

MAL DE MUNTANYA I ACLIMATACIÓ A L'ALTITUD

UN EXEMPLE DE RESPOSTA ADAPTATIVA INTEGRADA



©Albert Santamaria i Martínez

Crepuscle al Thak Khola, Nepal

Escrit per:

Ginés Viscor i Teresa Pagès

Departament de Fisiologia

Facultat de Biologia

Universitat de Barcelona

El fonament biològic de les respostes d'acclimatació

Les condicions ambientals experimenten àmplies variacions a la biosfera, especialment en el medi terrestre i en les interfícies fluvial i litoral. Aquests canvis en els paràmetres físics (temperatura, humitat, salinitat, pressió baromètrica) es donen tant en l'aspecte temporal (alternança entre dia i nit, nivell de la marea, canvis estacionals graduals al llarg de l'any) com en l'espacial (altitud, latitud, geografia local). No resulta sorprenent, doncs, que quasi totes les espècies hagin desenvolupat una certa capacitat de resposta a aquestes alteracions ambientals. En molts casos, els canvis temporals han conduït a l'aparició de rellotges interns que permeten establir ritmes biològics ajustats a les variacions anteriorment descrites (circadianis, mareals, circanuals). Mentre que aquests canvis afecten una gran quantitat d'espècies i podem considerar que la implantació de certs ritmes biològics com els circadianis és quasi

universal, no trobem el mateix grau d'afectació en d'altres, com els mareals (amb clars avantatges adaptatius per a espècies litorals però sense sentit en espècies terrestres) o els circanuals (amb un impacte molt divers, ateses les diferències de període i d'amplitud en els canvis de variables ambientals que hi ha entre les regions circumpolars, les temperades i les tropicals).

En el domini geogràfic, i independentment dels ritmes biològics, els animals han d'enfrontar-se a les condicions físiques particulars del seu hàbitat. L'altitud és un dels paràmetres de més impacte en la fisiologia dels éssers vius, ja que fins i tot amb desplaçaments en distàncies relativament curtes imposa forts canvis en el medi físic: temperatura en descens, augment de radiació solar, caiguda de la pressió baromètrica, i per tant, reducció de la disponibilitat d'oxigen.

Molts organismes animals són capaços de reajustar transitòriament les funcions vitals per fer front a aquest tipus de canvis. Això és el que es coneix com a resposta positiva o d'*aclimatació*, en contraposició a les respostes negatives

d'evasió (com l'estivació, la hibernació o la criptobiosi). Clàssicament s'han considerat tres nivells de resposta en l'aclimatació:

- **Etològica:** alteracions de la conducta que provoquen ajustaments ràpids però generalment d'eficàcia limitada. Un parell d'exemples en el cas de la resposta humana en altitud són més abric i canvis en la ingesta.
- **Fisiològica:** alteracions funcionals com a reacció d'estrès, que són més eficients però insostenibles de forma permanent. Per exemple, en el nostre cas, hiperventilació pulmonar.
- **Morfològica:** alteracions estructurals que es produeixen com a resultat de l'activació de certs mecanismes d'expressió gènica regulats per l'acció de factors ambientals. D'aquest cas en són una mostra tant l'augment d'eritropoesi com el bronzejat de la pell.

Quan aquest tipus de respostes, al llarg de l'evolució i per mecanismes de selecció natural, s'ha integrat en el material genètic de determinades espècies o poblacions, es pot parlar d'un procés d'*adaptació* biològica. Un alpinista que intenta arribar a un cim ha d'aclimatar-se primer a l'altitud, en canvi

un xerpa nadiu de la regió de l'Himàlaia s'ha adaptat genèticament a l'altura.

Es calcula que uns 140 milions de persones estan assentades permanentment en localitats a gran altitud (per damunt de 2.500 m). El grau d'adaptació a aquestes condicions és molt heterogeni: mentre algunes d'aquestes poblacions estan vertaderament adaptades, com alguns pobles nadius de zones muntanyoses de l'Àsia central, hi ha altres comunitats, com els nadius de les regions andines, a les quals un assentament molt més recent no els ha permès arribar al mateix nivell d'adaptació en termes evolutius.¹ Tanmateix, avui resulta cada cop més freqüent l'exposició a l'altura d'individus no nadius, ja sigui per motius d'oci (turisme, tresc, esquí i altres activitats de muntanya) o per raons de caràcter laboral (explotacions de jaciments miners, obertura de noves vies de comunicació o altres obres d'infraestructura i tasques de suport o de servei associades al turisme de muntanya, una activitat amb un alt índex de creixement). És per això que l'estudi de les respostes de l'organisme enfront de canvis importants d'altitud resulta interessant no solament des d'un punt de vista purament científic sinó també pel seu interès sanitari i social.



El mal d'altura

Les primeres notícies en la cultura occidental d'allò que en algunes regions andines encara avui s'anomena **soroche** o **puna** es van deure a un missioner jesuïta, el pare José de Acosta, el qual no solament va patir i descriure els símptomes de la manca d'aclimatació a l'altitud, sinó que va apuntar amb perspicàcia les causes d'aquests mals en la seva *Historia Natural y Moral de las Indias*, publicada a Sevilla el 1590² Potser resulti interessant per al lector que reproduïm part del relat pel valor documental i històric que té:

Ay en el Perú una tierra altísima que llaman Pariacaca, yo había oydo hablar de esta mudança que causaba, e iba preparado lo mejor que pude conforme a los documentos que dan allá, los que llaman Vaquianos o platicos, y con toda mi preparación, cuando subí las Escaleras, que llaman, que es lo más alto de aquella sierra, casi súbito me dio una congoxa tan mortal que estuve con pensamiento de arrojarme de la cabalgadura al suelo, y porque aunque íbamos muchos, cada uno apresuraba el paso, sin aguardar compañero, por salir presto de aquel mal paraje, sólo me hallé con un Indio, al que rogué me ayudase a tener en la bestia. Y con esto, luego tantas arcadas y vómitos que pensé dar el alma, porque tras la

comida y flemas, cólera y más cólera, y una amarilla y otra verde, llegué a echar sangre, de la violencia que el estómago sentía. Finalmente digo, que si aquello durara, entendiera ser cierto el morir, mas no duró sino obra de tres o cuatro horas, hasta que baxamos bien abaxo, y llegamos a temple más conveniente: donde todos los compañeros, que serian catorze o quinze, estaban muy fatigados; algunos, caminando, pedian confesión pensando realmente morir. Otros se apeavan, y de vómitos y cámaras estaban realmente perdidos; a algunos me dixeron; que les avía sucedido acabar la vida de aquel accidente. Otro vi yo que se echava en el suelo y dava gritos, del ravisoso dolor que le havia causado la pasada de Pariacaca. Pero lo ordinario

Més enllà de Thorung La (5.416 m), Himàlaia, Nepal

es, no hazer daño de importancia, sino aquel fastidio y disgusto penoso, que da mientras dura. Y no es solamente aquel paso de la sierra Pariacaca, el que haze este efecto, sino toda aquella cordillera que corre a la larga más de quinientas leguas, y por do quiera que se pase, se siente aquella extraña destemplanza, aunque en unas partes más que en otras, y mucho más a los que suben de la costa a la sierra, que no en los que vuelven de la sierra a los llanos...

...Que la causa de esta destemplanza y alteración tan extraña sea el viento, o ayre que allí reyna, no ay duda alguna, porque todo el remedio (y lo es muy grande) que hallá es, en taparse cuanto pueden oydos y narizes, y boca, y abrigarse de ropa especialmente el estóma-

go. Porque el ayre es tan sutil y penetrante, que pasa las entrañas, y no solo los hombres sienten aquella congoxa, pero también las bestias que a vezes se encalman de suerte que no ay espuelas que basten a movellas. Tengo para mí, que aquel paraje es uno de los lugares de la tierra que ay en el mundo más alto: porque es cosa inmensa lo que se sube, que a mi parecer los puertos nevados de España, y los Pirineos, y Alpes de Italia, son como casas ordinarias respecto de torres altas, y así me persuado de que el elemento de el ayre está allí tan sutil y delicado, que no se proporciona a la respiración humana, que le requiere más grueso y templado, y esa creo es la causa de alterar tan fuertemente el estómago y descomponer todo el sujeto.

Després de molts esforços i de múltiples expedicions científiques, de vegades portades a terme en difícils condicions i amb instrumentació molt precària, encara avui no es coneixen amb detall les causes d'aquesta síndrome denominada mal de muntanya.

Realment, tal com va apuntar Acosta, el principal factor desencadenant n'és la baixa pressió atmosfèrica que hi ha a la gran altitud, que en compliment de la llei de Dalton causa una sensible caiguda de la pressió parcial d'oxigen, és a dir, causa allò que anomenem una condició d'**hipòxia hipobàrica**. Així, a una altitud de 5.300 m, a la qual se situa el camp base de l'Everest, la pressió baromètrica, i per tant la pressió parcial d'oxigen, és aproximadament la meitat de la que hi ha a nivell del mar, mentre que al cim (8.848 m) es redueix a menys de la tercera part.



La resposta enfront de la hipòxia

Quan l'organisme humà afronta una situació aguda d'intensa alteració ambiental, com és ara l'exposició a la hipòxia, es disparen uns mecanismes d'ajustament ràpid, conduïts pel sistema nerviós, que permeten rectificar parcialment la situació però a costa d'una considerable despesa energètica, i per tant d'una forma poc eficient si s'ha de mantenir per molt de temps. Es tracta d'una típica resposta d'estrès. En la situació d'hipòxia hipobàrica a què ens referim, l'impacte del canvi ambiental es tradueix en un descens notable dels valors de pressió parcial d'oxigen als alvèols pulmonars i a la sang venosa pulmonar, és a dir, als punts més alts de la cascada de l'oxigen. En conseqüència, la saturació d'oxigen en sang arterial disminueix i els quimiorceptors dels cossos aòrtics i carotidis responen incrementant el seu nivell basal de descàrrega de potencials d'acció. Com a conseqüència directa d'aquest senyal, el sistema nerviós central elabora una resposta per la qual s'indueix una intensa descàrrega adrenèrgica que provoca reajustaments immediats en el patró ventilatori (hiperventilació), a la vegada que s'indueix un augment en la freqüència cardíaca per mantenir la relació ventilació/perfusió al pulmó. S'indueix també una considerable vasoconstricció

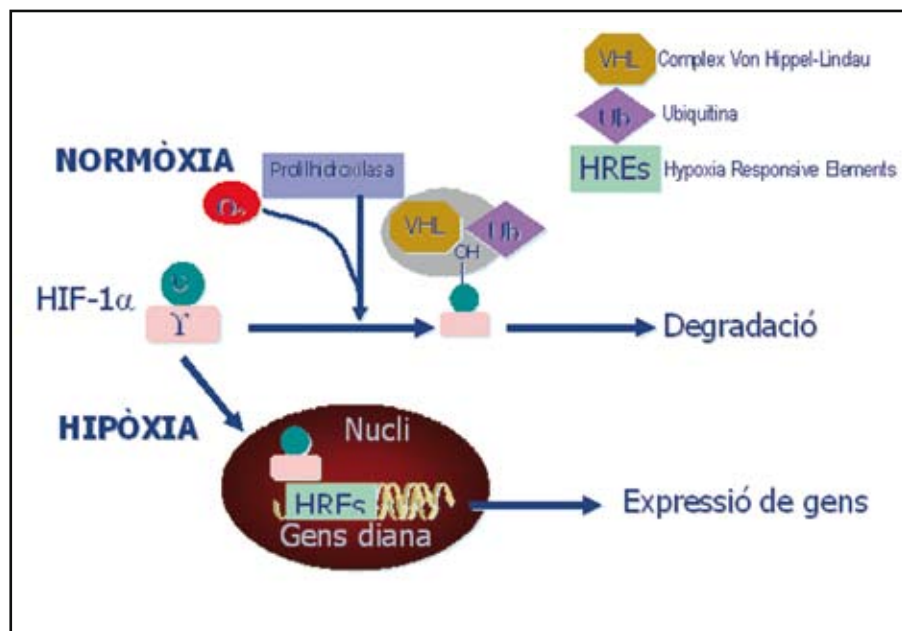
pulmonar que té com a conseqüència un augment de pressió en la branca dreta cardíaca i un increment de la perfusió alveolar, una resposta que, com ja veurem, en cas que es mantingui molt de temps, pot tenir efectes contraproduents.³

Aquest primer nivell d'ajustaments fisiològics no és res més que una resposta d'emergència, semblant a una acció a la desesperada, d'altra banda característica de totes les reaccions adrenèrgiques intenses, gràficament il·lustrades pel terme anglès *fight or flight*. La perdurabilitat d'aquest tipus d'ajustaments pot comportar desviacions importants de l'homeòstasi de l'organisme. Però en segon lloc es manifesten respostes a mig i llarg termini, que cursen amb més lentitud i estan controlades pel sistema endocrí. Aquests mecanismes que proveeixen l'organisme d'efectes més a llarg termini depenen de l'expressió del **factor de transcripció induïble per hipòxia** (HIF-1 α), una molècula dímera que juga un paper crucial dins del programa d'expressió gènica que regula l'homeòstasi de l'oxigen.⁴ Aquest factor s'expressa en tots els teixits de forma constitutiva. Mentre la tensió d'oxigen a nivell subcel·lular es manté a valors normals, el HIF-1 α resulta desactivat per l'acció d'una prolihidroxilasa (hidroxilació); això permet la seva ulterio-

or unió al complex von Hippel-Lindau (VHL) que al seu torn forma part d'una associació molecular complexa en la qual intervé un enzim capaç de conjuguar la ubiquitina (Ub), que és en últim terme la responsable de convertir el HIF-1 α en una molècula degradable. Per contra, en absència d'oxigen, la prolihidroxilasa no és capaç d'hidrolitzar la molècula de HIF-1 α , per la qual cosa aquesta, com a resposta a l'estrès hipòxic, s'acumula al citoplasma, penetra en el nucli cel·lular i s'uneix específicament a determinats elements del DNA cel·lular (HRE: *hypoxia-responsive element*)⁵ (vegeu figura 1).

El factor HIF-1 α actua, doncs, com un factor de transcripció responsable d'un programa genètic coordinat,⁶ mitjançant funcions diverses però relacionades estretament com l'alteració del patró ventilatori, l'augment de l'eritropoesi, l'augment de la glicòlisi i la intensificació de l'angiogènesi. Aquestes respostes fisiològiques estan mitjançades per proteïnes específiques la taxa de transcripció de les quals està fortament incrementada per la presència de HIF-1 α , especialment els gens de la tirosina hidroxilasa,⁷ eritropoetina,^{8,9} alguns enzims glicolítics^{10,11} i el factor angiogènic VEGF: *vascular endothelial growth factor*¹² (vegeu figura 2).

Figura 1. Activació de HIF per la hipòxia



A nivell fisiològic hi ha tres nivells de respostes adaptatives a la hipòxia: unes respostes immediates que depenen del sistema nerviós central, com ara el reajustament en l'equilibri àcid-base; alteracions bioquímiques que cursen en el transcurs d'hores, com un canvi en l'afinitat de l'hemoglobina per l'oxigen; i, de forma més retardada, a conseqüència de la cadena de transduccions mitjançada per HIF-1, es produeixen l'angiogènesi (augment de vascularització) a nivell perifèric i l'eritropoesi (increment en la concentració d'hemoglobina i en la massa eritrocitària). Simultàniament a la implantació d'aquestes respostes secundàries, i de forma gradual, es produeix la recuperació dels nivells normals en els paràmetres fisiològics que van patir els ajustaments primaris. Així doncs, el conjunt de totes aquestes accions con-

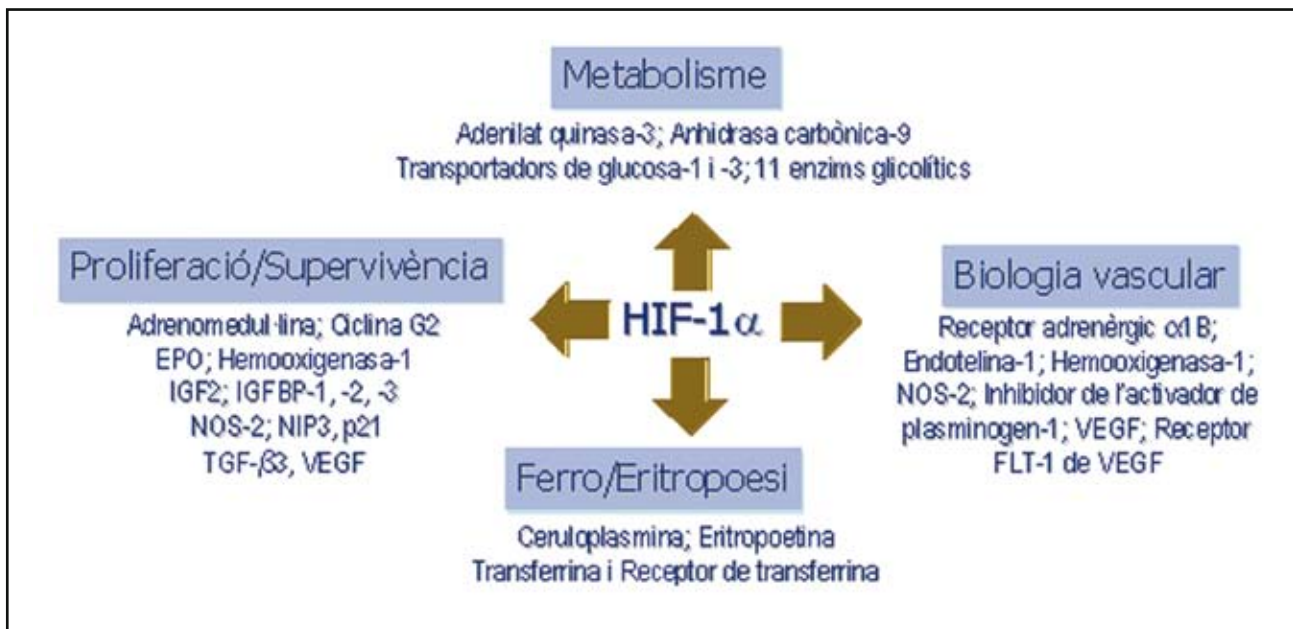


Figura 2 Vies activades per l'acció de HIF-1α

dueix a l'organisme a un nou estat estacionari, a una situació reequilibrada, en la qual el cost energètic del manteniment de les funcions vitals (la taxa metabòlica) es reajusta a uns nivells assumibles de forma prolongada.

El curs inicial de totes aquestes respostes integrades pot no resultar òptim, cosa que es tradueix en una síndrome genèrica coneguda com a **mal de muntanya**, que descriurem tot seguit amb més detall però que en resum pot englobar tant un conjunt d'alteracions neurològiques, que constitueixen el **mal agut de muntanya** (MAM), el qual al seu torn i en últim terme pot desembocar en un **edema cerebral de l'altitud** (ECA), com un desequilibri respiratori que cursa en un edema pulmonar no cardiogènic, l'**edema pulmonar de l'altitud** (EPA). Fins i tot poden sorgir complicacions a conseqüència dels reajustaments fisiològics perdurables, quasi sempre al cap de mesos o anys, com és el cas de la policitemia o eritrocitosi excessiva que desenvolupen a partir d'una certa edat alguns subjectes nadius de l'altura a la regió dels Andes. Aquesta patologia va ser descrita pel metge peruà Carlos Monge¹³ i per això s'anomena **malaltia de Monge** o **mal de muntanya crònic** (*chronic mountain sickness* o *CMS*). El terme genèric de mal de muntanya (*high-altitude illness*) engloba les dife-

rents síndromes tant d'origen cerebral com pulmonar que es poden desenvolupar en persones no aclimatades poc després de la seva ascensió a gran altitud. Aquesta expressió s'ha de distingir d'un altre terme més específic: el de mal agut de muntanya o MAM (*acute mountain sickness* o *AMS*), que se circumscriu als aspectes neurològics de la manca d'aclimatació a l'altitud. El MAM és una síndrome inespecífica i per això bastant subjectiva. La incidència és alta segons les dades més recents (fins a un 42 % per damunt de 3.000 m, segons estudis portats a terme en algunes estacions de les muntanyes Rocalloses) i els factors de risc inclouen episodis anteriors de MAM, residència habitual per sota de 900 m, exercici i certs condicionants cardiopulmonars. Les persones més grans de 50 anys semblen menys susceptibles a manifestar el MAM, mentre que la incidència en nens sembla similar a la dels adults. Les dones, si bé semblen menys propenses a desenvolupar edema pulmonar de l'altitud que els homes, són igualment susceptibles al MAM. Una bona condició física no sembla ser un factor protector enfront del MAM i, d'altra banda, moltes afectacions comunes com la diabetis, la hipertensió, la coronariopatia, la malaltia pulmonar obstructiva crònica moderada o fins i tot l'embaràs no semblen afectar la susceptibilitat al MAM.¹⁴

El grup de consens establert ad hoc durant el *7th International Hypoxia Symposium* celebrat a l'estació canadense de Lake Louise el febrer de 1991, va definir el MAM com la persistència de cefalea en una persona que ha arribat recentment a una altitud superior a 2.500 m acompanyat de la presència de qualsevol dels següents símptomes: trastorns gastrointestinals (anorèxia, nàusees o vòmits), debilitat, lassitud o fatiga, insomni o dificultat per agafar la son, vertigen o mareigs.¹⁵ Poques vegades apareixen aquests trastorns per sota de 2.000 m i solen aparèixer típicament entre 6 i 10 hores després de l'ascensió, malgrat que en algunes ocasions s'han descrit manifestacions primerenques desenvolupades en només 1 hora. No hi ha un quadre diagnòstic clar excepte en els casos molt poc freqüents en què evoluciona fins a un edema cerebral. En la majoria dels casos, un tractament simptomàtic sol ser eficaç. La millor mesura per a la prevenció del MAM és una ascensió gradual per facilitar l'aclimatació. Les pautes generalment acceptades són, un cop per damunt de 2.500 m, no incrementar en més de 600 m per dia l'altitud a la qual es passa la nit, i afegir un dia addicional d'aclimatació per cada increment acumulat entre 600 i 1.200 m. Un cop resolts els símptomes de MAM, qualsevol ascensió

s'ha de realitzar amb precaució i preferiblement amb protecció farmacològica. La majoria d'especialistes recomana l'ús profilàctic d'acetazolamida (un potent inhibidor de l'anhidrasa carbònica) a tota persona que viatgi des del nivell del mar fins a qualsevol localitat amb altitud superior a 3.000 m en menys d'un dia; també es pot utilitzar dexametasona (un glucocorticoide sintètic utilitzat com a antiinflamatori i immunosupressor) com a alternativa; ambdues substàncies són inequívocament eficaces si bé la dosificació pot variar en funció dels condicionants individuals. L'ús d'extractes vegetals diversos com certes preparacions herbàcies xineses (*Gingko biloba*) o mate de coca són remeis tradicionals que han demostrat la seva eficàcia en el tractament i la prevenció del MAM en

diferents treballs, si bé no s'han realitzat estudis amb dissenys experimentals capaços d'oferir dades conclouents.¹⁶

Edema cerebral de l'altitud (ECA)

Com s'ha dit més amunt, els trastorns lleus del MAM poden ser no només la indicació d'un mal procés d'aclimatació a la gran altitud, sinó que, en certs casos en què la tolerància de l'organisme a la hipòxia es troba disminuïda, poden desencadenar un trastorn molt més greu; de fet, avui dia es considera l'edema cerebral de l'altitud (ECA) com l'estadi final de desenvolupament del MAM.

L'aparició de símptomes d'atàxia i de pèrdua de coneixement, o totes dues, en un subjecte que ha manifestat MAM o EPA és un indicador clar d'ECA. Altres

símptomes associats poden ser: hemorràgia retinal (un signe molt comú), edema papil·lar i ocasionalment paràlisi dels nervis cranials com a conseqüència d'una pressió intracranial elevada. Tanmateix, són els signes d'encefalopatia global, més que les manifestacions localitzades, el que més caracteritza l'EPA: edema facial i somnolència freqüentment seguida d'estupor, que poden pro-

Figura 3. Diversos models de cambres hiperbàriques portàtils



gressar en poques hores fins a causar la mort per hèrnia cerebral.

L'evacuació ràpida o el descens és la primera mesura a prendre. L'aplicació d'oxigen i l'ús de dexametasona resulten de gran ajuda. S'ha de subministrar també acetazolamida si el descens es retarda.¹⁴

Edema pulmonar de l'altitud (EPA)

La hipertensió pulmonar induïda per la hipòxia és la causa de l'aparició de l'edema pulmonar de l'altitud (EPA), una alteració molt seriosa que genera una situació de retroalimentació positiva perniciososa, ja que l'edema empitjora l'intercanvi alveolar de gasos (en incrementar la barrera de difusió), cosa que

causa una saturació arterial d'oxigen pitjor i una resposta de vasoconstricció pulmonar més exacerbada. Aquesta síndrome apareix entre 2 i 5 dies després d'arribar a altituds per damunt dels 3.000 m, especialment quan l'ascensió és molt ràpida, amb una incidència més gran en subjectes no aclimatats, però s'ha descrit fins i tot en individus nadius d'altitud que tornen a casa després de passar un cert temps en cotes baixes. Afortunadament, aquest trastorn té un alt grau de reversibilitat, per la qual cosa és imprescindible iniciar el descens de cota tan bon punt es manifesten símptomes clars d'EPA. Sorprenentment, un alpinista que desenvolupa EPA i que descendeix per recuperar-se pot reascendir en pocs dies, i fins i tot arribar a altituds més grans, sense tornar a desenvolupar EPA. No obstant això, l'EPA suposa la major causa de mort per complicació del MAM en altitud, de manera que si el descens no és possible s'ha d'aplicar oxigen o, si s'escau, tractar l'afectat amb nifedipina (antagonista dels canals de calci amb efecte vasodilatador potent).¹⁷

L'evacuació d'un expedicionari afectat per qualsevol patologia greu és un problema logístic formidable. Per això, el diagnòstic precoç i el tractament adequat dels trastorns anteriorment descrits, per tal d'aconseguir una recuperació raonable de la capacitat funcional del subjecte, fins que es pugui valer per si mateix i tot, són crítics. Moltes expedicions incorporen avui dia en el seu equip una cambra hiperbàrica portàtil (té el volum d'una motxilla, i en essència recorda molt un sac de dormir modificat), en la qual es pot allotjar l'individu afectat, i per l'acció d'una bomba d'aire se n'eleva la pressió a l'interior (vegeu figura 3). Després d'un període breu de temps, permet trencar aquest cercle viciós de retroalimentació positiva, minorant així tant el quadre respiratori de l'EPA com els efectes neurològics de l'ECA, la qual cosa facilita un posterior descens del subjecte.

Una alternativa preventiva en què ha treballat el nostre grup d'investigació consisteix en la preacimatació prèvia a l'expedició. El fonament d'aquesta tècnica es basa en la teoria de l'entre-



Figura 4. Cambra hipobàrica del Servei d'Hipobària INEFC-UB

nament: una situació d'estrès imposada de forma rítmica és capaç d'induir canvis amb valor adaptatiu en l'organisme. Així, un atleta, a través de contínues sessions d'entrenament pot desenvolupar modificacions morfològiques notables com una hipertròfia muscular, un desenvolupament esquelètic més gran, una millora en l'activació neuomotriu, una hipertròfia cardíaca o un augment del volum toràcic, que es corresponen al seu torn amb alteracions fisiològiques profundes: més força i més resistència muscular, bradicàrdia, augment del volum sistòlic, increment del consum màxim d'oxigen, desplaçament a la dreta en el llindar de lactat, etcètera. Amb la mateixa base teòrica, el nostre grup ha demostrat que un programa d'algunes sessions d'exposició intermitent a la hipòxia en una cambra hipobàrica (vegeu figura 4) pot induir els canvis fisiològics propis de l'aclimatació a l'altitud.¹⁸ Els avantatges de l'aplicació d'aquesta tècnica per aconseguir una acimatació prèvia dels membres d'expedicions alpinistes són clars: a) es redueix la duració del període d'acimatació *in situ*, cosa que permet optimitzar el calendari de l'expedició, reduint-ne la duració i els costos econòmics; b) s'incrementen les probabilitats d'atènyer els objectius, ja que en escurçar el període d'acimatació

en el camp base es disposa de més temps per atacar el cim amb intents viables; c) es redueixen les possibilitats de patir MAM durant la fase d'aproximació.

Les aplicacions d'una cambra hipobàrica no se circumscriuen a la inducció de respostes de preacimatació a l'altitud: els estudis desenvolupats pel nostre grup han permès la posada en marxa del Servei d'Hipobària INEFC-UB (<http://www.ub.edu/hipobar>), orientat a diverses àrees d'aplicació que inclouen les proves tècniques de material a prova de baixa pressió. El nostre grup ha desenvolupat un assaig de tolerància a la hipòxia amb el qual es pot predir la predisposició a patir MAM i que pot resultar útil als qui hagin de viatjar circumstantialment a localitats a gran altitud. Així mateix, hem comprovat l'eficàcia de la molècula *sildenafil* (component actiu del fàrmac Viagra®) per reduir dràsticament la hipertensió pulmonar induïda per l'altitud.¹⁹ En un altre àmbit diferent al de la fisiologia de muntanya, uns determinats programes d'exposició intermitent a la hipòxia hipobàrica han resultat eficaços per induir eritropoesi i millorar la capacitat aeròbica d'esportistes d'alt nivell,²⁰⁻²³ però la descripció d'aquests altres estudis i de noves incògnites obertes²⁴ potser mereixen l'atenció del lector en una altra ocasió...



Ginés Viscor (Saragossa, 1955) és llicenciat en ciències biològiques per la Universitat de Barcelona (1977) i va obtenir el grau de doctor en ciències biològiques el 1985. Des del 2003 és catedràtic de la Universitat de Barcelona. Actualment coordina l'activitat del Grup de fisiologia adaptativa: exercici i hipòxia, del Departament de Fisiologia de la facultat de biologia de la UB. També és responsable científic per la UB del Servei d'Hipobària INEFC-UB. El seu camp d'interès són les respostes adaptatives vers les condicions d'hipòxia tant a nivell central (respostes ventilatòries, cardiovasculars i hematològiques) com a nivell perifèric (capillarització i canvis morfofuncionals del miocardi i el múscul esquelètic). Ha publicat més de 50 articles en revistes especialitzades.



Teresa Pagés Costas és llicenciada en ciències biològiques per la Universitat de Barcelona (1978) i va obtenir el grau de doctora en ciències biològiques el 1990. És professora titular de fisiologia al Departament de Fisiologia de la Universitat de Barcelona. Ha participat en diversos programes de recerca. El seu camp d'interès abraça les respostes adaptatives a nivell respiratori i de transport d'oxigen enfront de les condicions d'hipòxia. Forma part de la Unitat d'Hipobària INEFC-UB com a investigadora. Actualment és coordinadora de centre del Programa de Formació de Professorat de l'Institut de Ciències de l'Educació de la UB. Ha publicat nombrosos articles en revistes especialitzades en el camp de la fisiologia respiratòria i l'intercanvi central i perifèric de gasos.

Referències

1. Moore, L. G. Human genetic adaptation to high altitude. *High Altitude Medicine & Biology* 2, 257-279 (2001).
2. Acosta, J. Historia natural y moral de las Indias. Sevilla (1590).
3. Ward, M. P., Milledge, J. S. & West, J. B. *High Altitude Medicine and Physiology*. Arnold, London (2000).
4. Semenza, G. L. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *TRENDS in Molecular Medicine* 7, 345-350 (2001).
5. Harris, A. L. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat. Rev. Cancer* 2, 38-47 (2002).
6. Semenza, G. L. Transcriptional Regulation by Hypoxia-Inducible Factor 1. Molecular Mechanisms of Oxygen Homeostasis. *Trends in Cardiovascular Medicine* 6, 151-157 (2003).
7. Millhorn, D. E., Raymond, R., Conforti, L., Zhu, W., Beitner-Johnson, D., Filisko, T., Genter, M. B., Kobayashi, S. & Peng, M. Regulation of gene expression for tyrosine hydroxylase in oxygen sensitive cells by hypoxia. *Kidney Int.* 51, 527-535 (1997).
8. Bunn, H. F. & Poyton, R. O. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev.* 76, 839-885 (1996).
9. Bunn, H. F., Gu, J., Huang, L. E., Park, J. W. & Zhu, H. Erythropoietin: a model system for studying oxygen-dependent gene regulation. *Journal of Experimental Biology* 201, 1197-1201 (1998).
10. Jiang, B. H., Rue, E., Wang, G. L., Roe, R. & Semenza, G. L. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol. Chem.* 271, 17771-17778 (1996).
11. Semenza, G. L., Jiang, B. H., Leung, S. W., Passantino, R., Concorde, J. P., Maire, P. & Giallongo, A. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 271, 32529-32537 (1996).
12. Levy, A. P., Levy, N. S., Wegner, S. & Goldberg, M. A. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J. Biol. Chem.* 270, 13333-13340 (1995).
13. Monge, C., Encinas, C. E., Heraud, C. & Hurtado, A. La Enfermedad de los Andes (Síndromes Eritrémicos). Editorial Americana, Lima (1928).
14. Hackett, P. H. & Roach, R. C. High-Altitude Illness. *New England Journal of Medicine* 345, 107-114 (2001).
15. Hypoxia and Mountain Medicine. Sutton, J. R., Coates, G. & Houston, C. S. (eds.) (Queen City Printers, Burlington, Vermont, 1992).
16. West, J. B. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann. Intern. Med.* 141, 789-800 (2004).
17. Bartsch, P., Mairbaurl, H., Maggiorini, M. & Swenson, E. R. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *JAP* 98, 1101-1110 (2005).
18. Ricart, A., Casas, H., Casas, M., Pages, T., Palacios, L., Rama, R., Rodriguez, F. A., Viscor, G. & Ventura, J. L. Acclimatization near home? Early respiratory changes after short-term intermittent exposure to simulated altitude. *Wilderness. Environ. Med.* 11, 84-88 (2000).
19. Ricart, A., Maristany, J., Fort, N., Leal, C., Pages, T. & Viscor, G. Effects of sildenafil on the human response to acute hypoxia and exercise. *High Altitude Medicine and Biology* (en premsa), (2005).
20. Rodriguez, F. A., Casas, H., Casas, M., Pages, T., Rama, R., Ricart, A., Ventura, J. L., Ibáñez J. & Viscor, G. Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 264-268 (1999).
21. Casas, M., Casas, H., Pages, T., Rama, R., Ricart, A., Ventura, J. L., Ibáñez J., Rodriguez, F. A. & Viscor, G. Intermittent hypobaric hypoxia induces altitude acclimation and improves the lactate threshold. *Aviat. Space Environ. Med.* 71, 125-130 (2000).
22. Rodriguez, F. A., Ventura, J. L., Casas, M., Casas, H., Pages, T., Rama, R., Ricart, A., Palacios, L. & Viscor, G. Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. *European Journal of Applied Physiology* 82, 170-177 (2000).
23. Casas, H., Casas, M., Ricart, A., Rama, R., Ibáñez J., Palacios, L., Rodriguez, F. A., Ventura, J. L., Viscor, G. & Pagés, T. Effectiveness of three short intermittent hypobaric hypoxia protocols: hematological responses. *JEPonline* 3, 38-45 (2000).
24. Magalhaes, J., Ascensao, A., Viscor, G., Soares, J., Oliveira, J., Marques, F. & Duarte, J. Oxidative stress in humans during and after 4 hours of hypoxia at a simulated altitude of 5500 m. *Aviation Space and Environmental Medicine* 75, 16-22 (2004).

Annapurna II (7.937 m) des de Manang (3.540 m), Nepal