

Longevidad extendida en la altura: Beneficios de la exposición a la hipoxia crónica

Gustavo R. Zubieta-Calleja, Natalia Zubieta-DeUrioste

Version original
en Inglés

www.bldeujournalhs.in
DOI: 10.4103/bjhs.bjhs_7_17

Resumen:

ANTECEDENTES: La exposición aguda a la hipoxia (bajo nivel de oxígeno) hipobárica puede dar lugar al Mal de Montaña Agudo (Sorojchi), y raramente, Edema Pulmonar de Altura y Edema Cerebral de Altura. Sin embargo, con una adaptación gradual a la "hipoxia crónica", siguiendo la Fórmula de Adaptación a la Altura (Adaptación = tiempo / Δ altura), el organismo se desempeña notablemente bien. Los residentes de la altura están perfectamente adaptados a su entorno. Las ciudades de La Paz (3100–4100 m) y El Alto (4100 m) son prueba viviente de esto con 2,7 millones de habitantes. Desempeñan sus vidas en condiciones perfectamente normales, sin ser molestados por la hipoxia y más aún inconscientes de su existencia. Todas las células del organismo se adaptan a una presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) más baja y del mismo modo a una presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) también más baja, un componente esencial que unido a un aumento de la hemoglobina compensatoria explica la paradoja del aumento de la "tolerancia a la hipoxia" a gran altitud.

MÉTODOS: Revisamos los registros históricos de población de > 70 años del Servicio General de Identificación Personal (SEGIP). Se analizaron dos grupos: los mayores de 90 años y los mayores de 100 años según los diferentes departamentos de altitud en Bolivia.

RESULTADOS: A medida que aumenta la altitud, aumenta la longevidad. Santa Cruz a 416 m. y La Paz a 3600 m. (promedio), ambos con alrededor de 2.7 millones de habitantes cada uno, tienen 6 versus 48 centenarios respectivamente.

CONCLUSIONES: La vida bajo hipoxia crónica no solo es tolerable, sino que de hecho es favorable a mejorar o tratar muchas afecciones patológicas como asma, enfermedad de las arterias coronarias, obesidad y incluso dando lugar a una mayor longevidad. Los residentes del nivel del mar (en comparación con los residentes de gran altitud) sufren de una discapacidad: poca tolerancia a la hipoxia.

Palabras clave: Adaptación, altitud, hipoxia, longevidad, tolerancia a la hipoxia.

Desde que se produjeron las muertes en los primeros ascensos en globo aerostático e igualmente debido a la descripción del mal de montaña por el Padre Acosta en los Andes, y otras antiguas escrituras chinas, la enfermedad de gran altitud dio lugar a un miedo sistemático a la hipoxia^[1]. En consecuencia, se hizo evidente que la altura podría enfermar a las personas. Y esto debido a que al ascender se puede sentir síntomas muy desagradables como dolor de cabeza, falta de aire y vómitos que se han denominado Mal de Montaña Aguda (MMA). Algunos casos evolucionaron severamente y fueron la causa de la muerte con Edema Agudo Pulmonar de Altura (HAPE en Inglés) y/o Edema Agudo Cerebral de Altura (HACE). Concomitantemente, los vuelos comerciales en cabinas presurizadas a 10.000 m de altitud con la descompresión repentina puede dar lugar a la muerte por asfixia como resultado de hipoxia extrema súbita, muy parecida a sacar un pez del agua. Por lo tanto, la impresión general que queda de la exposición hipoxica hipobárica es que es mala y perjudicial para la salud. El aumento normal del hematocrito en residentes de gran altitud (en relación con los valores del nivel del mar) fue originalmente descrito por Viault^[2,3]. Carlos Monge Medrano luego observó algunos casos donde el hematocrito fue mayor que el de los residentes normales y llamaron a esto Mal de Montaña Crónico (CMS en Inglés)^[4,5].

Dirección para correspondencia: Prof. Gustavo R. Zubieta-Calleja, Instituto Pulmonar y Patología en la Altura (IPPA), La Paz, Bolivia. Correo electrónico: gzubietajr@gmail.com Sumisión: 04-04-2017 Aceptado: 19-10-2017

Departamento Pulmonar, Instituto Pulmonar de Patología en la Altura (IPPA), La Paz, Bolivia

Acceda a este artículo en Inglés en línea Código de Respuesta Rápida: Sitio web: www.bldeujournalhs.in DOI: 10.4103 / bjhs.bjhs_7_17

Cómo citar este artículo: Zubieta-Calleja GR, Zubieta-DeUrioste NA. Extended longevity at high altitude: Benefits of exposure to chronic hypoxia. BLDE Univ J Health Sci 2017;2:80-90.

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos del Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Licencia, que permite a otros remezclar, ajustar y construir sobre el trabajo no comercialmente, siempre y cuando se acredite al autor y las nuevas creaciones tienen licencia bajo los mismos términos.

[Descargado gratuitamente versión en Inglés desde <http://www.bldeujournalhs.in> el martes 19 de diciembre de 2017, IP: 190.129.185.182]

La terminología original era policitemia, pero se hizo evidente que este término no solo se refería a los glóbulos rojos sino a los tres tipos de células en la sangre: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Esta terminología es inadecuada e imprecisa. Por lo tanto, ya que los glóbulos blancos y las plaquetas no aumentan en esta patología, la denominación fue cambiada a eritrocitosis y luego evolucionó en la comunidad científica a “eritrocitosis excesiva”. Pero sensiblemente esta terminología es también inexacta ya que los glóbulos rojos no están alterados como implicaría el sufijo griego “osis”, y cuestionamos igualmente el uso de el termino “excesiva”. La nueva terminología precisa es poli-eritrocit-emia (PEH en Inglés): poli = muchos, eritrocit = globulos rojos y emia = en la sangre. [6] La “policitemia” se definió originalmente (de forma errónea) como una “pérdida de adaptación” o “desadaptación” de residentes de gran altitud. CMS se consideró entonces una “enfermedad” a gran altitud. “Enfermedad” insinuando una entidad patológica independiente. Nosotros nos preguntamos: ¿Cómo puede un aumento de glóbulos rojos (PEH), un simple signo en términos médicos, siempre asociado a un baja de la Presión Parcial arterial de Oxígeno (PaO₂), ser considerada una enfermedad?

Análogamente, la ictericia, un signo médico de varias enfermedades hepáticas y hematológicas, es simplemente una manifestación clínica, es decir, el aumento de bilirrubina y nunca puede considerarse una “enfermedad”. Algunos incluso sugirieron que la residencia a largo plazo en la altura conduciría al CMS. [7] Esto implicaría que las ciudades de La Paz 3100–4000 m, El Alto 4100 m, Lhasa 3600 y otras ciudades de gran altitud estarían “llenas” de pacientes con el llamado CMS en sus adultos de tercera edad. Esto definitivamente no es así, y como ejemplo, Gustavo Zubieta-Castillo (Sr.) quien estableció estas reflexiones y nuevos conceptos falleció a los 90 años y mantuvo su hematocrito normal del 50% a lo largo de toda su vida, naciendo y viviendo en la altura en la ciudad de La Paz (3600 m).

Durante la definición de el Consenso Internacional sobre enfermedades en la altura [8] tuvimos ambos Zubieta un punto de vista disidente y después de mucha controversia, el uso del término “pérdida de adaptación” finalmente se dejó utilizar. Sin embargo, el uso inadecuado de los términos “desadaptación” y “pérdida de adaptación” permanece hasta la actualidad. Y sigue siendo utilizado hoy a pesar de nuestras publicaciones que criticaron fuertemente su uso [9-11]. La expresión de Gustavo Zubieta-Castillo “Los sistemas orgánicos de los seres humanos y de todas las otras especies tienden a adaptarse a cualquier cambio ambiental y circunstancias dentro de un período de tiempo óptimo, y nunca tienden a la regresión (pérdida de la adaptación) que inevitablemente conduciría a la muerte” [6] no ha sido claramente entendida o simplemente está siendo ignorada.

Muchos científicos están buscando un cambio genético de los “pacientes” con CMS asumiendo una “desadaptación” como un punto de vista opuesto a la adaptación de los tibetanos en quienes aparentemente los hematocritos son más bajos que el de los residentes de los Andes. Esto se atribuye a residencia multigeneracional y mas prolongadas de los habitantes de los Andes. Varios otros parámetros, como una mayor SpO₂ durante el sueño y menor incidencia de hipertensión arterial pulmonar también fueron encontrados en los tibetanos [11]. Por lo tanto, puede ser claramente entendido que esto se consideraría un modelo para una adaptación genética óptima a las alturas. Por otro lado, el CMS se consideraría la postura contraria (es decir, adaptación inadecuada).

Sin embargo, la pobre comprensión de las causas del aumento de la hematocrito y hemoglobina por encima de los valores del residente normal dieron lugar a una interpretación incorrecta, generando confusión con respecto a este signo clínico (el aumento de células rojas, es decir, poli-eritrocite-mia) que no debe ser considerada una “enfermedad”, sino más bien la respuesta de el organismo a múltiples enfermedades fundamentalmente pulmonares y cardíacas, pero sin excluir otros órganos [12]. Además, existe el temor a un aumento del número de glóbulos rojos, suponiendo que se produciría un tromboembolismo. Adicionalmente, varios estudios mostraron que en la altura los recién nacidos de los residentes tienen un peso de nacimiento más bajo, implicando que la hipoxia es nociva [13]. Sin embargo, las observaciones actuales en el Cerro de Pasco 4,300 m, Cusco 3,500 m, y otros muestran pesos normales al nacer [14,15]. Otros estudios en animales gestantes expuestos a ambientes hipóxicos en cámaras hipobáricas han demostrado que la descendencia tiene anomalías muy llamativas en la vasculatura pulmonar [16]. Sin embargo, en ese estudio a nivel del mar esos animales recién embarazados fueron expuestos agudamente a una hipoxia extrema 5000 m sin ninguna adaptación. Una situación que podría ser comparada con una hipoxia aguda en un embarazo normal, como sucede en la eclampsia. La reproducción en los humanos en ciudades como El Alto, Bolivia, a 4100 m es muy exitosa y da lugar al más rápido crecimiento de la población en Bolivia, un país de múltiples altitudes.

Otro ejemplo es el caso de Samuel Mendoza, quien está a cargo del refugio en Chacaltaya a 5,250 m, una estación de esquí (que ha perdido su propósito debido al deshielo secundario al calentamiento global), quien ha estado trabajando

allí por más de 34 años. Él sube todos los días y durmió a esa altura innumerables veces. Actualmente tiene 57 años y su salud es óptima con un corazón de tamaño normal. Él ganó notoriedad por una película reciente llamada "Samuel en el Nubes" del director Pieter Van Eecke^[17]. Su sobrina también trabajó allí y permaneció a 5,350 m durante todo su embarazo en 1993. Dió a luz a 5,200 m, a un bebé sano, actualmente en su veintena de años y actualmente vive, estudia y practica deportes en El Alto (4100 m). Ellos fueron presentados durante la Conferencia Internacional de Medicina de la Altura (CIMA) llevada a cabo en La Paz, Bolivia, en Febrero de 2016. Son un ejemplo vivo y exitoso de adaptación y reproducción a gran altura.

Con el punto de vista claramente negativo en relación a la vida en la altura (con lo que no estamos de acuerdo, como residentes de la altura), nos encontramos con la publicación en un periódico local sobre el hombre de mas edad en la ciudad de El Alto en Bolivia (4100 m). Había sido descrito como el hombre mas longevo contando 123 años de edad^[18]. Entonces, surgió la hipótesis ¿El hombre vive más tiempo en la altura?

En Bolivia se postuló que cuanto mayor sea la altitud de residencia, mayor seria la longevidad. Dos departamentos (análogos) con poblaciones similares cercanas a 2,700,000 habitantes se comparan con fines ilustrativos: el departamento de Santa Cruz ubicado a 416 m de altitud en las zonas tropicales de Bolivia y la ciudades vecinas de La Paz y El Alto, situadas en el departamento de La Paz, entre 3,000 m y 4,100 m, de altura aproximadamente. La diferencia es estadísticamente significativa, con 6 individuos mayores de 100 años en Santa Cruz versus 48 en La Paz. Cuando las personas mayores de 90 años fueron comparados, encontramos 158 en Santa Cruz versus 974 en la paz Curiosamente, las personas mayores de 100 años. fueron 8 veces más numerosas en la altura de La Paz que en Santa Cruz. Mientras que las personas mayores de 90 años de la edad eran 6 veces más en la altura que a nivel del mar. Esto implica que hay una proporción más alta a medida que avanza la edad. La esperanza de vida de la población en general en Bolivia es de 70.94 (2017) pero esto se debe a muchos otros factores típicamente presentes en un país en desarrollo.

Métodos

Solicitamos al Servicio General de Identificación Personal (SEGIP) la institución que gestiona todos los registros de identificación en Bolivia, que nos envíe el registro de las edades en relación con la altitud de residencia. Informaron de todas las personas mayores de 70 años de dos bases de datos diferentes en toda la población boliviana. Por un lado, registros consolidados en SEGIP informando de 177,571 ciudadanos vivos y por otro Catálogo Histórico manual de 70 a 130 años. Estos datos fueron catalogados en relación con los nueve departamentos (división política de Bolivia) que se ubican a diferentes altitudes, que van desde 221 m de altitud en Pando hasta 4,090 m en Potosí. La tabla 1 muestra los últimos datos del censo, y los datos que nos proporcionó el SEGIP. Las altitudes se refieren a la ciudad principal del departamento, donde reside la mayor parte de la población. Los números de población se basan en el último censo en Bolivia en 2012. Cabe mencionar que cada departamento tiene diferentes rangos de altitud, pero el informe de SEGIP incluye diferentes municipios para que uno pueda apreciar la verdadera altitud de residencia. Para describir la longevidad, se consideró conveniente informar sobre los mayores de 90 y 100 años, ya que estas edades extremas son alcanzadas solo por unos pocos ciudadanos en cualquier parte del mundo. La intención fué comparar entre diferentes altitudes de residencia.

Resultados y discusión

Las Figuras 1 a 3 muestran la distribución de individuos mayores de 90 años y centenarios en Bolivia basados en los registros obtenidos del SEGIP. Hay una longevidad claramente extendida a medida que la altitud de residencia aumenta. Se hace irrefutablemente evidente que la longevidad es realmente mayor a gran altitud que en regiones de baja altura.

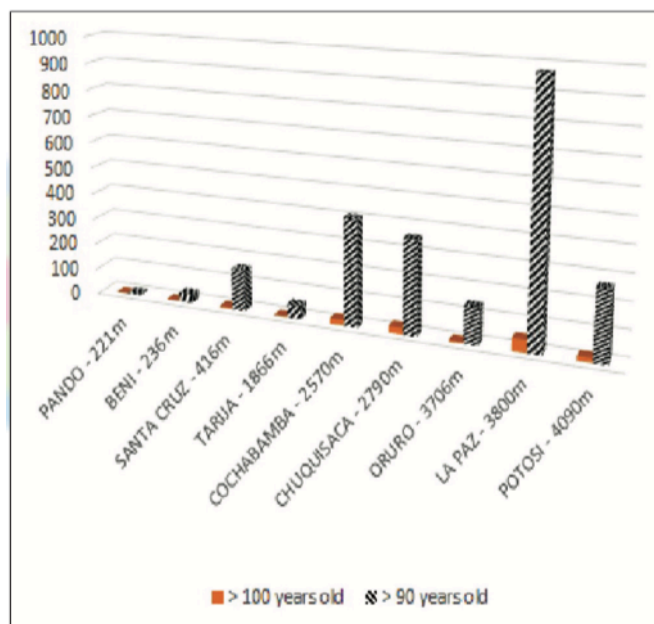


Figura 1: Longevidad de ciudadanos bolivianos > 100 años y > 90 años según a altitud de residencia en los diferentes departamentos de Bolivia. Estos son absolutos números que dan recuentos totales

	Altitude (ft)	Altitude (m)	Population	>100 years old	>90 years old
Pando	725	221	110,437	1	7
Beni	774	236	421,196	2	35
Santa Cruz	1364	416	2,655,085	6	158
Tarija	6122	1866	482,197	2	51
Cochabamba	8431	2570	1,758,144	22	407
Chuquisaca	9153	2790	576,153	25	358
Oruro	12,158	3706	494,179	6	141
La Paz	12,467	3800	2,706,352	48	974
Potosi	13,418	4090	823,518	18	269
Total			10,027,261		

Tabla 1: Distribución de la población de los diferentes departamentos (estados) de Bolivia y el número absoluto de personas > 90 y > 100 años de edad (según el Servicio General de Identificación Personal) Altitud (ft) Altitud (m) Población > 100 años > 90 años. Las altitudes se refieren a la ciudad principal del departamento, donde reside la mayoría de la población. Los números de población se basan en el último censo en Bolivia en 2012.

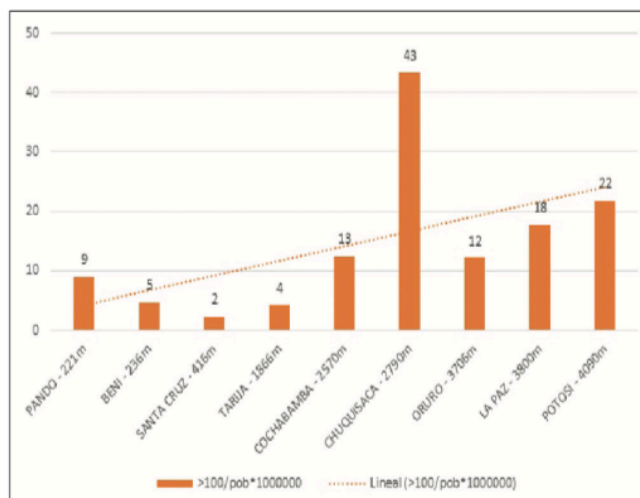


Figura 2: Longevidad de los bolivianos según la altitud en mayores de 100 años. dividido por la población (estandarizada por millón de habitantes), en cada departamento para que el gráfico esté simplemente enfocado para la comparación en diferentes altitudes sin el influencia del número absoluto de residentes. La línea punteada muestra la tendencia.

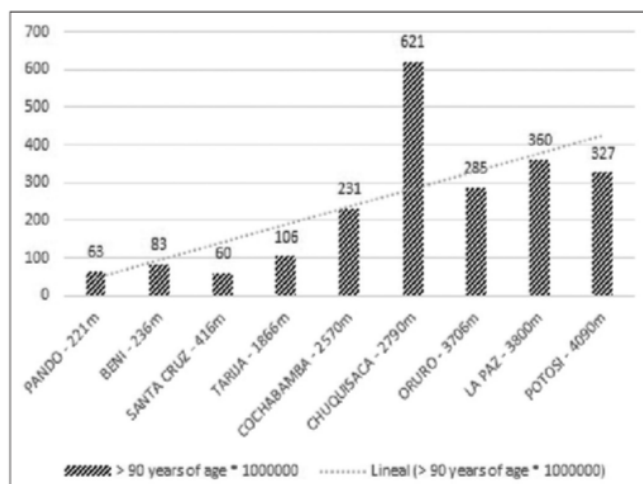


Figura 3: Longevidad de los bolivianos según la altitud en mayores de 90 años. dividido por la población (estandarizada por millón de habitantes) en cada departamento para que el gráfico esté simplemente enfocado para la comparación en diferentes altitudes sin el influencia del número absoluto de residentes. La línea punteada muestra la tendencia.

Chuquisaca, situada a 2790 m, tiene el más alto número de residentes centenarios cuando se ajusta por población [Figura 2], y esto probablemente se deba a otros factores como una nutrición saludable, basada en productos naturales asociada a un clima agradable, menos contaminación, ejercicio al subir las calles empinadas y menos estrés en la vida como el que se presenta en ciudades como La Paz, entre otras cosas. Este es un muy buen ejemplo donde otras variables son frecuentemente pasadas por alto cuando se atribuyen observaciones negativas exclusivamente a la hipoxia en la altura.

A menudo se culpa a la hipoxia por cada anormalidad, sin considerar el hecho de que muchos aspectos de la vida en ciudades de altura en todo el mundo han sido descuidados. Tal es el caso de la falta de higiene, falta de educación, falta de nutrición, falta de atención médica, sobreexposición a contaminantes y fuentes de infección, exposición al clima frío y viviendas inadecuadas, entre otros. Es importante recordar que la primera causa de muerte en países en desarrollo como Bolivia, son las enfermedades infecciosas, en contra-posición a las patologías cardiovasculares a nivel del mar en los países más desarrollados. En la altura, la incidencia del conducto arterioso permeable en el corazón, es ligeramente más alto que al nivel del mar^[19].

Curiosamente, supuestamente hay una mayor tendencia a desarrollar cardiopatías de crecimiento intrauterino temprano, en el nivel del mar^[20]. Dado que la intención es ver las cosas objetiva y científicamente con un ojo crítico, el diagnóstico de eventos médicos, ambientales y circunstanciales tiene que ser preciso. Para explicar la longevidad, es necesario analizar varios parámetros que lo explicarían: genética, enfermedades, estrés físico, nutrición, respuestas biológicas a la hipoxia, tolerancia a la hipoxia, niveles más bajos de CO₂ y O₂, menor agresión de especies reactivas de oxígeno (ROS), mayor número de mitocondrias y otras. Los accidentes y traumas posiblemente pueden ser excluidos de este análisis ya que no serían tan diferentes a diferentes alturas. A continuación la justificación basada en 11 argumentos:

Primero, hay características genéticas. Este es sin duda el factor más trascendental, como lo describe la sociedad geriátrica de USA^[21]. Es interesante resaltar que las mujeres tienen una vida útil más larga que la de los hombres, aunque los hombres siempre han sido clasificados como el género "más fuerte". Uno podría estar tentado a argumentar que los músculos tienen una influencia negativa en longevidad y que tal vez una vida más sedentaria podría ayudar. Los estudios genéticos que dan pistas sobre la longevidad muestran la complejidad de la interpretación^[22]; sin embargo, podría quizás ser beneficioso para ayudar a explicar los hallazgos en este artículo.

Segundo, uno puede considerar las características físicas del medio ambiente. Hay una gran variedad de enfermedades tropicales de las que los habitantes de gran altitud están protegidos. Estas incluyen afecciones dermatológicas como como tungiasis (enfermedad de la pulga de arena), larva cutánea migrans (erupciones progresivas), exantema alérgico, miasis, dracunculiasis y oncocercosis, como también la úlcera de Buruli, esporotricosis y tiña fimbriata, que puede atribuirse a varios hongos, protozoos, y ectoparásitos, junto con sus vectores, que principalmente florecen en lugares con un clima cálido y húmedo.

En la altura, no hay mosquitos y, por lo tanto, sus residentes están libres de Malaria, Fiebre Amarilla Chikunguya, Dengue, Encefalitis Equina Oriental, Encefalitis de San Luis, Encefalitis de LaCrosse, Encefalitis Equina Occidental, Virus Occidental del Nilo y otros.

Aunque varios de estos están presentes en otras latitudes o longitudes, aún a nivel del mar, infestaciones parasitarias tales como Leishmaniasis, Enfermedad de Chagas, Equinococosis y La Elefantiasis (Filariasis Linfática) tampoco existen en la altura. También hay una mayor incidencia de hongos a nivel del mar, debido al ambiente húmedo y temperaturas más altas, mientras que en la altura, el aire es seco y las temperaturas son más bajas. Las enfermedades tropicales también contribuyen a las patologías cardiovasculares. Por ejemplo, la Tripanosomiasis, que se encuentra principalmente en climas tropicales, puede a menudo complicarse con la Miocardiopatía Chagásica, que se asocia a Insuficiencia Cardíaca, Embolia, Arritmia, y Accidente Vascular Cerebral. Curiosamente, como se muestra en las Figuras 2 y 3, Chuquisaca (también conocida como Sucre), un área endémica para Chagas, tiene la mayor longevidad a 2790 m.

La fibrosis endomiocárdica, una condición que causa miocarditis restrictiva, también incluye a varios parásitos helmínticos en su etiología, y está asociado con pericarditis y trombos murales. La esquistosomiasis, causada por el esquistosoma de helmintos, conduce a la hipertensión pulmonar y cor pulmonale^[23]. Además, una proporción significativa de víctimas sufren agresiones por fauna peligrosa en regiones tropicales. Muchos organismos marinos liberan toxinas como la saxitoxina y ácido domoico, que afectan directamente al cerebro. También hay un riesgo potencial de entrar en contacto con anfibios, insectos y otros reptiles que son típicamente nativos de climas cálidos y húmedos, como escorpiones, arañas, serpientes, y sapos, cuyos venenos pueden causar lesiones neurológicas severas y daño cardíológico. Todas estas condiciones causan una morbilidad significativa y mortalidad que puede reducir la

esperanza de vida. Además, las temperaturas en las ciudades de altura de Bolivia, debido a su proximidad con el Ecuador, son bastante agradables y no extremas, excepto en muy pocos lugares en invierno.

Uno de los factores que contribuye a este buen clima es el sol, presente durante todo el invierno. Este tipo de clima proporciona un entorno desfavorable para todas las enfermedades tropicales, protegiendo así a los residentes de enfermedades y angustias y, por lo tanto, mejoran su productividad y extienden su longevidad significativamente. Además, el aumento de la radiación solar posiblemente ayuda al cuerpo a mejorar la síntesis de vitamina D que tiene efectos beneficiosos para el corazón y algunos cánceres^[24]. En otro estudio de Voss *et al.* se concluyó que los residentes de la altura tenían un menor riesgo de obesidad incidente, en comparación con residentes de nivel del mar. Por lo tanto, la hipoxia crónica confiere protección a largo plazo contra la obesidad y, posteriormente, su comorbilidades asociadas^[25].

Tercero, a gran altitud, la exposición a la radiación ultravioleta (U-V) aumenta mucho. En una comparación entre las ciudades de Copenhague a nivel del mar y la ciudad de La Paz (3100–4100 m), se demostró que el Índice U-V / mes (clasificación OMS 2006) era moderado (6) en el primero mientras que era extremo (18) en el último. Se pensaba que la exposición de largo plazo a la altura en los residentes tendría efectos negativos en la vista, por lo que emprendimos un estudio de el cristalino de residentes de la altura de La Paz, mayores de 35 años, durante una estadía temporal en Copenhague. El estudio oftalmológico demostraron que no hubo diferencia en luminiscencia con respecto a los residentes a nivel del mar^[26]. El ojo se adapta a niveles altos de radiación U-V. Se dice que el cáncer de la piel tiene una mayor incidencia, pero no existen informes científicos que lo demuestren estadísticamente, hasta donde sabemos. Muchos artículos de internet afirman que la incidencia en la altura debe ser mayor debido a la radiación U-V^[27], pero los artículos académicos no lo prueban. De hecho, The Lancet afirmó^[28] "Paradójicamente, los trabajadores al aire libre tienen un riesgo menor de melanoma en comparación con los trabajadores de interiores, lo que sugiere que la exposición crónica a la luz solar puede tener un efecto protector." Esta es la razón por la cual los residentes de la altura tienen piel más oscura, siendo esta su adaptación natural y saludable. No tenemos la enfermedad de raquitismo, lo que sugiere que esa abundante exposición al sol podría ser beneficiosa en la altura, y tal vez incluso terapéutica para algunas enfermedades. Los 2 autores residieron durante 3 años y medio en Copenhague, Dinamarca, a nivel del mar, y presentaron múltiples cavidades dentales en comparación con su residencia permanente en la altura donde la incidencia es mucho menor. Se puede deducir que los niveles más altos de la radiación U-V en la altura tienen poco o ningún efecto negativo y tal vez por el contrario un efecto positivo sobre la salud. Los rayos U-V tienen efectos esterilizantes sobre las bacterias, los virus y es muy probable que sean beneficiosos en la altura.

Cuarto, se ha demostrado que la incidencia de cáncer de pulmón es mucho más baja que a nivel del mar^[29]. De hecho, esos autores continúan audazmente, basándose en una gran cantidad de citas científicas, para proponer la hipótesis de que el oxígeno es la causa del cáncer de pulmón. En un estudio, sobre la incidencia de cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Tórax en la ciudad de La Paz realizó de nuevo en 1980, de un período de 10 años de revisiones de diagnósticos, nosotros encontramos solo tres casos de cáncer de pulmón. Esta información no fue publicada, en ese momento, ya que los niveles tan bajos en una institución que atiende enfermedades del Torax a 3500 m, suponíamos, sería cuestionada. Otra observación interesante es que las enfermedades pulmonares son diferentes en la altura. El aire es seco e incluso desde el siglo pasado, se consideró beneficioso tratar las enfermedades pulmonares, incluso la tuberculosis pulmonar (TB) en los conocidos centros turísticos de montaña en Europa.

El polen reducido en el aire puede reducir la incidencia de enfermedades extremadamente agresivas como el asma a nivel del mar. En una investigación realizada por Eisen *et. al.*, donde utilizaron luminiscencia micobacteriana para evaluar el recuento de colonias y la comparación con el crecimiento de controles de nivel del mar, se infirió que el ascenso a residir en la altura se asoció con una reducción del crecimiento del organismo, así como aumento de inmunidad celular antimicobacteriana^[30]. Según un artículo titulado "Tratamiento a gran altitud de tuberculosis pulmonar" por Amrein, que data de el año 1929, el clima a gran altitud actúa como un "Estimulante o tónico" para el tratamiento y rehabilitación de pacientes con tuberculosis; debido a elementos beneficiosos, como el aire seco y abundante sol. Se decía que los niños se beneficiaban especialmente, demostrando mejora significativa en su condición^[31].

En nuestra práctica médica en la ciudad de La Paz, observamos muy pocos casos o casos aislados de asma. Los hijos de diplomáticos que sufren hospitalizaciones constantes con graves crisis de asma y uso permanente de broncodilatadores, inhaladores y tratamientos con corticosteroides inhalados a nivel del mar con frecuencia encuentran que al llegar a La Paz, el asma desaparece. De hecho, el Dr. Freddy Sandi, jefe de la principal unidad de cuidados

intensivos en el Hospital Obrero en la ciudad de La Paz 3500 m, ha afirmado que en sus más de 30 años de práctica que nunca ha visto ni tratado un caso de crisis asmática. Colegas que a nivel del mar sufren asma y regularmente usan medicamentos, al asistir a nuestro Simposio de hipoxia crónica en La Paz, dejaron sus medicamentos y su estado respiratorio mejoró significativamente. En la altura, no vemos “pink puffers” ni “blue boaters”. La incidencia de enfisema como la observada en el nivel del mar es ciertamente mucho más baja o más bien inexistente. Algunas personas fuman demasiado, por supuesto, pero aunque es evidente que hay reacciones individuales, los pacientes con tos hiper-secretores no son muy comunes. Diversas infecciones con afectación pulmonar, como como melioidosis, paragonimiasis, gnatostomiasis y la eosinofilia tropical tampoco se observan probablemente debido al clima^[32]. Incluso toser a gran altitud tiene características diferentes. La tos gruesa áspera y gruesa comúnmente escuchada en el mar nivel (incluso en medios de transporte) son poco comunes o muy raras en la altura. Un ambiente seco con cantidades muy bajas de moho son ciertamente favorables. Los panes en la altura solo desarrollan moho después de una semana si realmente no se secan y se vuelven duros.

Uno de los estudios más significativos al respecto, se titula "Efectos de la gran altitud sobre la incidencia de Enfermedades comunes en el hombre", que se llevó a cabo en un cohorte de 20,000 soldados Indios estacionados en altitudes entre 3,692 y 5,538 m (donde la temperatura varió de -19°C a 13°C , (casi sin lluvia) y en contraste con 130.700 soldados en llanuras entre el mar nivel a 760 m (donde la temperatura varió de 7°C a 41°C , (con suficiente lluvia). Diferencias en la tasas de morbilidad durante un período de 7 años se tabularon para ambos grupos de soldados, y luego graficados para su comparación. Las enfermedades evaluadas incluyeron enfermedades infecciosas como paperas y neumonía, diabetes mellitus, asma, enfermedades de la piel y artritis reumatoide, entre muchas otras. Se observó que la mayoría de las enfermedades tomadas en consideración mostraron tasas de morbilidad significativamente más bajas a grandes alturas, que a nivel del mar. Factores como la reducción de PaO_2 , menor contaminación, aumento de la radiación solar y temperaturas reducidas resultan en cambios fisiológicos clínicamente relevantes, como aumento de la capacidad vital, flujo de sangre cerebral y periférica y ventilación pulmonar. En exposición crónica, hay numerosos mecanismos adaptativos, como la mejora de la función respiratoria, función hormonal suprarrenal, termorregulación y producción de sangre; junto con secreción reducida de ácido gástrico. Estos cambios han sido utilizados con éxito en el uso terapéutico para diversas dolencias, ya sea en la hipoxia de altura hipobárica o normobárica^[33].

Quinto, en relación con el deporte, el récord mundial de las carreras de velocidad de bicicletas en pista a menudo se rompen en la altura. Los 4 mejores registros de velocidad se obtuvieron en Aguas Calientes, México, a 1,880 m (volando 200 m de tiempo progresión, progresión de contrarreloj de 1 km y equipo progresión de sprint) y La Paz, Bolivia, 3,400 m (500 m progresión de contrarreloj)^[34]. Creemos incluso que el record mundial de carrera de 100 m podría mejorarse a gran altitud, porque hay menos resistencia en el aire ambiental. La destacada actuación de los jugadores de fútbol en la cima del Sajama 6,542 m, en 2001, fue realizado por porteadores y guías delgados, no muy altos del pueblo de Sajama y la ciudad de La Paz [Figura 4]. Ellos subió desde la base de Sajama a 4,000 m hasta la cumbre 6,542 m en 9 h, llevando los postes de el arco, las camisetas de su equipo, pantalones cortos y varias pelotas pintadas de color rojo o naranja. Jugaron 20 minutos por lado, empataron 2-2, y bajaron en 6 h para celebrar en la ciudad de Sajama^[35]. Cuando planeamos este juego, muchas personas dijeron que sería un grave riesgo y que los jugadores podrían morir. Todos ellos se desempeñaron muy bien, como es evidente en los videos en línea. Esto demostró la extraordinaria capacidad del hombre para actuar incluso en ambientes muy hipóxicos, con adecuada adaptación y entrenamiento. Su ejemplo fue un factor contribuyente para el afirmación de que el hombre puede adaptarse a la vida incluso en alturas extremas con ambientes hipóxicos como la cumbre del monte Everest^[36,37].

Evitar el resfriado, obtener una buena nutrición y una muy gradual y buena adaptación a diferentes altitudes en incremento son esenciales. Otros factor que contribuyó al planteamiento de esta teoría incluía los niveles muy bajos de la presión parcial de oxígeno en la arteria PaO_2 de 35 mmHg o menos en pacientes que sufren de PEH (CMS) a gran altitud. Estos niveles similares a los de la cima del Monte Everest, también están normalmente presentes, en el

útero y durante el nacimiento con niveles de PaO_2 fetal de alrededor 29 mmHg. Igualmente contribuyó la presencia de un caso de HAPE, en un jugador portugués de rugby, que toleraba niveles de PaO_2 de 29 mmHg en la ciudad de La Paz a 3,500 m. Un par de días más tarde se recuperó por completo y retornó a su país a jugar a nivel del mar.

Con respecto a las muertes en alta montaña, los escaladores del Everest a menudo se equivocan atribuyéndola a la hipoxia de gran altura, sin tener en cuenta otros factores, como fatiga, desnutrición, deshidratación, y condiciones ambientales de frío extremo. Solo el 9% de las muertes en el Monte Everest se debe a una enfermedad de gran altitud. Tal vez incluso menos, ya que la mayoría fallecen al descender, después de agotamiento, frío extremo y malas condiciones climáticas: todos factores agravantes^[38]. Fué clima frío que derrotó a ambos Napoleón y Hitler en Rusia, obviamente en a nivel del mar, y no hipoxia. El intenso frío, agotamiento, e inanición, en condiciones climáticas muy malas y en algún grado, la frustración fueron los factores que precipitaron la muerte en Robert Falcon Scott al regresar del Polo Sur y enterarse que el noruego Roald Amundsen había llegado allí primero. De ninguna manera fue hipoxia, y de ninguna manera hipoxia a gran altitud. Pero si los eventos hubieran sucedido en una montaña, muy probablemente se lo habrían atribuido a la hipoxia.

Sexto, en 1964, observaciones en perfusión aislada los corazones de los perros a 3,500 m mostraron que el corazón es mas resistente que a nivel del mar^[39-41]. Por otro lado, la rehabilitación cardíaca se mejora en la altura o con el uso de cámaras hipobáricas que inducen hipoxia según varios estudios^[42]. Varios científicos destacados buscan los mecanismos bioquímicos que expliquen la aumento de la resistencia de los tejidos del miocardio expuesto a la hipoxia.^[43,44] La rehabilitación de pacientes con bypass cardiaco fue acelerada mediante exposición a la hipoxia de altura, realizando ya sea escaladas de montaña o exposición hipoxica en camaras hipobáricas^[42]. En un estudio realizado en la Universidad de Colorado, se ha encontrado que las personas que viven en la altura tienen una menor probabilidad de morir por enfermedad cardíaca isquémica y tienden a vivir comparativamente más tiempo. El bajo nivel de oxígeno estimula ciertos genes, que posiblemente afectan la función cardíaca desarrollando corazones mas resistentes, mejorando el flujo sanguíneo. Es interesante señalar que la terapia con oxígeno suplementario en pacientes con elevación del nivel ST miocárdico durante un infarto sin signos de hipoxia puede incrementar la lesión miocárdica temprana y dio lugar a un infarto de miocardio de mayor tamaño cuando fue evaluado a los 6 meses^[45], aunque esto fue cuestionado por otros autores.

La sobreexposición al oxígeno generalmente se evita en derrames cerebrales y tratamientos de terapia de mejora cognitiva, así como en cuidados intensivos de neonatos prematuros, que de lo contrario pueden conducir a la fibroplasia retrolental. Exposición prolongada a altos niveles de oxígeno también pueden causar problemas pulmonares, cerebrales, y toxicidad ocular, que no están presentes en la altura.

Del mismo modo, los efectos nocivos de la oxidación en el metal que se observa en automóviles a nivel del mar, yno así en la altura. Nuestros coches en la ciudad de La Paz (3,100 a 4100 m) tienen una vida útil mucho más larga ya que la oxidación es mínima. Y ciertamente, estas observaciones físicas, pueden ser aplicadas a la adaptación biológica: las leyes físicas de la materia se aplican en todas las alturas y todos los seres biológicos en el planeta tierra. Es bien sabido que tras la exposición inicial a un entorno de altura como la ciudad de La Paz (4100–3100 m), los recién llegados pueden perder cerca de 4 o 5 kg. Sin embargo, a medida que se lleva a cabo la adaptación, el peso corporal es recuperado parcial o totalmente. Hasta hace unos años, la obesidad. y el sobrepeso eran muy poco frecuentes en las ciudades de altura. Sin embargo, se ha observado recientemente que esto está cambiando posiblemente debido al consumo de comidas rápidas y dietas altas en carbohidratos. La diabetes y otras enfermedades metabólicas que tuvieron menor incidencia estan también aumentando concomitantemente, por supuesto. Tal como el importación de la enfermedad del Polio a América durante la época de la colonia española, hoy en día, la globalización trae estas enfermedades metabólicas incluso a ciudades de altura. La adaptación a altura se ha definido como un nivel óptimo del hematocrito, donde los glóbulos rojos toman el papel principal. El incremento de globulos rojos se constituyen en un mecanismo de ahorro de energía más eficiente, que reemplaza el esfuerzo extra del corazón y los pulmones en la fase aguda exposición a la altura^[46]. Este aumento del hematocrito ha sido a menudo referido, por los médicos a nivel del mar, como nocivo. Nuestra experiencia personal durante muchos años muestra que el incremento de hematocrito



Figura 4: juego de fútbol histórico jugado el 7 de julio de 2001, en el cumbre del monte. Sajama 6542 m de altitud, dirigida por el difunto Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo (Sr.) mostrando la extraordinaria capacidad de la guías y porteadores para realizar ejercicio en este nivel de hipoxia

es favorable y no "peligroso". Hicimos un búsqueda de evidencias reales de un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en estos pacientes de altura y no pudimos dar con pruebas sólidas en la bibliografía. La presencia de hipertensión, arritmias cardíacas, trombosis venosa profunda, trombo-embolismo pulmonar y alteraciones de la coagulación entre otras comorbilidades ciertamente aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular, pero estos son otros factores agravantes y no se los puede atribuir a la hipoxia solamente^[6]. Al contrario de lo que comúnmente se cree, la hipoxia es mejor tolerada en la altura que a nivel del mar^[47]. La fórmula de Tolerancia a la Hipoxia muestra que en la cumbre del monte Everest puede ser hasta 6 veces mayor que al nivel del mar.

Séptimo, la longevidad podría explicarse en términos de dietas más saludables e la altura. Productos cultivados en la altura como la quinua son conocidos por su alto contenido en proteínas y nutrición efectiva. También el consumo de otros alimentos como las papas, "habas", (un tipo de frijoles) callos blancos, cebollas, guisantes verdes. Los residentes de La Paz también tienen abundante acceso a naranja, mandarinas y plátanos de las zonas tropicales cercanas. Los bolivianos también comen carne regularmente. Del mismo modo, en el Himalaya, la dieta de la habitantes incluye leche de yaks, que es muy rica en vitaminas y minerales (macro minerales así como nutrientes traza), así como cultivos locales como el amaranto, que es rico en proteínas, manganeso y lisina, con propiedades reductoras del colesterol; trigo sarraceno, que es rico en "rutina", se dice que promueve el mantenimiento de salud cardiovascular y prevenir diabetes y dedo mijo que se consideran un "superalimento", ya que están llenos de nutrientes y fibra. Más aún, el acceso a atención médica de calidad es escaso en muchas ciudades del Altiplano (altiplano), pero a pesar de esto, la longevidad es un hecho.

En la ciudad de El Alto a 4100 m. con más de 1 millón de habitantes, en la celebración del 25 aniversario hace unos días, el residente más antiguo fué presentada: una dama de 106 años en excelente estado de salud.

Octavo, Denham Harman originalmente propuso el "Teoría del envejecimiento de radicales libres" en 1956, luego refinada a la "teoría mitocondrial del envejecimiento" en la década de 1970^[48]. El tema común en ambos fue que el daño oxidativo se incrementa con la edad; implicando al ROS generado por las mitocondrias como fuente primaria del estrés. El enfoque en el campo de la biología redox ahora ha cambiado para entender por qué y cómo la "calidad" de la población mitocondrial en las células disminuye con la edad e integra conceptos de autofagia, señalización celular y bioenergética ^[49,50] De particular interés es la autofagia y biogénesis mitocondrial ya que ambos son vías biológicas que pueden vincular la restricción calórica con envejecimiento saludable y bioenergética^[51]. Los residentes nativos de la altura tienden a tener restricción calórica debido a su recurso alimenticio ambiental específico. Es bien sabido que a gran altitud, hay un mayor número de mitocondrias como resultado de la adaptación. Entonces, una mayor cantidad de mitocondrias en residentes bien adaptados a gran altitud durante toda la vida sin duda podría ayudar a explicar la

longevidad. Aunque la teoría de Harman fue aparentemente cuestionada, encontramos que en base a nuestra estadística el análisis poblacional basado en hechos aquí en Bolivia, muestra que tenía un punto de vista, uno muy real. Es interesante destacar en los estudios celulares que los lapsos de oxidación parecen ser más perjudiciales que los lapsos hipóxicos, referido personalmente por Jan Marino Ramirez director del Centro para la Investigación Integral del Cerebro de Seattle Children's Hospital.

Noveno, la altura puede tener una influencia significativa en el desempeño atlético. Una modalidad de entrenamiento llamada "Live High, Train Low" fue desarrollada, según la cual los atletas pueden mejorar su rendimiento permaneciendo la mayor parte de su tiempo viviendo en la altura pero entrenando a menor altura. Los estudios de Dufour *et al.* han demostrado que el entrenamiento intermitente de hipoxia mejora la actividad aeróbica y capacidad de rendimiento^[52] (velocidad submáxima y máxima de carrera y tasa de consumo de oxígeno), así como también la función mitocondrial^[53].

Estos efectos se asume que están principalmente mediados por un aumento de volumen de globulos rojos o eritropoyesis desencadenada por la exposición a la altura^[54]. Los beneficios de la hipoxia hipobárica aguda intermitente también fue demostrada por Meeuwsen *et al.*, donde se registraron mejoras significativas en todos los importantes parámetros de pruebas de ejercicio aeróbico y anaeróbico (a las que los atletas fueron sometidos) en la altura, comparado con el nivel del mar^[55]. En una investigación que evaluó los cambios en el músculo esquelético después del entrenamiento de resistencia en la altura, el porcentaje de fibras tipo IIa en el músculo extensor largo de los dedos y porciones profundas del músculo plantar, así como en las fibras tipo IIab en los músculos de contracción rápida se incrementó. Los músculos también mostraron una marcada adaptación metabólica, con mayores niveles de actividad de las enzimas citrato sintetasa (involucrada en el ciclo del ácido cítrico) y 3 hidroxiacil CoA deshidrogenasa (beta-oxidación de ácidos grasos) y disminución de la actividad de la lactato deshidrogenasa, demostrando tener un efecto beneficioso en ellos^[56].

Decimo, se ha afirmado que los tibetanos tienen una mejor adaptación a la altura ya que han vivido un tiempo más prolongado en la altura y tienen un hematocrito más bajo que la gente de los Andes. Las mujeres tienen un hematocrito mas bajo que los hombres. ¿Sugeriría esta lógica que están mejor adaptadas a la vida en el planeta tierra? Los hombres con un mayor

Con un hematocrito y hemoglobina mas elevado están perfectamente adaptados al medio ambiente, y junto con las mujeres forman los componentes esenciales de reproducción exitosa, hasta ahora. Lo que parece evidente, sin embargo, es que las mujeres viven más que hombres, siendo el record registrado y verificado 122 años de edad^[57]. No se puede afirmar que nosotros, los andinos, no estamos bien adaptados a la altura. Se hace evidente que "Cada ser vivo de acuerdo con su características genéticas - que determina su especie, raza y sexo - tiene una forma óptima de adaptación y la prueba radica en el éxito de la reproducción y supervivencia a cualquier altitud"- Prof Dr. Gustavo Zubieta - Calleja. Quizás esta oración presentada durante el 2016 en conferencias sobre la altura puede también incluir el término longevidad en la altura. Se necesitan diversos estudios para demostrar si esta tendencia también es evidente en animales como perros, gatos y otras especies residentes en la altura.

Es interesante percatarse que estudios recientes en niños que presentaron hipertensión pulmonar o hipertensión pulmonar de altura (HAPH) en su juventud residiendo a 3,000 m en Colorado, no presentaron despues de los 55 años hipertensión pulmonar y comorbilidades, lo que demuestra que hubo supervivencia a largo plazo sin comorbilidades. Y que en algunos, hubo una mayor tendencia a tener limitación de esfuerzo, que en nuestro criterio no se debe a la HAPH, sino a la enfermedad pulmonar subyacente que no fue diagnosticada y dió origen a la remodelación del HAPH^[58]. Pero, esta remodelación es simplemente un proceso adaptativo siguiendo la formula de adaptación a la altura = tiempo / altitud^[59] y es reversible al volver al nivel del mar.

Onceavo, los médicos que practican en la altura y siguiendo el enseñanzas de "expertos en altura del nivel del mar", a menudo aconsejan a las personas que llegan a cierta edad en la ciudad de La Paz y El Alto (3000–4100 m) que desciendan de altura. Esta suposición errónea del "deterioro de la salud en la altura" da lugar a dificultades sociales,

familiares y conflictos económicos debido a este cambio en la vejez. Además, muchos cuando viajan a ciudades de menor altura presentan otros problemas de salud, como incremento del colesterol, asma, neumonías y varias otras complicaciones que de hecho pueden acortar su vida útil, sin siquiera mencionar la exposición a las enfermedades transmitidas por mosquitos descritas anteriormente. En nuestro instituto, con 50 años de experiencia (en 2020), nunca recomendamos ir a vivir a zonas de menor altura, basados únicamente en la edad. De hecho, casi nunca recomendamos mudarse a alturas más bajas. El elemento importante para la vida, el oxígeno, el tema de nuestro análisis en relación a la disminución del oxígeno presión a gran altitud que da lugar a hipoxia hipobárica. Originalmente se lo denominó erróneamente "oxígeno" por Lavoisier ya que creía que era un componente de todos los ácidos, donde "oxi" es la raíz griega de "ácidos". Sin embargo, a través del tiempo esta denominación permaneció acuñada y se estableció permanentemente. Sin embargo, la ciencia tiene la obligación de definir o denominar claramente ciertos productos biológicos y alteraciones, ya que los errores de interpretación pueden poner en peligro la vida de los residentes de gran altitud.

Es inaceptable que muchos estudios genéticos incluyen erróneamente en conjunto enfermedades cardiopulmonares, renales, carotídeas, alteraciones de respuestas respiratorias, anomalías hematológicas y muchos otros en la búsqueda de genes que explicarían la denominada "desadaptación" o "pérdida de adaptación" con lo cual estamos en total desacuerdo. Encontramos terquedad al tratar de probar lo que es antinatural. Como era de esperar, el laberinto de hallazgos de muchos hallazgos genéticos solo crean más y más confusión y lo que es peor retrasarán la verdadera comprensión de las respuestas genéticas favorables y quizás "desfavorables" a la hipoxia. Si consideramos que la fisiología estudiada a nivel del mar es la única norma aceptable de la vida, nunca podremos entender la vida en la altura como una adaptación normal, y por lo tanto nunca entenderemos el desarrollo de la vida en general en todo el planeta.

La hipoxia crónica brinda ventajas a los humanos (en la altura) sobre sus contrapartes a nivel del mar, haciéndolos más fuertes y extendiendo así su vida útil. El organismo se vuelve más resistente a la hipoxia, lo que es una amenaza fundamental de la supervivencia. De hecho, creemos firmemente que los residentes del nivel del mar tienen la discapacidad de baja tolerancia a la hipoxia hecho que puede acortar su vida útil. Los humanos se están preparando para convertirse en una especie interplanetaria, y el siguiente proyecto es el establecimiento de una base en Marte. La hipoxia sin duda será una amenaza y todos los conceptos expresados aquí pueden ser de gran beneficio para estas evoluciones futuristas. El humano tendrá que hacer frente a la hipoxia crónica más y más. Todas estas observaciones ayudan a comprender el concepto que la hipoxia crónica no es de ninguna manera perjudicial para la salud y por el contrario, en nuestro criterio, favorable. Creemos esto con tanta firmeza que hemos estado proponiendo que en el espacio los vehículos deben tener una presión ambiental similar a la de la ciudad de La Paz (1/3 menor que la del nivel del mar) eso daría lugar a muchos beneficios, incluido un traje espacial más delgado y por ende más manejable^[60].

Conclusiones

La longevidad en bolivianos mayores de 90 y 100 años definitivamente se prolonga en las ciudades y departamentos de altura. Esto implica que la vida y la adaptación a la vida en la altura es muy exitosa en los ambientes hipobárico e hipóxicos. Una de las mejores pruebas de que la hipoxia no es necesariamente perjudicial es la longevidad la altura. Varias variables podrían tener factores influyentes, pero parece evidente que la hipoxia *per se*, la adaptación y menor agresión ROS como la que se sufre a nivel del mar parece desempeñar un papel fundamental favorable. Residentes a nivel del mar tienen la discapacidad de intolerancia a la hipoxia que en contraposición otorga a los residentes de la altura una ventaja en el objetivo final de la vida, la longevidad.

Agradecimientos

Los autores expresan su más profundo agradecimiento al difunto Prof. Dr. Gustavo Zubieta - Castillo, nuestro mentor guía y científico innovador que siempre cuestionó conceptos preestablecidos, basados en la razón, lógica e intuición, que el tiempo ha demostrado que tenía razón. También estamos muy agradecidos por la colaboración de Lucrecia De Urioste y Rafaela Zubieta De Urioste, por su constante apoyo y sugerencias e igualmente asistencia en búsqueda bibliográfica y sugerencias de Antara Bagchi, estudiante de medicina muy entusiasta de la India, colaborando con nosotros en IPPA. Al Ing. Armando De Urioste por su consejo sobre los análisis estadísticos y sugerencias. Finalmente,

al SEGIP y su director, Ing. Antonio Costas, por amablemente proporcionar un informe con la información de la población > 70 años de edad, en Bolivia. Queremos agradecer a nuestros más distinguidos científico y amigos Prof. Poul-Erik Paulev, por leer este artículo con su encantadora esposa Kirsten y enviándonos su aprobación. También le

agradecemos su orientación y enseñanzas Desafortunadamente, falleció este año pero él permanece en nuestros corazones para siempre.

Apoyo financiero y patrocinio Ninguno.

Conflictos de interés No hay conflictos de intereses.

References

1. West JB. High Life. New York: Oxford University Press; 1998.
2. Viault F. On the Large Increase in the Number of Red Cells in the Blood of the Inhabitants of the High Plateaus of South America, in High Altitude Physiology. West JB, editor. Stroudsburg, PA: Hutchinson Ross; 1981. p. 333-4.
3. Viault F. On the Considerable Increase of Red Blood Cells in the Blood of the High Plateau Habitants of South America. (French). Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances de L'Academie Des Sciences. Vol. 111. 1890. p. 917-8.
4. Monge C. High altitude disease. Arch Intern Med 1937;59:32.
5. Monge CM. Chronic mountain sickness. Physiol Rev 1943;23:166-84.
6. Zubieta-Castillo G Sr., Zubieta-Calleja GR Jr., Zubieta-Calleja L. Chronic mountain sickness: The reaction of physical disorders to chronic hypoxia. J Physiol Pharmacol 2006;57 Suppl 4:431-42.
7. Painschab MS, Malpartida GE, Dávila-Roman VG, Gilman RH, Kolb TM, León-Velarde F, *et al.* Association between serum concentrations of hypoxia inducible factor responsive proteins and excessive erythrocytosis in high altitude Peru. High Alt Med Biol 2015;16:26-33.
8. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, *et al.* Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High Alt Med Biol 2005;6:147-57.
9. Zubieta-Castillo G. Forever: "Loss of Adaptation" Does not Exist; 2010. Available from: <http://altitudeclinic.com/blog/2010/07/forever-loss-of-adaptation-does-not-exist/>. [Last accessed on 2017 Nov 08].
10. Zubieta-Castillo G. Loss of Adaptation and Maladaptation: Two terms Inadequately used-Conversely-"Adaptation: A Fundamental Law of Biology that at High Altitude, even Permits Life at the Hypoxic Levels of Mt. Everest". In: Global Hypoxia Summit & 4th International Conference on Chronic Hypoxia. New Delhi, India: 2012.
11. Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. High Alt Med Biol 2006;7:193-208.
12. Zubieta-Calleja GR, Zubieta-Calleja L. New concepts on chronic mountain sickness. Acta Andina 1995;4:123-6.
13. Moore LG. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. High Alt Med Biol 2003;4:141-56.
14. Villamonte W, Jeri M. Fetal growth and birth weight in the highlands. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2013;30:153-4.
15. Villamonte-Calanche W, Manrique-Corazao F, Jeri-Palomino M, De-La-Torre C, Roque-Roque JS, Wilson NA, *et al.* Neonatal anthropometry at 3400 m above sea level compared with INTERGROWTH 21st standards. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:155-8.
16. Brain KL, Allison BJ, Niu Y, Cross CM, Itani N, Kane AD, *et al.* Induction of controlled hypoxic pregnancy in large mammalian species. Physiol Rep 2015;3: pii: e12614.

17. Eecke PV. Samuel in the Clouds.; 2016. Available from: [http:// samuelintheclouds.com/](http://samuelintheclouds.com/). [Last accessed on 2017 Nov 08].
18. Newspaper LR. The longest living man is bolivian; 2013. Available from: http://www.la-razon.com/sociedad/ hombre-longevo-mundo-boliviano_0_1888011204.html. [Last accessed on 2013 Aug 14].
19. Miao CY, Zuberbuhler JS, Zuberbuhler JR. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:224-8.
20. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:364-8.
21. Wheeler HE, Kim SK. Genetics and genomics of human ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366:43-50.
22. Sebastiani P, Solovieff N, Dewan AT, Walsh KM, Puca A, Hartley SW, *et al*. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS One* 2012;7:e29848.
23. Moolani Y, Bukhman G, Hotez PJ. Neglected tropical diseases as hidden causes of cardiovascular disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1499.
24. Ezzati M, Horwitz ME, Thomas DS, Friedman AB, Roach R, Clark T, *et al*. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: National population-based analysis of US counties. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:e17.
25. Voss JD, Allison DB, Webber BJ, Otto JL, Clark LL. Lower obesity rate during residence at high altitude among a military population with frequent migration: A quasi experimental model for investigating spatial causation. *PLoS One* 2014;9:e93493.
26. Kessel L, Kofoed PK, Zubieta-Calleja G, Larsen M. Lens autofluorescence is not increased at high altitude. *Acta Ophthalmol* 2010;88:235-40.
27. Newswise, Altitude increases sunburn risk, in Newswise 1999. Available from: <http://www.newswise.com/articles/altitude- increases-sunburn-risk>. [Last accessed on 2017 Nov 08].
28. Rivers JK. Is there more than one road to melanoma? *Lancet* 2004;363:728-30.
29. Simeonov KP, Himmelstein DS. Lung cancer incidence decreases with elevation: Evidence for oxygen as an inhaled carcinogen. *PeerJ* 2015;3:e705.
30. Eisen S, Pealing L, Aldridge RW, Siedner MJ, Necochea A, Leybell I, *et al*. Effects of ascent to high altitude on human antimycobacterial immunity. *PLoS One* 2013;8:e74220.
31. Amrein O. The high altitude treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1929;2:1188-91.
32. Charoenratanakul S. Tropical infection and the lung. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:376-9.
33. Singh I, Chohan IS, Lal M, Khanna PK, Srivastava MC, Nanda RB, *et al*. Effects of high altitude stay on the incidence of common diseases in man. *Int J Biometeorol* 1977;21:93-122.
34. Wikipedia. List of World Records in Track Cycling; 2016. Available from: https://www.en.wikipedia.org/wiki/List_of_world_records_in_track_cycling. [Last accessed on 2017 Nov 08].
35. Zubieta-Calleja G. Soccer Match at 6542m (Mt. Sajama) One Further Step in the Conquest of Hypoxia; 2001. Available from: <http://www.altitudeclinic.com/sajama1.html>. [Last accessed on 2017 Nov 08].
36. Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja GR, Zubieta-Calleja L, Zubieta-Calleja, Nancy. Adaptation to life at the altitude of the summit of Everest. *Fiziol Zh* 2003;49:110-7.
37. Zubieta-Castillo GZ, Zubieta-Calleja L, Zubieta-Calleja N. Facts that Prove that Adaptation to Life at Extreme Altitude (8848 m. Is possible, in *Adaptation Biology and Medicine* T.N.a.S.P.K. Lukyanova L, editor. New Delhi, India: Narosa Publishing House Pvt. Ltd.; 2008. p. 347-55.
38. Post N. Death on the Mountain. *National Post*; 26 May, 2012. A vailable from: <https://iclimbing.wordpress.com/2012/07/21/ a-chronicle-of-all-of-the-lives-claimed-by-mount-everest/>. [Last accessed on 2017 Nov 08].
39. Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G, Zubieta-Calleja R. Dog's myocardial oxygen consumption at 3600m and at different oxygen tensions. In: *First Meeting in High Altitude Medicine and Surgery*. La Oroya, Peru; 1978.
40. Zubieta-Calleja G, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja R. The production of Carbon Dioxide in dog's myocardium at 3600m. (Abstract) In: *First Bolivian Biology Congress.. UMSS Cochabamba*; 1979.
41. Hora U. A scienti c demonstration was successfully carried out at the Medicine Faculty of the San Andres Major University. Newspaper "Ultima Hora"; 1964.
42. del Pilar Valle M, García-Godos F, Woolcott OO, Marticorena JM, Rodríguez V, Gutiérrez I, *et al*. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *J Nucl Cardiol* 2006;13:69-74.
43. Ziegelhoffer A, *et al*. Sarcolemmal cation transport systems in rat hearts acclimatized to high altitude hypoxia: In uence of 7-oxo-postacyclin. In: *ostadal B, Dhalla NS, editors. Heart Function in Health and Disease*. Dordrecht (NL): Kluwer Academic Publishers; 1993.
44. Strnisková M, Ravingerová T, Neckár J, Kolár F, Pastoreková S, Barancík M, *et al*. Changes in the expression and/or activation

of regulatory proteins in rat hearts adapted to chronic hypoxia.

Gen Physiol Biophys 2006;25:25-41.

45. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, *et al.*

Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction.

Circulation 2015;131:2143-50.

46. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L,

Zubieta-Calleja N, Zubieta-Castillo G. Hypoventilation in chronic mountain sickness: A mechanism to preserve energy. J Physiol Pharmacol 2006;57 Suppl 4:425-30.

47. Zubieta-Calleja GR, Ardaya G, Zubieta N, Paulev PE, Zubieta-Castillo G. Tolerance to hypoxia. J Fisiol 2013;59:65-72.

48. Allison DB, Antoine LH, Ballinger SW, Bamman MM, Biga P, Darley-Usmar VM, *et al.* Aging and energetics' 'top 40' future research opportunities 2010-2013. F1000Res 2014;3:219.

49. Hill BG, Benavides GA, Lancaster JR Jr., Ballinger S, Dell'Italia L, Jianhua Z, *et al.* Integration of cellular bioenergetics with mitochondrial quality control and autophagy. Biol Chem 2012;393:1485-512.

50. Giordano S, Darley-Usmar V, Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease. Redox Biol 2014;2:82-90.

51. Anderson RM, Weindruch R. The caloric restriction paradigm: Implications for healthy human aging. Am J Hum Biol 2012;24:101-6.

52. Dufour SP, Ponsot E, Zoll J, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Geny B, *et al.* Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. I. Improvement in aerobic performance capacity. J Appl Physiol (1985) 2006;100:1238-48.

53. Ponsot E, Dufour SP, Zoll J, Doutreleau S, N'Guessan B, Geny B, *et al.* Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. II. Improvement of mitochondrial properties in skeletal muscle. J Appl Physiol (1985) 2006;100:1249-57.

54. Levine BD, Stray-Gundersen J. Point: Positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are mediated primarily by augmented red cell volume. J Appl Physiol (1985) 2005;99:2053-5.

55. Meeuwse T, Hendriksen IJ, Holewijn M. Training-induced increases in sea-level performance are enhanced by acute intermittent hypobaric hypoxia. Eur J Appl Physiol 2001;84:283-90.

56. Bigard AX, Brunet A, Guezennec CY, Monod H. Skeletal muscle changes after endurance training at high altitude. J Appl Physiol (1985) 1991;71:2114-21.

57. Record GW. Oldest Person Ever; 2015. Available from: <http://www.guinnessworldrecords.com/world-records/oldest-person>. [Last accessed on 2017 Nov 08].

58. Robinson JC, Abbott C, Meadows CA, Roach RC, Honigman B, Bull TM, *et al.* Long-term health outcomes in high-altitude pulmonary hypertension. High Alt Med Biol 2017;18:61-6.

59. Zubieta-Calleja GR, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja L, Zubieta N. Selected abstracts from the symposium on the effects of chronic hypoxia on diseases at high altitude , La Paz, Bolivia. Wilderness Environ Med 2006;17:197-204.

60. Zubieta-Calleja G; 2007. A vailable from:<http://altitudeclinic.com/blog/2007/12/space-travel/>. [Last accessed on 2017 Nov 08].

[Zubieta-Calleja and Zubieta-DeUrioste: Longevity at high altitude](#)