

BIOMEDICINA DE LOS MECANISMOS DE ACLIMATACIÓN A LA ALTURA

Ac. Dr. Enrique Vargas Pacheco

La vida en nuestros centros más poblados situados en el altiplano y zonas aledañas a la cordillera Andina, tiene la característica de que sus habitantes están expuestos a una hipoxia ambiental, factor que determina cambios funcionales y orgánicos, que obligan a considerar el estudio de la Fisiología y Fisiopatología de altura como un capítulo imprescindible en el ámbito universitario de la Medicina. El ambiente de altura es un complejo ecológico en el que participan factores físicos, entre los cuales la disminución de la presión barométrica (PB) es el más importante pues a medida que ascendemos estamos sometidos a una menor presión parcial de oxígeno en el aire. En el año 1878, el investigador francés Paul Bert publicaba su libro "La Presión Barométrica" y escribía: "la disminución de la presión barométrica actúa sobre los seres vivos solamente por disminución de la PO₂ en el aire que ellos respiran" (Bert P, 1978) una verdad definitiva, pues los otros factores (frío, sequedad, mayor radiación solar), aunque influyen en las reacciones fisiológicas, no tienen el significado de la menor concentración de O₂ ambiental.

La población boliviana que vive a una altura mayor a los 3000 m., es considerable y a pesar de que no siempre existen las mejores posibilidades, nuestros habitantes participan de diferentes tipos de actividades y otro tanto, a mayor altura, lleva una vida aún más difícil, puesto que no solo debe habituarse al medio, venciendo el reto del aire enrarecido, el frío, la sequedad y la radiación solar, sino también al magro presupuesto que en la actualidad les ofrece la producción minera, convirtiendo el problema biológico y socioeconómico en un verdadero problema de carácter nacional. Las estadísticas (INE) muestran que de los 8.3 millones de habitantes que actualmente tiene nuestro país, 35% habita en el altiplano, 36% en los valles altos y de mediana altura y 29 % en los llanos de la región tropical, otro detalle interesante es que en los últimos 20 años se produjo una gran migración interna mostrando que la población boliviana tiene la influencia determinante de la geología del país, y las necesidades socioeconómicas obligan a cambios constantes de altura o exposición a una hipoxia intermitente. En los últimos decenios la población urbana pasó de 26% a 58% del total a nivel nacional, mientras que la población rural disminuyó en el mismo periodo pasando del 74% al 42%, las ciudades con más crecimiento poblacional son La Paz, El Alto y Santa Cruz.

Por lo expuesto, el estudio de los procesos de aclimatación del ser humano a la hipoxia ambiental tiene mucha importancia puesto que la aplicación de los hallazgos sirve para evaluar la salud del ciudadano habitante temporal o permanente de centros urbanos y rurales situados en zonas de altura.

ADAPTACIÓN CARDIORESPIRATORIA A LA HIPOXIA HIPOBARICA

Los procesos fisiológicos mediante los cuales un ser humano puede alcanzar una completa aclimatación a la vida en grandes alturas son variados y dependen, en gran parte, del tiempo de exposición, del grado de hipoxia al que se encuentra sometido (zona de altura de residencia), y de un normal desarrollo del proceso de aclimatación.

El concepto de una fase de aclimatación aguda se refiere a que el organismo expuesto al ambiente de altura por algunos días, pasadas las primeras reacciones comienza a estabilizar su funcionamiento a expensas de una mayor producción de glóbulos rojos aumentando la capacidad del transporte y la entrega del oxígeno a las células. La estadía de una persona normal durante un mes en la ciudad de La Paz, puede dar lugar a una elevación de medio millón de glóbulos rojos, es decir aproximadamente un 3% del hematocrito y un aumento de 2 a 3 grs/dL en la concentración de hemoglobina. Es la llamada "poliglobulia fisiológica" (Tabla 1), respuesta que garantiza una buena aclimatación. Cuando son alcanzadas las cifras normales de la respiración, del funcionamiento cardiaco y la cantidad de glóbulos rojos, el resto de las funciones orgánicas también va logrando su equilibrio y se puede decir que el organismo del recién llegado está aclimatado.

Tabla 1. Variables Hematológicas en varones habitantes de La Paz y de Santa Cruz

Edad 18-22 años	La Paz	Santa Cruz
Hemoglobina (Hb, gr/dL)	17,32 ± 0,15	14,97 ± 0,22
Hematocrito (Ht,%)	52,77 ± 0,61	44,10 ± 0,89
Gobulos rojos (GR, mm ³)	5,649 ± 0,660	4,780 ± 0,890

Fuente: Coudert J, et al., 1974

Por el otro lado, debemos precisar que el nativo, residente permanente de altura, alcanza un nivel de aclimatación que es comparable, en cuanto a la provisión de oxígeno tisular, al que poseen los habitantes del nivel del mar. Es también importante diferenciar entre los cambios estructurales dependientes de una aclimatación natural y que se producen en el curso del crecimiento en ambiente hipóxico, de aquellos transmitidos generacionalmente y que suponen una consideración genética propios de civilizaciones más antiguas que las andinas, como las diferentes tribus del Tibet.

En el IBBA los estudios más importantes están referidos a la fisiología respiratoria, cardiovascular y hematológica. Desde los primeros trabajos fue necesario establecer el grado de diferencia de los parámetros respiratorios correspondientes a la ciudad de La Paz (Vargas E, et al., 1988), Santa Cruz en el llano tropical (Coudert J, et al., 1974), algunas comunidades del altiplano y centros mineros como Chorolque (Vargas E, et al., 1977), Tuni, Taucachi, Viacha, estudios y/o encuestas que permitieron establecer : a) los parámetros normales para lograr un mejor entendimiento de la fisiología de la aclimatación, b) la etiología de las afecciones comprendidas en la patología regional y c) la evolución de las enfermedades que tienen influencia directa de la hipoxia ambiental, particularmente, pulmonares y cardiacas.

VENTILACIÓN Y VOLÚMENES PULMONARES

La ventilación de reposo, o sea la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones en un minuto, depende de mecanismos de regulación que tienen objeto en los centros respiratorios, los mismos reciben información proveniente de diferentes receptores dispersos en diferentes tejidos y humores del organismo. En lo que se refiere a los mecanismos de aclimatación a la hipoxia de altura, los quimiorreceptores son los principales, se trata de pequeños órganos sensibles situados

a nivel de la bifurcación de la carótida y en el cayado aórtico, los cuales tienen una directa conexión nerviosa con los centros de la sustancia gris, situados en el bulbo y la protuberancia y que son los encargados de la regulación respiratoria. Los quimiorreceptores son los encargados de la estimulación neurohumoral, es decir de las variaciones del pH, PaO₂, PaCO₂; los propioceptores, situados en medio del tejido conjuntivo, son los núcleos de estimulación mecánica, y puesto que la ventilación es una función voluntaria, otros estímulos provienen directamente de la esfera volitiva del cerebro.

La hiperventilación que manifiestan los recién llegados a la altura es el resultado de la respuesta ventilatoria al estímulo que desencadena la hipoxia arterial (RVH). Una disminución de la presión arterial normal del oxígeno en la sangre arterial, destinado al suministro normal de oxígeno a los tejidos, (PaO₂ normal en La Paz, 60 mmHg a nivel del mar 95 mmHg), tal como lo mencionamos antes, es el estímulo directo de los quimiorreceptores. En el hombre se puede establecer la magnitud de la RVH midiendo las respuestas ventilatorias a la inhalación de mezclas gaseosas conteniendo oxígeno a diferentes concentraciones. En nuestro trabajo diario el test de hipoxia (inhalación de O₂ al 8 a 10%) es el más importante (fig.1).

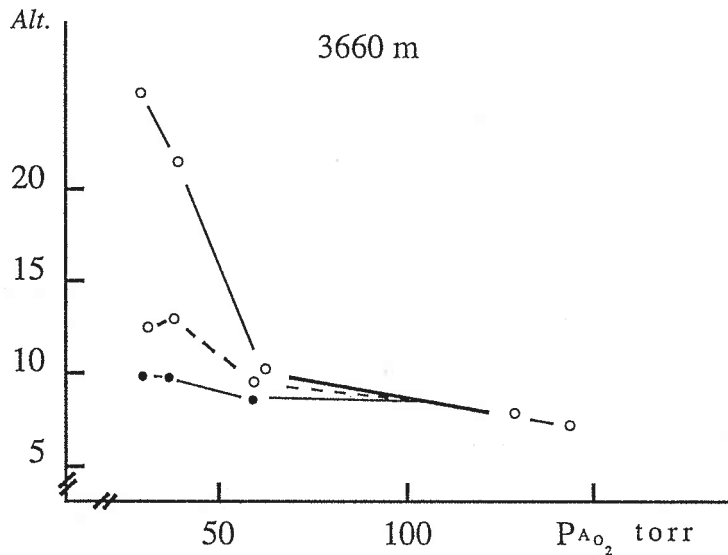


Fig 1: Respuesta ventilatoria a la hipoxia (RVH), la disminución de la PAO₂ produce una respuesta considerable en los nativos del nivel del mar aclimatados (línea llena), menor respuesta en los nativos residentes de altura (línea cortada) y aún más atenuada en los pacientes con Mal Crónico de Altura (puntos negros). IBBA

En el procedimiento es necesario mantener constante la concentración de CO₂ por ser el gas estimulante central de la ventilación. Para comprender mejor la diferencia en los mecanismos de acción es importante recordar que el CO₂ tiene un mecanismo de acción condicionado por su concentración en sangre arterial (PaCO₂), que al irrigar los centros respiratorios (estímulo central), produce un efecto directo o a través del líquido cefalorraquídeo. Los estados fisiológicos en los cuales el metabolismo es elevado, como el ejercicio muscular o la exposición a temperaturas ambientales altas producen un aumento en la producción de CO₂ y la ventilación

se eleva por efecto de un estímulo del CO₂ o de acidosis respiratoria..

Existen investigaciones que se refieren a la diferencia de la RVH durante una prueba de esfuerzo y que permiten estudiar la diferencia en la respuesta ventilatoria en reposo y en ejercicio (Lefrancois R, et al.,1970), en ambos casos queda como un hecho ya establecido que los habitantes de la altura tienen una RVH menor (Tabla 2), cuando es comparada con la que se observa en nativos del nivel del mar aclimatados en zonas altas.

Tabla 2. Ventilación (VE) de Reposo y Respuesta a la Hipoxia

Procedencia	Altura Tests	VE aire Ambiente	VE en Hipoxia	Dif VE %
Nativos nivel del mar	3600 m.	10.6 ± 0.6 lts/min	26.1 ± 3.4 lts/min	+ 60%
Nativos de altura	3600 m.	9.7 ± 0.3 lts/min	14.9 ± 1.0 lts/min	+ 35%
Pacientes con EE*	3600 m.	8.5 ± 0.3 lts/min	9.5 ± lts/min	+ 11%

*Pacientes con Eritrocitosis Excesiva (Mal Crónico de Altura, Poliglobulia)

Fuente: Vargas E, et al., 1993

La mayoría de los trabajos publicados (Lahiri S, et al., 1969; Lefrancois R, et al.,1968; Severinghaus J, et al., 1966; Vargas E y Villena CM, 1993), demuestran una evidente RVH atenuada debido a hiposensibilidad de los quimiorreceptores al estímulo hipoxia, por otra parte se ha comprobado que este mecanismo fisiológico persiste incluso después de una estadía prolongada a nivel del mar. (Lefrancois R et al., 1968)

A pesar de los avances en biología molecular e histoquímica moderna, los mecanismos que permiten explicar esta hiposensibilidad de los nativos residentes de regiones altas no son todavía muy bien conocidos. Probablemente a) con el transcurso del tiempo la exposición prolongada a la hipoxia desensibiliza a las células sensoras, b) la hipoxemia desde las primeras épocas de la vida produciría un retardo en el desarrollo de las células de los quimiorreceptores, c) esta respuesta respiratoria atenuada podría tener relación con factores genéticos, d) los ensayos terapéuticos en pacientes Mal Crónico de Altura (Villena M, et al., 1985) permiten evaluar el grado de atenuación de las respuestas ventilatorias.

En lo referente a los volúmenes y capacidades pulmonares, los primeros estudios antropológicos y antropométricos del IBBA, realizados por el Prof. Jean Velard en pueblos originarios del altiplano, demostraron que los cambios morfológicos generacionales corresponden a una "aclimatación natural", es decir el haber alcanzado una conformación corpórea especial de talla baja y tórax amplio (Vellard JA, 1973) con una conocida capacidad física para el trabajo muscular en condiciones, algunas veces adversas, de frío e hipoxia, características de las regiones elevadas.

Los primeros hallazgos ya demostraron que los nativos de altura poseen una capacidad vital y/o pulmonar forzada (Villena M y Vargas E, 1992), una capacidad residual funcional, y especialmente un volumen residual, superior al de los habitantes del nivel del mar: La mayoría de los estudios del IBBA correspondientes a zonas andinas, fueron realizados en ciudades

(Vargas E, et al., 1995), centros mineros (Vargas E, et al., 1977) y en comunidades de altiplano (Vincent J, et al., 1978). La mayoría de los autores están de acuerdo en que el aumento de los volúmenes pulmonares se produce en el curso del crecimiento como un mecanismo de adaptación estructural adquirida. Si por una parte, el aumento de la capacidad vital pulmonar proporciona una fuerza y volumen acrecentados en la movilización del aire pulmonar, el aumento del volumen residual es, indudablemente, adaptativo y no determina déficit mecánico en la movilidad del torax; por un lado, permite una mejor y más homogénea distribución del aire intrapulmonar y, por otro proporciona una mayor superficie de intercambio gaseoso. Existen algunos estudios experimentales en ratas los cuales han demostrado que la exposición prolongada a la hipoxia de altura produce una proliferación acelerada de los espacios alveolares y del volumen pulmonar (Burry PH y Wibell ER, 1971).

Hace unos años un estudio comparativo entre niños residentes de altura y otro grupo de niños de Santa Cruz permitió hacer un análisis de los factores que intervienen en la función respiratoria de niños expuestos a diferentes ambientes ecológicos, altura y trópico, pertenecientes en su lugar de residencia a dos niveles socio-económicos, alto y bajo, y por lo tanto a dos grupos de diferente estado nutricional. Los resultados del estudio dieron las siguientes conclusiones: a) el aumento de los volúmenes pulmonares es una característica de los niños nacidos y residentes de zonas altas desde una edad pre-puberal (8-10 años), es decir que la función pulmonar tiene una aceleración en función de la adaptación estructural al ambiente hipoxico, b) de acuerdo con los datos antropométricos parece ser que el desarrollo físico en niños en edad pre-puberal depende más del nivel socioeconómico y nutricional que de la exposición a la hipoxia hipobárica (Vargas E, et al., 1995).

TRANSPORTE E INTERCAMBIO GASEOSO

Nuestra experiencia cotidiana nos enseña que no es lo mismo evaluar funcionalmente a una persona que es residente permanente del centro de la ciudad de La Paz (3600 m.), u otra que para ser sometida a nuestros exámenes debe desplazarse desde la zona sur (3200 m.), o de la ciudad de El Alto (4100 m.), con los cambios, no solo de la presión de oxígeno ambiental sino también de la humedad, temperatura y radiación solar del momento e incluso del grado de polución (Tabla 3).

Tabla 3: Presiones Parciales de los Gases Respiratorios

Presiones*	PB → PIO ₂	PaO ₂	PaCO ₂ pH	SaO ₂ %
El Alto-4100 m.	462 → 97	52 mmHg	27 → 7.40	86%
Centro-3600 m.	495 → 105	60 mmHg	30 → 7.40	90%
Florida-3200 m.	520 → 110	65 mmHg	32 → 7.40	92%

*Los valores de las presiones (P, mayúscula) se expresan en mmHg.

Fuente: Vargas E, et al., 1993

En nuestro medio y para una presión barométrica de 495 mmHg (La Paz, centro), el punto de partida es la PIO₂ de 105 mmHg, la misma que paulatinamente va disminuyendo, por efecto de

la presión de agua que normalmente existe en las vías aéreas superiores. Esta presión desciende a 95 mmHg., y así sucesivamente hasta llegar a los alvéolos donde la presión parcial de O₂ (PAO₂ alveolar) es de 66 mmHg, valor que al sustraerle el *gradiente alveolo-capilar de O₂* : 6 mmHg, representa la presión arterial de O₂ (PaO₂). Podemos asegurar, sin lugar a dudas, que su valor normal de 60 mmHg y su consecuencia inmediata que es la saturación arterial de oxígeno (SatO₂) que es 90%, constituyen los parámetros normales de oxigenación más utilizados en La Paz. El último escalón de ésta cascada de oxígeno que se reporta como la presión de O₂ tisular, constituyen los mismos 12 mmHg del nivel del mar. Un proceso adecuado de aclimatación supone una reducción de la amplitud de los gradientes en las presiones de oxígeno, fenómeno que facilita el paso fácil del O₂ de un ambiente a otro (difusión alveolo-capilar o intersticio-célula). En la mayoría de los casos las escalas de esta cascada, posibilitan una evaluación de los mecanismos participantes.

Los factores que intervienen reduciendo el gradiente alveolo-capilar del O₂ (A-aO₂) en la altura son: el aumento de la ventilación alveolar, una mayor cantidad de hemoglobina dispuesta a una combinación rápida y especialmente una superficie de contacto más amplia y efectiva, además de una adecuada perfusión sanguínea facilitada por un aumento de la presión arterial pulmonar (Pap), que favorecería la irrigación de zonas pulmonares que normalmente permanecen en reposo a nivel del mar (Vargas E, et al., 1988). Todos estos factores descritos son los que definen la *capacidad de difusión alveolo-capilar* que tiene valores más elevados que los del nivel del mar. Los estudios efectuados en el IBBA con el mismo material de laboratorio en diferentes alturas, desde el nivel del mar, La Paz, Milluni, Chorolque (Vincent J, et al., 1978; Vargas E, et al., 1977), demuestran que los valores son mayores conforme se asciende en altura. Este mecanismo de adaptación, que constituye el resultado de los procesos fisiológicos descritos más arriba, se observa desde la niñez (Vargas E, et al., 1982). La capacidad de difusión alveolo-capilar para el oxígeno (DO₂), se define como la cantidad de O₂ que atraviesa la membrana A-c en el tiempo de un minuto para una diferencia de presión de 1 mmHg entre el alveolo y el capilar pulmonar, el valor normal para una persona de 20 años es de 30 ml/min/mmHg.

El método de medida de la DLCO es el de "inspiración única" o apnea inspiratoria, utilizando el monóxido de carbono (CO) como gas testigo por su velocidad de difusión a través de la membrana alveolo-capilar y su combinación instantánea con la hemoglobina, por ésta razón teniendo en cuenta las elevadas concentraciones de hemoglobina de nuestros pacientes, las cifras obtenidas son corregidas automáticamente de acuerdo a la cantidad de hemoglobina.

El concepto de ventilación alveolar puede limitarse al nominativo de *ventilación eficaz*, en realidad aunque su medida siempre es indirecta, constituye la cantidad útil de aire que favorece la "arterialización" de la sangre venosa mezclada, por lo tanto su determinación es importante. Según las cifras obtenidas una hipoventilación alveolar es la característica fisiopatológica de los pacientes con insuficiencia respiratoria global identificándose como un factor de hipoxia, y por lo tanto de estímulo hemopoyético y de acidosis por la retención de CO₂ que provoca.

Una vez que se produce el equilibrio de presiones entre los alvéolos y la sangre de los capilares pulmonares, el oxígeno se combina con la hemoglobina para ser transportados hasta los tejidos; entre ambos forma un compuesto lábil, la *oxihemoglobina* (HbO₂), que no se trata una reacción

química sino una simple combinación física de fácil desprendimiento; su comportamiento fisiológico representa un maravilloso sistema de adaptación a la vida en altura.

La PaO₂ es determinante para la cantidad de O₂ que se unirá a la hemoglobina para formar HbO₂, y esta relación no es lineal sino exponencial y la curva sigmoide obtenida se conoce con el nombre de *curva de disociación de la hemoglobina* o (CDO).

Debido a la forma sigmoide de la curva, una importante disminución de la PaO₂ produce liberación de pequeñas cantidades de O₂; por ejemplo si la PaO₂ baja de 98 (Santa Cruz) a 60 mmHg (La Paz), la SatO₂ solo disminuye de 95% a 90%. A medida que la PaO₂ desciende, la curva tiene una forma mucho más pendiente, de tal manera que pequeñas variaciones de PaO₂ provocan una disminución brusca de la saturación, como sucede en las insuficiencias respiratorias que se agravan o re-agudizan. La hemoglobina se une al O₂ gracias a su "afinidad", y cuando la saturación es completa la parte horizontal tiene poca variación de SatO₂ y por lo tanto es difícil precisar la PaO₂ correspondiente (Fig 2), siendo de mayor utilidad usar el valor de PaO₂ necesario para medir la saturación a 50%. Así obtenemos la P₅₀, que permite definir en forma cuantitativa la afinidad de la hemoglobina.

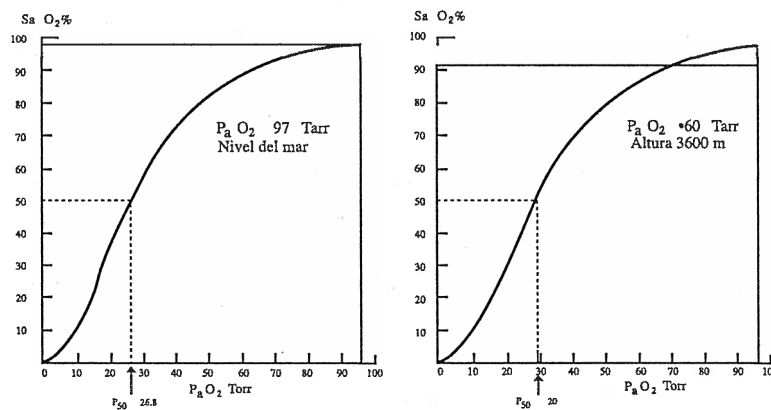


Fig.2 .- En la altura el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha produce un aumento de la P₅₀ y una menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno favoreciendo su entrega a los tejidos. (IBBA Libro Bodas de Plata, 1988).

Esta afinidad puede aumentar o disminuir en función de los requerimientos fisiológicos de adaptación a la altura: al aumentar su afinidad la curva se desvía hacia la izquierda, al disminuir su afinidad, que es el caso de los recién llegados, la desviación se produce a la derecha y en este caso la hemoglobina cede más fácilmente el oxígeno a los tejidos. Es conocido que esta facilitación para la entrega de O₂ tiene como principal mecanismo a la acción del 2-3 difosfoglicerato o 2-3DPG, y secundariamente al adenosin trifosfato o ATP.

Comparando los valores de normalidad de la P₅₀ descritos por investigaciones efectuadas en la zona andina del Perú (Lenfant C, et al., 1971), en el IBBA (Geysant A, et al., 1982), que

además dosificaron el 2-3 difosfoglicerato (Arnaud J, 1979), encontramos cifras un tanto menores presentadas en un cuadro comparativo (Tabla 4).

Tabla 4: Comparación de los Valores de P50

	P 50 mm Hg	pH
Lenfant y col. : normales	30.6	7.40 (1969)*
EE	29.2	7.38
Geysant : normales	29.6	7.40 (1972)*
Presente Estudio: normales	26.7 ± 0.45	7.41 ± 0.02 (2002)**
Eritrocitosis excesiva jóvenes	26.5 ± 0.89	7.42 ± .032
Eritrocitosis excesiva mayores	27.3 ± 0.55	7.39 ± .038

* método tonométrico ** OSM3 (Radiometer)

Es conocido el hecho de que una presión parcial de oxígeno reducida da lugar a un aumento del 2-3 DPG intraeritrocitario y provoca una disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno aumentando la cantidad disponible, mediante una desviación de la CDO a la derecha.

Los múltiples datos obtenidos en el estudio comparativo efectuado entre La Paz y Santa Cruz (Coudert J, et al., 1974), nos permiten afirmar que en cuanto a la función respiratoria se refiere, existen diferencias importantes entre ambas poblaciones y no cabe duda de que la persistencia prolongada o definitiva de ciertas características fisiológicas y morfológicas inducidas por la vida en altura por generaciones, permiten individualizar netamente, al habitante de altura.

BIBLIOGRAFIA

- Arnaud J: Fonction respiratoire de l'erythrocyte humain en Haute Altitude: Anthropobiologie Moleculaire de l'adaptation à la haute altitude. Université Paul Sabatier de Toulouse-Sciences, 1979, pag. 248
- Bert P: La Pression Barometrique, Recherches de Physiologie Expérimentale. G. Masson, Editeur. Paris, 1878
- Burri PH, Weibel ER: Morphometric evaluation of changes in lung structure due to high altitude. High Altitude Physiology, Cardiac and Respiratory Aspects. CIBA Foundation Symposium. London, 1971.
- Coudert J, Paz Zamora M., Vargas E, Ergueta J, Nallar N, Haftel W: Aclimatación de los nativos de grandes alturas (3.650 m) a bajas alturas (420 m. Revista del IBBA 1974, 5(3):7-28

Geysant A, Coudert J, Dormois D, Arnaud J, Gutierrez N: Changement rapide de l'affinité de l'oxygene pour l'hemoglobine chez l'homme transplanté a haute altitude (3.700 m). Laboratoire de Physiologie U.E.R. de Medecine. F-42100 Saint Etienne. 1982

Lahiri S, Kao F, Velásquez T, Martinez C, Pezzia W: Irreversible blunted respiratory sensitivity to hypoxia in high altitude natives *Respir Physiol.* 1969, 6: 360-74

Lefrancois R, Gautier H, Pasquis P, Vargas E: Point de rupture d'apnée volontaire au cours des hypoxies chronique et aigue. *Journal de Physiologie.* 1968, 60:271-274.

Lefrancois R, Gautier H, Pasquis P, Vargas E: Factor controlling respiration during muscular exercise at altitude. *Federation Proceedings USA,* 1970. 28(3).

Lenfant C, Torrance J, Reynafarge C: Shift of the O₂-Hb dissociation curve at altitude: mechanism and effect *J. Applied Physiol* 1971, 33: 625-631

Severinghaus J, Bainton C, Carcelen A: Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Respir Physiology* 1966, 1: 308-314

Vargas E, Villena M, Castillo G., De Quiroga A.M, Contreras G: Fisiología de la adaptación respiratoria a la vida en altura. *Bodas de Plata IBBA 1963-1988. Revista del IBBA* 1988, 19:22-51

Vargas E, Beard JL, Haas JD, Cudkowicz L: Pulmonary diffusing capacity in young andean highland children. *Respiration* 1982, 43:300-335

Vargas E, Villena CM: Factores Predominantes en la Etiopatogenia de la Enfermedad de Monge (EPA) en La Paz, Bolivia (3.600-4.000 m). En: "Hipoxia - Investigaciones Basicas y Clinicas" - Homenaje a Carlos Monge Cassinelli. Edit. IFEA, UPCH Lima Perú 1993, pp 263-282

Vargas E, Villena M., Spielvogel H., Obert P, Quiroga AM., Falgairrette G, Caceres E, Kemper HCG, Coudert J, Gonzales C: Estudio comparativo de la función respiratoria en niños bolivianos de la altura y del trópico. Influencia del estado nutricional y antropométrico. *Cuadernos del H. de Clínicas.* 1995,. 41(1):7-14

Vargas E, Vasquez R, Villena M, Videa R, Vidaurre M: Estudio de la función Respiratoria en Personas Residentes en Chorolque (4850 m. de altura). *IBBA : Informe Encuesta en la Población de Chorolque.* Edit. UMSA 1977, pp 79-91.

Vellard JA: Etudes analytiques de populations du Perou et de la Bolivie. Definition et analyse biologique des populations amerindiennes de leur environment. Etude de leur environment. *CNRS* 1973, RCP No 87

Villena M, Vargas E: Aportes de la pletismografía corporal total al estudio de la adaptación respiratoria a la vida en altura. *Acta Andina (Resumen)* 1992:1(1), 40-41

Villena M, Vargas E, Guenard H, Nallar N, Tellez W, Spielvogel H: Etude en double insu de l'effet de l'Almitrine sur les malades porteurs de polyglobulie pathologique d'altitude. Bull Eur Physiopathol Respir 1985, 21:165-170

Vincent J, Hellot MF, Vargas E, Gautier H, Pasquis P, Lefrancois R: Pulmonary gas exchange, diffusing capacity in natives and newcomers at high altitude. Respiration Physiology 1978, 34:219-231