. *J Pediatr*. 1997;130:838-40.
- Bailey DM, Davies B, Castell LM, Collier DJ, Milledge JS, Hullin, et al. Symptoms of infection and acute mountain sickness; associated metabolic sequelae and problems in differential diagnosis. *High Alt Med Biol*. 2003;4:319-31, <http://dx.doi.org/10.1089/152702903769192278>.
- Kubo K, Hanaoka M, Hayano T, Miyahara T, Hachiya T, Hayasaka M, et al. Inflammatory cytokines in BAL fluid and pulmonary hemodynamics in high altitude pulmonary edema. *Respir Physiol*. 1998;111:301-10.
- Kubo K, Hanaoka M, Yamaguchi S, Hayano T, Hayasaka M, Koi-zumi T, et al. Cytokines in bronchoalveolar lavage fluid in patients with high altitude pulmonary oedema at moderate altitude in Japan. *Thorax*. 1996;51:739-42.
- Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2002;346:1631-6, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa013183>.
- Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1376-83, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.6.2004035>.
- Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:281-7, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200508-13020C>.
- Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous  $\beta$ -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomised controlled

- trial. *Lancet*. 2012;379:229–35, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61623-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61623-1).
22. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation*. 2001;103:2078–83.
  23. Dehnert C, Mereles D, Greiner S, Albers D, Scheurle F, Zügel S, et al. Exaggerated hypoxic pulmonary vasoconstriction without susceptibility to high altitude pulmonary edema. *High Alt Med Biol*. 2015;16:11–7, <http://dx.doi.org/10.1089/ham.2014.1117>.
  24. Berger MM, Hesse C, Dehnert C, Siedler H, Kleinbongard P, Bardenheuer HJ, et al. Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:763–7, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200504-654OC>.
  25. Berger MM, Dehnert C, Bailey DM, Luks AM, Menold E, Castell C, et al. Transpulmonary plasma ET-1 and nitrite differences in high altitude pulmonary hypertension. *High Alt Med Biol*. 2009;10:17–24, <http://dx.doi.org/10.1089/ham.2008.1053>.
  26. Bailey DM, Dehnert C, Luks AM, Menold E, Castell C, Schendler G, et al. High-altitude pulmonary hypertension is associated with a free radical-mediated reduction in pulmonary nitric oxide bioavailability. *J Physiol*. 2010;588:4837–47, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194704>.
  27. Botella J, Compte L. Saturación arterial de oxígeno a gran altitud. Estudio en montañeros no aclimatados y en habitantes de alta montaña. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:172–6.
  28. Botella de Maglia J. Variación del contenido total de oxígeno en la sangre debido a la altura. En: Rañé A, Mateu M, Battestini R, Ricart A, Herrero R, Castelló A, editores. *Medicina de montaña. Patología ambiental de la alta cota*. Barcelona: Federación Española de Montañismo; 1989. p. 254–62.
  29. Botella J, Real R, Compte L. Saturación arterial de oxígeno durante la ascensión a una montaña de más de 8.000 metros. *Med Intensiva*. 2008;32:277–81.
  30. Carretelli P. Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J Appl Physiol*. 1976;40:658–67.
  31. Semenza GL. HIF-1: Mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol*. 2000;88:1474–80.
  32. 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;118:1426–36, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828baa67>.
  33. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: Function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol*. 2012;2:141–219, <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c100069>.
  34. Lahari S. Historical perspectives of cellular oxygen sensing and responses to hypoxia. *J Appl Physiol*. 1985;88:1467–73.
  35. Parati G, Bilo G, Faini A, Bilo B, Revera M, Giuliano, et al. Changes in 24h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: A randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3113–22, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu275>.
  36. Parati G. HIGHCARE: The HIGH altitude Cardiovascular Research study: A scientific expedition on Mount Everest to measure the effects of altitude on blood pressure. *Eur Heart J*. 2015;36:260–1.
  37. Prabhakar NR. Sensing hypoxia: Physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol*. 2013;591:2245–57, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2012.247759>.
  38. Yuan G, Peng YJ, Reddy VD, Makarenko VV, Nanduri J, Khan SA, et al. Mutual antagonism between hypoxia-inducible factors 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  regulates oxygen sensing and cardio-respiratory homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:1788–96, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1305961110>.
  39. 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, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00030.2011>.
  40. Martínez Ferrer J. Adaptación humana a la extrema altura. Vitoria-Gasteiz: Instituto Municipal del Deporte; 1990.
  41. Duran-Cantolla J, Rubio R, Martínez Ferrer J, Armentia J. Polisomnografía como aproximación al síndrome de apnea del sueño (SAS) con la exposición a la altura extrema. En: *Medicina de Montaña*, editor. XI Jornadas de Medicina y socorro de la FEDME. Serie de congresos de Medicina y Auxilio en Montaña de la Federación Española de Deportes de Montaña y Escalada. Pamplona: Gráficas Xavier SL; 1993. p. 215–8.
  42. Raguso CA, Guinot SL, Janssens JP, Kayser B, Pichard C. Chronic hypoxia: Common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7:411–7.
  43. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109–42.
  44. Genís L, Gonzalo P, Tutor AS, Gálvez BG, Martínez-Ruiz A, Zaragoza C, et al. Functional interplay between endothelial nitric oxide synthase and membrane type 1 matrix metalloproteinase in migrating endothelial cells. *Blood*. 2007;110:2916–23, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-01-068080>.
  45. Levett DZ, Fernandez BO, Riley HL, Martin DS, Mitchell K, Leckstrom CA, et al. The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Sci Rep*. 2011;1:109, <http://dx.doi.org/10.1038/srep00109>.
  46. López A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:21–30, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000105581.01815.C6>.
  47. Pugin J. Adrenomedullin: A vasodilator to treat sepsis? *Crit Care*. 2014;18:152, <http://dx.doi.org/10.1186/cc13924>.
  48. Müller-Redetzky HC, Will D, Hellwig K, Kummer W, Tschernig T, Pfeil U, et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: Protection by adrenomedullin. *Crit Care*. 2014;18:73, <http://dx.doi.org/10.1186/cc13830>.
  49. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1449–53, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.81.4.8636349>.
  50. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R1, Quenot JP, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2017;7:15, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0238-9>.
  51. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a multi-signalling guardian angel in human diseases: When where and how does it exert its protective effects? *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37:419–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2016.02.006>.
  52. Liu H, Zhang Y, Wu H, D'Alessandro A, Yegutkin GG, Song A, et al. Beneficial role of erythrocyte adenosine A2B receptor-mediated AMP-activated protein kinase activation in high-altitude hypoxia. *Circulation*. 2016;134:405–21, <http://dx.doi.org/10.1161/Circulationaha.116.021311>.
  53. Song A, Zhang Y, Han L, Yegutkin GG, Liu H, Sun K, et al. Erythrocytes retain hypoxic adenosine response for faster acclimatization upon re-ascend. *Nat Commun*. 2017;8:14108, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14108>.

54. Ferretti G. Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest 30 years after: A critique of Paolo Cerretelli's contribution to the study of altitude physiology. *Eur J Appl Physiol.* 2003;90:344–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-003-0923-2>.
55. Gilbert-Kawai E, Coppel J, Phillip H, Grocott M, Ince C, Martin D. Changes in labial capillary density on ascent to and descent from high altitude. *F1000Res.* 2016;5:2107, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.7649.1>, eCollection 2016.
56. Howald H, Hoppeler H. Performing at extreme altitude: Muscle cellular and subcellular adaptations. *Eur J Appl Physiol.* 2003;90:360–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-003-0872-9>.
57. Hoppeler H, Kleinert E, Schlegel C, Claassen H, Howald H, Kayar SR, et al. Morphological adaptations of human skeletal muscle to chronic hypoxia. *Int J Sports Med.* 1990;11:S3–9, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1024846>.
58. Levett DZ, Radford EJ, Menassa DA, Graber EF, Morash AJ, Hoppeler H, et al. Acclimatization of skeletal muscle mitochondria to high-altitude hypoxia during an ascent of Everest. *FASEB J.* 2012;26:1431–41, <http://dx.doi.org/10.1096/fj.11-197772>.
59. Murray AJ. Metabolic adaptation of skeletal muscle to high altitude hypoxia: How new technologies could resolve the controversies. *Genome Med.* 2009;1:117, <http://dx.doi.org/10.1186/gm117>.
60. Wilson MH, Edsell ME, Davagnanam I, Hirani SP, Martin DS, Levett DZ, et al. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia-an ultrasound and MRI study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31:2019–29, <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2011.81>.
61. Martin DS, Ince C, Goedhart P, Levett DZ, Grocott MP. Abnormal blood flow in the sublingual microcirculation at high altitude. *Eur J Appl Physiol.* 2009;106:473–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-009-1023-8>.
62. Martin DS, Goedhart P, Vercueil A, Ince C, Levett DZ, Grocott MP. Changes in sublingual microcirculatory flow index and vessel density on ascent to altitude. *Exp Physiol.* 2010;8:880–91, <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2009.051656>.
63. Orbeago Cortés D, Pufflea F, Donadello K, Taccone S, Gottin L, Creteur J, et al. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc Res.* 2015;98:23–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2014.11.006>.
64. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, et al. Human gene for physical performance. *Nature.* 1998;393:221–2.
65. Thompson J, Raitt J, Hutchings L, Drenos F, Bjargo E, Loset A, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and successful ascent to extreme high altitude. *High Alt Med Biol.* 2007;8:278–85, <http://dx.doi.org/10.1089/ham.2007.1044>.
66. Jerng JS, Yu CJ, Wang HC, Chen KY, Cheng SL, Yang PC. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34:1001–6, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000206107.92476.39>.
67. Harding D, Baines PB, Brull D, Vassiliou V, Ellis I, Hart A, et al. Severity of meningococcal disease in children and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1103–6, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2108089>.
68. Kehoe AD, Eleftheriou KI, Heron M, Coats TJ, Montgomery HE. Angiotensin-converting enzyme genotype may predict survival following major trauma. *Emerg Med J.* 2008;11:759–61, <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2006.045336>.
69. Stobdan T, Ali Z, Khan AP, Nejatizadeh A, Ram R, Thintlas T, et al. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes as a risk factor for high-altitude pulmonary oedema. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12:93–101, <http://dx.doi.org/10.1177/1470320310387177>.
70. Ahmed A, Kojacic M, Herasevich V, Gajic O. Early identification of patients with or at risk of acute lung injury. *Neth J Med.* 2009;67:268–71.
71. Levitt JE, Bedi H, Calfee CS, Gould MK, Matthay MA. Identification of early acute lung injury at initial evaluation in an acute care setting prior to the onset of respiratory failure. *Chest.* 2009;135:936–43.
72. Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35:1055–60, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000259527.89927.F9>.
73. Park DW, Zmijewski JW. Mitochondrial dysfunction and immune cell metabolism in sepsis. *Infect Chemother.* 2017;49:10–21, <http://dx.doi.org/10.3947/ic.2017.49.1.10>.
74. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014;5:66–72, <http://dx.doi.org/10.4161/viru.26907>.
75. Park J, Hwang SY, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Impact of metformin use on lactate kinetics in patients with severe sepsis and septic shock. *Shock.* 2017;47:582–7, <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000782>.
76. Carré JE, Orban JC, 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;182:745–51, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201003-0326OC>.
77. Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. The effect of reducing umbilical blood flow on fetal oxygenation. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145:813–8.
78. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: The effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care.* 2015;19:284, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0996-4>.
79. Six S, Jaffal K, Ledoux G, Jaillette E, Wallet F, Nseir S. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2016;20:195, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1368-4>.
80. Vincent JL, 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;2017:2834956, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2834956>.