



Aclimatización a la hipoxia hipobárica en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2

Acclimatization to hypobaric hypoxia in patients with severe acute respiratory distress syndrome due to SARS-CoV-2

Aclimação à hipóxia hipobárica em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo grave por SARS-CoV-2

Netzahualcóyotl González Pérez,* Griselda Villafuerte Toral,* Lilia López Carrillo*

RESUMEN

Introducción: el nativo de la altitud se encuentra en un ambiente de hipoxia permanente, lo que favorece el desarrollo de una protección fisiológica ante el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

Material y métodos: estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo, en pacientes con SDRA severo por SARS-CoV-2 en grupos categorizados con base en la altitud geográfica del lugar de origen.

Resultados: se reclutaron 45 pacientes. En el grupo de residentes de baja, media y elevada altitud la supervivencia a 90 días fue de 50, 62.5 y 77.1%, $p = 0.546$, respectivamente. Los pacientes de baja y media altitud requirieron más días de estancia en terapia intensiva, días de hospitalización y días de ventilación mecánica, cuando se compararon con nativos de elevada altitud (20.6 vs 16.49, $p = 0.295$; 27.3 vs 24.71, $p = 0.595$; 20 vs 15.47, $p = 0.305$, respectivamente).

Conclusión: la supervivencia en pacientes nativos de elevada altitud tiende a ser mayor con respecto a aquella de pacientes no aclimatados que residen en altitudes medias y bajas, y no ser nativo de elevada altitud se asocia con una tendencia a requerir más días de ventilación mecánica, mayor estancia en terapia intensiva y más días de hospitalización.

Palabras clave: SDRA severo, SARS-CoV-2, hipoxia hipobárica, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: the native of altitude is in an environment of permanent hypoxia, which favors the development of physiological protection against acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Material and methods: observational, retrospective, longitudinal, comparative study in patients with severe ARDS due to SARS-CoV-2 in groups categorized based on the geographical altitude of the place of origin.

Results: 45 patients were recruited. In the group of residents of low, medium and high altitude, the 90-day survival was 50, 62.5 and 77.1%, $p = 0.546$, respectively. Patients from low and medium altitude required more days of intensive care stay, days of hospitalization and days of mechanical ventilation, when compared to natives from high altitude (20.6 vs 16.49, $p = 0.295$; 27.3 vs 24.71, $p = 0.595$; 20 vs 15.47, $p = 0.305$, respectively).

Conclusion: survival in patients native to high altitude tends to be greater compared to that of non-acclimatized patients who reside at medium and low altitudes, and not being native to high altitude is associated with a tendency to require more days of mechanical ventilation, longer stay in intensive care and more days of hospitalization.

Keywords: severe ARDS, SARS-CoV-2, hypobaric hypoxia, survival.

RESUMO

Introdução: o nativo de altitude está em um ambiente de hipóxia permanente, o que favorece o desenvolvimento de proteção fisiológica contra a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Material e métodos: estudo observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo em pacientes com SDRA grave devido à SARS-CoV-2 em grupos categorizados de acordo com a altitude geográfica do local de origem.

Resultados: 45 pacientes foram registrados. No grupo de residentes de baixa, média e alta altitude, a sobrevivência em 90 dias foi de 50, 62.5 e 77.1%, $p = 0.546$, respectivamente. Os pacientes de baixa e média altitude precisaram de mais dias de tratamento na Unidade de Terapia Intensiva, dias de hospitalização e

dias de ventilação mecânica em comparação com os nativos de alta altitude (20.6 vs 16.49, $p = 0.295$; 27.3 vs 24.71, $p = 0.595$; 20 vs 15.47, $p = 0.305$, respectivamente).

Conclusões: a sobrevivência de pacientes nativos de altitude elevada tende a ser maior do que a de pacientes não aclimatados que residem em altitudes médias e baixas, e o fato de não ser nativo de altitude elevada está associado a uma tendência a exigir mais dias de ventilação mecânica, maior tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva e mais dias de hospitalização.

Palavras-chave: SDRA grave, SARS-CoV-2, hipóxia hipobárica, sobrevivência.

Abreviaturas:

ACE-2 = enzima convertidora de angiotensina 2 (*angiotensin converting enzyme 2*).

COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019 (*coronavirus disease 2019*).

ISSEMyM = Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

Msnm = metros sobre el nivel del mar.

SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

SDRA = síndrome de distrés respiratorio agudo.

SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment* (evaluación secuencial de falla orgánica).

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

INTRODUCCIÓN

La hipoxia hipobárica (HH) se define como la hipoxia consecutiva a la altitud, es decir, a la disminución de la presión atmosférica o barométrica (PB).¹⁻⁴ Esto provoca que el nativo de la altitud se encuentre en un ambiente de hipoxia permanente.⁵

La altitud se clasifica en: a) baja altitud < 1,500 metros sobre el nivel del mar (msnm); b) media altitud de 1,500 a 2,500 msnm; c) elevada altitud de 2,500 a 3,500 msnm; d) gran altitud de 3,500 a 5,800 msnm y e) extrema altitud encima de 5,800 msnm.⁵

En la altitud viven distintos tipos de pobladores, los cuales pueden ser definidos como: a) Nativo: persona nacida y gestada en la altitud. b) Inmigrante: persona no nacida en la altitud que asciende. c) Residente permanente: persona que vive como mínimo un año en forma constante en la altitud y d) Residente intermitente: persona que vive en forma intermitente en la altitud, mínimo dos semanas en un mes durante un año continuo.⁶

El Estado de México se localiza en la altiplanicie mexicana, en la porción central de la República Mexicana. La división político-administrativa corresponde a

* Centro Médico ISSEMyM. Toluca de Lerdo, México.

Recibido: 27/03/2024. Aceptado: 30/07/2024.

Citar como: González PN, Villafuerte TG, López CL. Aclimatización a la hipoxia hipobárica en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2. Med Crit. 2024;38(3):189-192. <https://dx.doi.org/10.35366/117782>

125 municipios. La altitud promedio de las cabeceras municipales es de 2,320 msnm, con un rango desde 1,330 hasta 2800 msnm.⁷

Se describen tres mecanismos de adaptación crónica a la hipoxia hipobárica: a) adaptación sanguínea (eritrocitosis), b) adaptación circulatoria (vasoconstricción pulmonar) y c) adaptación mitocondrial.⁵

Los mecanismos que parecen diferenciar a los residentes de la altitud adaptados a la hipoxia hipobárica crónica y a los enfermos críticos del nivel del mar sometidos a hipoxia aguda incluyen el que los primeros han mejorado su transporte de oxígeno a nivel celular, pero éste no sólo parece depender de la mejora en la entrega y el consumo de oxígeno, sino también en la mejor utilización de menores cantidades de oxígeno secundario a una mejor actividad del factor inducible por hipoxia tipo 1 (HIF-1, por sus siglas en inglés).⁸

Se ha demostrado una disminución de la gravedad del COVID-19 a gran altura, posiblemente en relación con factores ambientales y fisiológicos⁹ relacionados con los receptores a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2)^{10,11} por medio de sistemas adaptativos a la hipoxia, a través de la plasticidad, la selección natural y una adaptación genética y fisiológica.¹²

Es importante destacar que tanto el SARS-CoV-1 como el SARS-CoV-2 se unen a receptores ACE-2¹³ y, por lo tanto, una supuesta disminución de la expresión de ACE-2 en el endotelio pulmonar en habitantes de gran altitud podría representar un protector fisiológico para el edema pulmonar severo y a menudo letal.¹⁴

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo, en pacientes que estuvieron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Centro Médico ISSEMyM.

Objetivos. 1) Determinar qué supervivencia tienen los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) severo por SARS-CoV-2 aclimatados a la elevada altitud, 2) determinar qué supervivencia tienen los pacientes con SDRA severo por SARS-CoV-2 aclimatados a la baja y media altitud, 3) determinar cuál es la media de días de ventilación mecánica, días de estancia en la UCI y días de estancia hospitalaria que requieren los pacientes con SDRA severo por SARS-CoV-2, categorizados con base en la altitud geográfica de origen.

Operacionalización de variables. El SARS-CoV-2 fue definido como una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg con $\text{PEEP} > 5$ cmH_2O en un paciente con neumonía por SARS-CoV-2. La altitud fue clasificada de la siguiente forma: a) baja altitud $< 1,500$ msnm; b) media altitud de 1,500 a 2,500 msnm; c) elevada altitud de 2,500 a 3,500 msnm; d) gran altitud de 3,500 a 5,800 msnm; e) extrema altitud encima de 5,800 msnm. Se consideró que

los pacientes que viven a más de 2,500 msnm están sometidos a hipoxia hipobárica.

Criterios de inclusión. Pacientes que ingresaron a la UCI con SDRA severo por SARS-CoV-2 con requerimiento de ventilación mecánica, en el periodo comprendido de abril de 2020 a diciembre de 2023. Residentes nativos de su municipio.

Criterios de exclusión. Pacientes que no son derechohabientes e ingresaron a la UCI en tanto se logró el traslado a su unidad de adscripción. Pacientes que ingresaron provenientes de otras unidades de terapia intensiva. Pacientes que ingresaron a la UCI con una mortalidad calculada mayor a 90% de acuerdo con la escala pronóstica SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment). Pacientes con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, enfermedades hematológicas.

Criterios de eliminación. Casos cuyo expediente se encontró incompleto. Pacientes en quienes el seguimiento a 90 días no fue posible. Pacientes que permanecieron en la UCI por menos de 72 horas.

Análisis estadístico. Los pacientes se categorizaron con base en su gravedad al momento del ingreso a terapia intensiva utilizando la escala SOFA; fueron agrupados con base en la altitud del lugar de residencia, para posteriormente dar seguimiento a las variables fisiológicas y bioquímicas de cada uno de los pacientes durante el tiempo que permanecieron en cuidados intensivos. Se calculó la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo con el método de Kaplan-Meier en pacientes con SDRA severo por SARS-CoV-2 con base en la altitud geográfica del lugar de origen, y mediante la prueba *log-rank* se determinó si existía diferencia significativa en la supervivencia entre grupos. Se analizó la media de días de ventilación mecánica, días de estancia en terapia intensiva y días de estancia hospitalaria, aplicando la prueba de Levene de igualdad de varianzas y la prueba t de Student entre los grupos de residentes de las distintas altitudes. La necesidad de ventilación mecánica prolongada entre grupos se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher. Se utilizó el programa SPSS versión 23.

Aspectos éticos. El estudio se registró con el número UEeIM 109/25 en la Unidad de Educación e Investigación y fue aprobado por los integrantes del Comité de Investigación en Salud y Ética en Investigación del Centro Médico ISSEMyM en la sesión ordinaria número 260, asentado en el oficio 207C04010100000/DCMI/807/2024. La aplicación del instrumento se realizó en las instalaciones del propio hospital, en el Servicio de Terapia Intensiva, de acuerdo con los principios éticos establecidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), la información se consideró de carácter confidencial, sin utilizar los nombres propios que contienen los expedientes elegidos. Por tratarse de un estudio

de tipo observacional, sin ningún tipo de intervención, no requirió de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se reclutaron 45 pacientes, su edad osciló entre 26 y 63 años, con media de 44.4. El SOFA promedio a su ingreso fue de 5.4 puntos (rango: 4-9); requirieron, en promedio, 16.7 días de ventilación mecánica (4-48 días). La estancia promedio en la UCI fue de 17.4 días (rango: 5-48 días) y en promedio 25.2 días de hospitalización (rango: 10-61 días).

Con respecto a la altitud de residencia, dos (4.4%) eran nativos de baja altitud (< 1,500 msnm), ocho (17.8%) de media altitud (1,500-2,500 msnm) y 35 (77.8%) de elevada altitud (2,500-3,500 msnm). En la *Tabla 1* se comparan las características de los pacientes nativos de baja, media y elevada altitud, destacando que no existió diferencia entre grupos con respecto a la gravedad determinada por la puntuación SOFA a su ingreso.

Del total de pacientes, 13 requirieron ventilación mecánica prolongada (≥ 21 días); de ellos, cinco fueron nativos de altitud baja y media, y ocho nativos de elevada altitud ($p = 0.124$).

En el seguimiento a 90 días, se presentó una defunción en el grupo de nativos de baja altitud (supervivencia de 50%), en el grupo de nativos de media altitud se registraron tres muertes (supervivencia de 62.5%) y ocho entre los nativos de elevada altitud (supervivencia de 77.1%) (*Figura 1*). La supervivencia acumulada entre los individuos de los tres grupos fue de 73.3%.

Dentro del grupo de nativos de elevada altitud, el tiempo promedio en que ocurrió la defunción fue de 75 días, mientras que en el grupo de nativos de media altitud fue de 66.5 días, y para los nativos de baja altitud fue de 57 días, siendo para éstos el valor de p de la prueba de *log-rank* de 0.546.

DISCUSIÓN

De acuerdo con estudios publicados por Arias y asociados,^{9,15} los pobladores que habitan en localidades a

más de 2,500 msnm son menos susceptibles a desarrollar efectos hipóxicos adversos graves en las infecciones agudas por el virus SARS-CoV-2, debido a un proceso de aclimatación y adaptación fisiológica, misma situación que observamos en la población objeto de nuestro estudio, siendo los nativos de los municipios del Estado de México de elevada altitud (> 2,500 msnm) quienes sobrevivieron más cuando se compararon con nativos de media y baja altitud.

Tinoco y colaboradores, en un estudio elaborado en América Latina (no incluido México) notificaron que el tipo de población y nivel de altitud determinan una respuesta diferente frente a la hipoxia hipobárica,⁵ situación observada en nuestro estudio, pues aquellos pacientes con SDRA severo por SARS-CoV-2 aclimatados a una elevada altitud requirieron menos días de ventilación mecánica, menos días de estancia en la UCI y de hospitalización (aunque no alcanzando a ser una diferencia significativa), cuando se compararon con pacientes nativos de altitudes menores con una gravedad comparable determinada por la escala SOFA al momento de ser ingresados a cuidados intensivos, observando además que aquellos no aclimatados a la altitud

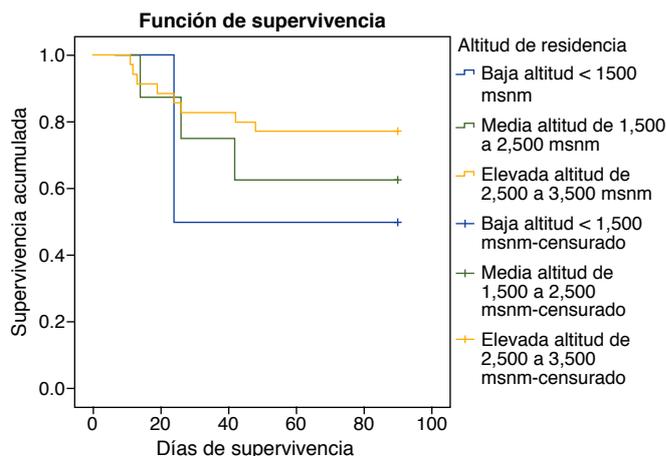


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier que muestra mayor supervivencia en el grupo de nativos de elevada altitud (café) cuando se compara con nativos de altitud media y baja (verde y azul, respectivamente) ($p = 0.546$).

Tabla 1: Características basales de los pacientes.

	Baja y media altitud (< 2,500 msnm)		Elevada altitud (> 2,500 msnm)		p*
	N = 10	Media	N = 35	Media	
Edad		44.10		44.51	0.906
SOFA (puntuación)		5.2		5.4	0.627
Días de estancia en la UCI		20.60		16.49	0.295
Días de hospitalización		27.30		24.71	0.595
Días de ventilación mecánica		20.00		15.77	0.305

msnm = metros sobre el nivel del mar. SOFA = *Sepsis related Organ Failure Assessment*. UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

* Se aplicó la prueba de Levene de igualdad de varianzas, los valores de p fueron calculados con la prueba t de Student.

tuvieron una mayor tendencia a requerir ventilación mecánica prolongada (> 21 días).

CONCLUSIONES

La supervivencia en pacientes nativos de elevada altitud tiende a ser mayor con respecto a aquella de pacientes no aclimatados que residen en altitudes medias y bajas (77.1, 62.5 y 50%, respectivamente, $p = 0.546$); no ser nativo de elevada altitud se asocia a una tendencia a requerir más días de ventilación mecánica (20 versus 15.77, $p = 0.305$), más días de estancia en la UCI (20.6 versus 16.49, $p = 0.295$) y más días de hospitalización (27.3 versus 24.71, $p = 0.595$).

REFERENCIAS

1. Avellanas Chavala ML. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la compresión y manejo de las enfermedades críticas? *Med Intensiva*. 2018;42(6):380-390.
2. Basain VJM, Valdés AMC, Miyar PE, Pérez MM, Duany AD, Alfonso RM. Factor inducible por hipoxia como mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad. *Cuba y Salud*. 2017;12(3):66-73.
3. Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MP. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *Extreme Physiol Med*. 2015;4(2):1-20.
4. Fernández-Lázaro D, Díaz J, Caballero A, Córdova A. Entrenamiento de fuerza y resistencia en hipoxia: efecto en la hipertrofia muscular. *Biomédica*. 2019;39(1):212-220.
5. Tinoco-Solórzano A, Nieto Estrada VH, Vélez-Páez JL, Molano Franco D, Viruez Soto A, Villacorta-Córdova F, et al. Medicina intensiva en la altitud. Revisión de alcance. *Revista de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos*. 2020;13(4):218-225.
6. Hill C, Carroll A, Dimitriou D, Gavlak J, Heathcote K. Polysomnography in Bolivian children native to high altitude compared to children native to low altitude. *Sleep*. 2016;39(12):2149-2155.
7. Secretaría del Medio Ambiente y Desarrollo Sostenible. Disponible en: <https://sma.edomex.gob.mx/sites/files/files>
8. Berger MM, Grocott MPW. Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):283-286.
9. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduan F, Carvajal-Rodríguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;277:103443. doi: 10.1016/j.resp.2020.103443.
10. Huamaní C, Velásquez L, Montes S, Miranda-Solis F. Propagation by COVID-19 at high altitude: Cusco case. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;279:103448. doi: 10.1016/j.resp.2020.103448.
11. Weinstein K.J. Morphological signatures of high-altitude adaptations in the Andean archaeological record: distinguishing developmental plasticity and natural selection. *Quat Int*. 2017;461:14-24. doi: 10.1016/j.quaint.2017.06.004.
12. O'Brien KA, Simonson TS, Murray AJ. Metabolic adaptation to high altitude. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;11:3341. doi: 10.1016/j.coemr.2019.12.002.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
14. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
15. Canales-Gutiérrez A, Canales-Manchuria GP, Canales-Manchuria F. Adaptación a la hipoxia hipobárica de pobladores a gran altitud, para contrarrestar la enfermedad COVID-19. *Enferm Clin*. 2021;31(2):130-131.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:
Netzahualcóyotl González Pérez
E-mail: netza2014@outlook.com