

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, NATURALES Y AMBIENTALES

CARRERA DE BIOINGENIERÍA

MONOGRAFÍA

Nombre del estudiante: Sara Antonella Espinosa Flores

Nombre del tutor: Marco Andrés Romero Carvajal

Título de monografía: Optimización de la captación y uso del oxígeno a nivel metabólico y celular en vertebrados acuáticos

Monografía previa a la obtención del título de: Bioingeniera

Quito, 2025

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de grado, con todo mi amor y gratitud, a mi madre, gracias por ser el pilar fundamental de mi vida, por tu apoyo incondicional y por sostenerme en cada etapa de este largo camino. A la memoria de mi padre, que en paz descanse, que, aunque no esté físicamente presente para ver la culminación de este proyecto, sus enseñanzas, su recuerdo y su amor inmenso han sido la luz que me ha guiado en los momentos más difíciles y la fuerza que me impidió rendirme. A mi familia, por creer en mí, por su paciencia y por brindarme el ánimo necesario para seguir adelante cuando el cansancio se hacía presente. Y, finalmente, a mi perrita Pelusa, mi fiel e incondicional compañera, a quien amo con todo mi corazón, gracias por tu alegría constante y por quedarte a mi lado durante todos estos años de estudio que me han traído hasta el momento de quien soy ahora.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN 8

1.1. LA EXPLORACIÓN SUBACUÁTICA Y SUS BARRERAS 8

1.2. DESAFÍO FISIOLÓGICO Y LA ESCASEZ DE OXÍGENO 9

1.3. LIMITACIONES DE LOS DISEÑOS INGENIERILES CONVENCIONALES 9

1.4. LA BIOMIMÉTICA COMO PARTE DE LA SOLUCIÓN 10

2. OBJETIVOS 13

2.1. OBJETIVO GENERAL 13

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS 13

3. DESARROLLO TEORICO 14

3.1. FUNDAMENTOS DE LA OXIGENACIÓN EN VERTEBRADOS 14

3.1.1. La Difusión y la Ley de Fick en Sistemas Biológicos 14

3.1.2. El Papel de La Hemoglobina 18

3.1.3. El Efecto Bohr, Haldane y la Regulación del Transporte 23

3.2. DIFUSIÓN Y CONVECCIÓN EN EL INTERCAMBIO DE GASES 25

3.3. RUTAS METABÓLICAS Y CELULARES CLAVE PARA REGULAR LA EFICIENCIA DEL OXÍGENO EN LOS PECES 28

3.3.1. Reconfiguración Energética y Mitocondrial 28

3.3.2. Respuestas Anatómicas, Fisiológicas y Conductuales 29

3.3.3. Factor Inducible por Hipoxia 30

3.3.4. Fosforilación Oxidativa: Complejo IV y PDK 32

3.4. LA APNEA COMO FORMA DE BAJAR EL RITMO CARDIACO Y GASTO ENERGETICO 35

3.4.1. Vasoconstricción Periférica y Redistribución del Flujo 36

3.5. INTERVENCIONES PARA INDUCIR ESTADOS DE HIPOMETABOLISMO O MAXIMIZAR LA EFICIENCIA EN EL USO DE OXÍGENO 39

3.5.1. Posible Supresión Mitocondrial Periférica Dirigida 40

4. CONCLUSIONES 43

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 45

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. VALORES FISIOLÓGICOS DE LAS VARIABLES DE LA LEY DE FICK EN SISTEMAS RESPIRATORIOS..... 15

FIGURA 1. DIFERENCIAS EN EL INTERCAMBIO GASEOSO PULMONAR Y BRANQUIAL SEGÚN LA LEY DE FICK. 16

FIGURA 2. MODELADO MATEMÁTICO 3D DE LA EFICIENCIA DE DIFUSIÓN PULMONAR Y BRANQUIAL. 18

FIGURA 3. EFECTO DE LAS VARIACIONES TÉRMICAS EN LA CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA HEMOGLOBINA-OXÍGENO. 19

FIGURA 4. MODELADO DE LA CURVA DE DISOCIACIÓN DEL OXÍGENO MEDIANTE LA ECUACIÓN DE HILL. 21

TABLA 2. PARÁMETROS CINÉTICOS DE LA ECUACIÓN DE HILL APLICADOS AL MODELADO COMPARATIVO DE LA HEMOGLOBINA..... 22

FIGURA 5. MECANISMO MOLECULAR COMPARATIVO DE LOS EFECTOS BOHR, HALDANE Y ROOT EN EL ERITROCITO. 25

FIGURA 6. REGULACIÓN DE LA VÍA DEL FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA (HIF-1). 31

FIGURA 7. MODULACIÓN MITOCONDRIAL POR PDK Y PREVENCIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO. 33

TABLA 3. COMPARATIVA DE LA TOLERANCIA A LA SUPRESIÓN MITOCONDRIAL Y DAÑO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN. 34

FIGURA 8. DINÁMICA CARDIOVASCULAR DEL REFLEJO DE INMERSIÓN. 38

RESUMEN

La presente monografía analiza las estrategias fisiológicas y celulares de los vertebrados acuáticos para optimizar el uso del oxígeno, proponiendo un enfoque biomimético ante las limitaciones de la exploración subacuática humana. Tradicionalmente, las branquias artificiales han fracasado por la alta demanda metabólica humana y el escaso oxígeno acuático, por lo cual, se propone reducir endógenamente dicha demanda metabólica celular, esto porque, biofísicamente, peces y mamíferos marinos han optimizado las variables de la Ley de Fick maximizando el área de intercambio gaseoso y utilizando proteínas especializadas, como la hemoglobina con efecto Root. Además, a nivel celular, la supervivencia a la hipoxia depende del Factor Inducible por Hipoxia (HIF-1), que activa la Piruvato Deshidrogenasa Quinasa (PDK), dicha enzima frena la fosforilación oxidativa mitocondrial, previniendo la formación letal de especies reactivas de oxígeno (ROS) durante la isquemia, sobre todo para el humano, que no tolera la isquemia periférica extrema, a diferencia de los mamíferos marinos que aíslan tejidos no vitales para proteger el cerebro y el corazón. Según todo lo mencionado, se propone teóricamente usar nanopartículas superparamagnéticas para inducir un letargo mitocondrial periférico dirigido, ofreciendo un paradigma terapéutico innovador para el trauma clínico por hipoxia.

ABSTRACT

This monograph analyzes the physiological and cellular strategies of aquatic vertebrates for optimizing oxygen utilization, proposing a biomimetic approach to overcome the limitations of human underwater exploration. Traditionally, artificial gills have failed due to high human metabolic demand and low aqueous oxygen availability; therefore, it is proposed to endogenously reduce such cellular metabolic demand. Biophysically, fish and marine mammals have optimized the variables of Fick's Law by maximizing gas exchange surface area and utilizing specialized proteins, such as hemoglobin with the Root effect. Furthermore, at the cellular level, survival in hypoxia depends on the Hypoxia-Inducible Factor (HIF-1), which activates Pyruvate Dehydrogenase Kinase (PDK). This enzyme inhibits mitochondrial oxidative phosphorylation, preventing the lethal formation of reactive oxygen species (ROS) during ischemia—a critical factor for humans, who do not tolerate extreme peripheral ischemia, unlike marine mammals that isolate non-vital tissues to protect the brain and heart. Based on the above, the use of superparamagnetic nanoparticles is theoretically proposed to induce targeted peripheral mitochondrial lethargy, offering an innovative therapeutic paradigm for clinical trauma caused by hypoxia.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA EXPLORACIÓN SUBACUÁTICA Y SUS BARRERAS

El océano ha permanecido, históricamente, como un completo misterio, estimándose que aún no se ha logrado explorar siquiera la cuarta parte de lo que posee (Boxshall, 2006). Este desconocimiento es atribuido principalmente a las limitaciones fisiológicas de nuestra naturaleza como seres terrestres (Sánchez-Agudo, 2008). Actualmente, si el ser humano quiere superar sus capacidades biológicas para la exploración subacuática, se encuentra forzosamente dependiente de aparatos que suministren oxígeno necesario, por ejemplo, los tanques de oxígeno comprimido (Mitchell y Doolette, 2016). Sin embargo, esta dependencia mantiene restricciones significativas de autonomía, como las limitaciones en la duración de las inmersiones, la profundidad alcanzable y la velocidad de descenso (Hoppeler et. al., 2001).

Obviando la dependencia tecnológica, existe la disciplina de la apnea o buceo a pulmón, en la que los atletas se sumergen conteniendo la respiración, la cual demuestra las extraordinarias, aunque limitadas, capacidades de adaptación del cuerpo humano a la escasez de oxígeno y la presión hidrostática (Koskolou et al., 2023). Estas inmersiones desencadenan el llamado "reflejo de buceo" o "respuesta de inmersión", un conjunto de adaptaciones cardiorrespiratorias que incluyen bradicardia (disminución de la frecuencia cardíaca) y vasoconstricción periférica para conservar el oxígeno en órganos vitales. Sin embargo, al descender en la columna de agua, las presiones hidrostáticas aumentan de forma considerable. Así, a mayores profundidades, el organismo se enfrenta a retos extremos como el riesgo de síncope por hipoxia, barotraumas y alteraciones en la variabilidad del ritmo cardíaco (Christoforidi et al., 2012). El entendimiento profundo de los mecanismos de conservación de oxígeno de esta respuesta, exacerbada en buceadores entrenados, es

fundamental, pues constituye la base fisiológica para cualquier intento de modificar la tolerancia humana a la hipoxia extrema y el buceo de profundidad. Superar estas barreras biológicas inherentes al buceo a pulmón y las impuestas por los equipos de respiración, es un desafío de la bioingeniería.

1.2. DESAFÍO FISIOLÓGICO Y LA ESCASEZ DE OXÍGENO

Una de las mayores limitantes que ha obstaculizado la elaboración de un equipo de branquias artificiales viable es la baja concentración de oxígeno en el agua en comparación con el aire, la cual es insuficiente para la demanda metabólica humana (Lee et al., 2018; Hsia et al., 2013). El principal obstáculo biológico radica en que el sistema respiratorio humano está diseñado específicamente para un medio gaseoso con una alta presión parcial de oxígeno (O_2), considerando que el aire contiene aproximadamente 21% de O_2. Por el contrario, el agua posee cerca de 30 veces menos O_2 por volumen que el aire, lo que impone una restricción al intentar extraerlo de manera eficiente, según la demanda de O_2 (Venkiteswaran et al., 2007; Lee et al., 2018).

El aumento en la presión hidrostática no solo afecta la absorción óptima de gases en la sangre, sino que también incrementa los riesgos fisiológicos críticos del buceo profundo. Entre estos se encuentran la toxicidad por oxígeno a altas presiones, la narcosis por nitrógeno y el temido síndrome de descompresión (Castellini, 2012; Sánchez-Agudo, 2008). De igual forma, las alteraciones cardiovasculares durante las inmersiones profundas con apnea también representan un factor de riesgo significativo para la seguridad del buzo (Ferrigno et al., 1997). Por lo tanto, la baja disponibilidad de O_2 y las barreras fisiológicas impuestas por la presión son motivos que impulsan la búsqueda de tecnologías autónomas y eficientes, tales como las branquias artificiales.

1.3. LIMITACIONES DE LOS DISEÑOS INGENIERILES CONVENCIONALES

Por los desafíos previamente mencionados, el desarrollo de branquias artificiales ha sido abandonado, al igual que diversos prototipos patentados que buscaban extraer de manera viable el oxígeno disuelto del agua (Lemke, 2001; Bonaventura et al., 1986). Estos sistemas generalmente emplean métodos de separación física, tales como el uso de membranas semipermeables o la aplicación de vacío para concentrar el gas (Lee et al., 2018). Entonces, la limitación principal sigue siendo la escalabilidad y el rendimiento energético, ya que, para satisfacer la alta demanda metabólica de un ser humano, el equipo requiere procesar un volumen masivo de agua. Su resultado son equipos que terminan siendo voluminosos, pesados, y con un alto consumo energético, que ofrecen autonomía limitada. En términos fisiológicos, la autonomía del buzo depende de la disponibilidad de energía metabólica (Hoppeler et al., 2001), mientras que en dispositivos asistidos la limitación se transfiere a la fuente de energía del aparato

1.4. LA BIOMIMÉTICA COMO PARTE DE LA SOLUCIÓN

La ineficiencia de los diseños ingenieriles convencionales ha forzado a los investigadores a considerar soluciones inspiradas directamente en la eficiencia superior de los organismos acuáticos. Aquí es donde la biomimética surge como un enfoque esencial que se basa en el estudio de fenómenos naturales para comprender sus mecanismos y aplicar esos principios en soluciones tecnológicas, científicas o de ingeniería inspiradas en la naturaleza (Aguilar-Planet et al., 2025).

El estudio comparativo de la morfometría branquial en especímenes de alta demanda energética, como los atunes (Escómbridos) y los peces vela, es crucial para entender la relación optimizada entre la estructura de las branquias y los mecanismos de transferencia de gases. Estos peces exhiben una ventilación a contracorriente altamente eficiente y una

ventilación activa que garantiza el flujo constante de agua sobre la superficie branquial, elementos clave que la bioingeniería busca replicar (Wegner et al., 2010).

La biomimética de la función respiratoria marina no solo promete autonomía, sino que también ofrece una ruta para superar las barreras fisiológicas del buceo humano. Entre ellos, se muestran ideas de branquias artificiales, mediante la exploración del uso de materiales hidrofóbicos y porosos para optimizar el intercambio gaseoso (Nagase et al., 2004), demostrando que la inspiración en estructuras biológicas puede conducir a la reducción de la escala y la dependencia energética (Weis, 2013). Sin embargo, a pesar de la imitación estructural, la replicación de la eficiencia biológica requiere una doble estrategia: una de extracción (ingeniería de membranas y flujos) y otra de mitigación (bioingeniería fisiológica).

El principio de la biomimesis se enfoca en dos rutas clave para mejorar la eficiencia del intercambio gaseoso y la autonomía humana:

Ruta Ingenieril de Superficies (Extracción): Esta ruta busca replicar la alta relación superficie-volumen de las branquias naturales y el mecanismo de intercambio a contracorriente. La optimización de la transferencia de oxígeno del agua se logra mediante el diseño de membranas semipermeables avanzadas y estructuras microfluídicas. Para alcanzar una extracción viable, el modelo teórico exige que el área superficial de la membrana sea vasta y que la distancia de difusión se minimice, para lo cual se requiere una ingeniería que maximice la difusión y mantenga un gradiente de concentración favorable (Lee et al., 2018). Incluso con la optimización de membranas, la limitación energética para mover el volumen de agua necesario sigue siendo el principal cuello de botella.

Sin embargo, como todas las ideas ingenieriles vistas, está tiene la misma problemática de la demanda de oxígeno, pero ¿Sería posible, entonces, modular el metabolismo humano a nivel fisiológico y celular para reducir esta demanda u optimizar su aprovechamiento?

Esta ruta recurre a la bioingeniería para reducir la demanda metabólica del buzo y compensar el bajo rendimiento de oxígeno del agua. En contraste, esta aproximación se enfrenta a una barrera biológica intrínseca, que incluso en estado de reposo basal, la tasa de consumo de O_2 del ser humano es significativamente superior a la de los organismos acuáticos. Además, se ha visto la posibilidad de inducir en humanos un estado de hipometabolismo transitorio inspirado en el torpor biológico, un mecanismo mediante el cual diversas especies logran sobrevivir a condiciones extremas mediante una profunda reducción de su actividad metabólica y del consumo de O_2 (Heldmaier et al., 2004). Alternativamente, se han propuesto sistemas que extraen oxígeno de fluidos mediante membranas permeables y portadores químicos capaces de enlazar y liberar oxígeno en la fase interna de un circuito técnico (Bonaventura et al., 1986). Estas aproximaciones buscan optimizar el uso de oxígeno, ofreciendo una solución que aborda el desafío de la escasez de O_2 mediante la disminución de la necesidad, en lugar de depender únicamente de una extracción masiva.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Investigar las estrategias fisiológicas y celulares que permiten a los peces con alta demanda de oxígeno sobrevivir en ambientes hipóxicos con mecanismos de optimización metabólica, orientadas a un posible estado de hipometabolismo controlado en humanos.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.2.1. Revisar las características específicas fisiológicas adaptativas de los peces, que les permiten sobrevivir en condiciones ambientales extremas.

2.2.2. Identificar las rutas metabólicas y celulares clave que han sido identificadas como potenciales blancos para regular la eficiencia en el uso de oxígeno.

2.2.3. Analizar los límites fisiológicos máximos del ser humano frente a condiciones de hipoxia, a partir de las adaptaciones durante el buceo a pulmón (apnea), previos al desarrollo de alteraciones fisiológicas graves.

2.2.4. Revisar la efectividad y riesgos asociados de las diferentes intervenciones farmacológicas y no farmacológicas identificadas para inducir estados de hipometabolismo o de optimización de oxígeno en modelos biológicos.

3. DESARROLLO TEORICO

3.1. FUNDAMENTOS DE LA OXIGENACIÓN EN VERTEBRADOS

La oxigenación constituye el proceso fisiológico fundamental mediante el cual los organismos aeróbicos obtienen y utilizan el oxígeno para sostener sus rutas metabólicas y asegurar la producción de energía celular (Weis, 2013), este mecanismo responde a una presión evolutiva crítica para mantener la homeostasis del oxígeno, permitiendo a los vertebrados cambiar el proceso de oxigenación a diversos entornos y transiciones, desde la vida acuática hasta la terrestre, superando las barreras de difusión y solubilidad del gas (Lin, 2024). Para lograr tal eficiencia, la naturaleza ha desarrollado estructuras morfológicas especializadas que optimizan la transferencia de gases según la demanda energética del organismo (Wegner et al., 2010), así como sistemas de regulación molecular que permiten ajustar el equilibrio entre consumo y disponibilidad de oxígeno, entre los cuales destaca el factor inducible por hipoxia (HIF), clave en la respuesta adaptativa a entornos hipóxicos (Baranich et al., 2020).

3.1.1. LA DIFUSIÓN Y LA LEY DE FICK EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

Como base biofísica de la oxigenación está la difusión pasiva, la cual muestra que el oxígeno se desplaza desde zonas de alta presión parcial hacia zonas de baja presión parcial sin gasto energético directo (Lin, 2024). Este fenómeno está descrito por la Ley de Fick, la cual establece que la tasa de transferencia de un gas es directamente proporcional al área de superficie disponible y al gradiente de presión, pero inversamente proporcional al espesor de la membrana (Fick, 1855).

$$\mathrm{Vgas} = \frac{A \cdot D \cdot (P1 - P2)}{T}$$

En esta ecuación, Vgas representa la tasa de difusión. El término A corresponde al área superficial disponible para el intercambio, mientras que T es el espesor o trayecto de difusión que el gas debe recorrer. El factor (P1 - P2) define el gradiente de presión parcial, que actúa como la fuerza impulsora del movimiento. Finalmente, D es el coeficiente de difusión, una constante que depende de las propiedades físicas del gas y del medio a través del cual se desplaza, como la solubilidad del oxígeno en el tejido húmedo (Fick, 1855) Estas variables presentan diferencias fisiológicas marcadas entre especies, tal como se detalla en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Valores fisiológicos de las variables de la Ley de Fick en sistemas respiratorios.

Variable de Fick	Humanos	Peces (Teleósteos)	Mamíferos Acuáticos
Área Superficial (A)	~70 m^2	0.1 - 0.4 m^2/kg	Menor proporción que los terrestres
Espesor (T)	0.62 - 2.2 µm	~6 µm (variable)	Engrosado (para tolerar colapso)
Gradiente (ΔP)	~65 mmHg	Dinámico (flujo contracorriente)	Fluctuante (se interrumpe en la inmersión)
Coeficiente (D)	~1.51×10^{-5} cm^2/s	Constante biológica	Constante biológica

Nota. Valores recopilados a partir de Andrews y Enstipp (2016), Dejours (1975), Hughes (2023) y Weibel (1984).

Por esta razón, todos los vertebrados han evolucionado sus estructuras respiratorias (branquias, pulmones o piel) (ver **Figura 1**) para maximizar la superficie de contacto y reducir al mínimo el grosor del epitelio respiratorio, facilitando un intercambio gaseoso eficiente incluso en condiciones ambientales variables (Ivy, 2025; Wegner, 2011).

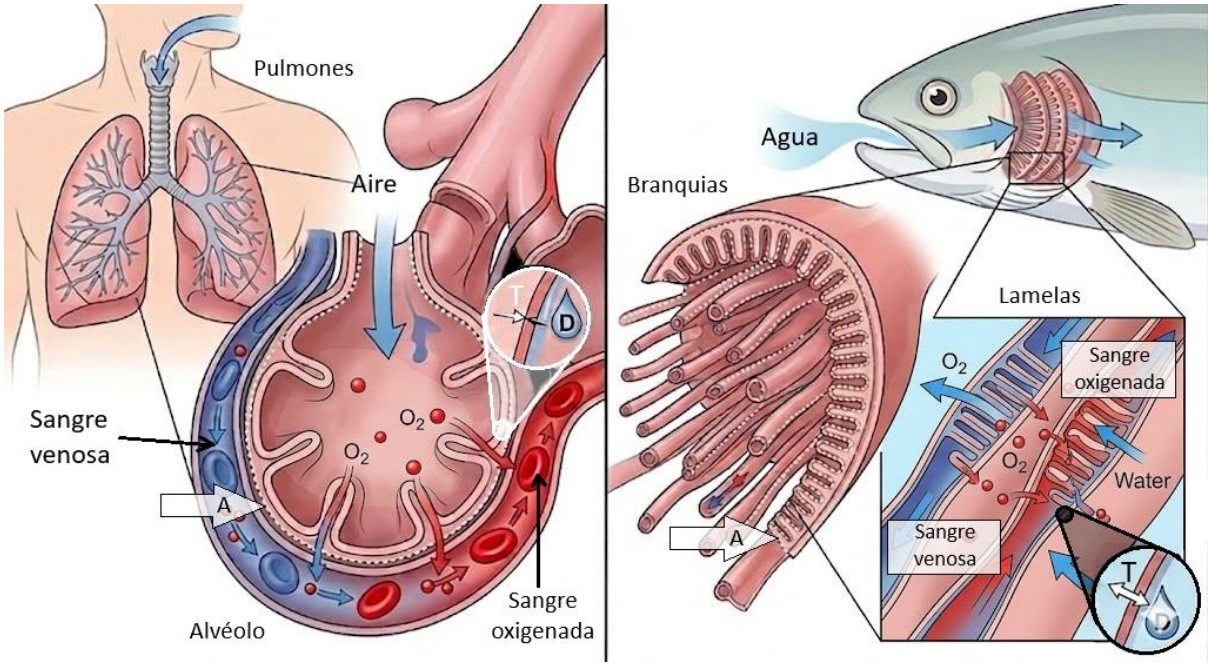


Figura 1. Diferencias en el intercambio gaseoso pulmonar y branquial según la Ley de Fick.
Representación anatómica y variables de difusión; A, área de superficie alveolar/lamelar; T, grosor de la barrera de intercambio; D, coeficiente de difusión. Elaboración propia a partir de imagen generada por Inteligencia Artificial, Gemini (Google, 2024).

El diseño de los órganos respiratorios en los vertebrados es una manifestación directa de las restricciones impuestas por esta ley, y para optimizar la oxigenación, los organismos han desarrollado estrategias adaptativas que inciden sobre cada variable de la ecuación de Fick:

Maximización del Área (A): Los vertebrados han evolucionado superficies de intercambio altamente complejas y plegadas. En los peces, esto se observa en la estructura de las laminillas branquiales, mientras que en los mamíferos se refleja en los millones de alvéolos que componen el parénquima pulmonar, esta compartimentación permite que un volumen pequeño (como un pulmón) contenga una superficie de contacto con la sangre equivalente a decenas de metros cuadrados (Maina et al., 2005). Incluso se habla sobre la plasticidad de las branquias, estas permiten a algunos peces, como el carpín dorado, modificar su área superficial en respuesta a condiciones ambientales como hipoxia o cambios de temperatura (Jorund et al., 2006).

Minimización del Espesor (T): La barrera alveolocapilar o branquial es extremadamente delgada, compuesta a menudo por una sola capa de células epiteliales y endoteliales. Al reducir T a fracciones de micrómetro, la resistencia a la difusión disminuye drásticamente, permitiendo que el equilibrio de presiones entre el aire/agua y la sangre ocurra en milisegundos. La barrera alveolocapilar, también conocida como barrera sangre-aire, es extremadamente delgada, con un espesor que varía entre 0,1 y 1,5 µm en los pulmones de mamíferos (Günes, 2025). Esta delgadez es esencial para facilitar la difusión eficiente de gases como oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2) entre el aire alveolar y la sangre capilar. La estructura de esta barrera incluye tres capas principales: el epitelio alveolar, la matriz extracelular y el endotelio capilar, todas diseñadas para maximizar el intercambio gaseoso mientras mantienen la integridad mecánica (Günes, 2025; Maina et al., 2005; West, 2011). Sin embargo, de igual forma, la extrema delgadez de la barrera la hace vulnerable a fallos mecánicos, especialmente bajo condiciones de alta presión capilar. La matriz extracelular, particularmente el colágeno tipo IV, proporciona soporte estructural para evitar rupturas (Maina et al., 2005).

Mantenimiento del Gradiente (P1 - P2): Para que la difusión no se detenga, el organismo debe mantener una diferencia constante de presiones. Esto se logra mediante la ventilación (que renueva el aire o agua en la superficie externa, manteniendo alta la P1) y la perfusión sanguínea (que retira rápidamente el oxígeno ya captado, manteniendo baja la P2 en el capilar) (Waterhouse et al., 2005).

La drástica diferencia entre las proporciones anatómicas (Área/Espesor) de ambos sistemas se puede visualizar al modelar la Ley de Fick en un entorno tridimensional. Al proyectar el gradiente de presión y el coeficiente de difusión como variables continuas, la ventaja estructural del sistema humano se hace evidente. Como se observa en la **Figura 2**,

la superficie geométrica del pulmón reacciona con un aumento masivo en la tasa de difusión ante cualquier incremento en las variables físicas, mientras que el modelo branquial exhibe una pendiente de rendimiento significativamente menor y casi plana en comparación.

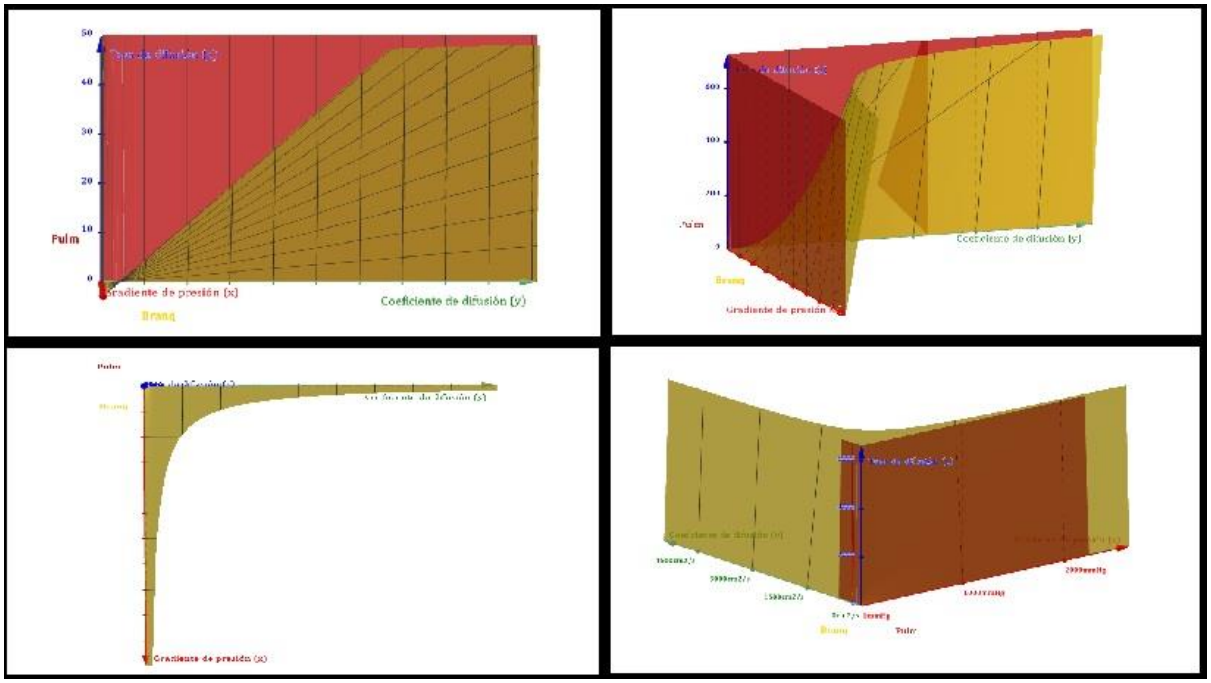


Figura 2. Modelado matemático 3D de la eficiencia de difusión pulmonar y branquial. Representación espacial de la tasa de difusión (V_{gas}, eje Z) en función del gradiente de presión (ΔP, eje X) y el coeficiente de difusión (D, eje Y). La superficie roja modela la constante anatómica del pulmón humano, evidenciando una pendiente de respuesta casi vertical. La superficie amarilla representa la constante de una branquia de teleósteo típico, mostrando una eficiencia marcadamente inferior bajo los mismos parámetros. Las cuatro perspectivas del panel (perfil, isométrica, superior y lateral) ilustran la disparidad geométrica de ambos órganos. Elaboración propia en software GeoGebra.

3.1.2. EL PAPEL DE LA HEMOGLOBINA

Una vez que el oxígeno cruza la barrera respiratoria, su solubilidad en el plasma sanguíneo es extremadamente baja (aproximadamente 10^{-5} M), resultando insuficiente para cubrir las demandas metabólicas de un organismo complejo y mantener la homeostasis del oxígeno (Otto et al., 2013). Para solventar esta limitación, los vertebrados emplean "pigmentos" respiratorios, específicamente la hemoglobina, la cual es una proteína

especializada, ubicada en los eritrocitos y responsable del color rojo característico de la sangre, esta misma posee una afinidad química variable que le permite captar oxígeno en los órganos respiratorios, donde la presión parcial es alta, y liberarlo en los tejidos sistémicos, donde la presión es menor; esta unión cooperativa optimiza el transporte de gases y es fundamental para las adaptaciones fisiológicas a la vida bajo el agua y el buceo (Bucci, 2009). La dinámica de este transporte se puede visualizar mediante la curva de disociación del oxígeno, la cual describe cómo la saturación de la hemoglobina responde a cambios en la presión parcial de este gas y a variables termodinámicas (Standnes, 2023). Como se observa en la **Figura 3**, factores como la temperatura desplazan la afinidad de la proteína, permitiendo una liberación más eficiente de oxígeno en los tejidos bajo diversas condiciones metabólicas.

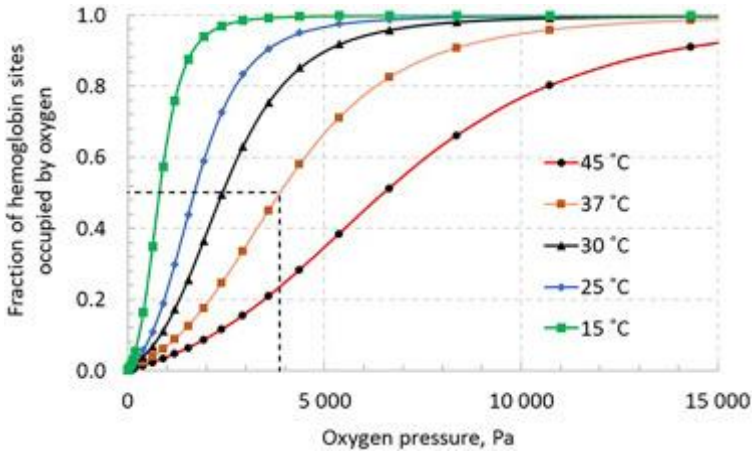


Figura 3. Efecto de las variaciones térmicas en la curva de disociación de la hemoglobina-oxígeno.
La curva ilustra la relación sigmoidea entre la presión parcial de oxígeno y la saturación de hemoglobina. El desplazamiento de la curva evidencia cómo la temperatura y otros factores alostéricos modulan la afinidad de la proteína. Extraído de Standnes (2023).

La hemoglobina es una proteína globular con estructura cuaternaria, compuesta generalmente por cuatro subunidades polipeptídicas; en los vertebrados, la configuración más común es tetramérica, formada por dos cadenas alfa y dos cadenas beta. Cada una de estas subunidades alberga un grupo hemo, una estructura orgánica compleja en cuyo centro

se encuentra un átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}), el cual es el sitio específico de unión para la molécula de oxígeno (Bifone, 2005). De igual forma, es fundamental señalar que la unión del oxígeno al hierro no es una oxidación, sino una oxigenación reversible; si el hierro se oxidara a estado férrico (Fe^{3+}), se formaría metahemoglobina, la cual es incapaz de transportar oxígeno, comprometiendo gravemente la capacidad respiratoria (Tamayo Rodríguez et al., 2022).

En el caso de los peces, aunque su hemoglobina comparte la misma similitud estructural básica con la humana (configuración tetramérica y unión reversible al Fe2+), presenta diferencias y adaptaciones cruciales para el medio acuático (Verde et al., 2024). Una distinción fundamental es el llamado "efecto Root" presente en muchos peces teleósteos. A diferencia de la hemoglobina humana, esta variante sufre una caída drástica tanto en su afinidad como en su capacidad máxima de carga de oxígeno cuando el pH sanguíneo disminuye, lo que les permite descargar oxígeno a altas presiones en la vejiga natatoria para la flotabilidad y en la retina para la visión (Manning y Manning, 2020).

Por otra parte, los mamíferos marinos (cetáceos y pinnípedos) tienen una hemoglobina estructuralmente casi idéntica a la humana, pero optimizada para la apnea profunda (Randall, 2014). La principal diferencia radica en que su sangre posee una concentración de eritrocitos y hemoglobina significativamente mayor, y su molécula suele presentar ligeras variaciones en la afinidad por el oxígeno (modificando la curva de disociación), un desplazamiento hacia la derecha en la curva de disociación del oxígeno facilita la liberación de oxígeno a los tejidos durante inmersiones prolongadas, trabajando en conjunto con niveles extremos de mioglobina en sus músculos, mientras que un desplazamiento hacia la izquierda aumenta la afinidad de unión al oxígeno y estos cambios están influenciados por factores como el pH, los niveles de CO2 y efectores alostéricos como el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (Ganta y Raj, 2017; Yudin y Verhovsek, 2019).

Por lo que, mientras la hemoglobina humana está diseñada para un entorno terrestre de presión constante, las hemoglobinas de peces y mamíferos marinos conservan el mismo mecanismo central, pero difieren en su extrema sensibilidad a los cambios químicos del entorno (peces) o en sus ajustes de capacidad de carga y cinética de liberación (mamíferos marinos) para sobrevivir en hipoxia (Bifone, 2005; Randall, 2014).

Para comprender las diferencias fisiológicas entre especies, el comportamiento de la hemoglobina puede modelarse matemáticamente mediante la ecuación de Hill (Castellanos-Jaramillo et al., 2020):

$$f(x) = \frac{x^n}{P_{50}^n + x^n}$$

La cual describe la saturación de oxígeno en función de la presión parcial (x). En este modelo, el parámetro P_{50} representa la presión de semisaturación, mientras que el coeficiente de Hill (n) cuantifica el grado de cooperatividad en la unión del ligando (Castellanos-Jaramillo et al., 2020). Tal como se ilustra en la **figura 4**, al ajustar estos parámetros es posible representar distintas adaptaciones por cada grupo, el modelo de Hill refleja la especialización de la hemoglobina.

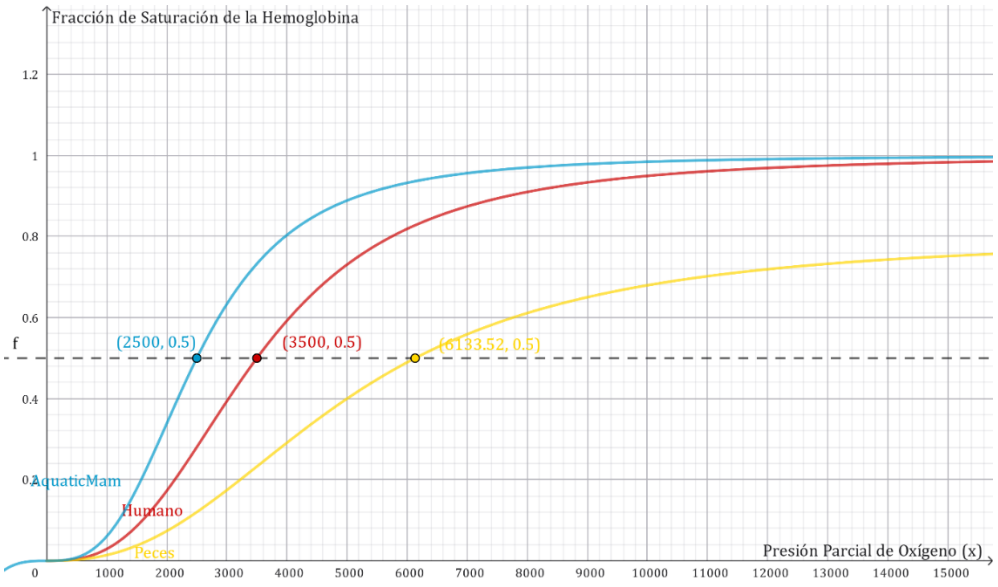


Figura 4. Modelado de la curva de disociación del oxígeno mediante la ecuación de Hill.

Las curvas representan la saturación de hemoglobina frente a la presión parcial de oxígeno (x). Los puntos destacados marcan el valor P_{50} para cada especie, evidenciando adaptaciones evolutivas: la hemoglobina de mamíferos acuáticos (azul) presenta mayor afinidad, la humana (roja) se sitúa en un punto intermedio, y la de peces (amarilla) refleja la baja afinidad necesaria para sus funciones fisiológicas especializadas. Elaboración propia en software GeoGebra.

El desplazamiento de las curvas hacia la izquierda o derecha, muestra, que mientras los mamíferos acuáticos requieren una mayor afinidad (curva a la izquierda) para optimizar la captación en condiciones hipóxicas durante la inmersión, los peces teleósteos muestran una afinidad reducida (curva a la derecha) necesaria para el funcionamiento del efecto Root y la liberación eficiente de oxígeno en tejidos específicos bajo condiciones de pH variable (Ganta y Raj, 2017; Hamilton et al., 2004).

Al analizar el comportamiento de la hemoglobina bajo distintas presiones y condiciones biológicas, es necesario contrastar los parámetros cinéticos que dictan su afinidad por el oxígeno. La **Tabla 2** resume los valores teóricos empleados en este modelo para representar las adaptaciones evolutivas en los grupos taxonómicos estudiados, basándose en los principios de la cinética de Hill:

Tabla 2. Parámetros cinéticos de la ecuación de Hill aplicados al modelado comparativo de la hemoglobina

Especie / Grupo	P50 (Pa)	Coeficiente de Hill (n)
Humano	3500	2.8
Peces	5000	2.5
Mamíferos marinos	2500	3.0

Nota. Rangos fisiológicos representativos de la presión de semisaturación. Los datos referenciales fueron obtenidos de Williams y Ponganis (2020) para humanos, Jensen et al. (1998) para peces teleósteos, y Ponganis (2015) para mamíferos marinos.

3.1.3. EL EFECTO BOHR, HALDANE Y LA REGULACIÓN DEL TRANSPORTE

La hemoglobina interactúa estrechamente con el dióxido de carbono (CO_2) y los iones de hidrógeno (H^+) mediante el efecto Bohr, un fenómeno fisiológico clave donde el aumento de protones (descenso del pH) o de CO_2 disminuye su afinidad por el oxígeno (O_2) (Sekyonda et al., 2024). A nivel molecular, la protonación de residuos de histidina bajo un pH ácido favorece la transición de la hemoglobina hacia el estado T (tensa), una conformación de baja afinidad que "fuerza" la liberación de O_2 en los tejidos con alta actividad metabólica. Por el contrario, en los pulmones el CO_2 se expulsa, el pH aumenta y la enzima anhidrasa carbónica acelera la conversión de gases, permitiendo que la hemoglobina recupere su estado R (relajada) de alta afinidad para captar eficientemente el oxígeno ambiental (Mateják et al., 2015; Evans et al., 2021).

Este mecanismo trabaja en estrecha sincronía con el efecto Haldane, donde la desoxigenación de la hemoglobina potencia su capacidad para transportar CO_2 y H^+ en comparación con la sangre oxigenada, siendo fundamental para el intercambio y transporte eficiente de gases en el cuerpo, debido a que optimiza así el transporte global de gases en el cuerpo humano. Además de esta regulación alostérica, existen moduladores como el 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG) en los eritrocitos, que estabilizan la forma de baja afinidad, estas interacciones permiten adaptaciones fisiológicas a largo plazo frente a la hipoxia de altura, donde el efecto Bohr se amplifica debido a la alcalosis respiratoria por hiperventilación, mejorando el suministro de oxígeno a los tejidos bajo condiciones extremas (Jaafar et al., 2025; Jensen, 2004).

Al analizar ambos fenómenos, el efecto Haldane destaca por ser esencial para mantener la homeostasis ácido-base y la excreción eficiente de CO_2, particularmente durante la acidosis metabólica o periodos de alta actividad, de hecho, algunos estudios sugieren que

el efecto Haldane juega un papel más crítico en el transporte de CO_2 que el propio efecto Bohr en ciertos contextos fisiológicos, ya que sus alteraciones impactan la eficiencia gaseosa en enfermedades respiratorias, motivando el desarrollo de modelos matemáticos para simular la difusión tisular de O_2 y CO_2 (Dash y Bassingthwaighte, 2006).

Al comparar estos mecanismos, se evidencian adaptaciones evolutivas específicas entre especies. En los humanos, los efectos Bohr y Haldane operan bajo un rango de pH estrictamente regulado para la homeostasis terrestre (Berenbrink, 2011). Sin embargo, en los mamíferos marinos, el efecto Bohr suele ser significativamente más pronunciado, esto debido a que, durante la apnea profunda, la acumulación masiva de ácido láctico y CO2 tisular hiperestimula este efecto, forzando una descarga rápida y casi total del oxígeno hacia el músculo y el cerebro para asegurar la supervivencia (Cantú-Medellín et al., 2011).

Comprender cómo estas conformaciones (T y R) de la hemoglobina interactúan dinámicamente con el entorno químico para regular el transporte de gases, es necesario analizar que esta, se basa en tres mecanismos moleculares alostéricos clave que actúan dentro del eritrocito (Yonetani y Laberge, 2008). La **Figura 5** ilustra de manera comparativa cómo los eritrocitos adaptan la carga y descarga de oxígeno y dióxido de carbono mediante los efectos Bohr, Haldane y Root, este último específico de peces teleósteos.

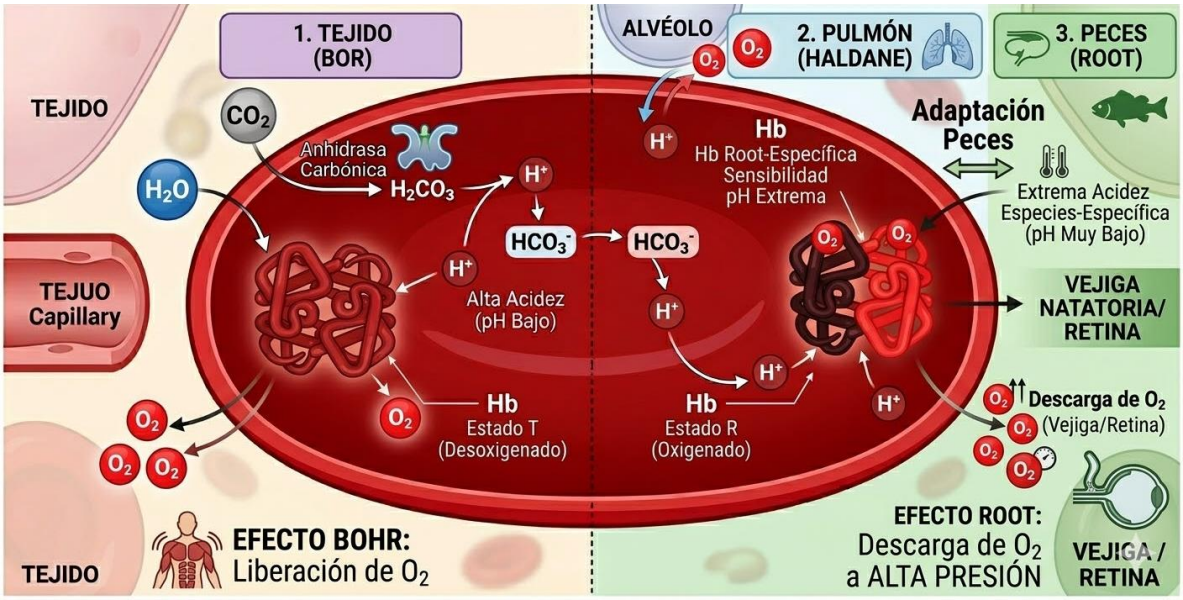


Figura 5. Mecanismo Molecular Comparativo de los Efectos Bohr, Haldane y Root en el Eritrocito.
Diagrama detallado de los procesos alostéricos en el eritrocitario biconcavo. A la izquierda (Zona 1), el Efecto Bohr (en tejidos) muestra cómo el CO_2 entra al eritrocito, se convierte en ácido carbónico (H_2CO_3) mediante la anhidrasa carbónica y se disocia en H^+ y HCO_3^-; los H^+ se unen a la hemoglobina (Hb) forzando el cambio conformacional a Estado T (tensa, desoxigenada) y provocando la liberación de O_2. Arriba (Zona 2), el Efecto Haldane (en pulmones/alvéolos) muestra cómo el O_2 entra, forzando a Hb del Estado T al Estado R (relajada, oxigenada), lo que libera H^+ que se combinan con HCO_3^- para exhalar CO_2. A la derecha (Zona 3), el Efecto Root (en peces, gas gland de vejiga natatoria/retina) ilustra cómo una sensibilidad extrema al pH especies-específica causa una caída extrema en afinidad y capacidad de carga, liberando O_2 a alta presión (manómetro). Las flechas rojas indican O_2, las grises indican CO_2/H_2CO_3. Elaboración propia a partir de imagen generada por Inteligencia Artificial, Gemini (Google, 2024).

3.2. DIFUSIÓN Y CONVECCIÓN EN EL INTERCAMBIO DE GASES

El transporte de oxígeno no depende exclusivamente de la difusión, porque esta es eficiente solo en distancias microscópicas, como el paso de oxígeno desde los alvéolos pulmonares hacia la sangre o desde los capilares hacia las mitocondrias, dado que este proceso depende de los gradientes de presencia parcial de oxígeno, por lo que la hace una capacidad limitada para organismos más grandes o en situaciones de alta demanda metabólica; sin embargo, cuando estas distancias son mayores, los vertebrados emplean la convección, o transporte en masa, mediante el bombeo cardiaco (energía metabólica) para

movilizar la sangre cargada de oxígeno a través de la red vascular hacia los tejidos alejados de los pulmones o las branquias (Maron, 2016).

Mediante este mecanismo se generan flujos que conectan con el sistema respiratorio, ya que la convección externa o ventilación asegura que el medio (aire o agua) en contacto con la superficie de intercambio se renueve constantemente, manteniendo un gradiente de presión favorable y asegurando que el oxígeno llegue a órganos distantes. La eficiencia de este proceso se mide a través del gasto cardiaco y la capacidad de extracción de los tejidos, los cuales se modifican dinámicamente según el nivel de actividad del ser vivo (Davies y Misra, 2011).

En vertebrados ectotermos (como peces y reptiles), la demanda de oxigenación fluctúa con la temperatura externa, ya que esta regula directamente su metabolismo y por ende su demanda de oxígeno, incluso esta llega a ser directamente proporcional, es decir que a medida que la temperatura aumenta, el consumo de oxígeno también, sin embargo, su capacidad de intercambio de gases también puede depender de mecanismos extrapulmonares, como la difusión a través de la piel, especialmente en condiciones de hibernación o inmersión (da Silva et al., 2013). Aunque pueden aumentar su consumo de oxígeno durante la actividad física, su capacidad máxima de transporte de oxígeno es limitada en comparación con los endotermos, debido a diferencias en la arquitectura cardiovascular y la eficiencia de difusión de oxígeno; mientras que en endotermos (aves y mamíferos), el sistema debe mantener un flujo constante y elevado para sostener la producción de calor metabólico (termogénesis) y el alto metabolismo independientemente de la temperatura ambiental gracias a un sistema cardiovascular más eficiente, con tasas cardiacas más altas y una mayor capacidad de transporte de oxígeno (Wang et al., 2019). A diferencia de los ectotermos, los endotermos poseen superficies respiratorias más grandes y delgadas, lo que optimiza la difusión de oxígeno, además, su sistema cardíaco especializado permite una

activación más rápida de los ventrículos, lo que facilita un mayor flujo sanguíneo (Gillooly et al., 2016).

En humanos, peces y mamíferos acuáticos, los principios biofísicos de la difusión y la convección permanecen iguales, porque las tres estructuras dependen de la convección para el transporte macroscópico de fluidos a grandes distancias y de la difusión pasiva para el intercambio gaseoso microbiano a nivel de membranas, sin embargo, la ejecución anatómica y fisiológica de estos procesos presenta diferencias críticas según el medio (aire o agua) y la demanda metabólica (Mortola, 2004).

Los humanos emplean una convección aérea bidireccional (sistema de marea) mediante pulmones, donde la difusión alveolar es altamente eficiente debido a la abundancia de oxígeno en el aire (Mortola, 2004). Los peces, en cambio, enfrentan la baja solubilidad del oxígeno en el agua, por lo que utilizan una convección acuática unidireccional continua a través de las branquias, esto les permite optimizar la difusión mediante un mecanismo de intercambio por contracorriente (donde el agua y la sangre fluyen en direcciones opuestas) (Farina, 2024). Internamente, la convección sanguínea también difiere, ya que, los humanos poseen una circulación doble de alta presión para sostener su endotermia, mientras que los peces presentan un circuito único de menor presión adaptado a su naturaleza ectotérmica (Hillman y Hedrick, 2015; Olson, 2024).

Al comparar a los humanos con los mamíferos acuáticos la regulación de la convección interna es diferente durante los periodos de inmersión, porque, mientras que el humano carece de adaptaciones severas para la apnea prolongada, los mamíferos acuáticos modifican drásticamente la convección mediante una bradicardia extrema y una vasoconstricción periférica selectiva, redirigiendo el flujo de oxígeno exclusivamente hacia el cerebro y el corazón, además, toleran el colapso pulmonar temporal a grandes profundidades, desplazando el protagonismo de la difusión del gas desde los alvéolos hacia los altos depósitos de mioglobina en el tejido muscular (Ehrmann et al., 2004; Panneton y Gan, 2020).

3.3. RUTAS METABÓLICAS Y CELULARES CLAVE PARA REGULAR LA EFICIENCIA DEL OXÍGENO EN LOS PECES

La regulación de la eficiencia del uso de oxígeno en los vertebrados acuáticos se fundamenta en la capacidad de las células para ajustar su metabolismo ante variaciones en la disponibilidad de este (Weis, 2013), se han identificado rutas moleculares específicas que actúan como "sensores" y "ejecutores", permitiendo que mamíferos marinos y otros organismos buceadores sobrevivan tanto en condiciones de hiperactividad como de hipoxia severa, estos blancos son la clave para entender la plasticidad fisiológica de los vertebrados acuáticos (Selleghin-Veiga et al., 2024) y en los peces esta eficiencia depende de una serie de rutas metabólicas y celulares interconectadas que coordinan la respuesta adaptativa al medio.

3.3.1. RECONFIGURACIÓN ENERGÉTICA Y MITOCONDRIAL

Ante la hipoxia, el metabolismo energético de los peces sufre una reconfiguración drástica, en la que se activa la glucólisis anaeróbica para mantener la producción de ATP, lo que eleva la producción de lactato y el uso de fosfocreatina. Además, paralelamente, la mitocondria reduce la fosforilación oxidativa y activa la mitofagia para eliminar los orgánulos dañados y evitar el estrés oxidativo. Incluso, en el metabolismo lipídico (Wang et al., 2024), la beta-oxidación de ácidos grasos en mitocondrias y peroxisomas se vuelve crucial para el suministro energético, siendo la enzima CPT-1 el paso limitante que regula la transferencia de estos ácidos grasos hacia el interior mitocondrial. Todo este balance es modulado también por señales nutricionales y hormonas como la insulina y el factor de crecimiento IGF-1 (Ning et al., 2019).

La reconfiguración energética y mitocondrial ante la hipoxia (activación de la glucólisis anaeróbica y modulación de la fosforilación oxidativa) son esencialmente iguales en los tres grupos, donde surge ciertas diferencias, es en la tolerancia sistémica y la magnitud de la respuesta (Lukyanova et al., 2013).

Los humanos tienen una tolerancia extremadamente baja a la hipoxia sistémica, aunque el músculo esquelético humano puede usar la glucólisis anaeróbica temporalmente (acumulando lactato), órganos vitales como el cerebro y el corazón colapsan rápidamente por la caída de ATP y el daño por estrés oxidativo, es decir, que los humanos carecen de la capacidad de los peces para inducir una depresión metabólica severa y una mitofagia protectora a nivel sistémico para sobrevivir largos periodos sin oxígeno (Ji et al., 2024; Ohlendieck, 2010).

Al comparar a los humanos con los mamíferos acuáticos, aunque ambos son mamíferos endotermos, los mamíferos marinos poseen adaptaciones bioquímicas extremas para el buceo. Ellos dependen de la misma glucólisis anaeróbica en los tejidos periféricos, pero tienen una capacidad superior para tolerar y amortiguar la acidosis láctica, además, mantienen la beta-oxidación lipídica y la actividad mitocondrial estrictamente focalizadas en el corazón y el cerebro durante la inmersión, evitando el colapso celular que sufriría un humano bajo el mismo nivel de privación de oxígeno (Davis, 2014).

3.3.2. RESPUESTAS ANATÓMICAS, FISIOLÓGICAS Y CONDUCTUALES

Por último, la adaptación no solo es molecular, sino también estructural y conductual. Para optimizar el transporte y consumo de oxígeno, algunas especies remodelan la morfología de sus branquias (aumentando la superficie de difusión y reduciendo la barrera agua-sangre) y modifican la afinidad de la hemoglobina para capturar y liberar el gas de manera más eficiente, así cuando las respuestas internas son insuficientes, los peces

despliegan estrategias macroscópicas, entre ellas: reducen el gasto energético suprimiendo procesos costosos como la ionorregulación o, en el caso de ciertas especies como los anabantoides, recurren a la respiración aérea para compensar la deficiencia ambiental (Alton et al., 2013; Wang y Lin, 2018).

Los mamíferos acuáticos por otro lado, su respuesta fisiológica molecular se encuentra orientada a optimizar las proteínas transportadoras, en su propósito de modificar la afinidad por el gas para resistir la hipoxia, aunque los mamíferos marinos dependen críticamente de concentraciones masivas de mioglobina muscular en lugar de solo adaptaciones en la hemoglobina (Wright y Davis, 2006). La respuesta fisiológica cardiovascular y conductual integrada es diferente: ante la escasez de oxígeno, los mamíferos acuáticos activan de forma voluntaria y extrema el reflejo de inmersión (bradicardia profunda y supresión de circulación periférica) gestionando su reserva de manera predecible, mientras que el humano carece de dicha tolerancia autonómica y sufre daños celulares rápidos ante apneas prolongadas (Davis, 2014).

3.3.3. FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA

El principal regulador de la homeostasis del oxígeno en vertebrados es el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), una proteína que coordina la respuesta celular frente a la disminución de la disponibilidad de oxígeno (Semenza, 2006). En condiciones de oxígeno normal (normoxia), la subunidad HIF-1α es hidroxilada por prolil-hidroxilasas (PHD) dependientes de oxígeno y reconocida por la proteína Von Hippel-Lindau (pVHL) para su ubiquitinación y posterior degradación proteosomal, sin embargo, cuando los niveles de oxígeno disminuyen, esta hidroxilación se inhibe, lo que evita la degradación y permite la estabilización de HIF-1α, su dimerización con HIF-1β y la activación de genes asociados a la respuesta celular a la hipoxia (Zagórska y Dulak, 2004; Yuan et al., 2003). Una vez allí, activa la transcripción de genes que aumentan la eficiencia del transporte de oxígeno (como la

eritropoyesis) y, lo más importante, induce un cambio crítico en el metabolismo energético. El HIF-1 promueve la expresión de transportadores de glucosa (GLUT) y enzimas glucolíticas, permitiendo que la célula obtenga energía mediante la vía anaeróbica cuando la fosforilación oxidativa mitocondrial no es viable (Zagórska y Dulak, 2004). La dinámica celular que diferencia la degradación proteosomal del HIF-1α en normoxia y su estabilización transcripcional en hipoxia se ilustra detalladamente en la **Figura 6**

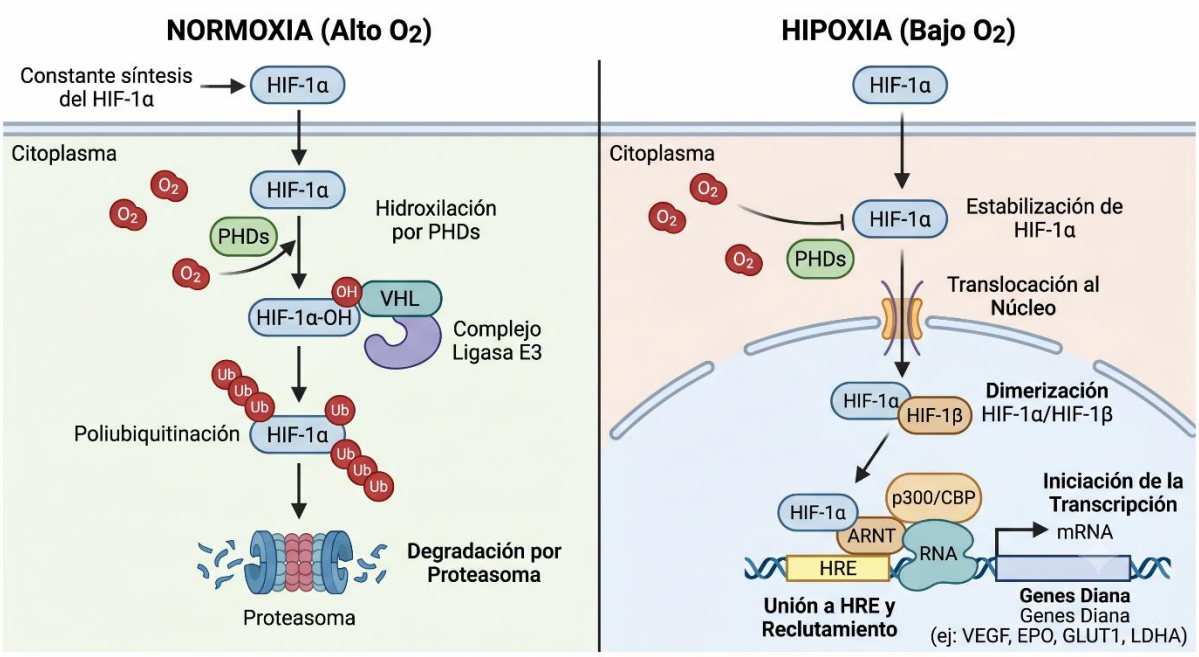


Figura 6. Regulación de la vía del Factor Inducible por Hipoxia (HIF-1).
Diagrama comparativo de la dinámica de HIF-1. En normoxia (panel izquierdo), la subunidad HIF-1α es hidroxilada por PHDs, ubiquitinada y degradada por el proteasoma. En hipoxia (panel derecho), HIF-1α se estabiliza, se trasloca al núcleo, se dimeriza con HIF-1β y activa la transcripción de genes diana. Elaboración propia a partir de imagen generada por Inteligencia Artificial, Gemini (Google, 2024).

Sin embargo, bajo condiciones hipóxicas este proceso de hidroxilación se inhibe debido a la falta de oxígeno suficiente, que es un cofactor de la actividad de PHD. Como resultado, HIF-1α escapa de la degradación, se estabiliza y se acumula en la célula (Yuan et al., 2003). El HIF-1α estabilizado luego se traslada al núcleo, donde se dimeriza con HIF-1β para formar el complejo de transcripción HIF-1 activo. Este complejo se une a elementos de respuesta a la hipoxia (HRE) en las regiones promotoras de genes diana, activando la

transcripción de genes implicados en procesos como la angiogénesis, glucólisis y eritropoyesis, que son fundamentales para la adaptación celular a niveles bajos de oxígeno (Ferreira et al., 2007; Patel y Simon, 2008).

En los tres grupos taxonómicos, la normoxia induce la degradación de HIF-1α mediada por PHD y pVHL, mientras que la hipoxia permite su estabilización para activar la transcripción de genes de supervivencia (angiogénesis, glucólisis).Sin embargo, a causa de eventos evolutivos de duplicación del genoma, los peces (especialmente los teleósteos) poseen múltiples parálogos del factor HIF (como diversas isoformas de HIF-1α, HIF-2α y HIF-3α), esto les confiere una respuesta transcripcional más compleja y versátil frente a las variaciones de oxígeno en el entorno acuático en comparación con el sistema menos redundante de los humanos (Rytkönen et al., 2013; Townley et al., 2022).

En los humanos, la activación crónica de HIF-1 por hipoxia severa puede desencadenar respuestas patológicas, como inflamación o remodelación vascular descontrolada. En contraste, los mamíferos marinos han adaptado genéticamente los umbrales de esta vía, lo que les permite activar y desactivar la transcripción génica durante ciclos repetitivos de isquemia e hipoxia extrema (al bucear) sin sufrir el daño celular o el estrés oxidativo que afectaría a un humano (Guo et al., 2026).

3.3.4. FOSFORILACIÓN OXIDATIVA: COMPLEJO IV Y PDK

Para mejorar la eficiencia, las células regulan la entrada de sustratos a la mitocondria; entre estos reguladores se encuentra la Piruvato Deshidrogenasa Quinasa (PDK). Esta enzima, activada por el HIF-1, inhibe al complejo piruvato deshidrogenasa, bloqueando la conversión de piruvato en Acetil-CoA (Kim et al., 2006).

Al hacer esto, la célula desacelera activamente el Ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones. Aunque esta acción reduce la producción total de ATP, es un mecanismo de defensa crucial para prevenir la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS son moléculas altamente inestables que se producen en exceso cuando la cadena de electrones intenta funcionar con poco oxígeno, causando daños severos al ADN y a las membranas celulares; por tanto, evitar su acumulación es vital para la supervivencia celular (Li et al., 2021). Adicionalmente, al limitar el uso de oxígeno en las mitocondrias de tejidos no vitales, el organismo puede "ahorrar" el oxígeno disponible para redirigirlo prioritariamente al cerebro y el corazón. El contraste entre el daño oxidativo y este mecanismo de adaptación mediante el bloqueo por PDK se esquematiza en la **Figura 7.**

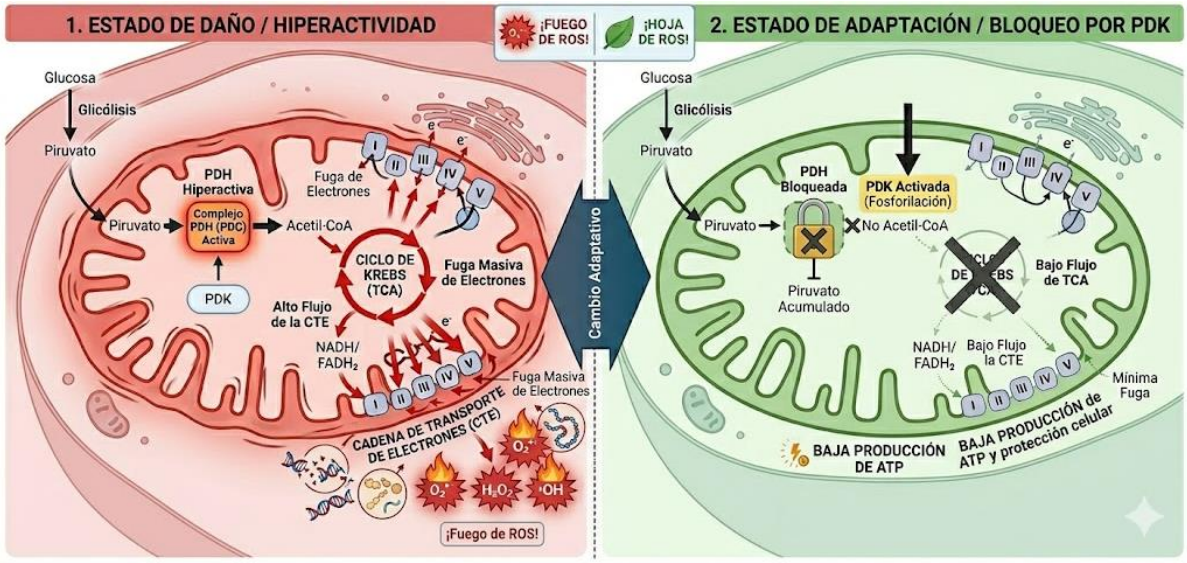


Figura 7. Modulación mitocondrial por PDK y prevención de estrés oxidativo.
Diagrama del cambio adaptativo mitocondrial. A la izquierda, el estado de daño muestra hiperactividad del complejo PDH y fuga masiva de electrones (formación de ROS). A la derecha, el estado de adaptación celular evidencia cómo la activación de la enzima PDK bloquea al complejo PDH, deteniendo el ciclo de Krebs para frenar la producción de ROS y proteger la célula. Elaboración propia con una base dada por Inteligencia Artificial Gemini (2024, Google).

La regulación mitocondrial mediada por la enzima PDK frente a la hipoxia, en los tres grupos, la PDK inhibe al complejo piruvato deshidrogenasa para frenar el Ciclo de Krebs,

reducir el consumo de oxígeno y prevenir la formación letal de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Koukourakis et al., 2005).

Pero, entre humanos y peces, la capacidad para sostener una supresión mitocondrial es diferente, ya que, mientras los peces pueden tolerar este estado de forma prolongada (depresión metabólica) sin sufrir daños colaterales masivos, los humanos no pueden sobrevivir con la mitocondria "frenada" por mucho tiempo, la dependencia humana de la fosforilación oxidativa es tan alta que el bloqueo sostenido del piruvato lleva rápidamente al colapso celular, y la reintroducción de oxígeno genera un daño irreversible por ROS (lesión por isquemia-reperfusión) que los peces logran evitar (Maanvi et al., 2024; van Ginneken y van den Thillart, 2009). Por otra parte, los mamíferos acuáticos inducen esta vía de la PDK de manera extrema en sus músculos durante el buceo, además poseen un sistema de defensas antioxidantes hiperdesarrollado que neutraliza de inmediato cualquier pico de ROS generado en las mitocondrias al salir a la superficie a respirar (Martens et al., 2022). Un resumen de estas diferencias inter-especie frente a la supresión mitocondrial y el daño por reperfusión se detalla en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Comparativa de la tolerancia a la supresión mitocondrial y daño por isquemia-reperfusión.

Grupo	Tolerancia Mitocondrial	Respuesta Sistémica	Daño ROS (Reperfusión)
Humanos	Baja	Sin depresión metabólica	Letal e irreversible
Peces	Alta	Glucólisis y mitofagia	Prevenido fisiológicamente
Mamíferos Acuáticos	Extrema	Isquemia selectiva	Neutralizado al instante

Nota. Resumen de las capacidades adaptativas, respuestas sistémicas y susceptibilidad al daño por estrés oxidativo (ROS) en humanos, peces teleósteos y mamíferos acuáticos. Elaboración propia basado en Ji et al. (2024), Ohlendieck (2010), Maanvi et al. (2024) y van Ginneken y van den Thillart (2009). Los datos correspondientes a la isquemia periférica

extrema y la neutralización de ROS en mamíferos acuáticos fueron extraídos de Cantú-Medellín et al. (2011), Davis (2014) y Martens et al. (2022).

3.4. LA APNEA COMO FORMA DE BAJAR EL RITMO CARDIACO Y GASTO ENERGETICO

La apnea, definida como la interrupción voluntaria o involuntaria de la respiración, activa en los vertebrados un conjunto de respuestas fisiológicas coordinadas conocidas como el reflejo de inmersión. Este mecanismo es una de las adaptaciones más sofisticadas para la conservación de la homeostasis, permitiendo que el organismo prolongue la supervivencia mediante la reducción drástica del ritmo cardíaco y la optimización del gasto energético (Panneton y Gan, 2020).

Cuando un vertebrado cesa su respiración, el sistema nervioso prioriza el suministro de oxígeno hacia los órganos vitales como el cerebro y el corazón, sacrificando la perfusión en los tejidos periféricos, sin embargo, el efecto más inmediato y notable de la apnea es la bradicardia, una reducción significativa de la frecuencia cardíaca, esta es una respuesta mediada por el nervio vago (estimulación parasimpática) y se desencadena por la estimulación de quimiorreceptores que detectan el aumento de dióxido de carbono (CO_2) y la caída de la presión parcial de oxígeno (PO_2), así como por receptores de estiramiento en los pulmones o branquias que dejan de activarse (Alboni et al., 2011). Al latir más lentamente el corazón se reduce su propio consumo de oxígeno, lo que disminuye el gasto cardíaco global. En vertebrados buceadores especializados, como las focas o ciertas tortugas marinas, la frecuencia cardíaca puede caer hasta un 10% de su valor normal, es decir reducen el 90% (Saito et al., 2024).

Los humanos normalmente tenemos entre 60 y 100 latidos por minuto (lpm); en individuos no especializados, la frecuencia cardiaca puede disminuir entre un 15% y 36% al

sumergirse. Sin embargo, en los apneístas de élite se han registrado caídas mucho más pronunciadas, de hasta más del 50%, llegando a alcanzar los 20-30 lpm (Mulder y Schagatay, 2021; Winkler et al., 2011). Incluso, uno de los registros más extremos existentes es del apneísta croata Vitomir Maričić, quien aguantó 29 minutos y 3 segundos en apnea estática, lo que implicaría una reducción fisiológica extrema para sostener tal duración (Guinness World Records, 2025). Esta reducción del trabajo mecánico del corazón es el primer paso para minimizar la tasa metabólica durante el periodo en que no hay ingreso de oxígeno externo.

3.4.1. VASOCONSTRICCIÓN PERIFÉRICA Y REDISTRIBUCIÓN DEL FLUJO

La convección sistémica no es uniforme en todo el cuerpo; está regulada por la resistencia vascular, la cual se define formalmente como la fricción que se opone al flujo sanguíneo. Esta resistencia está influenciada directamente por la viscosidad de la sangre, la geometría de los vasos y la interacción física entre la sangre y las paredes vasculares (Tamayo et al., 2021), así mismo, la resistencia está modulada principalmente por el diámetro de las arterias y arteriolas de resistencia, las cuales controlan la presión arterial sistémica y el flujo sanguíneo microvascular. En estas arterias y arteriolas de resistencia se mantiene un tono miogénico que preserva el diámetro de los vasos al 50–80% de su máximo, lo que permite realizar ajustes dinámicos continuos en la resistencia y en el flujo de sangre, la regulación de este tono vascular y su resistencia está a cargo de factores neuronales y humorales, desempeñando funciones clave la inervación simpática y la señalización endotelial local (Jackson, 2021; Segal, 2015).

La distribución del flujo sanguíneo se rige por la interacción directa entre esta resistencia vascular y la demanda metabólica de cada tejido; por ejemplo, el mecanismo de vasodilatación ascendente reduce la resistencia aguas arriba, aumentando el flujo sanguíneo de manera específica hacia los tejidos activos, por lo que, el sistema circulatorio puede

redirigir el flujo de sangre (y por ende el oxígeno) hacia órganos críticos mediante la vasoconstricción y vasodilatación de las arteriolas, así, durante una demanda elevada, los vasos que irrigan los músculos esqueléticos se dilatan para reducir la resistencia y aumentar el flujo convectivo en esa zona, mientras que los vasos de órganos menos críticos en ese momento, como el sistema digestivo, se contraen (Tamayo et al., 2021; Segal, 2015). Esta regulación asegura que el transporte sistémico sea flexible y se adapte a las prioridades homeostáticas del organismo, optimizando el uso del oxígeno disponible bajo diferentes condiciones fisiológicas (Koep et al., 2022).

Para evitar que la drástica reducción del gasto cardíaco provoque un colapso en la presión arterial bajo condiciones extremas, la apnea se acompaña de una vasoconstricción periférica selectiva y mediante este mecanismo, el organismo redirige el flujo sanguíneo, cerrando los lechos vasculares de la piel, los músculos y las vísceras para crear un circuito restringido que preserva el oxígeno exclusivamente para el cerebro y el corazón, los órganos más sensibles a la hipoxia, dando como resultado, que los tejidos periféricos queden aislados y deben subsistir utilizando sus reservas de oxígeno ligado a la mioglobina o recurriendo al metabolismo anaeróbico, esta estrategia reduce significativamente la tasa de consumo de oxígeno general y prolonga el tiempo de tolerancia a la inmersión (Heffernan y Muller, 2014; Heusser et al., 2009). La dinámica de esta redistribución del flujo sanguíneo, junto con la alteración del ritmo cardíaco, se ilustra en la **Figura 8**.

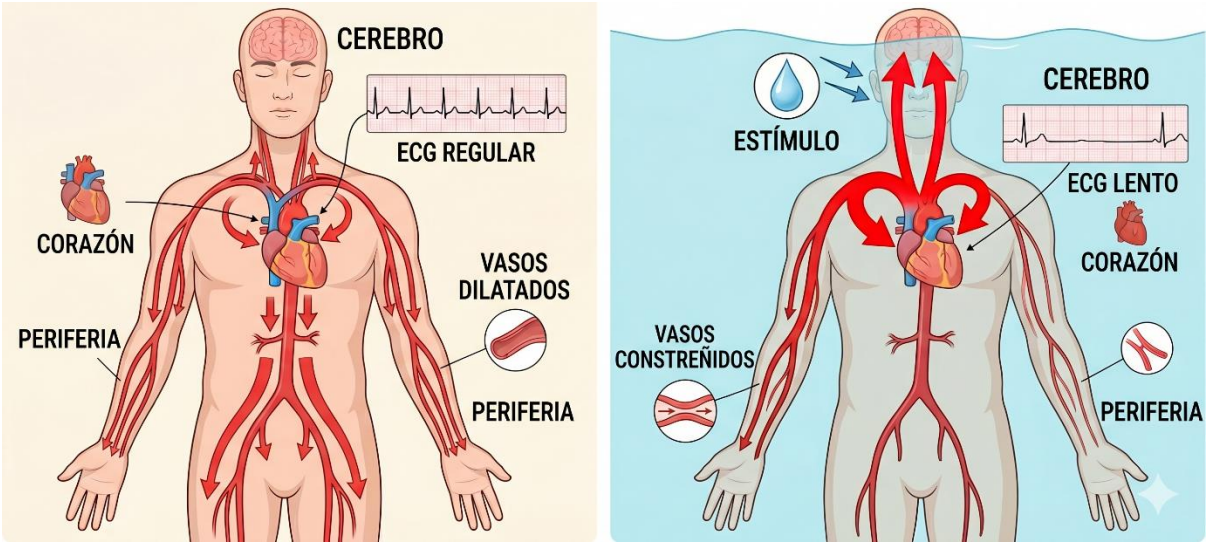


Figura 8. Dinámica cardiovascular del reflejo de inmersión.
Comparación fisiológica entre un estado normal (izquierda) y el reflejo de inmersión (derecha). Se evidencia la bradicardia mediante el patrón del ECG y la vasoconstricción de los vasos periféricos, mecanismo que redirige el flujo sanguíneo para priorizar la oxigenación exclusiva del cerebro y el corazón. Elaboración propia a partir de imagen generada por Inteligencia Artificial, Gemini (Google, 2024).

Este comportamiento difiere notablemente de la circulación pulmonar, donde la resistencia vascular es significativamente menor que la resistencia sistémica, representando aproximadamente una décima parte, debido a la estructura y función únicas de los vasos pulmonares. En el sistema pulmonar, el flujo sanguíneo aumenta con cambios mínimos en la presión arterial gracias a los fenómenos de reclutamiento y distensión capilar, además, en la circulación pulmonar opera el mecanismo de vasoconstricción pulmonar hipóxica, el cual aumenta la resistencia local para optimizar la oxigenación al desviar el flujo sanguíneo a regiones pulmonares mejor ventiladas (Shimoda, 2006).

No obstante, la magnitud, el control autonómico y la arquitectura de esta respuesta son diferentes entre los tres grupos taxonómicos (Humanos, peces y mamíferos marinos). Entre humanos y peces, la capacidad y el circuito de redistribución son diferentes, aunque ambos utilizan la vasoconstricción mediada por el sistema simpático para proteger órganos vitales, en los humanos, esta regulación incluye la vasoconstricción renal y periférica para priorizar el flujo hacia músculos activos durante el ejercicio, sin embargo, la arquitectura

cardiovascular de los peces implica que las alteraciones de resistencia vascular afectan directamente el flujo branquial y sistémico en serie, además, los peces poseen la capacidad teórica de derivar el flujo sanguíneo dentro de las propias lamelas branquiales para alterar la superficie de intercambio, una estrategia vascular que los humanos no pueden replicar en el lecho capilar pulmonar (Rosati et al., 2024; Seth, Axelsson y Gräns, 2014).

Las estructuras anatómicas que ejecutan los mamíferos maricos, con el reflejo de inmersión, se diferencia en la intensidad restrictiva y la tolerancia. Los mamíferos marinos inducen una isquemia periférica casi total (bloqueando el flujo a músculos y vísceras) de forma sostenida para mantener la presión arterial sin sufrir daño tisular (Cantú-Medellín et al., 2011). Los humanos poseen un reflejo de inmersión vestigial, pero no pueden sostener esta vasoconstricción extrema sin desencadenar un colapso cardiovascular o daño isquémico por reperfusión en los tejidos temporalmente aislados (Allen y Vázquez-Medina, 2019).

3.5. INTERVENCIONES PARA INDUCIR ESTADOS DE HIPOMETABOLISMO O MAXIMIZAR LA EFICIENCIA EN EL USO DE OXÍGENO

Las intervenciones para inducir hipometabolismo o mejorar la eficiencia en la utilización del oxígeno han sido ampliamente estudiadas, con aplicaciones tanto terapéuticas como en el rendimiento físico. Entre las estrategias farmacológicas, se encuentra el sulfuro de hidrógeno (H_2S), el cual ha demostrado inducir hipometabolismo al inhibir la cadena de transporte de electrones mitocondrial, esto reduce el consumo de oxígeno y la temperatura corporal, además de mostrar potencial en la preservación de órganos sin daño tisular (Li et al., 2008; Hanna et al., 2024). Por otra parte, la 3-yodotironamina (T1AM), derivada de la hormona tiroidea, activa la AMPK y promueve un cambio en el metabolismo energético hacia el uso de lípidos, mejorando así la eficiencia energética (Ju et al., 2014).

En cuanto a las intervenciones físicas, basadas en la hipoxia, destaca el acondicionamiento hipóxico, el cual implica la exposición controlada a bajos niveles de oxígeno para inducir adaptaciones como angiogénesis y mayor tolerancia al daño hipóxico (Burtscher et al., 2022). Bajo este mismo principio adaptativo surge la “paradoja hiperóxica-hipóxica” la cual plantea que la exposición intermitente a altos niveles de oxígeno puede generar respuestas similares a la hipoxia (Hadanny et al., 2020). Llevando esta lógica de estrés controlado al ámbito del ejercicio, el entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo (BFR) crea una hipoxia localizada en los músculos, favoreciendo mejoras en la fuerza y el tamaño muscular mediante una mayor eficiencia en el uso de oxígeno (Scott, 2024). Por otra parte, las intervenciones basadas en temperatura y sedación también juegan un papel importante. La hipotermia terapéutica reduce la tasa metabólica y la demanda de oxígeno, siendo ampliamente utilizada en cuidados críticos y preservación de órganos (Maassen et al., 2019). De manera similar, en técnicas como la oxigenación por membrana extracorpórea venovenosa, el control de la temperatura junto con la sedación permite disminuir el consumo de oxígeno en pacientes con insuficiencia respiratoria grave (Robert et al., 2025).

3.5.1. POSIBLE SUPRESIÓN MITOCONDRIAL PERIFÉRICA DIRIGIDA

Desde la perspectiva de la biomímesis, la fisiología de los mamíferos acuáticos ofrece un modelo teórico riguroso para replantear el manejo clínico de la isquemia y el trauma severo. A diferencia de las intervenciones sistémicas ensayadas en humanos, como la hipotermia terapéutica profunda, que deprime el metabolismo global y eleva el riesgo de arritmias o coagulopatías (Irigoyen. et al, 2009), los cetáceos y pinnípedos de buceo profundo logran sobrevivir aislando de manera selectiva sus tejidos periféricos, este aislamiento no es solo hemodinámico, sino profundamente bioquímico (Kaczmarek et al., 2018). Estudios transcriptómicos en especies altamente adaptadas a la anoxia, como la foca capuchina (Cystophora cristata), demuestran que durante la hipoxia extrema se produce una alteración metabólica espacialmente dirigida, caracterizada por la sobrerregulación de la glucólisis

anaeróbica y una drástica regulación a la baja de los componentes del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) (Fabrizius et al., 2016), al frenar la fosforilación oxidativa mitocondrial en tejidos musculares y no críticos, estos organismos conservan y priorizan el oxígeno disuelto para mantener la viabilidad del cerebro y el corazón (Blix, 2018).

Basado en este principio biológico de "hipometabolismo regional", se podría proponer teóricamente el diseño de una intervención farmacológica vectorizada que emule este control espacial diferencial, con el objetivo de inducir un letargo mitocondrial agudo de forma exclusiva en los lechos vasculares periféricos (músculo esquelético y sistema esplácnico) de un paciente politraumatizado, redirigiendo la escasa convección de oxígeno remanente hacia los órganos vitales sin alterar la homeostasis central.

Para materializar esta supresión metabólica periférica dirigida, la biotecnología ofrece una vía instrumental mediante el uso de sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) superparamagnética (Park et al., 2010). Hipotéticamente, este núcleo inorgánico estaría funcionalizado con moléculas agonistas de la Piruvato Deshidrogenasa Quinasa (PDK) o inhibidores directos del complejo PDH, en este sistema, el diseño estructural de este nanosistema requeriría obligatoriamente un recubrimiento polimérico biocompatible, como polietilenglicol (PEG) o arquitecturas basadas en quitosano modificado, para eludir la rápida opsonización y el aclaramiento por el sistema fagocítico mononuclear (Fujii. et al, 2017). En la síntesis de este vehículo, el control estricto sobre el peso molecular promedio y la obtención de una muy baja dispersidad macromolecular del polímero serían factores termodinámicos críticos, incluso, una corona polimérica uniforme es indispensable para asegurar una farmacocinética in vivo predecible, ya que evitar la aglomeración interpartícula y garantizar una penetración tisular predecible bajo la influencia de fuerzas externas (Dragostin y Profire, 2017).

Al introducir sistémicamente este nanosistema en el torrente sanguíneo, la aplicación controlada de campos magnéticos externos de gradiente focalizado sobre las extremidades permitiría la inmovilización y acumulación exclusiva de las nanopartículas de magnetita en los tejidos periféricos. Las células parenquimatosas locales internalizarían el fármaco modulador, forzando un bloqueo temporal del ciclo de Krebs celular y una transición metabólica (Jain. et al, 2025).

Esta intervención puede radicar en su capacidad intrínseca para prevenir el daño por isquemia-reperfusión (IRI), la principal causa de necrosis y apoptosis celular tras un evento hipóxico agudo, debido a que, se establece que la lesión celular en el IRI no ocurre principalmente durante la privación de oxígeno, sino en la fase de reoxigenación, porque, en este momento, se produce una fuga masiva de electrones que genera niveles letales de especies reactivas de oxígeno (ROS) provenientes de los complejos I y III de la cadena de transporte de electrones (Cadenas, 2018), las cuales, causan peroxidación lipídica, fragmentación del ADN y son el detonante directo para la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP), un evento que colapsa el potencial de membrana y destruye la célula (Cadenas, 2018).

Dado que la cadena respiratoria en los tejidos periféricos se mantendría farmacológicamente "frenada" y en reposo por el nanosistema biomimético durante la fase crítica de reanimación, la reintroducción abrupta de flujo sanguíneo no desencadenaría este estallido oxidativo letal, así, una vez estabilizado el paciente, la simple retirada del campo magnético y la biodegradación metabólica de la magnetita permitirían la dispersión del sistema, restaurando la respiración aeróbica de los tejidos periféricos de forma segura y progresiva.

4. CONCLUSIONES

La superación de las barreras fisiológicas humanas frente a la hipoxia extrema no reside de forma exclusiva en la optimización ingenieril de sistemas físicos de extracción de gases, sino en la modulación endógena de la demanda metabólica tisular, ya que el estudio comparado de vertebrados acuáticos demuestra que la inducción de un estado de hipometabolismo transitorio y controlado representa una estrategia terapéutica y de bioingeniería más viable para expandir la autonomía y la tolerancia a la isquemia celular.

La dinámica de difusión de la Ley de Fick y la eficiencia respiratoria de los peces se sostiene en la maximización estructural del área de intercambio lamelar y en la extrema especialización alostérica de sus pigmentos, además, los fenómenos moleculares como el efecto Root evidencian una adaptación evolutiva que garantiza la descarga eficiente de oxígeno bajo condiciones de hipercapnia y acidosis sistémica, consolidando un marco biológico esencial para el diseño de futuros vectores artificiales de oxigenación.

A nivel subcelular, la supervivencia a la hipoxia ambiental severa requiere una reconfiguración de las rutas bioenergéticas, orquestada primariamente por la estabilización del Factor Inducible por Hipoxia (HIF-1), este complejo promueve la activación de la Piruvato Deshidrogenasa Quinasa (PDK), la cual frena el ciclo de Krebs y deprime la fosforilación oxidativa mitocondrial. Esta inhibición metabólica es el mecanismo fundamental que previene la acumulación letal de especies reactivas de oxígeno (ROS) y permite la transición hacia la glucólisis anaeróbica sin daño estructural tisular.

El análisis de la respuesta de inmersión evidencia las severas restricciones autonómicas del ser humano frente al estrés hipóxico, aunque la apnea desencadena mecanismos reflejos de conservación transitoria, como la bradicardia parasimpática y la

vasoconstricción periférica, la incapacidad de la mitocondria humana para tolerar una supresión metabólica prolongada conduce inexorablemente al colapso por déficit de ATP y al daño agudo por isquemia-reperfusión.

El transporte de la isquemia selectiva observada en mamíferos marinos hacia aplicaciones biomédicas valida a la supresión mitocondrial periférica dirigida como una intervención teórica altamente prometedora. El desarrollo de nanosistemas biomiméticos tales como nanopartículas superparamagnéticas funcionalizadas con neuromoduladores enzimáticos permitiría inducir un letargo celular localizado, lo que, aislaría metabólicamente los tejidos periféricos para priorizar el suministro convectivo de oxígeno hacia el cerebro y el miocardio, ofreciendo un paradigma innovador para el manejo clínico del politraumatismo y la preservación de órganos.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Aguilar-Planet, T., Picardo, A., Fernández-Rodríguez, J.-F., Martín-Mariscal, A., y Peralta, E. (2025). Biomimicry: Engineering inspired by nature. International Journal of Design Management and Professional Practice. https://doi.org/10.18848/2325-162X/CGP/v19i01/155-175

Alboni, P., Alboni, M., y Gianfranchi, L. (2011). Diving bradycardia: A mechanism of defence against hypoxic damage. Journal of Cardiovascular Medicine, 12(6), 422–427. https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328344bcdc

Allen, K. N., y Vázquez-Medina, J. P. (2019). Natural tolerance to ischemia and hypoxemia in diving mammals: A review. Frontiers in Physiology. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01199

Alton, L. A., Portugal, S. J., y White, C. R. (2013). Balancing the competing requirements of air-breathing and display behaviour during male-male interactions in Siamese fighting fish Betta splendens. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 164(2), 363–367. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.11.012

Andrews, R. D., y Enstipp, M. R. (2016). Diving physiology of seabirds and marine mammals: Relevance, challenges and some solutions for field studies. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 202, 38–52. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.07.004

Baker, D. W., Sardella, B., Rummer, J. L., Sackville, M., y Brauner, C. J. (2015). Hagfish: Champions of CO_2 tolerance question the origins of vertebrate gill function. Scientific Reports, 5, 11182. https://doi.org/10.1038/srep11182

Baranich, T. I., Voronkova, A. S., Anufriev, P. L., Brydun, A. V., Turygina, S. A., Glinkina, V. V., y Sukhorukov, V. S. (2020). *Hypoxia-inducible factors—Their regulation and function in neural tissue*. *Human Physiology, 46*, 895–899. https://doi.org/10.1134/S0362119720080022

Berenbrink, M. (2011). Transport and exchange of respiratory gases in the blood: Evolution of the Bohr effect. En A. P. Farrell (Ed.), Encyclopedia of fish physiology: From genome to environment (pp. 897–904). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374553-8.00114-3

Bifone, A. (2005). Red blood cells, physical properties of. En Encyclopedia of Condensed Matter Physics (pp. 129–134). https://doi.org/10.1016/B0-12-369401-9/00749-X

Blix, A. S. (2018). Adaptations to deep and prolonged diving in phocid seals. Journal of Experimental Biology, 221(18), jeb182972. https://doi.org/10.1242/jeb.182972

Bonaventura, J., Bonaventura, C., van Ryzin, J. C., y Zenner, B. D. (1986). Apparatus and method for extracting oxygen from fluids (Patente EE. UU. n.º US 4609383A). Aquanautics Corporation.

Boxshall, G. A. (2006). La vida en suspensión: El Plancton. En Fundación BBVA (Ed.), La exploración de la biodiversidad marina: desafíos científicos y tecnológicos (pp. 93-115). Fundación BBVA.

Bucci, E. (2009). Thermodynamic approach to oxygen delivery in vivo by natural and artificial oxygen carriers. Biophysical Chemistry, 142(1–3), 1–6. https://doi.org/10.1016/j.bpc.2008.12.009

Burtscher, J., Mallet, R. T., Pialoux, V., Millet, G. P., y Burtscher, M. (2022). Adaptive responses to hypoxia and/or hyperoxia in humans. Antioxidants & Redox Signaling, 37(1–3), 141–162.

Cadenas, S. (2018). ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. Free Radical Biology and Medicine, 117, 76–89. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024

Cantú-Medellín, N., Byrd, B., Hohn, A., Vázquez-Medina, J. P., y Zenteno-Savín, T. (2011). Differential antioxidant protection in tissues from marine mammals with distinct diving capacities: Shallow/short vs. deep/long divers. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 158(4), 438–443. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.11.029

Cantú-Medellín, N., Byrd, B., Hohn, A., Vázquez-Medina, J. P., y Zenteno-Savín, T. (2011). Differential antioxidant protection in tissues from marine mammals with distinct diving capacities. Shallow/short vs. deep/long divers. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.11.029

Castellanos-Jaramillo, J.-M., Castellanos-Moreno, A., y Corella-Madueño, A. (2020). A finite Hopfield neural network model for the oxygenation of hemoglobin. Physica Scripta, 95(9), 095217. https://doi.org/10.1088/1402-4896/ab8950

Castellini, M. (2012). Life Under Water: Physiological Adaptations to Diving and Living at Sea. Advances in Physiology Education, 2(3), 1889–1919.

Christoforidi, V., Koutlianos, N., Deligiannis, P., Kouidi, E., y Deligiannis, A. (2012). Heart rate variability in free diving athletes. Clinical Physiology and Functional Imaging, 32(2), 162-166.

da Silva, G. S. F., Glass, M. L., y Branco, L. G. S. (2013). Temperature and respiratory function in ectothermic vertebrates. Journal of Thermal Biology, 38(3), 93–103.

Dash, R. K., y Bassingthwaighte, J. B. (2006). Simultaneous blood-tissue exchange of oxygen, carbon dioxide, bicarbonate, and hydrogen ion. Annals of Biomedical Engineering, 34(7), 1129–1148. https://doi.org/10.1007/s10439-005-9066-4

Davies, S., y Misra, U. (2011). Respiration: Ventilation. Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 12(10), 450–453.

Davis, R. W. (2014). A review of the multi-level adaptations for maximizing aerobic dive duration in marine mammals: From biochemistry to behavior. Journal of Comparative Physiology B: Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology. https://doi.org/10.1007/s00360-013-0782-z

Dejours, P. (1975). Principles of comparative respiratory physiology (2.ª ed.). North-Holland Publishing Company.

Dragostin, O., y Profire, L. (2017). Molecular weight of polymers used in biomedical applications. En Characterization of polymeric biomaterials (capítulo de libro). https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100737-2.00005-4

Ehrmann, U., Pittner, A., Paulat, K., Radermacher, P., y Muth, C. M. (2004). Heart rate and metabolic effects during apnea diving [Herzfrequenz und metabolische Effekte beim Apnoetauchen]. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.

Evans, B. A., Ansari, A. K., Kamyszek, R. W., Salvagno, M., Welsby, J., Fuller, M., y Welsby, I. (2021). Modulation of red blood cell oxygen affinity with a novel allosteric modifier of hemoglobin is additive to the Bohr effect. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 86, 102520. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102520

Fabrizius, A., Hoff, M. L., Engler, G., Folkow, L. P., y Burmester, T. (2016). Transcriptome analysis identifies key metabolic changes in the hooded seal (Cystophora cristata) brain in response to hypoxia and reoxygenation. PLOS ONE, 11(12), e0169366. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169366

Farina, S. (2024). Biomechanical challenges of aquatic ventilation in fishes. En S. F. Perry, A. P. Farrell, C. J. Brauner y B. R. Donaldson (Eds.), Encyclopedia of fish physiology (2.ª ed.). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90801-6.00177-4

Ferreira, T. C., Hertzberg, L., Gassmann, M., y Campos, É. G. (2007). The yeast genome may harbor hypoxia response elements (HRE). Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 146(1–2), 255–263. https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2006.08.013

Ferrigno, M., Ferretti, G., Ellis, A., Warkander, D., Costa, M., y Cerretelli, P. (1997). Cardiovascular changes during deep breath-hold dives in a pressure chamber. Journal of Applied Physiology, 83(4), 1282–1290. https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.4.1282

Fujii, S., Sakuragi, M., y Sakurai, K. (2017). Characterizing PEG chains tethered onto micelles and liposomes applied as drug delivery vehicles using scattering techniques. En ACS Symposium Series (capítulo de libro). https://doi.org/10.1021/bk-2017-1271.ch005

Ganta, R., y Raj, T. D. (2017). Dissociation curve. En R. Ganta y T. D. Raj (Eds.), Data interpretation in anesthesia: A clinical guide (pp. xx–xx). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55862-2_74

Ganta, R., y Raj, T. D. (2017). Dissociation curve. En R. Ganta y T. D. Raj (Eds.), Data interpretation in anesthesia: A clinical guide. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55862-2_74

Gillooly, J. F., Gomez, J. P., Mavrodiev, E. V., Rong, Y., y McLamore, E. S. (2016). Body mass scaling of passive oxygen diffusion in endotherms and ectotherms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 113(19), 5340–5345. https://doi.org/10.1073/pnas.1519617113

Google. (2024). Gemini [Modelo de lenguaje grande]. https://gemini.google.com/

Guinness World Records. (2025). Longest time breath held voluntarily underwater (male). Guinness World Records. https://www.guinnessworldrecords.es/world-records/longest-time-breath-held-voluntarily-(male)

Günes, A. (2025). The blood-air barrier. En A histological approach to human body barriers (pp. 207–220). Nova Science Publishers

Guo, W., Chen, Y., Fan, H., Huang, X., Chen, X., y otros autores. (2026). Pygmy sperm whale multi-omics data reveal hypoxia adaptations in deep-diving cetaceans. BMC Biology. https://doi.org/10.1186/s12915-025-02495-2

Hadanny, A., y Efrati, S. (2020). The hyperoxic–hypoxic paradox. Biomolecules, 10(6), 958. https://doi.org/10.3390/biom10060958

Hall, J. E., y Hall, M. E. (2020). Guyton and Hall textbook of medical physiology (14.ª ed.). Elsevier.

Hamilton, C., Steinlechner, B., Gruber, E., Simon, P., y Wollenek, G. (2004). The oxygen dissociation curve: Quantifying the shift. Perfusion, 19(3), 141–144. https://doi.org/10.1191/0267659104pf734oa

Hanna, D. A., Diessl, J., Guha, A., Kumar, R., Andren, A., Lyssiotis, C., y Banerjee, R. (2024). H2S preconditioning induces long-lived perturbations in O2 metabolism. Proceedings

of the National Academy of Sciences, 121(12), e2319473121. https://doi.org/10.1073/pnas.2319473121

Heffernan, M. J., y Muller, M. D. (2014). Do peripheral and/or central chemoreflexes influence skin blood flow in humans? Physiological Reports, 2(9), e12181. https://doi.org/10.14814/phy2.12181

Heldmaier, G., Ortmann, S., y Elvert, R. (2004). Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. Respiratory Physiology & Neurobiology, 141(3), 317-329. https://doi.org/10.1016/j.resp.2004.03.014

Helton, R., Cui, J., Scheel, J. R., Ellison, J. A., Ames, C., Gibson, C., Blouw, B., Ouyang, L., Dragatsis, I., Zeitlin, S., Johnson, R. S., Lipton, S. A., y Barlow, C. (2005). *Brain-specific knock-out of hypoxia-inducible factor-1α reduces rather than increases hypoxic-ischemic damage*. *Journal of Neuroscience, 25*(16), 4099–4107. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4555-04.2005

Heusser, K., Dzamonja, G., Tank, J., Palada, I., Valic, Z., Bakovic, D., Obad, A., Ivancev, V., Breskovic, T., Diedrich, A., Joyner, M. J., Luft, F. C., Jordan, J., y Dujic, Z. (2009). *Cardiovascular regulation during apnea in elite divers*. *Hypertension, 53*(4), 719–724. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127530

Hillman, S. S., y Hedrick, M. S. (2015). A meta-analysis of in vivo vertebrate cardiac performance: Implications for cardiovascular support in the evolution of endothermy. Journal of Experimental Biology, 218(8), 1143–1150. https://doi.org/10.1242/jeb.118372

Hoppeler, H., y Vogt, M. (2001). Hypoxia training for sea-level performance. In: Roach, R.C., Wagner, P.D., Hackett, P.H. (eds) Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 502. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3401-0_6

Hughes, G. M. (2023). General anatomy of the gills. En D. J. Randall, A. P. Farrell, C. J. Brauner y E. J. Eliason (Eds.), Fish Physiology (Vol. 40, pp. 9–78). Elsevier. https://doi.org/10.1016/bs.fp.2023.09.001

Irigoyen Aristorena, M. I., Yagüe Gastón, A., y Roldán Ramírez, J. (2009). Trayectoria clínica de hipotermia terapéutica posparada cardiaca / Clinical course of induced hypothermia after cardiac arrest. https://doi.org/10.1016/j.enfi.2009.10.002

Ivy, C. M. (2025). Comparative lung physiology at environmental extremes. En The lungs at the extremes of environment and age (pp. 91–112). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-98371-9_8

Jaafar, L. S., Kourie, C. M. R., El-Mallah, C. A., y Obeid, O. (2025). 2,3-diphosphoglycerate: The forgotten metabolic regulator of oxygen affinity. British Journal of Nutrition. Advance online publication. https://doi.org/10.1017/S0007114525105345

Jackson, W. F. (2021). Myogenic tone in peripheral resistance arteries and arterioles: The pressure is on! Frontiers in Physiology, 12, 699517. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.699517

Jain, J., Bishnoi, M., y Sharma, D. (2025). Functionalized magnetic nanomaterials (FMNs) in drug delivery systems. En Nanostructure science and technology (capítulo de libro). https://doi.org/10.1007/978-3-031-97199-0_3

Jensen, F. B. (2004). Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O2 and CO2 transport. Acta Physiologica Scandinavica, 182(3), 215–227. https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2004.01361.x

Jensen, F. B., Fago, A., & Weber, R. E. (1998). Hemoglobin structure and function in fishes. En Fish Physiology (Vol. 17, pp. 1-40). Academic Press.

Ji, Q., Zeng, L., Xiong, Y., Wang, Y., y Song, W. (2024). Mechanistic studies on the effect of low-salinity acclimation on energy metabolism and mitophagy of Larimichthys crocea under acute low-salinity stress. Journal of Fishery Sciences of China, 31(4), 699–714. https://doi.org/10.12264/JFSC2024-0013

Jorund Sollid, Göran E. Nilsson. (2006). Plasticity of respiratory structures - Adaptive remodeling of fish gills induced by ambient oxygen and temperature. Respiratory Physiology & Neurobiology. Volume 154, Issues 1–2. Pages 241-251. ISSN 1569-9048. https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.02.006

Ju, H., Shin, H., Son, C., Park, K., y Choi, I. (2014). 3-iodothyronamine-mediated metabolic suppression increases the phosphorylation of AMPK and induces fuel choice toward lipid mobilization. Hormone and Metabolic Research, 46(14), 1001–1007. https://doi.org/10.1055/s-0034-1394380

Kim, J.-W., Tchernyshyov, I., Semenza, G. L., y Dang, C. V. (2006). HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. Cell Metabolism, 3(3), 177–185. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.002

Koep, J. L., Taylor, C. E., Coombes, J. S., Bond, B., Ainslie, P. N., y Bailey, T. G.. (2022). Autonomic control of cerebral blood flow: Fundamental comparisons between peripheral and cerebrovascular circulations in humans. The Journal of Physiology, 600(6), 1379–1401. https://doi.org/10.1113/JP281058

Koskolou, M.D., Georgas, G., Makris, A., y Kounalakis, S. (2023). Physiological Responses during Prolonged Immersed Static Apnea in Well-Trained Apneists. Physiología, 3(4), 552-562. https://doi.org/10.3390/physiologia3040041

Koukourakis, M. I., Giatromanolaki, A., Sivridis, E., Gatter, K. C., y Harris, A. L. (2005). Pyruvate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase kinase expression in non small cell lung cancer and tumor-associated stroma. Neoplasia. https://doi.org/10.1593/neo.04373

Lee, J., Heo, P. W., y Kim, T. (2018). Theoretical model and experimental validation for underwater oxygen extraction for realizing artificial gills. Sensors & Actuators A: Physical, 284, 103-111. https://doi.org/10.1016/j.sna.2018.09.071

Lemke, J. F. (2001). Underwater breathing apparatus and method (Patente EE. UU. Nº US20010013346A1). A-Z Research, Inc. https://patents.google.com/patent/US20010013346A1/en

Li, D., Ding, Z., Du, K., Ye, X., y Cheng, S. (2021). Reactive oxygen species as a link between antioxidant pathways and autophagy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 5583215. https://doi.org/10.1155/2021/5583215

Lin, H.-C. (2024). Respiration: An introduction. En Encyclopedia of fish physiology (2.ª ed., pp. 685–688). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90801-6.00100-2

Lukyanova, L. D., Dudchenko, A. V., Germanova, E. L., Tsybina, T. A., y Kapaladze, R. A. (2013). Mitochondrial signaling in formation of body resistance to hypoxia. En L. Xi y T. V. Serebrovskaya (Eds.), Intermittent hypoxia: From molecular mechanisms to clinical applications (pp. 295–319). Springer.

Maanvi, Kumari, S., Sharma, C., Deshmukh, R., y Singh, T. G. (2024). Molecular aspects of ischemic reperfusion injury. En Ischemic injury: A molecular insight (capítulo de libro). Maharaja Ranjit Singh Punjab Technical University.

Maassen, H., Hendriks, K. D., Venema, L. H., Henning, R. H., Hofker, S. H., van Goor, H., Leuvenink, H., y Coester, A. M. (2019). Hydrogen sulphide-induced hypometabolism in human-sized porcine kidneys. PLOS ONE, 14(11), e0225152. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225152

Maina, J. N., y West, J. B. (2005). Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. Physiological Reviews, 85(3), 811–844. https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2004

Manning, L. R., y Manning, J. M. (2020). Nano gel filtration reveals how fish hemoglobins release oxygen: The Root Effect. Analytical Biochemistry, 598, 113730. https://doi.org/10.1016/j.ab.2020.113730

Maron, M. B. (2016). *Oxygen transport*. En J.-L. Vincent, A. P. N. Nobre y S. R. Pinsky (Eds.), *Surgical intensive care medicine* (3.ª ed., pp. 55–62). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19668-8_7

Mateják, M., Kulhánek, T., y Matoušek, S. (2015). Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 75(2), 113–120. https://doi.org/10.3109/00365513.2014.984320

Mitchell, S. J., y Doolette, D. J. (2016). Extreme scuba diving medicine. En Extreme sports medicine (pp. 313–333). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28265-7_25

Mortola, J. P. (2004). Pulmonary adaptation to sustained changes in metabolic rate. En D. Massaro, G. D. Massaro y C. Chambon (Eds.), Lung development and regeneration (pp. 277–292). Marcel Dekker.

Mulder, E., y Schagatay, E. (2021). Using underwater pulse oximetry in freediving to extreme depths to study risk of hypoxic blackout and diving response phases. Frontiers in Physiology, 12, 651128. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.651128

Nagase, K., Kohori, F., y Sakai, K. (2004). Efficiency of biological and artificial gills. En N. Kato, J. Ayers y H. Morikawa (Eds.), Bio-mechanisms of swimming and flying (pp. 188–199). Springer. https://doi.org/10.1007/978-4-431-53951-3_14

Ning, L., Li, J., Sun, S., y Sun, D. Z. (2019). Fatty acid β-oxidation in fish: A review. Journal of Fisheries of China, 43(1), 48–61. https://doi.org/10.11964/jfc.20181211589

Ohlendieck, K. (2010). Proteomics of skeletal muscle glycolysis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics, 1804(11), 2089–2101. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2010.08.001

Olson, K. R. (2024). Anatomical pathways and patterns. En S. F. Perry, A. P. Farrell, C. J. Brauner y B. R. Donaldson (Eds.), Encyclopedia of fish physiology (2.ª ed.). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90801-6.50012-3

Otto, J. M., Montgomery, H. E., y Richards, T. (2013). Haemoglobin concentration and mass as determinants of exercise performance and of surgical outcome. Extreme Physiology and Medicine, 2, 33. https://doi.org/10.1186/2046-7648-2-33

Panneton, W. M., y Gan, Q. (2020). The mammalian diving response: Inroads to its neural control. Frontiers in Neuroscience, 14, 524. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00524

Panneton, W. M., y Gan, Q. (2020). The mammalian diving response: Inroads to its neural control. Frontiers in Neuroscience, 14, 524. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00524

Park, K., Lee, S., Kang, E., Kim, K., Choi, K., y Kwon, I. C. (2010). New generation of multifunctional nanoparticles for cancer imaging and therapy. Advanced Functional Materials, 19(10), 1553–1566.

Patel, S. A., y Simon, M. C. (2008). Biology of hypoxia-inducible factor-2α in development and disease. Cell Death and Differentiation, 15(4), 628–634. https://doi.org/10.1038/cdd.2008.17

Ramírez-Rincón, C. L. (2022). Role of the hypoxia-inducible factor (HIF) in the process of neurogenesis at the hippocampal level. Revista Mexicana de Neurociencia, 23(2), 71-77. https://doi.org/10.24875/rmn.21000020

Randall, D. W. (2014). A review of the multi-level adaptations for maximizing aerobic dive duration in marine mammals: From biochemistry to behavior. Journal of Comparative Physiology B: Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology, 184(1), 23–53. https://doi.org/10.1007/s00360-013-0782-z

Robert, A., Honoré, P. M., Bulpa, P., y Michaux, I. (2025). Managing refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome obese patients with veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation: A narrative review. Journal of Clinical Medicine, 14(5), 1653. https://doi.org/10.3390/jcm14051653

Rosati, L., Mileo, A., Laforgia, V., y Capaldo, A. (2024). The brain-sympathetic-chromaffin cell axis and catecholamines. En Encyclopedia of fish physiology (capítulo de libro). https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90801-6.00119-1

Rytkönen, K. T., Akbarzadeh, A., Miandare, H. K., Kamei, H., Duan, C., y otros autores. (2013). Subfunctionalization of cyprinid hypoxia-inducible factors for roles in development and oxygen sensing. Evolution. https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2012.01820.x

Saito, A., Kinoshita, C., Sakai, K., Sato, K., y Sakamoto, K. Q. (2024). Heart rate reduction during voluntary deep diving in free-ranging loggerhead sea turtles. Journal of Experimental Biology, 227(7). https://doi.org/10.1242/jeb.246334

Sánchez-Agudo, L. (2008). Descender por el Gran Azul. Fisiopatología y accidentes en el buceo. Med Respir. 1(3), 19-26. https://neumologiaysalud.es/descargas/R3/13_pdfsam_Medicinarespiratoria.pdf

Scott, B. R. (2024). Hypoxic training for strength enhancement. En O. Girard, J. Burtscher, M. Burtscher y G. Millet (Eds.), Hypoxia conditioning in health, exercise and sport: Principles, mechanisms and applications (pp. 233–246). Routledge.

Segal, S. S. (2015). Integration and modulation of intercellular signaling underlying blood flow control. Journal of Vascular Research, 52(2), 136–157. https://doi.org/10.1159/000439112

Sekyonda, Z., An, R., Goreke, U., Man, Y., Monchamp, K., Bode, A., Zhang, Q., El-Gammal, Y., Kityo, C., Kalfa, T. A., Akkus, O., y Gurkan, U. A. (2024). Rapid measurement of hemoglobin-oxygen dissociation by leveraging Bohr effect and Soret band bathochromic shift. Analyst, 149(9). https://doi.org/10.1039/D3AN02071A

Semenza, G. L. (2006). Regulation of physiological responses to continuous and intermittent hypoxia by hypoxia-inducible factor 1. Experimental Physiology, 91(5), 803–806. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.033498

Seth, H., Axelsson, M., y Gräns, A. (2014). The peptide hormone cholecystokinin modulates the tonus and compliance of the bulbus arteriosus and pre-branchial vessels of the rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.07.024

Shimoda, L. A. (2006). Pulmonary circulation. En Encyclopedia of Respiratory Medicine (pp. correspondiente al capítulo). https://doi.org/10.1016/B0-12-370879-6/00332-X

Standnes, D. C. (2023). Ab initio quantification of the oxygen-hemoglobin dissociation curve. Biophysical Reports, 3(4), 100124. https://doi.org/10.1016/j.bpr.2023.100124

Tamayo Rodríguez, Y., Agramonte Llánes, O. M., y Miguel Morales, M. (2022). Clinical importance of the diagnosis of methemoglobinemia [Importancia clínica del diagnóstico de la metahemoglobinemia]. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 38(3), e1683.

Tamayo, A., y Siepmann, T. (2021). Regulation of blood flow in the cerebral posterior circulation by parasympathetic nerve fibers: Physiological background and possible

clinical implications in patients with vertebrobasilar stroke. Frontiers in Neurology, 12, 660373. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.660373

Townley, I. K., Babin, C. H., Murphy, T. E., Summa, C. M., y Rees, B. B. (2022). Genomic analysis of hypoxia inducible factor alpha in ray-finned fishes reveals missing Ohnologs and evidence of widespread positive selection. Scientific Reports. https://doi.org/10.1038/s41598-022-26876-7

van Ginneken, V., y van den Thillart, G. (2009). Metabolic depression in fish measured by direct calorimetry: A review. Thermochimica Acta. https://doi.org/10.1016/j.tca.2008.09.027

Venkiteswaran, J. J., Wassenaar, L. I., y Schiff, S. L. (2007). Dynamics of dissolved oxygen isotopic ratios: A transient model to quantify primary production, community respiration, and air–water exchange in aquatic ecosystems. Oecologia, 153, 385-398. https://doi.org/10.1007/s00442-007-0744-9

Verde, C., Giordano, D., Russo, R., y Di Prisco, G. (2024). Hemoglobin differentiation in fishes. En S. F. Perry, A. P. Farrell, C. J. Brauner y B. R. Donaldson (Eds.), Encyclopedia of fish physiology (2.ª ed.). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90801-6.40012-1

Wang, M.-C., y Lin, H.-C. (2018). The air-breathing paradise fish (Macropodus opercularis) differs from aquatic breathers in strategies to maintain energy homeostasis under hypoxic and thermal stresses. Frontiers in Physiology, 9, 1645. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01645

Wang, Q.-H., Wu, R.-X., Ji, J.-N., Zhang, J., Niu, S.-F., Tang, B.-G., Miao, B.-B., y Liang, Z.-B. (2024). Integrated transcriptomics and metabolomics reveal changes in cell homeostasis and energy metabolism in Trachinotus ovatus in response to acute hypoxic stress. International Journal of Molecular Sciences, 25(2), 1054. https://doi.org/10.3390/ijms25021054

Wang, T., Joyce, W., y Hicks, J. W. (2019). Similitude in the cardiorespiratory responses to exercise across vertebrates. Current Opinion in Physiology, 10, 137–145. https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.05.007

Waterhouse, J., y Campbell, I. (2005). Respiration: Gas transfer. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 6(11), 363–366. https://doi.org/10.1383/anes.2005.6.11.363

Waterhouse, J., y Campbell, I. (2005). Respiration: Gas transfer. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 6(11), 363–366. https://doi.org/10.1383/anes.2005.6.11.363

Wegner, N. C. (2011). Ventilation and animal respiration: Gill respiratory morphometrics. En A. P. Farrell (Ed.), Encyclopedia of fish physiology: From genome to environment. Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374553-8.00166-0

Wegner, N. C. (2011). Ventilation and animal respiration: Gill respiratory morphometrics. En A. P. Farrell (Ed.), Encyclopedia of fish physiology: From genome to environment. Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374553-8.00166-0

Wegner, N. C., Sepulveda, C. A., Bull K. B., y Graham, J. B. (2010). Gill morphometrics in relation to gas transfer and ram ventilation in high-energy demand teleosts: scombrids and billfishes. Journal of Morphology. 271(1),36-49. https://doi.org/10.1002/jmor.10777

Weibel, E. R. (1984). The pathway for oxygen: Structure and function in the mammalian respiratory system. Harvard University Press.

Weis, J. S. (2013). Respiration and Metabolism. In: Physiological, Developmental and Behavioral Effects of Marine Pollution. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6949-6_3

West, J.B. (2011), Comparative Physiology of the Pulmonary Circulation. Comprehensive Physiology, 1: 1525-1539. https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2011.tb00351.x

Williams, C. L., y Ponganis, P. J. (2021). Diving physiology of marine mammals and birds: The development of biologging techniques. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 376(1830), 20200211. https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0211

Winkler, B. E., Tetzlaff, K., Muth, C.-M., Paulat, K., y Hebestreit, H. (2011). SCUBA-dive-related changes in heart rate in children. Pediatric Exercise Science, 23(3), 388–397. https://doi.org/10.1123/pes.23.3.388

Wright, T. J., y Davis, R. W. (2006). The effect of myoglobin concentration on aerobic dive limit in a Weddell seal. Journal of Experimental Biology. https://doi.org/10.1242/jeb.02273

Yonetani, T., y Laberge, M. (2008). Protein dynamics explain the allosteric behaviors of hemoglobin. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics, 1784(9), 1146–1158. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.04.025

Yu, S. (2022). Hemoglobin: Physiology and hemoglobinopathy. En Blood substitutes and oxygen biotherapeutics. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-95975-3_4

Yuan, Y., Hilliard, G., Ferguson, T., y Millhorn, D. E. (2003). Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor-α and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor-α. Journal of Biological Chemistry, 278(18), 15911–15916. https://doi.org/10.1074/jbc.M300463200

Yudin, J., y Verhovsek, M. (2019). How we diagnose and manage altered oxygen affinity hemoglobin variants. American Journal of Hematology, 94(5), 597–603. https://doi.org/10.1002/ajh.25425

Zagórska, A., y Dulak, J. (2004). HIF-1: The knowns and unknowns of hypoxia sensing. Acta Biochimica Polonica, 51(3), 563–585. https://doi.org/10.18388/abp.2004_3545

Zheng, G., Schaefer, M., y Karplus, M. (2013). Hemoglobin Bohr effects: Atomic origin of the histidine residue contributions. Biochemistry, 52(48), 8537–8551. https://doi.org/10.1021/bi401126z