

INSTITUTO DE BIOLOGIA ANDINA

SOBRE ALGUNOS PUNTOS DE LA BIOQUIMICA DE LA SANGRE, CONSIDERADA COMO UN SISTEMA FISICO-QUIMICO, EN LAS ALTURAS HABITADAS DEL PERU

POR EL

DR. CARLOS MONGE M.

Director del Instituto de Biología Andina,

con asistencia de los señores:

JORGE MEJÍA,
Jefe de Laboratorio,

VÍCTOR PALTÍ Y ARTURO SALAS.

Los trabajos de HENDERSON (1) y de sus asociados sobre la sangre, considerada como un sistema físico-químico, han establecido las funciones matemáticas que integran las variables que lo constituyen. DILL, TALBOT y CONSOLAZIO (2), estudiaron, siguiendo estas directivas, el balance electrolítico del hombre en las alturas.

En este trabajo damos cuenta de las observaciones que llevamos a cabo desde hace 10 años.

Con excepción de trabajos de fisiólogos extranjeros sobre expediciones a la altura, sólo existe en la literatura médica los de investigadores peruanos, en lo que concierne al hombre aclimatado de los Andes.

Estudiaremos en capítulos sucesivos:

- 1.º—Concentración iónica.
- 2.º—Electrolitos del suero.
- 3.º—Proteínas del suero y sistema tampón.
- 4.º—Carbocidosis—Reserva alcalina.
- 5.º—Sistema de transporte y fijación de oxígeno.
- 6.º—Conclusiones.

Este trabajo se completa con las tesis de los señores V. PALTÍ y A. SALAS, a las que remitimos a las personas que quieran profundizar más este tema.

1.—CONCENTRACION DE IONES HIDROGENO EN LA SANGRE

BARCROFT hizo notar en 1922 que la ecuación de HASEL-RACH y HENDERSON que entronca el pH en función de los bicarbonatos y del ácido carbónico de la sangre, no es aplicable en las grandes alturas, pues la constante K depende de la normalidad de la relación glóbulos y plasma, lo que no pasa a dichas alturas. La masa globular aumenta con la disminución del plasma. (3)

$$\text{pH} = K + \text{Log} \frac{\text{Bicarbonatos}}{\text{ácido carbónico}}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \text{Log} \frac{(\text{CO}_2 \text{ t. } 0,0672 \text{ p})}{0,0672 \text{ p}}$$

Nosotros, con el auxilio matemático del Ingeniero CHÁVEZ BADANI, establecemos, por cálculo, el valor de K en función de las otras variables, verificadas experimentalmente por nuestros trabajos y los de BARCROFT, llegando a establecer que $K = 6,2033908$. (4)

Que no anduvimos lejos de la exactitud experimental lo prueba el trabajo de WITTKOWER, en 1933 que establece

$$K = 6,15. (5)$$

lo que da fuerza inobjetable a nuestras observaciones ya antiguas de 1927, que reproducimos a continuación.

CUADRO No. 1
 pH de los miembros de la expedición durante su estadía en
 Oroya y Morococha

Nombre	Día 11	Día 11	Días 12 a 22	Día 23	Día 32
	2.4 km.	4.1 km.	3.7 km. 4.5 km.	2.4 km.	150 m.
Monge	7.45		7.42		7.42
Encinas	7.40	7.45	7.50		
Núñez	7.45	7.45	7.60		
Morey			7.45		
Cervelli			7.47		
Heraud			7.45		
Rosa M.	7.40	7.40	7.47	7.42	
Escajadillo			7.45		
Rondón			7.52		
Fosalba			7.40		
Hurtado	7.45	7.45			7.40
López					7.41
Medias	7.43	7.43	7.47	7.42	7.41

Muy pocas son las investigaciones sobre pH en las alturas. Mientras que los observadores antiguos, HASELBACH, LINHARD, STRAUB, LOEWIG, BREHME, GYORGY, encuentran una ligera acidosis y BARCROFT, en 1922, una pequeñísima alcalosis, nuestros

trabajos de 1927 afirman categóricamente la existencia de una alcalemia reversible por el descenso al llano. (4)

A los mismos resultados llegábamos en 1932 (Tesis de Villa-García). (6)

	150 m	3,7 Km	3,2Km
Recién llegados	7,32	7,38	7,40
Residentes.		7,36	7,35

Estas investigaciones han sido comprobadas por EWIG y HIMBERG. (7)

	H	Hn	Ei	Sp
Freiburg.	7,35	7,35	7,40 (?)	7,38
Jungfrauoch	7,385	7,385	7,405	7,41
	7,41	7,39	7,38	7,41

DILL, EDWARDS, FOLLING, OBERG, PAPPENHEIMER y TALBOTT a 14,000 pies, establecen en 1931 estas cifras medias:

Boston	Leadville (10,000 pies)	14,000 pies
7,394	7,424	7,48

WITTKOWER (3), en animales, en cámaras neumáticas, llega a resultados contradictorios que refiere a desigualdad en la reducción de la relación $\frac{\text{bicarbonato}}{\text{ácido carbónico}}$

Las investigaciones de la Expedición Internacional que estudió la altura en Chile en 1935, avanzan mejor este conocimiento. Así KEYS, HALL, y GUZMÁN BARRÓN, estudiando la concentración iónica globular, que no se había hecho anteriormente, señalan las cifras siguientes: (8)

Altitud	0	2,81 Km	3,66	4,71	5,34	6,14
pH	7,11	7,13	7,17	7,16	7,09	7,13
Residentes			7,09			

Donde se vé que a partir de 4,000 metros, la desviación hacia la alcalemia, anterior, deja paso a un aumento de la concentración iónica. Obsérvese, sin embargo, que los residentes se sustraen a esa regla, su valor 7,09 se aproxima al del nivel del mar.

De otro lado, las determinaciones de DILL, CHRISTENSEN y EDWARDS (9) en el pH del suero, dan estos datos:

Altura	4,17 Km	5,34	6,14
Expedicionarios . . .	7,45	7,43	7,44
Residentes.		7,37	

Permítaseme aquí citar la opinión de DILL, referente a los trabajos de la Escuela Médica Peruana. "Se puede establecer con toda confianza que el pH arterial de la sangre aumenta poco o nada hasta 3,000 metros de altitud y que rara vez sobrepasa de 7.6, aún a 6 Km de altura. En apoyo de esto se puede aceptar los trabajos de EDWIG y HIMBERG, que encontraron una media de 7.4, a 3.5 Km de altura. Las mediciones muy anteriores y extensas de MONGE y sus asociados, señalan, a 3.7 Km, una media de 7.46 y un solo caso de 7.50."

En suma, desviación hacia la alcalinidad del pH por debajo de 4,500 metros; hacia la acidez, por encima, como si hubiera un punto crítico de equilibrio, es un hecho que va a sumarse con los que encontraremos en la saturación de O_2 y en muchos otros casos. Tendencia del pH de los aclimatados a acercarse a los límites de los de la costa.

Curva de disociación de O_2 de la Hemoglobina en las alturas.

—La teoría de HALDANE de secreción del O_2 a nivel del pulmón, hubo de abandonarse después de los trabajos de BARCROFT, (BARCROFT J. C., A. BINGER, A. V. BOCK, V. H. DÖGGART, H. S. FORBES, G. A. HARROP, J. C. MEA-KINS, y A. C. REDFIELD.—Phil, Trans. B. 211; 351,1923). "El golpe más rudo a esa teoría fué dado por BARCROFT en los aborígenes de las grandes alturas quienes presentan una saturación arterial un tanto más baja que los residentes. Esto ha sido confirmado por MONGE, ENCINAS, HERAUD y HURTADO (La enfermedad de los Andes. Estudios fisiológicos sobre el hombre de los Andes. Anales de la Facultad de Medicina Oct. de 1928), a 3,72 Km. y por HURTADO (A. Hurtado American Journal of Physiology 100; 275, 1914-15), a 4.54 Km. Estos hallazgos no son citados en la reciente edición de "Respiration" de Haldane" dicen DILL, CHRISTENSEN y EDWARDS (D. B. Dill, E. H. Christensen, H. T. Edwards. Amer. Journ. of Physiology, 115:530,1936), miembros de la Expedición Internacional a las grandes alturas de Chile, cuyos trabajos ensanchan el horizonte del conocimiento sobre la vida en los altiplanos.

Así HALL (10) establece que "no hay diferencia de significación de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en la sangre de 9 personas con el progresivo cambio de altitud, del nivel del mar a 6,4 Km. de altura. La hemoglobina producida durante la aclimatación no es distinta de la producida a nivel del mar".

KEYS, HALL y GUZMÁN BARRÓN (8), quienes estudiaron preferentemente las curvas de disociación de O_2 en las alturas, diferencian las curvas "fisiológicas" y las estrictamente "hemoglobínicas" (contenido de hemoglobina dentro del glóbulo rojo a determinado pH).

En éstas últimas, encuentran que está desviada a la derecha, lo que quiere decir que, a igual tensión, ceden el O_2 a los tejidos, con mayor facilidad, lo que constituye evidentemente un beneficio tisular. Así KEYS hace ver claramente que, a determinado pH celular 7,10, los incrementos de O_2 tisular aumentan con la altitud. En cambio, en la curva fisiológica, hay en un principio desviación hacia la izquierda; pero, a determinado límite—4,5 Km.—la curva cruza la cifra del nivel del mar, y se desvía a la derecha. En su desviación inicial izquierda, los pulmones toman más fácilmente O_2 , en la segunda, los tejidos son los más beneficiados.

La curva fisiológica es la resultante de las interacciones iónicas entre el pH celular de los hematíes y el del suero sanguíneo que, como hemos visto en el capítulo anterior, está ligeramente aumentado en la altitud. Se explica así la diferencia de las curvas químicas y fisiológicas.

Anotemos cuatro consecuencias importantes a que llegan KEYS y sus asociados:

a) a pH celular constante la hemoglobina de los recién llegados tiene una afinidad ligeramente menor que la de los aclimatados.

b) La media de pH celular de los aclimatados se aproxima más a los del nivel del mar que las de los recién llegados (pH celular más alcalino).

c) El pH sérico más alcalino establece que la curva fisiológica de disociación se aproxima a la de los residentes.

d) A determinada altura (4, 6 Km.) la curva de disociación fisiológica pasa de la izquierda a la derecha.

Parece, además, que hubiera un punto crítico individual de tolerancia a las alturas. "El fenómeno anotado—cambio de la curva sobre los 4.000 metros—, puede o no tener relación con la sensación subjetiva de los montañeses que al rededor de esa altura sienten que hay una zona de transición, encima de

la cual la vida razonablemente normal se vuelve mucho más difícil" (KEYS, HALL y GUZMÁN BARRÓN). Nosotros también hemos tenido la intuición del problema cuando desde 1930 hemos establecido la diferencia entre "localidades habitables" y "localidades habitadas" en el altiplano; las primeras en que la vida es tal: plantas, animales, etc.; las segundas habitadas por razones industriales. Y por ello las directivas del Instituto de Biología Andina, desde entonces establecen investigaciones que deben hacerse en los dos tipos de localidad (11).

2.—ELECTROLITOS DEL SUERO

DILL, TALBOTT y CONSOLAZIO (2) señalan como variaciones importantes una concentración de electrolitos mayor en las alturas que a nivel del mar. Sus observaciones sólo se refieren a los miembros de la expedición a Chile y a algunos sujetos aclimatados. A continuación damos el cuadro general de sus investigaciones expresado en milliequivalentes.

CUADRO No. 2

Balance Acido-Base del Suero

(Concentraciones dadas en milliequivalentes)

	Nivel del mar	2,81 Km.	3,66 Km.	4,70 Km.	5,34 Km.	6,14 Km.	5,34 Km.
BH CO ³ . . .	25,1	22,3	21,9	19,9	18,5	16,2	17,1
B Cl	104,6	106,2	106,3	107,3	108,4	109,0	108,7
B P	17,4	16,8	16,8	16,9	16,9	17,5	16,1
B lactato . . .	1,4	1,7	1,5	1,4	1,4	1,5	1,5
Suma	148,5	147,0	146,5	145,5	145,2	144,2	143,4
Na	140,0	139,8	140,4	138,6	136,5	138,6	134,3
K	5,3	5,4	4,7	5,5	5,7	5,9	7,6
Ca	5,0	5,1	5,3	5,4	5,2	5,2	5,2
Suma	150,3	150,3	150,4	149,5	147,4	149,7	147,1
Diferencia . . .	+1,8	+3,3	+3,9	+4,0	+2,2	+5,5	+3,7

(Tomado de Dill, Talbot y Consolazio).

En los recién llegados este cuadro revela que a 5,34 Km., la disminución considerable del anhídrido carbónico combinado (25,1 a 18,5), está balanceada, en una mitad, por el aumento del Cl (104,6 a 109,0) y en un cuarto más por la reducción de la concentración de Na (140,0 a 138,6); quedando dos milliequivalentes sin explicación.

En cuanto a los mineros aclimatados, el balance presenta aún un déficit más considerable 3,7 milliequivalentes y sin embargo es incuestionable la fijeza de su pH, su inalterabilidad con el esfuerzo y el equilibrio absoluto de su homeostasis.

Por nuestra parte hemos llevado a cabo el estudio de los electrolitos de la sangre con el Sr. PALTÍ (12) (Tesis para el Bachillerato—Calcemia y sistema nervioso vegetativo en las alturas) sobre 100 sujetos normales seleccionados para el servicio militar en Huancayo y sobre 11 miembros de la Expedición última del Instituto de Biología Andina, haciendo determinaciones en Lima (150 mt.) Morococha (4,5 km.) y Huancayo (3,2 Km.), y en días consecutivos, en estas últimas localidades. (*)

Para completarlo estudiamos la Proteinemia con el Sr. SALAS (Proteinemia en el Hombre de los Andes. Tesis para el bachillerato). Con estos datos pudimos calcular el Ca ionizado.

CUADRO No. 3

Comparación de los valores del calcio total en los once miembros de la expedición

Nombre	Lima (150mt.)	Morococha (4,6Km.)	Huancayo (3,2Km.)
Pedro Martínez	10,3	11,0	10,1
Arturo Salas	11,2	11,3	11,7
Víctor Paltí	10,3	11,0	10,2
Jorge Lazarte	10,9	12,0	12,1
Mauricio San Martín	9,6	9,9	10,1
Bartolomé Iglesias	11,1	11,5	11,3
Ricardo Sáenz	11,5	11,3	11,7
Renée Gastelumendi	9,9	12,5	11,9

(*) Para estudiar las variaciones de los electrolitos de la sangre, una excursión del Instituto de Biología Andina, dirigida por el Prof. Monge y el Dr. J. Macchiavello, viajó a Morococha (4,5 Km. de altitud), en 4 horas, continuando el mismo día a Huancayo donde al siguiente día se hicieron las demás determinaciones.

Nombre	Lima (150mt.)	Morococha (4,6Km.)	Huancayo (3,2Km.)
Juana María Solano . . .	11,1	10,8	10,9
Enrique Arnáez	11,4	10,2	12,3
Percy Summers	10,2	11,9	12,1

Calcio fisiológicamente activo

Pedro Martínez	6,13
Arturo Salas	6,09	6,25	6,70
Víctor Palti	5,19	5,56	4,70
Jorge Lazarte	6,96	7,10
Mauricio San Martín . .	4,71	4,62	5,71
Bartolomé Iglesias . . .	7,21	5,78	7,36
Ricardo Sáenz	7,11	5,97
Renée Gastelumendi . . .	5,68	7,56	7,07
Juana María Solano . . .	6,27	5,75
Enrique Arnáez	7,01	5,20	7,08
Percy Summers	5,59	6,40	7,16

Exponemos a continuación los datos obtenidos en forma sintética.

CUADRO No. 4

Cuadro comparativo del calcio total y activo en sujetos a nivel del mar y aborígenes de los altiplanos

Ca total	COSTENOS	ANDINOS
	Lima (150 mt.)	Huancayo (3,2 Km.)
N.º casos	25	100
Media	11,06	11,62
E. p.	0,06	0,05
D. s.	0,50	0,82
C. v.	4,5 %	7,1 %
V. e.	10,1 - 12,1	8,9 - 13
Ca activo		
Media	6,44	6,69
E. p.	0,08	0,06
D. s.	0,61	0,97
C. v.	9,4 %	14,4 %
V. s.	5,10 - 7,49	3,34 - 8,55

Establecemos las conclusiones siguientes:

Aclimatados:

Ligero aumento del calcio ionizado.

Recién Llegados.—En los recién llegados los datos son sumamente demostrativos. En la generalidad de los casos, igual aumento del Ca ocurre pero hay excepciones que acusan evidentemente una ruptura del equilibrio ácido-básico que encuentra fácil explicación cuando se sabe que, precisamente esos dos miembros de la expedición, fueron los únicos que acusaron manifestaciones de Soroche, muy acentuado el primero (Arnáez) 11,4 a 10, Ca total, y de intensidad mediana el segundo (Iglesias) 7,21 a 5,78 Ca ionizado.

En suma:

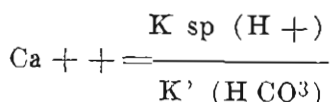
a) Aumento del calcio total en los sujetos que se conducen normalmente durante el ascenso.

b) Este aumento a 4,5 Km es más elevado que la calcemia obtenida 24 horas después a 3,2 Km, manteniéndose siempre la cifra de calcemia superior a la del nivel del mar.

c) Hipocalcemia en los asorochados: total y activa.

d) La calcemia se eleva en éstos con la adaptación.

Apliquemos la ecuación de Ronald y Takahashi que entronca el calcio ionizado con el equilibrio ácido básico, en el sistema físico-químico de la sangre, a saber:



Es incuestionable que si H aumenta, Ca debe aumentar y viceversa. Ahora bien, se ha visto como el pH hasta 4,500 metros, (4) aumenta, lo que significa que cH disminuye y, entonces, hay que convenir en que el calcio difusible disminuye también, lo que estaría en relación con la significación de los mecanismos adaptativos en los recién llegados. Que esto ha ocurrido con los dos casos de Soroche, en que el calcio ionizado bajó considerablemente, evidentemente, puede presumirse. Por lo menos, cuando el balance se restableció en Huancayo, las cifras de calcio ionizado alcanzaron los valores de los demás miembros sanos de la expedición.

Los resultados adicionales de investigación, sobre el ión

K, en Morococha, 4,5 Km, nos suministra la información siguiente:

CUADRO No. 5

Comparación de la Potasemia en Lima y Morococha

(Miembros de la expedición)

Nombre	Lima (150 mt.)	Morococha (4,5 Km)
Arturo Salas	20,7 mgr por 100	20,0 mgr por 100
Víctor Palti	22,6	21,0
Jorge Lazarte	21,5	21,5
Mauricio San Martín	22,0	19,5
Bartolomé Iglesias	20,0	18,7
Renée Gastelumendi	19,7	21,3
Enrique Arnáez	22,5	21,3
Percy Summers	20,9	21,3
Carlos Blondet	19,1
Manuel Castro	19,1
MEDIA	21,23	20,17

La ecuación es evidente; al aumento general del calcio ha correspondido una disminución del potasio. En otro trabajo daremos cuenta de las correlaciones entre iones Ca y K, así como de ciertos estudios de integración bioquímica que estamos prosiguiendo. Por lo demás, nuestras cifras de calcemia expresadas en milliequivalentes; a saber, Lima-5,5 y Morococha 5,8, son ligeramente superiores, pero de la misma tendencia, a las encontradas por DILL, TALBOTT y CONSOLAZIO.

KOBS y ADELSON (14) han demostrado que la permeabilidad de los capilares para el calcio debe estimarse en forma distinta de la aceptada hasta la fecha. Demuestran que después de ligeros e intensos ejercicios hay una elevación del calcio en el plasma sanguíneo, generalmente en relación con el aumento de proteínas. El agua pasa de la sangre a los tejidos por el ejercicio; no así el calcio difusible para el cual como para las proteínas la pared celular es impermeable. Todo lo cual significa que este calcio ionizado debe ser activo, desde el punto de vista osmótico en la corriente sanguínea. Efectivamente,

KEYS señala que alcanza el valor de 30 a 60 milímetros de presión de agua. Luego pues, el papel del "calcio difusible" como *tampón osmótico*, en el trabajo es importantísimo y actúa como una fuerza que debe tomarse en consideración para restablecer el balance de fuerzas que controlan el movimiento de fluidos de la sangre a los tejidos y viceversa. En suma, los mecanismo que en el trabajo obligan al agua de la sangre a pasar a los tejidos se equilibran con la energía opuesta por el calcio difusible, que establece una corriente en sentido contrario, de los tejidos a la sangre; en una palabra se crea un tampón osmótico.

La hipercalcemia constatada encuentra aquí una nueva razón de ser y nos lleva a estudiar el metabolismo del agua, cosa un tanto olvidada y que CONHEIM y KOELLINGER plantearon en 1912 en Monte Rosa (15) (Atts di Laboratorio Scientifico, Mosso, pág. 22, 1912).

3.—PROTEINAS Y TAMPONES

Son muy escasos los estudios sobre este punto. DILL, TALBOTT y CONSOLAZIO (2), encuentran en Chile, alturas de Oya-gue, que la concentración del suero no cambia apreciablemente. Y, de otro lado, si el volumen sanguíneo permanece igual aumentando la proporción de glóbulos rojos con la altura, la disminución de la relación del suero a células, significa que la cantidad de proteínas del suero debe disminuir. TALBOTT (16), de otro lado "no encontró cambio apreciable en la concentración de la hemoglobina globular". Es pues discreto deducir que la capacidad tampón del glóbulo rojo es igual en la costa y a nivel del mar.

Partiendo de los trabajos de VAN SLYKE, se llega a la ecuación tampón: $B = 10,7 \times 2,90$ (hemoglobina total) con la cual DILL y sus colaboradores establecen las conclusiones siguiente:

	Hb. total	B.
Suero total	0	10.7
Sangre a nivel del mar	9	36.8
Sangre de gente aclimatada a 5.34 km.	13.5	49.8
Hematíes solos	20	68.7

De donde se infiere que el mayor poder tampón corresponde a los glóbulos rojos. Ya nosotros en 1927 recordábamos que los trabajos de BOCK y BINGER habían establecido una diferencia tampón entre la sangre de los sujetos a nivel del mar, y en las grandes alturas. Efectivamente "para cada incremento de 1×10^8 , cH, en la cantidad de CO_2 que hubo que agregar a la sangre fué de 5,5 cc. en la Costa y de 7,5 en la Sierra, lo que significa que la sangre, para determinada concentración iónica, tampona en las alturas en mayor cantidad que en la Costa".

"Quizá si este mecanismo explica la aclimatación de los nativos. Por el estudio comparativo de los elementos que integran el equilibrio ácido-básico de la sangre adelantamos una opinión en ese sentido" (MONGE—La enfermedad de los Andes. Anales de la Facultad de Medicina. Octubre, 1928. pág. 97).

Nos encontramos pues frente a estos hechos:

- 1.º—La sangre tampona más fuertemente en la Sierra que en la Costa.
- 2.º—Las proteínas no aumentan en la altura.
- 3.º—El incremento de hemoglobina es proporcional al enriquecimiento del poder tampón.

Examinémoslos frente a nuestros trabajos:

- 1.º—Los andinos superan en mucho las probabilidades de los recién llegados en lo que respecta a la fijación de su equilibrio ácido-básico.

Según nuestras primeras experiencias de 1927, para el mismo esfuerzo R., aclimatado, presenta apenas una desviación del pH de 0.04 mientras que en M., inadaptado, es de 0.12.

Investigaciones posteriores concordantes, en 1930, quedan resumidas en el cuadro No. 6, en donde se establece la deficiencia de cH antes y después del esfuerzo en Lima y en la Sierra.

CUADRO No. 6

Cuadro comparado de concentración iónica

Trabajo 700 kgmts. aproximadamente

LIMA 150 m. OROYA 3.700 m. HUANCAYO 3.200 m.

COSTENOS	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después		
Cervelli . . .	7.32	7.27	5		7.40	7.19	21	
Rotta . . .	7.33	7.28	5	7.37	7.19	18		
Mori . . .	7.32	7.22	10	7.38	7.20	18		
Encinas . . .				7.38	7.21	17		
Picón . . .				7.38	7.22	16		
López . . .				7.42	7.26	16		
MEDIAS . . .		6			17			
ANDINOS								
			7.35	7.32	3	7.32	7.22	10
			7.34	7.29	5	7.35	7.28	7
			7.33	7.30	3	7.35	7.23	12
			7.37	7.28	9	7.38	7.27	11
						7.33	7.28	5
						7.38	7.26	12
MEDIAS					5			9

Mientras que en Lima las variaciones del pH, para 700 Kgmts. de trabajo aproximado, hay un cambio de pH de 0.06, los recién llegados presentan en La Oroya (3,7 Km.) una diferencia de 0.17 y en Huancayo (3.2 Km.) de 0.21. En cambio, los andinos para el mismo trabajo apenas se desvían 0.05 y 0.09. Todo lo cual demuestra que en la homeostasis en la altura, el sistema tampón es supranormal.

2.º—Nuestros trabajos no concuerdan con las observaciones de DILL, TALBOTT y CONSOLAZIO. Más bien coinciden con los de R. H. MAC FARLAND y H. I. EDWARDS (17), quienes encontraron un aumento de las proteínas en el curso de vuelos a Honolulu.

Veamos las medias de las determinaciones llevadas a cabo por SALAS bajo las instrucciones del Jefe del Laboratorio del Instituto de Biología Andina, Dr. J. MEJÍA, en su tesis para el bachillerato.

CUADRO No. 7

Cuadro comparativo de proteínas del suero en sujetos del nivel del mar y aborígenes de los altiplanos

	Lima (150 m.) (21 casos)	Huancayo (3.2 Km.) (100 casos)
<i>Proc. colorimétrico</i>		
Media	83.86	88.72
D. c.	4.26	7.09
C. v.	5.08	7.9
V. e.	75 - 92	70 - 102
<i>Proc. refractométrico</i>		
Media	88.88	93.70
D. s.	3.79	5.14
C. v.	4.27	5.49
V. e.	82 - 96	81 - 116

En conclusión, evidente aumento de las proteínas séricas en los andinos.

En cuanto a la proteinemia en la ascensión de 150 m. a 4.5 Km., las cifras de SALAS acusan un incremento evidente, también, con ambos métodos de dosificación.

	Lima (150 m.)	Morococha (4.5 Km.)
Método colorimétrico . . .	82.40	95.33
Método refractométrico. . .	86.50	102.11

que no pueden referirse únicamente a concentración sanguínea, pues, como he visto, el Potasio está disminuído.

Ahora bien como "todo el álcali, fisiológicamente aprovechable que no está combinado con el bicarbonato o la hemoglobina está combinado con las proteínas bajo la forma de sales alcalinas que a pH 7.4 aproximadamente fijan milliequivalentes de álcali por litro de suero" (PETER y VAN SLYKE), llegamos a la conclusión de que las cifras de proteínas que acabamos de encontrar tienen un significado preciso en la regulación del sistema físico-químico de la sangre en los andinos

y cuando el hombre llega a las alturas. Porque esto significa que las proteínas fijan mayores cantidades de bases que al nivel del mar y por lo tanto juegan papel importante en la homeostasis tan indispensable para asegurar un pH compatible con la vida en la altitud.

3.º—Todos los autores están conformes en que la hiperhemoglobinemia de la altura explica el enriquecimiento del poder tampón, lo que es indiscutible en el proceso de aclimatación.

Sin embargo, dejamos constancia de que nuestros enfermos de Soroche crónico son los que tienen cifras más elevadas de hemoglobina y, con todo, se asfixian al menor esfuerzo, lo que quizá pueda invalidar la ecuación de VAN SLYKE, en estas circunstancias.

Me parece importante, además, hacer notar que la ecuación de VAN SLYKE, HASTINGS, HELLER y SANDROY (18) que mide la cantidad de bases combinada con la serina y globulina, en función del pH proteico, cuando se refiere al pH sanguíneo elevado de la altura, debe experimentar variaciones de consideración.

En efecto:

$$\begin{aligned} B \text{ albúminas} &= 0,125 \text{ albúmina (pH—5.16)} = a \\ B \text{ globulinas} &= 0,77 \text{ globulina (pH—4.86)} = b \\ P \text{ proteínas} &= a + b \end{aligned}$$

Referidas a pH a nivel del mar, 7.35, se transforman en:

$$\begin{aligned} B. \text{ alb.} &= 0,273 \\ B. \text{ glob.} &= 0,189 \\ B. \text{ prot.} &= 0,273 + 0,189 \end{aligned}$$

Pero, ahora bien, como pH en la altura, es 7.45 (MONGE; EDWIG), las ecuaciones se transforman, entonces, en:

$$\begin{aligned} B. \text{ alb.} &= 0,286 \\ B. \text{ glob.} &= 0,297 \\ P. \text{ prot.} &= 0,286 + 0,297 \end{aligned}$$

lo que quiere decir que el sistema tampón está enriquecido.

Agreguemos aún que este enriquecimiento no sólo es por el aumento de pH, sino por el aumento total de proteínas y globulinas, sin dejar de observar, sin embargo, que el aumento

de las últimas comparativamente a las primeras, como lo ha demostrado SALAS, modifica en algo las cifras anotadas.

Ahora, si tenemos en cuenta, no este sistema independiente de proteínas fraccionadas, sino la ecuación tampón del plasma:

$$B. \text{ proteínas} = 0,243$$

lo que significa que 70 gramos de proteínas se combina a 17 milliequivalentes de base, es indudable que las cifras de hiperproteinemia en la altura explican la fijación de una mayor cantidad de alcalinos, como parece deducirse de la fijeza de concentración iónica que hemos visto en el andino, cuando se le compara con el hombre de nivel del mar, llegado a la altitud. Penetrar más este problema es penetrar el secreto de la aclimatación, de la homeostasis química del individuo.

Como quiera que sea, no puede decirse que siempre la hiperproteinemia signifique la mejoría del sistema tampón porque, en efecto, Arnáez que presentó la cifra más elevada fué sin embargo el más seriamente afectado por el Soroche. Hemos dicho que otro tanto ocurre con la hiperhemoglobinemia en el Soroche crónico.

4.—CARBOCIDESIS

Muy poco puede agregarse a los hechos conocidos. Recordemos que el estudio de la orina por medio de la determinación del pH, del amoníaco y de la acidez total, el día de la ascensión a las alturas, revela la existencia de una onda de alcalinidad, reversible el día de regreso, en el que la orina tendía a la acidificación. Estos fenómenos coincidiendo con la hiperventilación por la altura; se relacionan con la disminución progresiva de la reserva alcalina y del anhídrido carbónico alveolar, de suerte que el pH se mantiene dentro de los límites de la normalidad.

DILL hace notar que "la disminución de la reserva alcalina reduce la capacidad del organismo para neutralizar ácidos fijos". Ya hemos visto anteriormente que cuando $Ca +$ aumenta H debe aumentar. Es indudable que el mecanismo tampón sufre con la altura, puesto que tal cosa no ocurre (pH más elevado). Pero el andino se comporta en forma diferente.

Nosotros hemos demostrado con métodos imperfectos, comprobados con métodos perfectos de investigadores extranjeros, que hay una gradiente de CO_2 alveolar, en los recién llegados, conforme adelanta su proceso de adaptación y que las cifras medias de los recién llegados son superiores a las de los andinos.

Caída del CO₂ alveolar en la adaptación (Oroya 3,7 Km.)

Nombre	Antes	Adaptación
Monge	8,	7,8
Villa-García	8,7	7,
Pacheco	8,4	7,8
Sarmiento	8,8	7,
Galindo	9,5	7,8
Del Río	9,2	8,8
Souza	8,7	7,5
	<hr/>	<hr/>
Cifra Media	8,8	7,7

La carbocidemia después de varios días desciende y tiende a igualarse a los valores de los andinos conforme la adaptación se hace.

Carbocidosis comparada (Oroya 3,7 Km.)

	Costeños Recién llegados	Adaptados	Andinos
Media	8,8	7,7	7,6

Que la carbocidosis guarda relación con la reserva alcalina es un hecho establecido perfectamente durante la aclimatación. Su ruptura conduce al Soroche, como lo hacemos ver desde hace 10 años. CHRISTENSEN y KROGH estiman que los mejores aviadores se caracterizan por una mayor ventilación pulmonar, una bajísima presión parcial de CO₂ alveolar y una elevada saturación de O₂ sanguíneo (19).

En fin ya hemos visto al ocuparnos del pH, que la aclimatación mejora los desniveles de cH, para el mismo esfuerzo. lo que o bien significa mejor permeabilidad o mejor ventilación. La interpretación puede variar, el hecho queda.

Únicamente recientes trabajos argentinos, encuentran a 3,700 mt. una reserva alcalina en los límites de las cifras mínimas a nivel del mar. Ese hecho queda único en el concierto de investigaciones alemanas, inglesas, americanas y peruanas (20).

Pero, hay más, todavía, cuando se compara los coeficientes de carbocidosis, dividiendo el CO₂ alveolar después del esfuerzo

entre el CO_2 antes (6), se llega a un resultado imprevisto; a saber que en un 30% de los casos aproximadamente estos índices son superiores a los obtenidos a nivel del mar, lo que significa que hay mejor ventilación en la altitud, lo que explica en algún modo que la altura beneficia de inmediato a determinados sujetos para los efectos de rendimiento de esfuerzo. Esto coincide con la superación de coeficientes de rendimiento cardíaco y hemos señalado hace años en la altura (24) y en la Tesis de Cervelli (25).

Un estudio exhaustivo, reciente de MC FARLAND y DILL, (2), sobre aclimatación los lleva a esta conclusión: "Pulso lento, hemoglobina baja, baja presión de oxígeno alveolar, presión alta y ácido carbónico alveolar y reserva alcalina elevadas a nivel del mar, son elementos favorables para aclimatarse en las alturas".

Nadie mejor que los investigadores nacionales están preparados para establecer las características del hombre perfectamente aclimatado y de éste cuando baja a nivel del mar. Este es un punto que nadie ha explorado aún. Lo sometemos a la consideración de investigadores. Pero, debemos insistir en que si estamos desviando nuestra atención a la química tisular para entender como se fija el oxígeno en las células en cambio no damos la importancia debida al sistema ácido-básico que tampona el CO_2 , incesantemente producido en los tejidos y que debe ser incesantemente eliminado.

Apenas si, como una comprobación de nuestra teoría de 1927 —anoxemia y acidosis—, podemos agregar ahora algunos datos en verdad incompletos; hipercalcemia, hipopotasemia, hiperproteïnemia, hiperhemoglobinemia en el ascenso, aumento de Ca^{++} ionizado, signifiquen un enriquecimiento del sistema tampón. No hay duda alguna de que en la altura el hombre aclimatado tampóna inmediatamente los desequilibrios de cH ; ese es su carácter diferencial. La fijeza del pH y sus desviaciones límites en el atleta como en el hombre de los Andes constituyen una de sus mejores características. Nuestra teoría de la anoxemia y de la acidosis tiene las hondas raíces del fondo mismo del mecanismo de la vida: quemar oxígeno, eliminar ácido carbónico.

Hay algo con todo que sale de la órbita de la química para explicar la aclimatación.

CHRISTENSEN da a la limitación de la ventilación pulmonar un papel decisivo, un rol límite, más allá del cual el organismo no puede ascender (21). (CHRISTENSEN, E. H.: Sauerstof-

taufnahme und respiratorische Functionen in Grossen Höhen.—Skand. Arch. für Phys. 76—88—100, 1937).

EDWARDS ha demostrado que trabajos standard en las grandes alturas determinan una mayor concentración de ácido láctico en la sangre que al nivel del mar. Con la aclimatación los valores se nivelan.

Pero, “la capacidad para producir trabajo disminuye progresivamente con el aumento de la altura y por lo tanto, la de concentrar ácido láctico, lo que sugiere un mecanismo protector que impide que una saturación arterial ya de por sí muy baja en la altitud (6.14), se haga más baja todavía por la desviación de la curva de disociación de oxígeno debido al efecto ácido”.

“En las grandes alturas, cuando se sube a una montaña, después de unos cuantos pasos, debe uno detenerse presa de una fatiga aterradora y sin embargo la recuperación se hace casi inmediatamente en pocos minutos. El fenómeno se repite con la marcha. Sin embargo, el ácido láctico no está aumentado; la presión de oxígeno es suficiente, EDWARDS sugiere que este es un problema “más de utilización que transporte y, entonces, se ve uno envuelto en el rol de la mioglobina y en la complejidad de la química tisular”.

A nosotros como a EDWARDS nos parece también que puede haber un factor de insuficiencia cardiaca: solamente que él lo presume y la demostración la hemos dado recientemente con el Señor SÁENZ, ayudante del Instituto de Biología Andina. Hemos hallado cambios de la excitabilidad del marcapaso del paso del corazón, de la contractilidad, de la excitabilidad, desviaciones del espacio S. T., etc., etc., que han de explicar muchas cosas que la química sola no puede resolver.

5.—SISTEMA DE TRANSPORTE Y SISTEMA DE FIJACION DE O₂

Las observaciones de DILL, CHRISTENSEN y EDWARDS (9), han demostrado categóricamente que la saturación de la sangre en oxígeno no condiciona el bienestar del hombre frente al Soroche. Así DILL en Montt (4,7 Km), con una saturación de 73,7 %, arterial sanguínea, sufrió de soroche y siete días después cuando era inferior, alcanzando apenas 71,6 % se encontró bien. Otro tanto ocurrió posteriormente en Quilcha (5,34 Km) con una baja saturación de 65,4%.

Estos resultados es preciso homologarlos con los ya antiguos señalados por nosotros, cuando nuestra primera expedición a La Oroya en el año 1927, en la que, con nuestros colaboradores: HURTADO, quien llevó a cabo las determinaciones de O_2 en sangre arterial, ENCINAS, CERVELLI, HÉRAUD, encontramos que, mientras nuestras saturaciones eran altas al rededor de 90%, todos sufríamos más o menos pequeños síntomas de inadaptación no obstante el rendimiento considerable conseguido. lo que contrastaba con la saturación de sangre arterial en los aborígenes, más o menos, 80% y que sin embargo llevaban una vida de actividad verdaderamente sorprendente. Lo mismo había sido señalado por BARCROFT. Todo lo cual significaba que las saturaciones de sangre arterial no estaban en relación con la eficiencia física del sujeto y que por lo tanto no había una relación lineal entre altura y saturación de oxígeno arterial. Los trabajos americanos son una prueba concluyente de esta afirmación.

GUZMÁN BARRÓN, DILLI, EDWARDS y HURTADO (22) llegan a la siguiente conclusión: "La aparición del mal de montaña no depende estrechamente del grado de saturación arterial de O_2 y de la presión de oxígeno en el aire arterial dentro de cierto límite. El sistema de transporte del oxígeno (mioglobina y parte del complejo citocrómico) probablemente juega un papel importante en el mal de montaña. Efectivamente, GUZMÁN BARRÓN que presentó la menor saturación en Tichio de 65,4%, estuvo en buenas condiciones, mientras que uno de los afectados de Soroche tenía una saturación precisamente de 51,7%."

Parece, pues, que no es el transporte el que puede estar alterado, sino la fijación de oxígeno a nivel de los tejidos. Citemos textualmente su opinión: "Los estudios de MONGE, ENCINAS, HURTADO y HÉRAUD y de HURTADO, sobre los residentes de los altiplanos andinos y los de la expedición chilena han demostrado que la vida normal es posible con una saturación arterial de oxígeno que baja hasta 70%. Dichos estudios sugieren haberse dado demasiada importancia al sistema de transporte vascular del oxígeno. Puesto que el mal de montaña puede ocurrir con transporte vascular de límites normales, es de sugerir que es el sistema de transporte a los tejidos el que juega un importante papel en la determinación y aparición del mal de montaña, porque es este sistema el que contiene y lleva las moléculas de oxígeno que serán utilizadas inmediatamente por las enzimas circulantes. Sin embargo, la brillante contri-

bución de THEORELL ha hecho ver que la constante de disociación del oxígeno de la mioglobina del caballo a pH 7,46 es de 3,56 mm O; lo que quiere decir que la mioglobina a igual concentración iónica y temperatura tiene una afinidad seis veces mayor por el oxígeno que la hemoglobina. MULLIKAN añade que la mioglobina se combina con el oxígeno varias veces más activamente que la hemoglobina. . . La existencia del citocromo en el hígado, corazón y cerebro de los mamíferos ha sido indicada por COHEN y ELVEHJEN. En rupturas bruscas de la condición de equilibrio (mal de montaña) esta relación puede influenciar el gasto de difusión de oxígeno del sistema vascular de transporte de oxígeno al sistema de transporte tisular”.

HURTADO que posteriormente ha insistido sobre esta hipótesis llevándola a la demostración experimental, rechaza categóricamente la teoría pulmonar del Soroche, y dice textualmente: “En 1912 concluimos que el suministro adecuado de oxígeno a los tejidos constituye el problema básico y fundamental de la vida en la altura; es decir, señalábamos el nivel tisular como el de importancia máxima”; y luego revisando la opinión de DILL, y sus asociados: GROLLMANN, BARCROFT y PALTHEY y sobre todo fundándose en la existencia de mayor cantidad de hemoglobina muscular en los organismos adaptados a la altura, concluye así. “El mecanismo patogénico de este síndrome (Soroche) se encuentra al nivel tisular”. (A. HURTADO: Aspectos fisiológicos y patológicos de la vida de las alturas; Ed. Rímac) (23).

La verificación de estas realidades por tan importantes investigadores era una necesidad para nosotros. Por eso nos llena de íntima satisfacción observaciones tan rigurosamente conducidas. Porque efectivamente nosotros emitimos la teoría pulmonar para la explicación de determinadas formas de Soroche y seguimos creyendo en ella, mientras no se nos demuestre que hay otra causa para explicar que un sujeto afectado de mal de montaña crónico, no puede vivir a 4,500 mts., pero si a 4.000, etc. Pero agregábamos lo siguiente que ha sido enteramente olvidado: “Con todo hay algunos hechos más que merecen llamar la atención. Efectivamente estudiemos las saturaciones venosas siguientes:

Torres	30%	Quintana	30%	Tiburcio	31%	Medias
Gamarra	27%	Damasio	24%	Aguirre	24%	28%
Cáceres	43%	Dumovitch	68%	Rivero	35%	
Jara	37%	Ordaya	46%			46%

El primer grupo corresponde a nativos normales. El segundo a nativos desadaptados, unos eritrémicos y otros no aclimatados. Pues bien, es de notar que en el primer grupo las saturaciones son bajas, mientras que en el segundo son más bien elevadas. Hay que convenir pues, que en la altura *hay un cambio en el poder de fijación de oxígeno en los tejidos en el cual quizás se encuentre el secreto de la adaptación o de su pérdida*" (*). Y luego agregaba:

"Como quiera que sea es preciso desde ahora llamar la atención sobre las modificaciones que seguramente se han producido a nivel de los tejidos para el aprovechamiento del oxígeno, pues éste no les llega como en la costa". "*Entonces es de presumir se operen algunas reacciones tisulares desconocidas hasta ahora, y que quizás constituyen el fondo de la aclimatación para hacer ese oxígeno aprovechable*". (4)

Han pasado los años; mioglobina, citocromo, (pigmento respiratorio de WARSBURG) llenan hoy el sitio de esas posibles reacciones tisulares desconocidas, entrevistas por nosotros en 1927.

6.—CONCLUSIONES

- 1) El pII sanguíneo tiende a aumentar en las grandes alturas.
- 2) La curva fisiológica de disociación de la hemoglobina se desvía a la izquierda hasta 4 Km. de altitud, luego a la derecha (KEYS, HALLA, GUZMÁN BARRÓN) lo que se correlaciona con la diferencia de localidades "habitadas" y "habitables" (MONGE).
- 3) La calcemia de los andinos es superior a la de los hombres a nivel del mar. Durante la ascensión hay hipercalcemia total y activa.
- 4) En dos casos en que no se constató los sujetos sufrieron de Soroche.



- 5) Si $Ca^{++} = \frac{K}{K' (HCO_3)}$ es evidente que disminuyendo

(H+), Ca^{++} debería disminuir. Sin embargo, no es así. Y cuando ocurre, el Mal de Montañas sobreviene. El calcio juega un papel de tampón osmótico.

- 6) Los andinos acusan hiperproteinemia sérica. Durante la

(*) No subrayado en el original.

ascensión la hiperproteinemia se establece. En un caso de hiperproteinemia sérica máxima apareció el Soroche.

- 7) Este aumento de proteínas interviene en el enriquecimiento del sistema tampón habitual al hombre de los Andes. En la Enfermedad de la altura no rige esta conclusión.
- 8) En el aumento del poder tampón de las proteínas del suero interviene además la disminución de la concentración iónica.
- 9) La carbocidosis del andino es superior a la del hombre del nivel del mar. Con la aclimatación se mejora y tiende a igualar las cifras de los andinos.
- 10) Algunos sujetos al llegar a la altitud mejoran su carbocidosis que se hace superior a la del nivel del mar. (MONGE).
- 11) La opinión de MONGE emitida en 1928 "hay un cambio en el poder de fijación de oxígeno en los tejidos en el cual, quizá está el secreto de la adaptación o de su pérdida" se comprueba con los trabajos actuales. (GUZMÁN BARRÓN, DILL, EDWARDS, HURTADO). "Es de presumir se operen algunas reacciones tisulares desconocidas hasta ahora y que quizás constituyan el fondo de la aclimatación para hacer el oxígeno aprovechable". (C. MONGE, Enfermedad de los Andes, 1928. Anales de la Facultad de Medicina de Lima).

BIBLIOGRAFIA

- 1.—**L. J. Henderson.**—*Le Sang, système physico-chimique.*—Presses Universitaires.—Paris, 1931.
- 2.—**D. B. Dill, J. H. Talbot, W. V. Consolazio.**—Blood as a physico-chemical system. Man at high altitudes. *Journ Biol. Chemistry.*—May 3, 1937.
- 3.—**J. Barcroft.**—The respiratory function of the blood. Cambridge Press, 1925, J. Barcroft, C. Binger, A. Bock, H. Doggart, S. Forbes, G. Harrop, J. Meakins, C. Redfield.—*Phil. Transactions*, 351, 1922.
- 4.—**C. Monge.**—La Enfermedad de los Andes.—*An. Fac. Med.* 1928.—Les Eritrémies de l' altitude.—Masson et Cie. Ed. Paris, 1929.
- 5.—**E. Wittkower.**—Ueber die Baser—Saüureverhältniesse bei Lufverdunnung Pfluegers. *Arch. ges Physiologie.*—233 Band, 5 Heft, 1923.
- 6.—**V. Villa-García.**—Carboeidesis en la altura.—Trabajo Inst. Biol. Andina An. Fac. Med. 1935.
- 7.—**Ewig, Himberg.**—*Zeit. fur Klin. Med.* 115, 792, 1931.
- 8.—**A. Keys, G. Hall, E. Guzmán Barrón.**—Oxigen dissociation curve of blood at high altitude. *Amer. Journ. Physiology* 115: 292, 1936.
- 9.—**D. B. Dill, E. H. Christensen, H. T. Edwards.**—*Amer. Journ. Physiology* 115: 530, 1936.
- 10.—**G. Hall.**—The effect of altitude on the affinity of hemoglobin for oxigen. *Journ. Biol. Chemistry* 115: 485, 1936.
- 11.—**C. Monge.**—*Climatophysiologie du haut plateau.*—*Traité de Climatologie Biologique et Médicale.* Masson et Cie Ed. Paris, 1934.
- 12.—**V. Palti.**—Calcemia y sistema nervioso vegetativo en las alturas.—Trabajo del Inst. de Biol. Andina.
- 13.—**A. Salas.**—Trabajo del Inst. de Biol. Andina.
- 14.—**A. Keys, G. Adelson.**—Calcium changes in the plasma resulting from brief severe work. *Amer. Journ. Physiology* 115: 539, 1936.
- 15.—**Conheim, Koellinger.**—*Atti di Laboratorio Scientifico Mosso*, pag. 22, 1912.
- 16.—**J. H. Talbot.**—*Folia hematologica*, 55: 23, 1936.
- 17.—**R. H. Mac Farland, H. D. Edwards.**—The effect of prolonged exposures to altitudes. *Journ. Aviation Medicine.* Dic. 1937.

- 18.—**Van Slyke, Hastings, Heller y Sandroy.**—The amount of alkali bound by serums albumine and globulin. En Peters y Van Slyke.—Quantitative Clinical Chemistry.
- 19.—**E. H. Christensen, M. Krogh.**—Flieger untersuchungen. Skand. Archiv. Phys. 13: 145, 1936.
- 20.—**R. H. Mac Farland, D. B. Bill.**—A comparative study on the effect on reduced oxigen presure on man during acimatization. Journ. of Aviation Medicine, Vol 9, No. 1, March, 1938.
- 21.—**E. H. Christensen.**—Sauerstoffaufnahme und respiratorische Functionen in grossen Höhen. Skand Arch. Phys. 76-88-100, 1937.
- 22.—**E. Guzmán Barrón, D. B. Dill, H. T. Edwards, A. Hurtado.**—Acute Mountain Sickness. Journ. Clin. Investigation. No. 4 Jul. 1937.
- 23.—**A. Hurtado.**—Aspectos fisiológicos y patológicos de la vida en la altura. Ed Rímac. 1937. Lima-Perú.
- 24.—**C. Monge, E. Encinas, M. Cervelli, H. Pesce, V. Villagarcía.**—Fisiología Andina. Anales de la Facultad de Ciencias Médicas, 1er. trim. 1935.
- 25.—**M. Cervelli.**—El rendimiento cardio-vascular del Hombre de los Andes. Tesis de Lima.