

Adaptación Humana a la Altura: Perspectivas Fisiológicas y Biomédicas



ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA

Editores

AN Dr. Jaime E. Villena Chávez

AN Dr. Gustavo F. González Rengifo

- Tomo II -

Adaptación Humana a la Altura: Perspectivas Fisiológicas y Biomédicas

Libro conmemorativo por los 100 años de la descripción del primer caso de Mal de Montaña Crónico por el Académico de Número Profesor Dr. Carlos Monge Medrano.



ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA

Editores

AN Dr. Jaime E. Villena Chávez
AN Dr. Gustavo F. González Rengifo

Este libro tiene fines académicos y es de distribución gratuita. Se ha publicado con fondos del Ministerio de Salud, apoyo que agradecemos. Se pone al alcance de las autoridades, profesionales y la comunidad como una contribución de la Academia en cumplimiento de su rol fundacional.

El contenido es de exclusiva responsabilidad de sus autores y no refleja la opinión institucional.

CARÁTULA: Diseño Imaginativa Publicidad.

© Academia Nacional de Medicina, Av. 28 de Julio 776, 8.^o Piso,
Miraflores, Lima 18, Perú
Correo: academianacionaldemedicina@gmail.com
web: www.anmperu.org.pe

Editores: Dr. Jaime Villena Chávez, Dr. Gustavo F. Gonzales.

Tomo II. Primera Edición, octubre 2025.

Tiraje: 1000 ejemplares.

Fecha de diagramación: octubre 2025.

Fecha de publicación: octubre 2025.

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2025-11736

ISBN Tomo II: 978-612-49216-8-1

Impresión: Imaginativa S.A.C. Calle Pascual Quiñones 110, San Borja. Lima – Perú.

Telf.: 994630406

RUC N.^o 20516090775 - octubre 2025.

Academia Nacional de Medicina Perú

Junta Directiva 2023 -2025

Presidente

AN Dr. Gustavo Francisco González Rengifo

Vicepresidente

AN Dr. Oscar Guillermo Pamo Reyna

Secretario Permanente

AN Dr. Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas

Secretarios Banales

AN Dr. Sergio Gerardo Ronceros Medrano

AN Dr. Jesús Lorenzo Chirinos Cáceres

Tesorero

AN Dra. Lucy Herminia López Reyes

Bibliotecario

AN Dr. Pedro Jesús Mendoza Arana

Vocales

AN Dr. Jaime Villena Chávez

AN Dr. Jorge Odón Alarcón Villaverde

— Agradecimiento —

La Academia Nacional de Medicina agradece al Ministerio de Salud que con su gentil colaboración hace posible la publicación de este libro.

Índice

Nota de los editores	9
Prólogo	11
Capítulo 15: Sueño y altura: una mirada desde el Perú al siglo de la enfermedad de Monge Dr. Eduardo Bazán Lavanda	15
Capítulo 16: Cambios y alteraciones en el sistema renal del habitante de altura Académico Asociado Dr. Abdías Hurtado Aréstegui.....	29
Capítulo 17: Envejecimiento en la altura Académico Asociado Dr. Arturo Eduardo Villena Pacheco	36
Capítulo 18: Enfermedad de Monge: aspectos clínicos, fisiopatología, impacto sistémico, criterios diagnósticos y tratamiento Dr. Francisco C. Villafuerte, Lic. Daniela Bermudez, Dra. Fabiola León-Velarde	60
Capítulo 19: Enfermedad cardiovascular en la altura Dr. Felix Medina Palomino.....	87
Capítulo 20: Disfunción endotelial e insuficiencia cardiaca en la altura Dr. Walter Calderón Gerstein.....	116
Capítulo 21: Obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus Dr. Oscar Castillo Sayán.....	138
Capítulo 22: Enfermedades respiratorias en la altura Dr. Roberto Alfonso Accinelli, Wilbert Ramos Mamani, Dr. Kevin Salas Espinoza	146

Capítulo 23: Paciente Crítico Adulto en la Altitud Dr. Juan A. Tinoco Solórzano	214
Capítulo 24: Salud reproductiva en la altura: impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación Académico de Número, Dr. Gustavo F. Gonzales, Dra. Carla Gonzales Arimborgo	223
Capítulo 25: Salud reproductiva masculina en la altura Dra. Carla Gonzales Arimborgo, Académico de Número Dr. Gustavo F. Gonzales.....	248
Capítulo 26: Efectos de la contaminación del aire en la salud humana: Radón y cáncer de pulmón en poblaciones de gran altura Magíster Carol Ordoñez-Aquino Académico de Número, Dr. Gustavo F. Gonzales Rengifo.....	266
Capítulo 27: Plantas medicinales altoandinas: <i>Lepidium meyenii</i> (maca) Dra. Carla Gonzales Arimborgo	284
Capítulo 28: El Papapa Una semblanza familiar de Carlos Monge Medrano.....	307
Reseña biográfica de los autores.....	316

Nota de los Editores

Este año 2025 conmemoramos el centenario de una publicación histórica para la medicina peruana y mundial: los 100 años desde que el académico de número, profesor Carlos Monge Medrano, presentó ante la Academia Nacional de Medicina del Perú lo que sería la primera descripción formal de lo que hoy conocemos como mal de montaña crónico o enfermedad de Monge.

Debemos reconocer la extraordinaria perspicacia clínica y científica de Monge Medrano. Frente a un cuadro no descrito previamente en la literatura médica, identificó una eritrocitosis patológica asociada con signos y síntomas clínicos específicos, observada en habitantes de zonas altoandinas. Su hallazgo no pasó desapercibido.

En 1929, durante una visita a París para exponer su trabajo, fue el propio Louis Henri Vaquez, referente mundial en hematología, quien determinó que no se trataba de una enfermedad de Vaquez provocada por la altitud, sino de una entidad clínica nueva, aún no descrita, que afectaba exclusivamente a la serie roja. Fue él quien acuñó el nombre de «enfermedad de Monge», término que rápidamente fue aceptado y difundido en la comunidad científica internacional.

Este hito marcó el inicio de una rica y sostenida línea de investigación nacional sobre la biopatología de la altura, que ha aportado de forma decisiva al desarrollo de la medicina en el Perú. Gracias a esta línea de trabajo se han logrado avances significativos en hematología, neumología, cardiología y endocrinología, revelando no solo los mecanismos fisiológicos que permiten a los pobladores de los Andes vivir en condiciones de hipoxia hipobárica, sino también los mecanismos patológicos que se activan cuando esa adaptación se ve superada, como ocurre en el mal de montaña crónico, el edema pulmonar de altura o el edema cerebral de altura.

Estos aportes, reconocidos internacionalmente, fueron descritos por el historiador peruano Marcos Cueto como parte de la «excelencia científica en la periferia», subrayando el valor global de la investigación desarrollada en contextos locales. Hoy, igual que en vida, el profesor Monge nos llama a volver la mirada hacia el

Perú, hacia su inmensa riqueza natural, cultural y científica, hacia sus desafíos sociales y sanitarios. Su legado nos impulsa a buscar soluciones basadas en la mejor evidencia científica, con compromiso ético, para mejorar la salud y calidad de vida de nuestra población.

En homenaje a esta visión y a su legado, la Academia Nacional de Medicina del Perú presenta este volumen conmemorativo, con la participación de distinguidos investigadores de distintas generaciones. Sus contribuciones abordan:

- El legado histórico y las primeras investigaciones en altura.
- Nuevas expediciones científicas a zonas altoandinas.
- Avances en los mecanismos de adaptación hematológica, respiratoria, cardiovascular, renal, neurológica, metabólica y endocrina, destacando el papel de la etnicidad.
- Actualización sobre el mal de montaña crónico y otras patologías prevalentes en altura: metabólicas, cardiovasculares, respiratorias y críticas.
- Impacto de la altitud en el envejecimiento, la salud reproductiva, el sueño y el entorno ambiental.
- Estudios recientes sobre plantas medicinales andinas.
- Un capítulo especial sobre la vida familiar del Dr. Monge.

Agradecemos profundamente a todos los colaboradores que hicieron posible esta publicación. Confiamos en que esta obra honre debidamente la memoria del profesor Monge y continúe inspirando a nuevas generaciones de investigadores a explorar el fascinante y desafiante campo de la biopatología de la altura.

*Académico de Número Dr. Jaime Villena Chávez
Académico de Número Dr. Gustavo F. Gonzales*

Prólogo

Por Fabiola León-Velarde, DSc.

Fisióloga, exrectora de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y directora de la Escuela de Posgrado, expresidenta del CONCYTEC.

Al cumplirse cien años desde la presentación del primer caso de lo que hoy conocemos como la enfermedad de Monge, este volumen conmemorativo rinde homenaje no solo a la lucidez clínica y la visión científica del Dr. Carlos Monge Medrano, sino que también reafirma la importancia de la medicina y la fisiología de altura desarrolladas en el Perú como campos del conocimiento esenciales para comprender la vida humana en las regiones montañosas del planeta.

La enfermedad de Monge, también llamada mal de montaña crónico, recibe su nombre en reconocimiento a Carlos Monge Medrano, quien fue el primero en describir y caracterizar este síndrome como una entidad clínica asociada a la vida en altura. Muy pocos científicos peruanos han logrado que una enfermedad lleve su nombre, lo que resalta aun más la relevancia histórica y científica de este descubrimiento. Desde su descubrimiento, este hallazgo ha estimulado una prolífica producción científica que ha nutrido el prestigio de la fisiología de altura peruana y ha contribuido al entendimiento de los procesos de aclimatación y fisiopatología en hipoxia crónica. La fundación del Instituto de Biología Andina en 1934, así como la creación de la Estación Experimental de Biología Andina de Morococha, dependiente de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y los trabajos realizados en el Laboratorio de Cerro de Pasco, del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, marcaron hitos importantes que cimentaron una escuela científica sólida, articulada y respetada a nivel internacional.

Este libro es, en sí mismo, un hito. Reúne a varias generaciones de especialistas e investigadores que han analizado y reflexionado sobre la enfermedad de Monge y los numerosos fenómenos fisiológicos, metabólicos, endocrinos y ambientales que moldean la vida en altura. Su organización temática permite recorrer las diferentes esferas del conocimiento que hoy convergen para entender los efectos de la disminución de la presión parcial de oxígeno ambiental (hipoxia crónica) sobre el cuerpo humano, no solo en su dimensión patológica,

sino también adaptativa y evolutiva; pues la historia de la enfermedad de Monge no puede comprenderse plenamente sin reconocer que, junto a la enfermedad, coexiste un proceso milenario de adaptación.

La altura no es solo un entorno desafiante, sino también un laboratorio natural de selección biológica, plasticidad fisiológica y diversidad genética. Por esto, este libro no solo rinde homenaje al pasado, sino que también proyecta la fisiología de altura hacia el futuro, como una plataforma privilegiada para estudiar cómo el cuerpo humano puede transformarse frente a desafíos fisiológicos extremos. Los Andes, desde esta perspectiva, no son únicamente el escenario de patologías como la enfermedad de Monge, sino también cuna de adaptaciones extraordinarias que revelan el poder evolutivo del entorno sobre nuestra biología.

La enfermedad de Monge es una manifestación del límite del proceso de adaptación a la hipoxia crónica, caracterizada por una excesiva producción de glóbulos rojos, hipoxemia, hipertensión pulmonar, en los casos severos, y una serie de síntomas debilitantes que afectan la calidad de vida de quienes la padecen. Sin embargo, el verdadero alcance del problema va más allá de esta condición específica. Las enfermedades asociadas a la vida en altura, hipertensión pulmonar, disfunción endotelial, trastornos del sueño, complicaciones en el embarazo, entre otros hallazgos pormenorizados en este libro, constituyen un problema de salud pública poco visibilizado en el Perú y en los países de la región andina.

Por esto, si bien esta obra es una celebración, es también una llamada de atención, pues, a pesar de su relevancia, las enfermedades asociadas a la altura siguen siendo poco reconocidas como un problema de salud pública. La enfermedad de Monge afecta a miles de personas en zonas altoandinas, pero su diagnóstico sigue siendo tardío, y su prevención, insuficiente. Gran parte de esta omisión se debe a la poca difusión de información sobre la enfermedad, así como sobre sus factores de riesgo. No se reconoce plenamente que la hipoxia hipobárica impone una carga fisiológica crónica que, en ciertas personas, puede traducirse en patología.

A esto se suma otro obstáculo crítico: la falta de formación específica en medicina y fisiología de altura por parte del personal médico y paramédico que atiende en las regiones andinas. La fisiología de altura sigue siendo, en muchos programas de estudio, un tema secundario. Como resultado, enfermedades

como la de Monge o afecciones respiratorias y cardiovasculares exacerbadas por la altitud, son frecuentemente subestimadas o mal manejadas. Esta carencia formativa tiene consecuencias directas sobre la calidad de la atención y, sobre todo, sobre la posibilidad de prevenir estas condiciones.

El desinterés institucional por el estudio sistemático de la altura se refleja también en la falta de terapéuticas adecuadas. A un siglo de su descripción, la enfermedad de Monge sigue sin tener un tratamiento estandarizado y eficaz, aun cuando la ciencia ya ha trazado algunos caminos posibles. Este dato no solo es una deuda científica, sino un síntoma de cómo el conocimiento que nace en el Perú no es priorizado por los sistemas de investigación ni de salud. La ausencia de inversión en investigación básica y clínica, así como en estrategias de salud adaptadas a la altura, es un síntoma de una deuda histórica. Además, se pierde la oportunidad de generar nuevo conocimiento que podría beneficiar a otras poblaciones de regiones montañosas en otras partes del mundo. Frente al avance del cambio climático, a los desplazamientos poblacionales hacia zonas laborales a gran altitud y al crecimiento de ciudades por encima de los 3500 metros, la necesidad de comprender y atender adecuadamente las enfermedades de altura adquiere una urgencia renovada.

En este panorama desafiante, este libro adquiere una mayor relevancia como obra de consulta y reflexión. No se trata únicamente de un compendio del conocimiento acumulado por investigadores que han dedicado décadas al estudio de la fisiología de altura en los Andes, sino también de una guía sobre los desafíos que aún persisten. En sus capítulos, el lector encontrará no solo conocimiento especializado, sino también propuestas, preguntas abiertas y horizontes para la investigación futura. Esta convergencia de disciplinas, enfoques y experiencias da forma a una mirada holística sobre la vida en altura, ofreciendo conocimiento valioso para mejorar la salud y el bienestar en las regiones de altura. Los autores de este libro, entre ellos reconocidos fisiólogos, médicos, endocrinólogos, salubristas y epidemiólogos, han realizado contribuciones clave en sus campos de estudio. Sus trabajos, publicados en revistas internacionales y muchas veces surgidos de investigaciones en las comunidades altoandinas, dan cuenta de una ciencia arraigada en el territorio.

En un siglo de avances, este descubrimiento no ha perdido vigencia. Al contrario, como este libro lo demuestra, ha sido punto de partida para una vasta producción científica que ha contribuido a perfilar nuestra comprensión de la fisiología humana frente a la hipoxia crónica y ha marcado la identidad científica del Perú.

Este volumen, concebido como un homenaje conmemorativo, nos invita, así mismo, a entender que el conocimiento generado en los Andes es una riqueza que debe ser integrada, protegida y proyectada hacia el futuro. La articulación entre conocimiento científico, formación profesional, estrategias de salud pública y políticas de financiamiento es fundamental para que la herencia científica de Carlos Monge Medrano tenga el impacto que merece tal descubrimiento. Hoy, su legado está más vivo que nunca, en las preguntas que aún no se han respondido y en los desafíos que siguen pendientes.

Capítulo 15

Sueño y altura: una mirada desde el Perú al siglo de la enfermedad de Monge

Dr. Eduardo Bazán Lavanda

Introducción

Hace exactamente un siglo, el Dr. Carlos Monge Medrano formuló uno de los aportes más importantes de la medicina andina al conocimiento global: la descripción de la poliglobulía crónica de grandes alturas, conocida posteriormente como «enfermedad de Monge». Esta condición, resultado de la adaptación mal compensada a la hipoxia crónica, motivó la creación del Instituto de Biología Andina y marcó el inicio de una tradición científica orientada a comprender los efectos de la altitud sobre el organismo humano.

En las últimas décadas, el estudio del sueño ha emergido como un campo clave para ampliar esta visión fisiopatológica. El sueño, lejos de ser un proceso pasivo, representa una función biológica y fisiológica profundamente influenciada por el entorno. La hipoxia hipobárica, característica de zonas situadas por encima de los 2500 m s.n.m., impone desafíos significativos al control ventilatorio, la arquitectura del sueño y la autorregulación neurocognitiva.

La importancia de estudiar el sueño en altura no está solamente enmarcada en el ámbito teórico, en países andinos como el Perú, millones de personas —incluyendo poblaciones originarias, migrantes, estudiantes, trabajadores de minería, salud, transporte, y seguridad— duermen de manera regular en condiciones de baja presión de oxígeno. Esta exposición crónica o intermitente puede afectar la calidad del sueño, el descanso, el desempeño cognitivo, el estado de ánimo, y la salud cardiopulmonar.

En este capítulo se explora la evidencia científica más reciente sobre el impacto de la altitud en la fisiología del sueño, centrándose en tres aspectos clave: la fragmentación del sueño y la respiración periódica, las diferencias entre nativos de altura y migrantes, y las implicancias clínicas, laborales y de investigación

para el Perú. Al hacerlo, se rinde homenaje al legado del Dr. Carlos Monge, ampliando su visión al campo del sueño, un componente esencial, pero muchas veces ignorado en los modelos de adaptación humana a la altura.

Perú: singularidad demográfica y geográfica

Más de 500 millones de personas viven a nivel mundial a más de 1500 m s.n.m., 81,6 millones a más de 2500 m s.n.m., pero solamente aproximadamente 14,4 millones lo hacen por encima de los 3500 m. El Perú, junto con Bolivia y Etiopía, concentra una gran proporción de esta población⁽¹⁾. Este dato, más allá de la ubicación geográfica, constituye una variable crítica para la salud pública y la investigación fisiológica del sueño a gran altitud.

Las condiciones crónicas de hipoxia moderada a severa en zonas como el Altiplano andino afectan el desarrollo infantil, la adaptación respiratoria, el metabolismo y, como cada vez se reconoce más, la calidad del sueño^(2,3). La exposición sostenida a presión barométrica reducida y menor disponibilidad de oxígeno ambiental provoca una activación crónica del sistema ventilatorio que se refleja también en el sueño nocturno. Esta situación exige enfoques diagnósticos y terapéuticos adaptados al contexto andino.

Aclimatación

Es el proceso de adaptaciones integradas en la altura que buscan restaurar la presión de oxígeno tisular hacia valores normales a los que se encuentran a nivel del mar, a pesar de los niveles disminuidos de presión de oxígeno atmosférica. Para tal fin se debe de conseguir:

- Adaptación ventilatoria a la hipoxia.
- Excreción renal de bicarbonato que permite una adaptación ventilatoria adicional.

La exposición aguda a la altura lleva a los siguientes eventos fisiológicos:

- Reducción en la presión alveolar inicial de oxígeno (PO_2) y, de esa manera, también de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2).
- La caída en la tensión de oxígeno lleva a una estimulación de los quimiorreceptores periféricos (principalmente los carotídeos), incrementando la ventilación.
- El incremento en la ventilación lleva a una reducción del PCO_2 y el incremento del PO_2 en el gas alveolar.

La caída en el PCO_2 produce a un incremento en el pH que provoca alcalosis

respiratoria, lo cual permite inhibir el quimiorreceptor periférico. Del mismo modo, también ocurre una reducción del CO_2 en el fluido cerebroespinal, llevando un incremento del pH a este nivel también en el fluido cerebroespinal y en el fluido extracelular cerebral, lo cual conduce a inhibición de los quimiorreceptores centrales.

Ambos procesos actúan para retornar la ventilación a valores como a nivel del mar. Esta es la fase aguda a las horas y días de experimentar cambios a gran altura que se van a compensar posteriormente con la excreción de bicarbonato a nivel renal y con la eliminación a nivel del fluido extracelular por el plexo coroideo.

La inhibición de los quimiorreceptores centrales y periféricos es removida y la ventilación vuelve a incrementarse. Como se demuestra en la Figura 1, la aclimatación a grandes alturas se traduce en reducción de PCO_2 e incremento en el PO_2 , aunque no existe una total restauración de los niveles de PO_2 como a nivel del mar^(4,5).

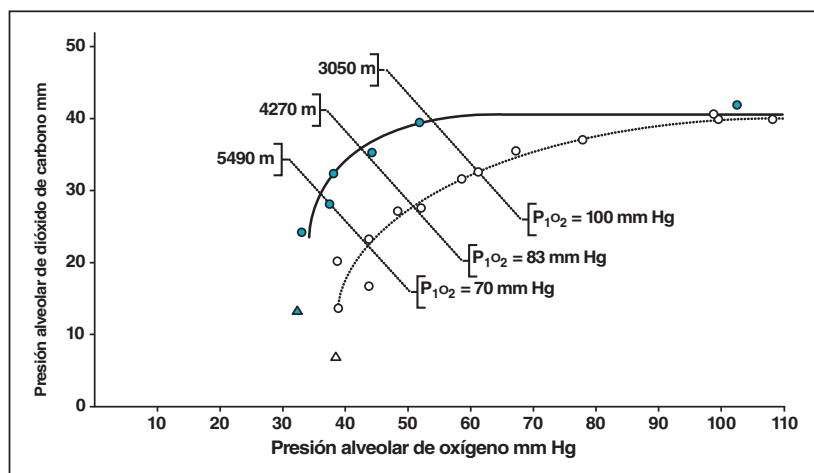


Figura 1. Efecto de la aclimatación a la altitud en la composición del gas alveolar diferenciando entre personas no aclimatadas (símbolos azules) y aclimatadas (símbolos blancos) a distintas altitudes (3050, 4270 y 5490 m s.n.m) con líneas iso-alveolares de PO_2 inspiratorio⁽⁴⁾.

Apnea central del sueño y respiración periódica en altura

En condiciones de hipoxia hipobárica, como las observadas a gran altitud, los mecanismos de control ventilatorio se ven alterados significativamente. La Figura 2 ilustra un registro polisomnográfico representativo de un sujeto durante el sueño a 5050 m de altitud, mostrando un patrón de respiración periódica con apneas centrales del sueño (ACS). Se observa una alternancia cíclica entre hiperpneas (H) y apneas centrales (A), con caídas subsiguientes en la saturación de oxígeno (SaO_2), alcanzando niveles críticos por debajo del 75%.

Este patrón ventilatorio se debe a un aumento del *loop gain* (ganancia de bucle), parámetro que representa la sensibilidad del sistema de control respiratorio a perturbaciones en la ventilación y la gasometría arterial como se describe en la Figura 3. A mayor altitud, la hipoxia ambiental incrementa la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos, especialmente los cuerpos carotídeos, y promueve hiperventilación, lo que a su vez disminuye la PaCO_2 por debajo del umbral apneico durante el sueño no REM. Esto provoca apneas centrales sin esfuerzo respiratorio, seguidas de hipoxemia, que reestimula la ventilación, perpetuando el ciclo de inestabilidad respiratoria^(5,6).

Además, la fragmentación del sueño y las frecuentes desaturaciones nocturnas pueden tener implicancias importantes en la función neurocognitiva, la presión arterial y la aclimatación a la altura. Cuando la PaCO_2 vuelve a elevarse, se reinicia el ciclo con hiperventilación. Este patrón —la respiración periódica— se perpetúa cuando el *loop gain* total supera 1^(4,6).

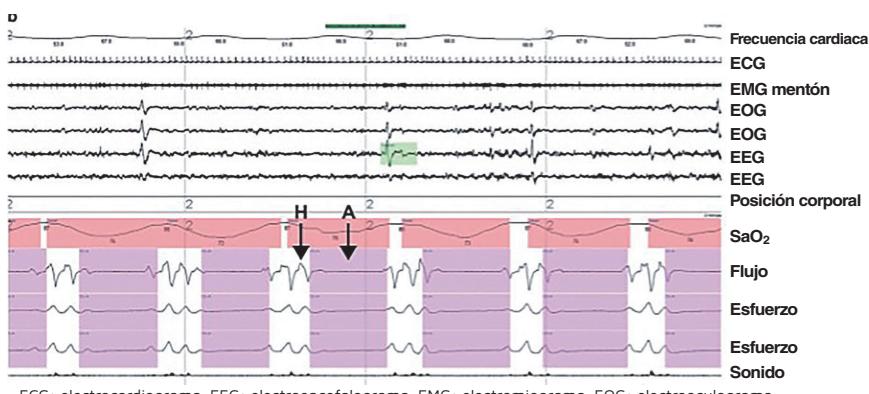


Figura 2. Registro polisomnográfico de 2 min a 5050 m s.n.m. Se observa respiración periódica y apneas centrales del sueño (ACS), con hiperpneas (H), apneas (A) y episodios de desaturación (SaO_2). Se nota el patrón típico de ACS en altura, con oscilaciones de flujo y esfuerzo respiratorio, reflejando un aumento del *loop gain*⁽⁵⁾.

En pacientes con apnea del sueño obstructiva (AOS), la exposición a la altura puede inducir la conversión de eventos obstrutivos a apneas centrales, en especial durante sueño no REM o en presencia de insuficiencia cardíaca o baja reserva ventilatoria^(8,9). Este tipo de respiración periódica, aunque puede ser transitoria en sujetos sanos, se agrava en individuos con comorbilidades cardiopulmonares, en los que ascienden rápidamente sin adecuada aclimatación^(4,6).

Fragmentación del sueño y respiración periódica

Los estadios de sueño se ven afectados en la exposición aguda a la altura. La Figura 4 ilustra de manera cualitativa los cambios en la arquitectura del sueño al comparar una noche de sueño a nivel del mar con una noche a más de 1500 m s.n.m. En condiciones de altura, se observa una disminución de la eficiencia del sueño, es decir, una menor proporción de tiempo dormido respecto al tiempo total en cama.

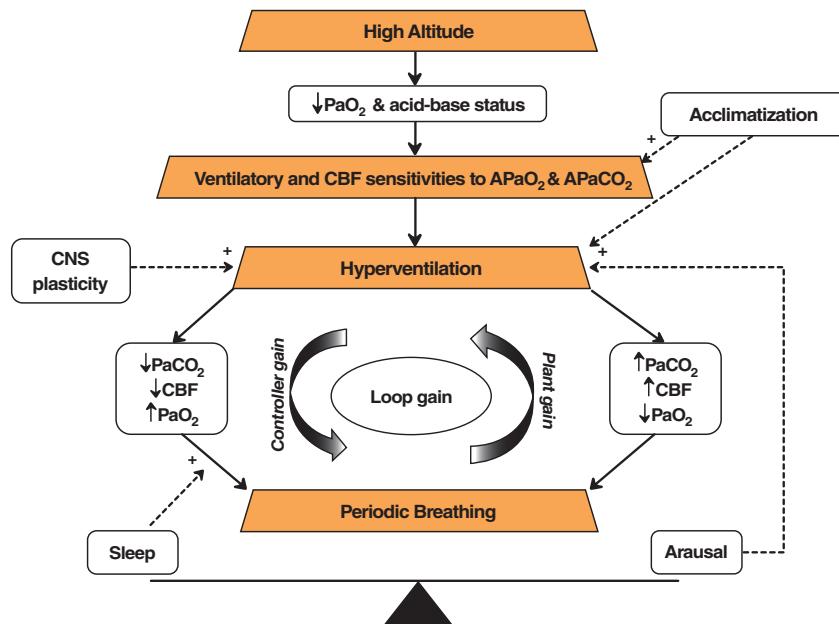


Figura 3. La exposición a gran altitud genera hipoxia arterial que desencadena hiperventilación mediada por sensibilidad aumentada a los quimiorreceptores. Esto incrementa el loop gain y predispone a una respiración periódica durante el sueño, exacerbada por la hipocapnia, inestabilidad ventilatoria y plasticidad del sistema nervioso central⁽⁵⁾.

Además, hay un aumento en la frecuencia de despertares nocturnos. Esta fragmentación del sueño ha sido asociada con la exposición aguda a la hipoxia hipobárica. También se reporta una reducción de las fases de sueño profundo (etapas N3&N4) y del sueño REM, mientras que se prolongan las etapas de sueño superficial (N1&N2), reflejando un patrón de sueño más liviano e inestable.

Los estudios de polisomnografía (PSG) realizados en altura revelan una afectación multifactorial del sueño. Además de la reducción de N3 y REM, se observa un patrón de sueño más superficial (predominio de N1), con ciclos truncados, mayor latencia y despertares breves no conscientes que interrumpen la continuidad. Esta fragmentación, medida como un aumento en el índice de microdespertares (arousalindex), se correlaciona con somnolencia diurna y bajo rendimiento neurocognitivo.

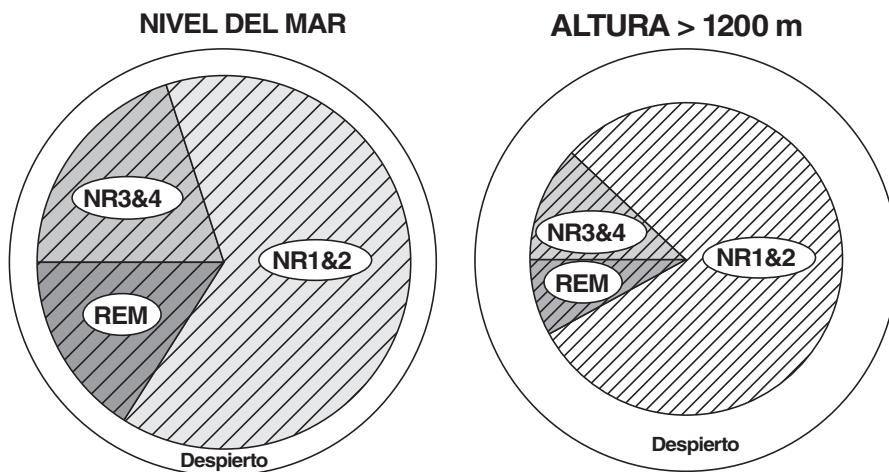


Figura 4. Representación cualitativa de la arquitectura del sueño a nivel del mar versus a >1500 m. En altitud se observa una menor eficiencia del sueño y un aumento en los despertares nocturnos, representados por el sombreado más denso. El sueño profundo (NR3&4) y REM se reducen, mientras que el sueño superficial (NR1&2) se prolonga, lo que indica una mayor fragmentación del sueño inducida por la altitud⁽²⁾.

En particular, la respiración periódica de Cheyne-Stokes observada en altura, representa un trastorno adaptativo que responde a las alteraciones de la ventilación controlada químicamente^(2,3).

Durante los primeros días en altitud (por encima de 2500 a 3000 m s.n.m.) se producen cambios significativos en la arquitectura del sueño. Estudios con PSG han mostrado:

- Reducción del sueño de ondas lentas (N3) y del sueño REM.
- Aumento de la latencia al sueño y del número de despertares intrasueño.
- Elevación del índice de microdespertares y fragmentación del sueño, lo que se traduce en menor eficiencia y sensación de descanso.

En estudios realizados hasta los 5000 m, se ha documentado que los despertares recurrentes se asocian con hipoxia nocturna sostenida, desaturaciones intermitentes y un patrón de respiración periódica con apneas centrales, incluso en sujetos sanos^(2,3,6).

Estudios longitudinales: ascenso y evaluación

En uno de los estudios más recientes, los participantes fueron evaluados con poligrafía respiratoria en cinco etapas:

1. Antes del ascenso.
2. En la preexpedición en Katmandú (~1400 m s.n.m.).
3. A la máxima altitud (5000 m s.n.m.).
4. Luego al retornar a Katmandú.
5. Un mes después del retorno a Italia.

Los hallazgos fueron notables:

- El tiempo total de sueño cayó por debajo de 7 h en todos los sujetos.
- El índice de apnea-hipopnea (IAH), que es una medida clave para diagnosticar y clasificar la severidad de la apnea del sueño, aumentó significativamente (en 7 de 10 casos fue moderado o severo).
- La SpO₂ nocturna cayó marcadamente por debajo del nivel basal, con elevación de la frecuencia cardíaca.

- La respiración periódica se observó en 2 de 10 participantes, uno de ellos con mal agudo de montaña (AMS) y otro sin síntomas⁽⁷⁾.

Estos efectos fueron reversibles al volver a baja altitud, lo cual sugiere que las alteraciones del sueño son inducidas por hipoxia más que por daño estructural permanente⁽⁷⁾.

Estudios de poligrafía realizados en La Rinconada (5300 m s.n.m.) mostraron una significativa reducción en la saturación de oxígeno con un promedio de 79%, con mayor severidad en personas con diagnóstico de enfermedad de montaña crónica al presentar mayores reducciones en el índice de saturación de oxígeno⁽⁸⁾.

Se han detectado apneas centrales, incluso en sujetos previamente sanos, y una clara asociación entre la fragmentación del sueño y la aparición de síntomas de AMS (dolor de cabeza, náuseas e irritabilidad)^(3,9).

Estos hallazgos destacan la necesidad de considerar el sueño como un marcador de adaptación fisiológica y no únicamente como un síntoma secundario, constituyendo un evento común en peruanos que suben desde Lima (154 m s.n.m.) a comunidades ubicadas en la zona andina en cuestión de horas tales como por ejemplo Pasco, Cusco o Puno.

El sueño en habitantes de grandes alturas versus baja altitud

Estudios recientes han intentado caracterizar cómo el entorno hipobárico de gran altitud afecta la fisiología del sueño en poblaciones crónicas y visitantes temporales. Un análisis del estudio nacional **CHARLS** (China Health and Retirement Longitudinal Study) reveló que a partir de los 1600 m s.n.m., la duración total del sueño tiende a incrementarse significativamente, siendo más frecuente un patrón de sueño prolongado en los residentes de mayor altitud. Curiosamente, este cambio no se asocia con un aumento en el sueño corto, lo que sugiere una posible adaptación biológica orientada a extender los períodos de reposo bajo condiciones de hipoxia leve a moderada⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, este patrón no puede extrapolarse automáticamente a quienes no han nacido ni vivido de forma continua en altitud. La exposición aguda a >2500 m s.n.m. por parte de personas que residen en zonas de baja altitud, como es común en trabajadores temporales o migrantes, se asocia consistentemente con:

- Aumento del porcentaje de sueño N1 (sueño superficial).
- Disminución del sueño N3 (ondas lentas) y REM.

- Menor eficiencia del sueño y mayor tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (WASO)⁽¹¹⁾.

Estos cambios se interpretan como manifestaciones de una adaptación incompleta del sistema respiratorio, y contribuyen a síntomas como fatiga, irritabilidad y somnolencia diurna.

En contraste, los nativos de gran altitud —como las poblaciones quechusas y aimaras— quienes son descendientes de los que colonizaron el altiplano hace aproximadamente 11 000 años, han tenido la oportunidad de una selección natural de ciertos rasgos que brindan mecanismos fisiológicos y genéticos de adaptación para mitigar los efectos adversos del entorno en grandes alturas.

Entre los principales factores diferenciadores se incluyen:

- Menor sensibilidad ventilatoria a la hipoxia (*blunting* adaptativo).
- Mayor estabilidad respiratoria durante el sueño, con menor tendencia a hiperventilación y apneas centrales.
- Menor *loop gain*, lo que reduce la susceptibilidad a respiración periódica^(2,4).

En poblaciones andinas expuestas a hipoxia crónica, los trastornos respiratorios del sueño y la desaturación nocturna desempeñan una función clave en la fisiopatología de la hipoxemia sostenida y la eritrocitosis.

Un estudio realizado en hombres y mujeres andinos en Pasco evidenció que aquellos con hematocrito elevado presentaban una mayor desaturación de oxígeno durante el sueño, reflejada en valores medios y de nadir de SpO₂ significativamente más bajos, así como en un mayor tiempo con saturaciones por debajo del 80% (todos p < 0,02). Estas alteraciones del sueño se asociaron estrechamente con una menor sensibilidad ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia, lo que sugiere un patrón de hipovenilación nocturna. En los varones andinos, además, se identificó una asociación significativa entre el índice de apnea obstructiva, el índice de apnea-hipopnea (AHI), niveles elevados de hematocrito y puntuaciones más altas de enfermedad crónica de montaña (CMS), incluso después de ajustar por edad, índice de masa corporal (IMC) y saturación de oxígeno durante el sueño. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que los eventos respiratorios nocturnos y la desaturación sostenida contribuyen de manera significativa a la estimulación eritropoyética en sujetos con una respuesta ventilatoria atenuada, particularmente en hombres andinos⁽¹²⁾.

Con estos hallazgos, los migrantes de bajas alturas o trabajadores de turnos rotativos que ascienden y descenden semanalmente estarían expuestos a alteraciones importantes en la arquitectura del sueño, incluso en ausencia de

síntomas clínicos diurnos. La falta de tiempo para una adecuada aclimatación en la altura parece desempeñar un papel crítico en estos trastornos.

Consecuencias cognitivas de la exposición a grandes alturas

La exposición a grandes alturas lleva a una reducción en la presión parcial de oxígeno asociada con la reducción en la presión barométrica, pudiendo causar enfermedad de montaña aguda, o con complicaciones como edema pulmonar de altitud y edema cerebral. Los síntomas pueden presentarse al alcanzar una altitud por encima de los 2500 m s.n.m., con un empeoramiento de los síntomas relacionado con un ascenso más rápido y con incremento en la altitud. La hipoxia hipobárica lleva a consecuencias neurológicas como cefalea de gran altitud, trastornos del sueño, trastornos mentales, psicosis aguda, ansiedad y compromiso cognitivo.

La exposición prolongada a elevadas altitudes provoca un impacto negativo considerable en las habilidades cognitivas, con una disminución más pronunciada en la función psicomotora y la memoria a largo plazo, mientras que la memoria de trabajo y las habilidades lingüísticas se ven afectadas en menor medida. El impacto negativo fue más pronunciado en inmigrantes a grandes alturas por encima de los 4000 m s.n.m. No se evidenció una influencia en relación con tiempo de exposición, nivel de adaptación, edad y sexo. Se considera que el compromiso cognitivo estaría relacionado con reducción del flujo sanguíneo cerebral en personas inmigrantes y nativos de altura. Se observó una estabilidad en la función de procesos de percepción, control inhibitorio, y habilidades en solución de problemas. Estos hallazgos sugieren una adaptación selectiva, posiblemente atribuible a un mecanismo de adaptación cerebral^(13,14).

Estos hallazgos tienen implicancias inmediatas en industrias de alto riesgo, como la minería subterránea, la aviación o el transporte de altura, donde la vigilancia, la coordinación motora y la respuesta rápida son esenciales para la seguridad.

Opciones terapéuticas para respiración periódica y trastornos del sueño en altura

Debido a la fuerte asociación entre la apnea central del sueño y la altitud, la primera opción terapéutica sería el descenso, como medida para evidenciar una reversión del proceso. En caso esta alternativa no fuera viable, se consideran las siguientes opciones de tratamiento:

- **Oxigenoterapia nocturna:** mejora la oxigenación, reduce las apneas centrales y mejora la arquitectura del sueño^(3,4). El objetivo es incrementar la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), lo que lleva a una normalización de la saturación de O₂. La respiración periódica puede persistir hasta que se normalicen los niveles de PCO₂ y se resuelva la hiperventilación. El principal mecanismo propuesto es la atenuación de la caída del PCO₂ durante la fase de hiperpnea de la apnea central del sueño^(4,5).
- **Acetazolamida:** suprime la apnea central del sueño en un 50 a 80 % a grandes alturas. Disminuye el IAH y el porcentaje de respiración periódica, e incrementa la oxigenación nocturna en aproximadamente 6%. Su efecto se debe a la secreción renal de bicarbonato, que induce una acidosis metabólica leve, reduciendo el *loop gain* y estabilizando la ventilación^(4,5,15).
- **CPAP:** útil terapia para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño (AOS). La acción misma del CPAP incrementa la capacidad residual funcional, lo que llevaría a un incremento en los depósitos de oxígeno y, por lo tanto, reducir el *loop gain*, aunque su eficacia ha sido poco estudiada a grandes altitudes. Paradójicamente, algunos estudios muestran una reducción significativa de los eventos obstrutivos, junto con un aumento en los eventos centrales, lo que sugiere que no empeora la AOS. Se ha descrito una mejora en la saturación nocturna y en el IAH al combinar la terapia CPAP autoajustable con acetazolamida (750 mg/día), en comparación con CPAP solo. Sin embargo, el tratamiento óptimo de la AOS en altura aún no está claramente definido^(4,5).
- **Benzodiacepinas:** la exposición aguda a grandes alturas puede desencadenar alteraciones del sueño asociadas con ansiedad e insomnio. El estado basal de ansiedad y la edad son predictores independientes de trastornos del sueño en la altura. Las benzodiacepinas pueden ser útiles para tratar el insomnio (dificultad para conciliar y mantener el sueño), posiblemente relacionado con la fase de hiperpnea de la respiración periódica, que induce arousals y despertares. El temazepam ha mostrado una posible reducción de los eventos de desaturación, probablemente por disminuir los despertares durante el sueño, lo cual reduciría la severidad de la apnea central. También se ha observado una reducción modesta en la saturación media (de 78 a 76 %) y una mejora en los puntajes de enfermedad de montaña aguda. Los nuevos hipnóticos no benzodiacepínicos han demostrado mejoras en la calidad del sueño, aunque no existe evidencia clara de su efecto sobre la apnea central ni sobre el índice de desaturación de oxígeno^(5,9).

Relevancia clínica, laboral y de investigación para el Perú

Clínicamente, los trastornos respiratorios del sueño en altura pueden contribuir a la progresión de la hipertensión pulmonar, las arritmias, la fatiga crónica y el deterioro neurocognitivo. Identificar y manejar estos trastornos de manera oportuna puede mejorar significativamente la calidad de vida en las poblaciones andinas.

En el ámbito laboral, la fragmentación del sueño, la hipoxia nocturna y la fatiga y somnolencia asociada impactan directamente en la productividad y la seguridad. Sectores estratégicos como la minería, el transporte de carga y la vigilancia requieren de intervenciones preventivas y programas de gestión de la fatiga y somnolencia en trabajadores expuestos.

Desde una perspectiva académica, el Perú posee un entorno natural privilegiado para desarrollar estudios pioneros en:

- Polisomnografía ambulatoria y poligrafía respiratoria domiciliaria en altura que permitirían determinar diferencias claras entre población nativa y migrantes en la estructura del sueño.
- Validación de relojes inteligentes y dispositivos portátiles como potenciales herramientas para el tamizaje de posibles trastornos del sueño en una fase preventiva.
- Implementación de pruebas neurocognitivas para monitoreo de fatiga en contextos laborales, previo a la faena para implementación de medidas correctivas.

El desarrollo de estudios piloto en centros de investigación en la altura del Perú, integrando estudios de polisomnografía, tecnología portable y pruebas psicométricas, puede consolidar al Perú como referente en investigación aplicada sobre sueño, altitud y neurocognición en América Latina.

Conclusiones

El sueño en altura constituye un fenómeno fisiológico complejo en el que convergen factores ventilatorios, neurocognitivos y genéticos. La exposición a la hipoxia hipobárica —ya sea aguda, crónica o intermitente— impacta de forma directa en la arquitectura del sueño, desencadenando alteraciones en la continuidad, eficiencia, calidad, y profundidad de este. Este fenómeno se acompaña de respiración periódica, apneas centrales, fragmentación del sueño y deterioro en la oxigenación nocturna, afectando tanto a personas sanas como a aquellas con enfermedades preexistentes.

Los datos disponibles demuestran que los efectos del entorno de gran altitud

varían marcadamente entre nativos de altura y migrantes o trabajadores temporales. Mientras que los primeros han desarrollado mecanismos de adaptación ventilatoria, hematológica y posiblemente genética, los segundos enfrentan un riesgo elevado de alteraciones del sueño, disfunción cognitiva y bajo rendimiento, especialmente en los primeros días de exposición.

Desde una perspectiva clínica, estas alteraciones no deben considerarse simplemente curiosidades fisiológicas, sino componentes críticos de una adecuada adaptación. Su desatención puede facilitar el desarrollo de hipertensión pulmonar, fatiga crónica, trastornos del ánimo y disminución del desempeño neurocognitivo. Desde una mirada ocupacional, la fatiga y somnolencia inducidas por alteraciones del sueño en altura comprometen la seguridad y la eficiencia laboral, especialmente en sectores estratégicos como la minería, el transporte o la defensa.

En este contexto, el Perú —por su geografía, su historia y su legado científico— tiene la oportunidad y la responsabilidad de posicionarse como líder regional en el estudio e intervención del sueño en altura. Esto implica fortalecer las capacidades de diagnóstico (como la poligrafía respiratoria y polisomnografía ambulatoria), validar tecnologías portátiles (como relojes inteligentes) y promover investigaciones multidisciplinarias que integren fisiología respiratoria, neurociencia y salud pública.

Finalmente, honrar el legado del Dr. Carlos Monge Medrano no solamente implica recordar su contribución a la comprensión de la enfermedad de montaña crónica, sino también expandir su visión hacia dimensiones del bienestar humano que permanecen insuficientemente exploradas. El sueño —como función vital, como reflejo de adaptación y como determinante de salud integral— debe integrarse activamente en la agenda científica, médica y política del país. En el siglo XXI, no basta con respirar bien en altura: también hay que dormir bien

Bibliografía

1. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *PNAS*. 2021;118(18):e2102463118.
2. Bloch KE, Buentzli JC, Latshang TD, Ulrich S. Sleep at high altitude: guesses and facts. *J Appl Physiol*. 2015;119(12):1466–80.
3. Rojas-Córdova S, et al. Altitude and breathing during sleep in healthy persons and sleep disordered patients: A systematic review. *Sleep Sci*. 2023;16:e117–26.
4. Ainslie PN, Burgess KR. Respiratory Physiology: Sleep at High Altitudes. In: Kryger MH, Roth T, Goldstein CA, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 182–92
5. Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR. Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188(3):233–56.
6. Prospieri P, et al. Altered breathing pattern of lowlanders sleeping at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol*. 2025;104415.
7. Champigneulle B, et al. Expedition 5300: limits of human adaptations in the highest city in the world. *J Physiol*. 2024;602(21):5449–62.
8. Bian SZ, et al. The onset of sleep disturbances and their associations with anxiety after acute high-altitude exposure at 3700 m. *Transl Psychiatry*. 2019;9:175.
9. Jiang H, Su W, Wu X, Yang Q, Xian H, Chen W, et al. Increased altitudes change sleep status among Chinese population. *Sleep Biol Rhythms*. 2024;22(3):455–62. doi:10.1007/s41105-024-00527-y.
10. Guo C, Li L, Yan Y, Kang M. Effects of acute exposure to hypoxia on sleep structure in healthy adults: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2024;75:101928.
11. Heinrich EC, Orr JE, Gilbertson D, Anza-Ramirez C, DeYoung PN, Djokic MA, et al. Relationships between chemoreflex responses, sleep quality, and hematocrit in Andean men and women. *Front Physiol*. 2020;11:437. doi:10.3389/fphys.2020.00437.
12. Bliemsrieder K, et al. Cognition and neuropsychological changes at altitude – a systematic review. *Brain Sci*. 2022;12(12):1736.
13. Su R, Jia S, Zhang N, Wang Y, Li H, Zhang D, et al. The effects of long-term high-altitude exposure on cognition: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024;161:105682. doi:10.1016/j.neubiorrev.2024.105682.
14. Liu HM, et al. The effect of acetazolamide on sleep apnea at high altitude: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):20–29.

Capítulo 16

Cambios y alteraciones en el sistema renal del habitante de altura

Académico Asociado Dr. Abdías Hurtado Aréstegui

Una de las características de las regiones de gran altitud es la disminución de la disponibilidad de oxígeno debido a la baja presión barométrica. Se estima que el número de habitantes que residen a más de 1500 metros sobre el nivel del mar (m s.n.m.) es de 500,3 millones, 81,6 millones a más de 2500 m s.n.m. y 14,4 millones por encima de 3500 m s.n.m. ⁽¹⁾. Las poblaciones que residen en estas regiones se encuentran en África (cumbres de Etiopía), en Asia (meseta tibetana, montañas del Himalaya) y en América (en los Andes); el hombre actual proviene del *Homo sapiens*, quien aparece hace doscientos mil años en África, en su proceso migratorio llega a Asia hace cien mil años y, posteriormente, a América aproximadamente hace veinte mil años ⁽²⁾. Estas poblaciones han desarrollado diversos mecanismos de adaptación para enfrentar la hipoxia severa a la que han estado expuestas a lo largo de su vida ⁽³⁾, desarrollando cambios genotípicos y fenotípicos que les confieren diferentes niveles de adaptación. Así, el grupo étnico Amhara, que habita en Etiopía, debido a su mayor tiempo de permanencia en regiones de gran altitud, tiene niveles similares de hemoglobina y saturación de oxígeno a las personas que habitan a nivel del mar, lo que probablemente representa una adaptación exitosa ⁽⁴⁾. Los grupos humanos que habitan en los Andes y que han vivido durante menos tiempo a grandes altitudes en comparación con los etíopes y tibetanos muestran una mayor eritrocitosis e hipoxemia arterial y algunos de ellos desarrollan mal de montaña crónico (MMC) o enfermedad de Monge ⁽⁵⁾, caracterizada por una eritrocitosis excesiva (hemoglobina ≥ 21 y ≥ 19 g/dL, en hombres y en mujeres, respectivamente), lo que ocasiona síntomas como cefalea, disnea, alteraciones del sueño, cianosis, por compromiso pulmonar y cardiovascular.

El riñón en los habitantes de altura

La eritrocitosis excesiva cumple una función en los cambios encontrados en el ámbito renal en las personas que residen en altura.

Fisiología renal en la altura

Para entender los cambios observados en los habitantes de altura, haremos un repaso de la fisiología renal: el flujo plasmático renal (FPR) es la cantidad de plasma que llega a los riñones por unidad de tiempo; en un adulto es alrededor de 600 mL/minuto y está influenciado por el nivel del hematocrito. El plasma es filtrado en los glomérulos y se denomina tasa de filtración glomerular (TFG); su valor es de 120 mL/minuto y se utiliza como indicador de función renal. La fracción de filtración (FF) representa la relación entre la TFG y el FPR, siendo su valor normal de 20%. En el contexto de personas con policitemia asociada a la gran altitud, hay una marcada disminución de la FPR debido a la elevación del hematocrito, con una leve disminución de la TFG, lo que condiciona un aumento de la FF. Estos cambios fueron demostrados por primera vez en cinco hombres con policitemia grave que vivían a gran altitud en Perú, en quienes el FPR se redujo al 52% de lo normal, la TFG se redujo ligeramente un 11%, lo que resultó en un aumento en la FF de casi el 90%⁽⁶⁾. El doctor Monge Cassinelli estudió estas funciones en tres grupos de varones: un primer grupo vivía a nivel del mar, un segundo grupo vivía a gran altitud con policitemia moderada y un tercer grupo vivía a gran altitud y tenía policitemia excesiva y MMC; los resultados del estudio mostraron una FF del 18% a nivel del mar y de 25 y 28% para los habitantes de altura con policitemia moderada y policitemia excesiva, respectivamente⁽⁷⁾. En la actualidad se reconoce que el incremento de la fracción de filtración representa un estado de hiperfiltración glomerular⁽⁸⁾, lo que implica un mayor riesgo de daño renal.

Por otro lado, en sujetos de altura se ha demostrado una disminución de la TFG comparados con los de nivel del mar⁽⁹⁻¹¹⁾; en nuestro medio se realizó un estudio comparando sujetos sanos de La Paz con policitemia pero sin eritrocitosis excesiva, con sujetos sanos de Lima y se pudo demostrar una disminución de la TFG en los sujetos de altura⁽¹¹⁾. Así, la prevalencia de enfermedad renal aumenta significativamente en función del hematocrito⁽⁹⁾.

Proteínas en orina

La pérdida de proteínas por la orina es otra alteración observada en sujetos que viven a gran altitud; se ha reportado una mayor prevalencia de

proteinuria^(9,12,13) y, más recientemente, se ha descrito que la microalbuminuria tiene una prevalencia del 13,4%, superior a la observada en sujetos de nivel del mar (5,8%), en adultos y en adolescentes⁽¹⁴⁾. Este incremento está fuertemente asociado con la elevación del hematocrito⁽⁹⁾. La pérdida de proteínas por la orina está condicionada por la hiperfiltración glomerular.

Ácido úrico

La hiperuricemia es otro hallazgo frecuente en altura⁽¹²⁾, alcanzando una prevalencia del 49%⁽¹⁶⁾; está relacionada directamente con los niveles de hematocrito, en presencia de un manejo normal de ácido úrico en el riñón^(12,15). Además, la hiperuricemia está relacionada con un incremento del estrés oxidativo^(17,18).

Presión arterial

Un estudio epidemiológico realizado en las diversas regiones del Perú estimó la frecuencia de hipertensión arterial en 27,3%, siendo en la altura de 23,3%, menor que la observada a nivel del mar (31,6%)⁽¹⁹⁾. Otros estudios han encontrado estos mismos resultados^(20,22); sin embargo, hay estudios que indican elevación de la presión arterial a medida que incrementa la altitud⁽²³⁾; esta divergencia se debe a los diversos factores que influyen en la presión arterial, como la edad o el estilo de vida, pero la más relevante es la asociación estrecha de los niveles de hematocrito (policitemia) y la hipertensión⁽²⁴⁾.

Síndrome renal de altura

Luego de observar todos estos cambios en sujetos de altura, se planteó la denominación de «síndrome renal de altura» para designar a las personas que residen en altura y presentan: policitemia (eritrocitosis excesiva), proteinuria/microalbuminuria, hiperuricemia e hipertensión arterial⁽²⁵⁾. (Figura 1).

Glomérulos

El primer reporte de morfología glomerular en altura fue hecho en autopsia de niños que vivían a gran altitud comparados con los de nivel del mar; se observó el aumento del tamaño de glomérulos, similar a lo observado en niños con cardiopatías congénitas de tipo cianótico⁽²⁶⁾. Este aumento de tamaño

podría estar relacionado con la hipoxia crónica, la hiperfiltración glomerular o la hiperuricemia^(27,28). Otro factor podría estar vinculado con los efectos del bajo peso al nacer observados en los habitantes de la altura⁽²⁹⁾ que se asocian con un bajo número de nefronas⁽³⁰⁾. Un estudio reciente, en tibetanos con policitemia y proteinuria (2,5 gramos/día), sin ninguna enfermedad, quienes además tenían hiperuricemia e hipertensión, mostró en la biopsia renal hipertrofia glomerular y glomeruloesclerosis segmentaria; por inmunohistoquímica, mostró la presencia de factor inducido por hipoxia-2a en núcleos de podocitos, túbulos y vasos⁽³¹⁾.

Enfermedad renal crónica (ERC)

La ERC es la pérdida gradual de la función renal, que causa problemas graves de salud. Se diagnostica por una TFG < 60 mL/min/1,73m²SC o por alteraciones en la orina como albuminuria/proteinuria, sedimento anormal, presentes por más de 3 meses, o por alteraciones renales en imágenes o en una biopsia.

La hipoxemia que se presenta a gran altitud conlleva un mayor riesgo de ERC y de progresión de la misma⁽³²⁾. Si bien los riñones tienen una alta tasa de uso de oxígeno, algunos sectores del riñón trabajan en un ambiente hipóxico; existe un gradiente de oxígeno entre la corteza y la médula renal que varía de 50 a 20 mm Hg, respectivamente⁽³³⁾. Un estudio epidemiológico encontró que la prevalencia de ERC fue mayor en la población tibetana que residía a gran altitud en comparación con los de baja altitud. 19 vs. 13%, respectivamente⁽⁹⁾. Otro estudio en pacientes con diabetes tipo 2 confirmada por biopsia renal y que tuvieron un seguimiento de 20 meses encontró, en el análisis multivariado, que los diabéticos que vivían a ≥ 2000 m s.n.m. tenían mayor riesgo de progresión de ERC si eran de origen chino, lo que no ocurría si eran de origen tibetano, que es una etnia con mayor tiempo de exposición a la altura⁽³⁴⁾. Un estudio comparó personas sanas de altura sin eritrocitosis excesiva con las de nivel del mar y demostró mayor prevalencia de ERC en la población de altura⁽¹¹⁾.

La ERC se caracteriza por la disminución de la hemoglobina, debido a una disminución en la producción de eritropoyetina; sin embargo, pacientes con ERC en estadios 3 a 5, que vivían a gran altitud, tenían niveles de hemoglobina más altos que aquellos que vivían a nivel del mar o a una altitud moderada⁽³⁵⁾.

Tratamiento

El traslado definitivo a lugares de menor altitud es la solución para casi todas las manifestaciones clínicas de las personas que viven en altura, con los

problemas familiares y económicos que este traslado implica. Una alternativa intermedia y de buena efectividad es el descenso a menor altitud (3 semanas a 1050 m), evaluada en un ensayo clínico ⁽³⁶⁾.

Otras opciones terapéuticas son las sangrías periódicas, el uso de acetazolamida ⁽³⁷⁾, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para disminuir la policitemia y la proteinuria ⁽³⁸⁾ y los antioxidantes ⁽³⁹⁾.

Conclusión

Las poblaciones con menos tiempo de residencia a gran altitud tienen una menor adaptación a este ambiente, lo que se expresa por policitemia, eritrocitosis excesiva o mal de montaña crónico. En el ámbito renal se puede hallar un incremento en la fracción de filtración, proteinuria y/o albuminuria, hipertensión arterial e hiperuricemia, lo que se ha denominado «síndrome renal de altura». También se ha descrito hipertrofia glomerular y mayor prevalencia de enfermedad renal crónica.

Bibliografía

1. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci.* 4 de mayo de 2021;118(18):e2102463118.
2. Harcourt AH. Human phylogeography and diversity. *Proc Natl Acad Sci.* 19 de julio de 2016;113(29):8072-8.
3. Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci.* 15 de mayo de 2007;104(suppl_1):8655-60.
4. Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, Kushner I, Gebremedhin A, Strohl KP. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proc Natl Acad Sci.* 24 de diciembre de 2002;99(26):17215-8.
5. Monge M, Carlos. La enfermedad de los Andes (Síndromes eritróemicos). *ann fac med lima* 1928;1:1---309. 1928;(1):1-13.
6. Becker EL, Schilling JA, Harvey RB. Renal Function in Man Acclimatized to High Altitude. *J Appl Physiol.* enero de 1957;10(1):79-80.
7. Lozano R, Monge C. Renal function in high-altitude natives and in natives with chronic mountain sickness. *J Appl Physiol.* septiembre de 1965;20(5):1026-7.
8. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol.* mayo de 2012;8(5):293-300.
9. Chen W, Liu Q, Wang H, Chen W, Johnson RJ, Dong X, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease: a population study in the Tibetan population. *Nephrol Dial Transplant.* 1 de mayo de 2011;26(5):1592-9.
10. Carrillo-Larco RM, Miranda JJ, Gilman RH, Narvaez-Guerra O, Herrera-Enriquez K, Medina-Lezama J, et al. Urbanization and Altitude Are Associated with Low Kidney Function in Peru. *High Alt Med Biol.* junio de 2019;20(2):133-40.
11. Hurtado-Arestegui A, Plata-Cornejo R, Cornejo A, Mas G, Carabajal L, Sharma S, et al. Higher prevalence of unrecognized kidney disease at high altitude. *J Nephrol.* abril de 2018;31(2):263-9.
12. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Kelly JP, Swenson ER, Wener MH, et al. Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. *Am J Kidney Dis.* junio de 2002;39(6):1135-42.
13. Rennie D, Marticorena E, Monge C, Sirotzky L. Urinary protein excretion in high-altitude residents. *J Appl Physiol.* agosto de 1971;31(2):257-9.
14. Hurtado A. Microalbuminuria in Healthy Adolescents: A Comparative Study at High Altitude and at Sea Level. *The Open Urology & Nephrology Journal.*, 2014;7(82):82-5.
15. Sobeevilla LA, Salazar F. High Altitude Hyperuricemia. *Exp Biol Med.* 1 de diciembre de 1968;129(3):890-5.
16. He B, Feng J, Shu Y, Yang L, He Z, Liao K, et al. Prevalence and Risk Factors of Hyperuricemia Among Young and Middle-Aged Tibetan Men Living at Ultrahigh Altitudes: A Cross-Sectional Study. *High Alt Med Biol.* 1 de marzo de 2024;25(1):42-8.
17. Jefferson JA, Simoni J, Escudero E, Hurtado ME, Swenson ER, Wesson DE, et al. Increased Oxidative Stress Following Acute and Chronic High Altitude Exposure. *High Alt Med Biol.* marzo de 2004;5(1):61-9.
18. Sinha S, Singh SN, Ray US. Total Antioxidant Status at High Altitude in Lowlanders and Native Highlanders: Role of Uric Acid. *High Alt Med Biol.* septiembre de 2009;10(3):269-74.
19. Segura Vega L, Agusti R, Ruiz Mori E. La Hipertensión Arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. *Rev Peru Cardiol* 2011. Enero-Abril:19-27.
20. Hanna JM. Climate, altitude, and blood pressure. *Hum Biol.* agosto de 1999;71(4):553-82.
21. Fiori G, Facchini F, Pettener D, Rimondi A, Battistini N, Bedogni G. Relationships between blood pressure, anthropometric characteristics and blood lipids in high- and low-altitude populations from Central Asia. *Ann Hum Biol.* enero de

- 2000;27(1):19-28.
22. Shrestha S, Shrestha A, Shrestha S, Bhatarai D. Blood pressure in inhabitants of high altitude of Western Nepal. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2012;52(188):154-8.
 23. Aryal N, Weatherall M, Bhatta YKD, Mann S. Blood Pressure and Hypertension in Adults Permanently Living at High Altitude: A Systematic Review and Meta-Analysis. *High Alt Med Biol.* septiembre de 2016;17(3):185-93.
 24. Yin R, Wu Y, Li M, Liu C, Pu X, Yi W. Association between high-altitude polycythemia and hypertension: a cross-sectional study in adults at Tibetan ultrahigh altitudes. *J Hum Hypertens.* 27 de mayo de 2024;38(7):555-60.
 25. Hurtado-Arestegui AH, Fuquay R, Sirota J, Swenson ER, Schoene RB, Jefferson JA, et al. High Altitude Renal Syndrome (HARS). *J Am Soc Nephrol.* noviembre de 2011;22(11):1963-8.
 26. Naeye RL. Children at High Altitude: Pulmonary and Renal Abnormalities. *Circ Res.* enero de 1965;16(1):33-8.
 27. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LG, et al. Hyperuricemia Causes Glomerular Hypertrophy in the Rat. *Am J Nephrol.* 2003;23(1):2-7.
 28. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaría J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 1 de noviembre de 2002;283(5):F1105-10.
 29. Hernández-Vásquez A, Bartra Reátegui A, Vargas-Fernández R. Altitude and Its Association with Low Birth Weight among Children of 151,873 Peruvian Women: A Pooled Analysis of a Nationally Representative Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 12 de enero de 2023;20(2):1411.
 30. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int.* agosto de 2005;68:S68-77.
 31. Wang H, Tang C, Dang Z, Yong A, Liu L, Wang S, et al. Clinicopathological characteristics of high-altitude polycythemia-related kidney disease in Tibetan inhabitants. *Kidney Int.* julio de 2022;102(1):196-206.
 32. Luks AM, Johnson RJ, Swenson ER. Chronic Kidney Disease at High Altitude. *J Am Soc Nephrol.* diciembre de 2008;19(12):2262-71.
 33. Cantow K, Evans RG, Grosenick D, Gladitz T, Niendorf T, Flemming B, et al. Quantitative Assessment of Renal Perfusion and Oxygenation by Invasive Probes: Basic Concepts. En: Pohlmann A, Niendorf T, editores. *Preclinical MRI of the Kidney [Internet].* New York, NY: Springer US; 2021 [citado 22 de marzo de 2025]. p. 89-107. (Methods in Molecular Biology; vol. 2216). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-0978-1_6
 34. Zhao L, Wang X, Wang T, Fan W, Ren H, Zhang R, et al. Associations Between High-Altitude Residence and End-Stage Kidney Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *High Alt Med Biol.* 1 de diciembre de 2020;21(4):396-405.
 35. Hurtado-Aréstegui A, Rosales-Mendoza K, Venegas-Justiniano Y, Gonzales-Polar J, Barreto-Jara R, Palacios-Guillén AM. Hemoglobin Levels in Peruvian Patients with Chronic Kidney Disease at Different Altitudes. *High Alt Med Biol.* 1 de septiembre de 2023;24(3):209-13.
 36. Schmidt WFJ, Wachsmuth NB, Romero Pozo MC, Aguilar Valerio MT, Contreras Tapia IC, Vater M, et al. Possible strategies to reduce altitude-related excessive polycythemia. *J Appl Physiol.* 1 de junio de 2023;134(6):1321-31.
 37. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan M, Privat C, Pham I, Macarlupe JL, et al. Acetazolamide for Monge's Disease: Efficiency and Tolerance of 6-Month Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junio de 2008;177(12):1370-6.
 38. Plata R, Cornejo A, Arratia C, Anabaya A, Perna A, Dimitrov BD, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *The Lancet.* febrero de 2002;359(9307):663-6.
 39. Sharma S, Gralla J, Ordonez JG, Hurtado ME, Swenson ER, Schoene RB, et al. Acetazolamide and N-acetylcysteine in the treatment of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Respir Physiol Neurobiol.* diciembre de 2017;246:1-8.

Capítulo 17

Envejecimiento en la altura

Académico Asociado Dr. Arturo Eduardo Villena Pacheco

Introducción

El envejecimiento es un proceso biológico complejo que involucra una serie de cambios fisiológicos, metabólicos y celulares que se producen con el tiempo. Estos cambios son el resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales. Las personas que viven en altitudes elevadas, como las que habitan en los Andes, el Himalaya o ciertas zonas de Etiopía, experimentan un entorno único definido por condiciones ambientales extremas, tales como hipoxia crónica moderada, bajas temperaturas y una mayor exposición a la radiación ultravioleta (UV) ^(1,2). Estos factores pueden modificar los mecanismos biológicos asociados con el envejecimiento y, en algunos casos, ofrecer una visión novedosa sobre cómo la adaptación humana se ajusta a entornos de estrés ambiental prolongado.

La hipoxia crónica moderada, característica de las poblaciones que residen a grandes altitudes, se ha asociado con una serie de adaptaciones fisiológicas. A nivel celular, se producen cambios en la oxigenación de los tejidos, que afectan el metabolismo energético y la respuesta inflamatoria ^(3,1). La oxigenación de los tejidos es un factor determinante en la regulación de las funciones celulares y la homeostasis metabólica. La exposición continua a la hipoxia lleva a adaptaciones, como el aumento de la cantidad de glóbulos rojos y una mayor eficiencia en el uso del oxígeno, fenómenos que podrían alterar el curso natural del envejecimiento ⁽²⁾.

Un aspecto clave en el proceso de envejecimiento en la altura es el estrés oxidativo. El estrés oxidativo crónico, mediado por la exposición a la hipoxia y la mayor radiación ultravioleta, genera un desequilibrio entre la producción

de especies reactivas de oxígeno (ROS) y las defensas antioxidantes del organismo, lo que puede contribuir al envejecimiento celular acelerado ⁽⁴⁾. Este proceso se asocia con la disfunción mitocondrial, uno de los mecanismos más relevantes en el envejecimiento celular. La hipoxia, sin embargo, también induce adaptaciones en las mitocondrias, mejorando su eficiencia energética, lo que podría tener un efecto protector frente al daño celular inducido por el estrés oxidativo ⁽⁴⁾.

Diversos estudios han documentado cómo la vida en altura afecta funciones fisiológicas clave, como la función cardiovascular, hematológica y respiratoria. Estas alteraciones no son transitorias, persisten con el tiempo y pueden modificar la forma en que las personas envejecen en estas regiones ⁽⁵⁾.

En particular, la función cardiovascular se ve adaptada a la baja presión de oxígeno, lo que puede resultar en una mayor eficiencia del corazón al bombear sangre a los tejidos. La respuesta hematológica también incluye un aumento en el número de glóbulos rojos, lo cual facilita el transporte de oxígeno en condiciones de hipoxia crónica. Por otro lado, la función respiratoria se adapta aumentando la capacidad pulmonar y la eficiencia en el intercambio de gases.

El envejecimiento en las alturas parece ser una combinación de factores protectores y potencialmente dañinos. Si bien el estrés oxidativo puede acelerar ciertos procesos de envejecimiento celular, las adaptaciones metabólicas, como el aumento de la eficiencia mitocondrial y la regulación del metabolismo energético, pueden ofrecer una protección frente a los efectos adversos del estrés ambiental. Sin embargo, aún queda mucho por esclarecer sobre cómo interactúan estos mecanismos adaptativos y cómo su balance podría influir en el envejecimiento saludable o acelerado en estas poblaciones ⁽⁴⁾.

Comprender el envejecimiento en las altitudes no solo ofrece una perspectiva única sobre los mecanismos fisiológicos y metabólicos que permiten la adaptación humana a condiciones extremas, sino que también proporciona información crucial para promover la salud en situaciones de estrés ambiental persistente. Este artículo revisa los datos existentes sobre el envejecimiento en poblaciones de altura, con especial énfasis en los mecanismos adaptativos que podrían ser claves para el desarrollo de estrategias de salud pública en entornos hipoxémicos. Se identifican áreas esenciales que requieren más investigación, especialmente en términos de los efectos del estrés oxidativo, la eficiencia mitocondrial y las implicancias cardiovasculares y hematológicas de la vida en altura.

Epidemiología, esperanza de vida y longevidad en poblaciones de altura

La exposición crónica a la hipoxia, característica de las regiones situadas a más de 1500 m sobre el nivel del mar, afecta a aproximadamente 400 millones de personas a nivel mundial, y genera un significativo estrés fisiológico que incide en la prevalencia y mortalidad de diversas enfermedades crónicas. En este contexto, la investigación BoCLA (Bolivian Children Living at Altitude)⁽⁶⁾ exploró la supervivencia de personas de edad avanzada, revelando que la altitud, por sí sola, constituye un factor clave en la disminución de la longevidad, independientemente de las condiciones socioeconómicas o las comorbilidades^(7,8). Esta conclusión es apoyada por modelos de regresión de Cox, que sitúan a la altitud como el principal predictor de la mortalidad en dichas poblaciones.

Impacto de la altitud sobre las enfermedades cardiovasculares y respiratorias

A pesar de que las afecciones cardiovasculares son frecuentes en las comunidades de altura, se observa que la mortalidad por estas enfermedades es menor en estas áreas en comparación con zonas de baja altitud. Este fenómeno podría explicarse por adaptaciones fisiológicas específicas, como el aumento en la capacidad de transporte de oxígeno mediante la eritrocitosis (aumento de los glóbulos rojos), o bien por cambios en los patrones de diagnóstico y reporte de enfermedades, especialmente en áreas rurales o de difícil acceso a atención médica⁽⁹⁾. Sin embargo, esta reducción en la mortalidad cardiovascular no necesariamente implica un bienestar general, ya que la exposición crónica a la hipoxia también incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las infecciones pulmonares bajas, especialmente a altitudes superiores a 3000 m⁽¹⁰⁾.

Factores determinantes: genéticos, ambientales y de estilo de vida

Según el modelo de determinantes sociales de la salud de la OMS, la altitud, junto con los factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, cumplen una función crucial en la salud de las poblaciones. En altitudes moderadas (1500–2500 m), los estudios epidemiológicos sugieren una relación inversa entre la altitud y la incidencia de enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. Esta relación se ha vinculado con mejoras metabólicas inducidas por

la hipoxia, así como a una mayor actividad física derivada de la vida en estas regiones⁽¹¹⁾. No obstante, en altitudes superiores a los 3000 m, los efectos de la hipoxia crónica se vuelven más perjudiciales, lo que incrementa la prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas, afectando significativamente la esperanza de vida en estas zonas.

Las diferencias étnicas y comportamentales también modulan los efectos de la altitud en la salud. Las poblaciones andinas, tibetanas y etíopes, que han vivido en regiones altas durante milenios, presentan adaptaciones genéticas que les permiten manejar mejor los efectos de la hipoxia crónica. Estos grupos muestran variaciones genéticas específicas, como la mayor producción de hemoglobina y cambios en la función endotelial, que mejoran la oxigenación tisular y, presumiblemente, ralentizan los efectos nocivos del envejecimiento y las enfermedades asociadas con la hipoxia⁽²⁾.

La exposición crónica vs. aguda a la hipoxia

Es crucial diferenciar entre los efectos de la hipoxia aguda, generalmente experimentada en ascensos rápidos a altitudes superiores a los 2500 m, y la hipoxia crónica de los residentes en grandes altitudes. La exposición aguda puede inducir síndromes graves como el mal agudo de montaña (MAM), edema pulmonar de altura (EPA) y edema cerebral de altura (ECA), que son causados por la hipoxia súbita y sus efectos sobre la regulación hemodinámica y la permeabilidad capilar⁽⁷⁾. En contraste, la exposición crónica, a largo plazo, permite adaptaciones fisiológicas progresivas, tales como la poliglobulía (aumento de los glóbulos rojos), hipocapnia secundaria a hiperventilación y modificaciones pulmonares y genéticas, que optimizan la eficiencia metabólica en condiciones de hipoxia⁽⁴⁾. Estas adaptaciones permiten a las poblaciones de altura mantener una función normal, pero no exentan a los individuos de los efectos del estrés oxidativo crónico, que puede comprometer la salud celular y aumentar el riesgo de enfermedades crónicas a largo plazo.

El modelo propuesto de «adaptación = tiempo/altitud» es una simplificación útil para conceptualizar cómo el tiempo de exposición a la altitud influye en el proceso de adaptación fisiológica. Aunque este modelo no ha sido validado formalmente, es útil para ilustrar la relación entre el tiempo y la altitud en el desarrollo de adaptaciones fisiológicas, como la mejora en la eficiencia metabólica y la regulación de la función cardiovascular⁽⁷⁾. No obstante, la evidencia aún no es concluyente sobre si la exposición prolongada a la hipoxia crónica puede realmente retrasar la aparición de enfermedades crónicas o si, por el contrario, podría incrementar el riesgo de morbilidad a largo plazo.

El estudio de la esperanza de vida y longevidad en poblaciones de altura está lejos de ser definitivo. Aunque se observa una posible asociación entre la residencia crónica en grandes altitudes y la longevidad, la influencia de factores genéticos, ambientales y socioculturales sigue siendo un área en debate. Es urgente llevar a cabo investigaciones prospectivas que controlen las variables confusoras y que exploren los mecanismos específicos implicados en las adaptaciones a la hipoxia crónica, como el estrés oxidativo, la eritrocitosis, y sus efectos sobre la longevidad y la prevalencia de enfermedades crónicas. Solo con un enfoque multidisciplinario y un análisis integral de las variables genéticas, ambientales y de estilo de vida, se podrá avanzar en la comprensión de la relación entre la altitud y la salud humana a largo plazo.

Hipoxia ambiental, envejecimiento celular y estrés oxidativo en altura

La exposición crónica a hipoxia hipobárica, característica de la vida a más de 3500 m s.n.m., constituye un modelo ambiental de gran interés para el estudio del envejecimiento humano. Diversas investigaciones han señalado que en tales condiciones puede incrementarse el estrés oxidativo celular, desestabilizando la homeostasis tisular y favoreciendo procesos degenerativos sistémicos que podrían acelerar el envejecimiento celular, tal como se describe en los marcadores biológicos del envejecimiento propuestos por López-Otín *et al.* (2013), incluyendo daño en el ADN, disfunción mitocondrial y senescencia celular prematura⁽¹²⁾.

Sin embargo, la relación entre hipoxia y envejecimiento no es unidireccional. La hipoxia moderada —como la presente entre los 1500 y 2500 m s.n.m.— puede inducir una respuesta adaptativa beneficiosa, enmarcada en el concepto de hormesis, que describe los efectos positivos de dosis subletales de estrés fisiológico. Bajo estas condiciones, la activación del factor inducible por hipoxia tipo 1 alfa (HIF-1α) desencadena mecanismos protectores como la angiogénesis, la biogénesis mitocondrial, el aumento de la eficiencia en la fosforilación oxidativa, y la inducción de enzimas antioxidantes endógenas (p. ej., SOD, catalasa, glutatión peroxidasa)^(13,14). Estas respuestas reducen el daño oxidativo y pueden contribuir a una modulación favorable del envejecimiento metabólico, inmunológico y endocrino.

Estudios longitudinales en poblaciones que habitan altitudes moderadas han reportado una menor prevalencia de obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, lo que sugiere que vivir en altitud puede tener efectos cardiometabólicos protectores. No obstante, la interpretación de estos resultados exige cautela, debido a la presencia de múltiples factores de confusión: migración

interna, diversidad genética (como las adaptaciones en poblaciones andinas frente a tibetanas o etíopes), condiciones socioeconómicas heterogéneas y acceso desigual a servicios de salud⁽¹⁵⁾.

A nivel molecular, varios biomarcadores del envejecimiento celular han sido vinculados con la hipoxia ambiental. La longitud de los telómeros, el perfil de expresión de proteínas de choque térmico mitocondriales como la HSP60, y la actividad de enzimas reparadoras del ADN son alterados por la exposición a altitud. Estudios en poblaciones de gran altitud en el Tíbet y los Andes han documentado una reducción en los niveles de daño oxidativo del ADN en células mononucleares de sangre periférica, a pesar de un aparente incremento en el fotoenvejecimiento facial, presumiblemente relacionado con la mayor exposición a radiación ultravioleta^(16,17).

En este contexto, el concepto de «aclimatación hipódica» emerge como una estrategia potencial para retardar el envejecimiento celular y prevenir enfermedades crónicas. Esta estrategia podría inspirar futuras aplicaciones terapéuticas, desde la medicina regenerativa hasta la gerontología ambiental. En una investigación reciente desarrollada en Etiopía —país con gran diversidad altitudinal— se observó una disociación entre envejecimiento externo y envejecimiento interno: los habitantes de altitudes más elevadas presentaban menor carga de enfermedad y menores indicadores de daño celular, pero un envejecimiento facial más marcado, atribuible a factores ambientales como radiación UV y baja humedad⁽¹⁸⁾.

La integración de enfoques moleculares, epidemiológicos y evolutivos es clave para comprender esta paradoja aparente. Estudios realizados en el Departamento de Biología Humana de la Universidad Christian-Albrechts de Kiel han demostrado cómo la combinación de cronobiología, genética evolutiva y marcadores de envejecimiento permite caracterizar la interacción entre ambiente extremo y longevidad humana. En particular, la desregulación de los genes reloj circadianos bajo hipoxia crónica podría tener implicancias relevantes en la salud metabólica y la homeostasis hormonal durante el envejecimiento⁽¹⁹⁾.

En suma, la altitud representa un modulador ambiental del envejecimiento que actúa sobre múltiples niveles biológicos: desde la señalización mitocondrial hasta el epigenoma. Mientras que la hipoxia crónica severa puede inducir senescencia celular a través del estrés oxidativo, la hipoxia moderada parece promover una respuesta adaptativa que ralentiza procesos degenerativos. Esta dualidad pone de relieve la necesidad de desarrollar estudios prospectivos y transdisciplinarios que profundicen en la biología del envejecimiento humano en contextos ambientales extremos. Investigaciones recientes basadas en modelos de *deep learning* han comenzado a revelar esta complejidad, mostrando que la altitud puede tener efectos divergentes sobre el

envejecimiento biológico, lo que abre nuevas fronteras para la medicina personalizada y preventiva⁽¹⁸⁾.

Adaptación hematológica y respiratoria en adultos mayores de altura

La adaptación hematológica y respiratoria en adultos mayores residentes en gran altitud ha sido objeto de investigación para comprender los mecanismos que evitan la progresión hacia condiciones patológicas como el mal de montaña crónico (MMC). En un estudio seminal, Beall *et al.*⁽²⁰⁾ evaluaron a varones aimaras nativos de 3600 m s.n.m. y observaron que, contrariamente a la hipótesis clásica, los adultos mayores, a pesar de presentar niveles más bajos de saturación de oxígeno (hipoxemia leve), no desarrollaban una eritrocitosis compensatoria exacerbada. De hecho, los niveles de hemoglobina en este grupo eran significativamente menores que en los varones más jóvenes, lo que sugiere la existencia de mecanismos de eficiencia en la captación, transporte y utilización de oxígeno sin recurrir a una producción excesiva de glóbulos rojos —condición que, si se agrava, puede conducir al MMC. Este hallazgo pone en entredicho la visión tradicional de que la edad avanzada en hipoxia crónica conlleva inevitablemente hacia disfunciones hematológicas y propone una visión más matizada en la que factores genéticos (como los asociados a la etnicidad aimara), epigenéticos y socioambientales (actividad física, alimentación, costumbres culturales) desempeñan una función fundamental en la modulación de la respuesta fisiológica a la altitud⁽²⁰⁾.

Estos mecanismos podrían incluir una mayor sensibilidad tisular al oxígeno, una ventilación más eficiente o una redistribución sanguínea preferencial hacia órganos vitales, evitando así la necesidad de una eritrocitosis acentuada. Estudios más recientes refuerzan esta idea: por ejemplo, Arias-Reyes *et al.*⁽²¹⁾ han señalado que la hipoxia crónica induce una serie de adaptaciones vasculares y pulmonares, como la mejora de la perfusión alveolar y el remodelamiento vascular, que protegen frente a desequilibrios gasométricos y minimizan el daño tisular. Este tipo de adaptación también ha sido vinculado con una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares a mayor altitud, como lo demuestra el estudio de Faeh *et al.*⁽²²⁾ en poblaciones suizas, en el que se documenta una disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular en altitudes superiores, posiblemente asociada con un mejor perfil metabólico, una mayor actividad física habitual y la exposición crónica a hipoxia leve.

En conjunto, estas evidencias apuntan a que el envejecimiento en altitud no sigue un patrón homogéneo ni inevitablemente patológico. Por el contrario,

poblaciones adaptadas, como la aimara o la tibetana, muestran respuestas altamente especializadas que permiten mantener la homeostasis oxígeno-tisular incluso en edades avanzadas, con un perfil hematológico que evita la hiperviscosidad sanguínea. Este fenómeno puede estar mediado por una menor expresión del eje eritropoyetina–progenitores eritroides ante hipoxia, así como por una eficiente regulación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 α) y su influencia sobre genes relacionados con el metabolismo oxidativo, angiogénesis y protección celular. Tales hallazgos no solo tienen implicaciones para la biología evolutiva, sino también para la medicina de altura, la gerontología ambiental y el diseño de intervenciones de salud pública para poblaciones que envejecen en contextos hipobáricos.

Eritrocitosis excesiva y envejecimiento en mineros de altura

La exposición crónica a la hipoxia de gran altitud, particularmente en ambientes laborales como la minería andina a 4300 m s.n.m., representa un desafío fisiológico de magnitud creciente con el envejecimiento. En su estudio pionero, Arregui *et al.* ⁽²³⁾ examinaron a mineros residentes permanentes en altura y los compararon con trabajadores del nivel del mar, identificando alteraciones hematológicas, pulmonares y antropométricas que reflejan una transición desde mecanismos adaptativos hacia fenómenos de desadaptación progresiva en la vejez.

Uno de los hallazgos centrales fue la alta prevalencia de eritrocitosis excesiva (EE), definida como concentración de hemoglobina $\geq 21,3$ g/dL, cuya frecuencia aumentó significativamente con la edad, alcanzando hasta el 33,7% en el grupo de 60–69 años. Esta tendencia sugiere que la eritropoyesis, inicialmente regulada por mecanismos homeostáticos mediados por el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), puede volverse descontrolada con el paso de los años, posiblemente por una mayor resistencia tisular a la hipoxia, alteraciones en la retroalimentación negativa eritropoyética o menor capacidad de adaptación cardiovascular. En esta etapa de la vida, la hipoxia crónica deja de ser simplemente un estímulo fisiológico y se convierte en un estresor que induce fenómenos patológicos como la hiperviscosidad sanguínea, disminución de la perfusión tisular y riesgo de trombosis, todos componentes del (MMC) ⁽²⁴⁾.

El segundo componente crítico es el deterioro de la función pulmonar: la capacidad vital corregida por talla disminuyó en un 26,5% en mineros de altura, en contraste con solo un 3,0% en sus contrapartes a nivel del mar. Esta reducción fue aun más pronunciada ($-30,6\%$) en aquellos con EE, sugiriendo una relación entre hiperviscosidad sanguínea y limitación ventilatoria. La alteración puede estar mediada por remodelamiento vascular pulmonar inducido por hipoxia

prolongada, mayor presión arterial pulmonar y microtrombosis alveolar, lo que reduce la eficiencia del intercambio gaseoso. Además, la rigidez torácica relacionada con el envejecimiento, sumada a la disfunción muscular respiratoria y posibles cambios epigenéticos inducidos por hipoxia, puede acentuar este deterioro funcional^(21,25).

Un tercer aspecto relevante del estudio fue la observación de cambios antropométricos con la edad. Mientras los trabajadores del nivel del mar presentaron una tendencia al aumento de peso con la edad —probablemente por sarcopenia asociada a ganancia de grasa—, los mineros de altura, especialmente aquellos con EE, mostraron pérdida progresiva de peso a partir de los 40 años. Este hallazgo sugiere un catabolismo exacerbado por la exposición sostenida a hipoxia, con posibles implicaciones en el eje neuroendocrino simpático adrenal, reducción del apetito, disbiosis intestinal o inflamación sistémica subclínica inducida por estrés oxidativo. Estos efectos, acumulados durante décadas, configuran un fenotipo de envejecimiento acelerado y sindrómico en altura.

Desde una perspectiva clínica y de salud ocupacional, estos hallazgos advierten sobre los límites fisiológicos de la adaptación humana a ambientes hipobáricos en edades avanzadas. La combinación de EE, deterioro ventilatorio y pérdida ponderal constituye una tríada que define un estado de fragilidad hipóxica, aumentando la vulnerabilidad a complicaciones como hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y deterioro cognitivo asociado a hipoxia cerebral crónica. Por tanto, se recomienda implementar programas de vigilancia periódica en trabajadores mayores de altura, que incluyan biomarcadores hematológicos, pruebas espirométricas y evaluación nutricional, a fin de identificar de forma temprana los signos de desadaptación y prevenir la progresión hacia MCM^(24,22).

Análisis comparativo de la función endocrina en adultos mayores residentes en Cusco y Lima

Villena *et al.* llevaron a cabo un estudio endocrinológico pionero que comparó la función hormonal basal y la respuesta a pruebas dinámicas en adultos mayores de dos localidades peruanas con altitudes contrastantes: Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3300 m s.n.m.). La muestra estuvo conformada por 49 residentes del Hogar Canevaro de Lima (edad mediana: 76 años) y 50 jubilados del Cusco (edad mediana: 71 años), homogéneos en parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos, incluyendo IMC, pliegue tricipital, talla, glucemia, colesterol, ácido úrico y función tiroidea.

Perfil tiroideo y concentraciones basales de las hormonas de la adenohipófisis

Las concentraciones basales de T3 fueron significativamente más altos en Lima que en Cusco. Las concentraciones basales de T4 total y de las hormonas de la adenohipófisis no fueron diferentes en ambos lugares (Tabla 1).

Hormona	Lima		Cusco	
	$\bar{x} \pm EE$	n	$\bar{x} \pm EE$	n
T3 (ng/dL)	97,3±9,1	20	96,9±5,8*	26
T4 total (μ g/dL)	7,4±0,6	16	6,4±0,3	34
TSH (μ UI/mL)	2,5±0,4	10	2,1±0,3	8
GH (ng/mL)	1,5±0,4	11	2,2±0,2	47
Testosterona (ng/mL)	13,8±1,1	8	12,1±1,1	10
LH (m UI/mL)	1,3±0,2	19	1,5±0,3	29
FSH (m UI/mL)	13,7±2,1	21	14,2±1,9	33

* P<0,01

Tabla 1. Concentraciones basales de las hormonas tiroideas y de las hormonas de la adenohipófisis en adultos mayores de Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3399 m s.n.m.)⁽²⁶⁾.

Las concentraciones de T4 total determinados por ELISA, fueron menores en los sujetos sin morbilidad en Cusco. Sin embargo, en el grupo general y en los sujetos pareados por edad no se encontró diferencia significativa (Tabla 2).

Ciudad	Grupo general	Sujetos sin morbilidad	Sujetos pareados por edad
	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$	$\bar{x} \pm EE$
Cusco	6,2±1,9 (n=122)	6,2±1,8* (n=77)	8,0±1,6 (n=27)
Lima	8,9±1,8 (n=122)	9,2±1,6 (n=52)	7,6±1,8 (n=24)

* P<0,001

Tabla 2. Niveles séricos de T4 total (μ g/dL) determinados por ELISA en adultos mayores de Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3399 m s.n.m.)⁽²⁶⁾.

Respuesta de TSH a la administración de TRH (Figura 1)

Las concentraciones basales y en cada momento luego de la administración intravenosa de TRH (200 µg) mostró un incremento de TSH mucho más pronunciado en Lima que en Cusco, aunque sin diferencia estadística. Esta respuesta atenuada en Cusco puede reflejar una adaptación crónica a la hipoxia, modulando la sensibilidad hipofisaria a la TRH o inhibiendo su secreción⁽²⁶⁾.

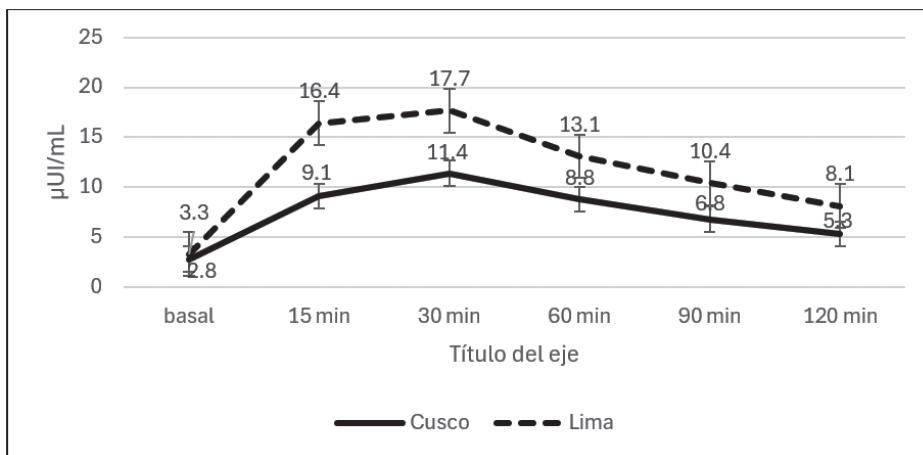


Figura 1. Respuesta de TSH ($\mu\text{UI}/\text{mL}$, $\bar{X} \pm \text{EE}$) a la administración EV de 200 µg de TRH en adultos mayores de Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3399 m s.n.m.)⁽²⁶⁾.

Estudios previos han mostrado que la hipoxia crónica en altitudes elevadas puede alterar la retroalimentación del eje HHT, posiblemente a través de cambios epigenéticos, disminución en la expresión de receptores de TRH o modificaciones en la liberación de TSH por parte de la hipófisis⁽²⁷⁾.

Prolactina y su modulación por hipoxia (Figura 2)

La prolactina, también regulada por la TRH, mostró niveles basales y estimulados significativamente más bajos en los sujetos de Cusco. Luego de la administración de TRH, el incremento porcentual fue del 200% en Lima versus 167% en Cusco. Esta diferencia sugiere que la hipoxia crónica también puede atenuar la respuesta lactotrópica de la hipófisis, como ha sido reportado en poblaciones de gran altitud⁽²⁸⁾. Es plausible que la hipoxia afecte la secreción de dopamina hipotalámica o la sensibilidad de los lactotropos a la TRH.

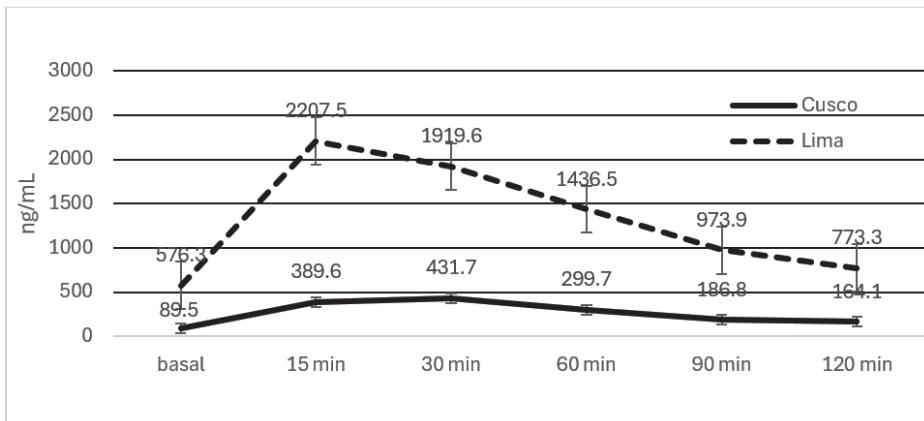


Figura 2. Respuesta de PRL (ng/mL, $\bar{X} \pm$ EE) a la administración EV de 200 µg de TRH en adultos mayores de Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3399 m s.n.m.) ⁽²⁶⁾.

Gonadotrofinas (Figuras 3 y 4)

En contraste, las respuestas de LH y FSH a LHRH (100 µg EV) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre Lima y Cusco, aunque la magnitud de la respuesta fue ligeramente mayor en Lima. Esto sugiere que la función gonadotrópica se mantiene relativamente estable frente a la exposición crónica a hipoxia moderada, un hallazgo congruente con estudios que indican que el eje gonadal presenta cierta resistencia a la hipoxia en sujetos aclimatados ⁽²⁹⁾.

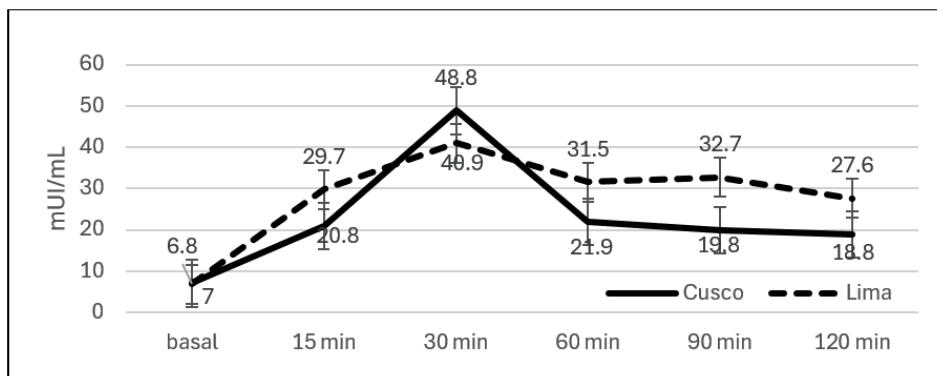


Figura 3. Respuesta de LH (mUI/mL, $\bar{X} \pm$ EE) a la administración EV de 100 µg de LHRH en adultos mayores de Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3399 m s.n.m.) ⁽²⁶⁾.

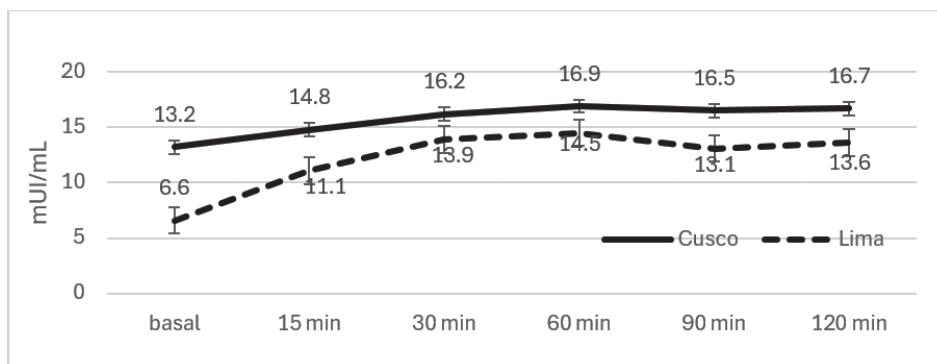


Figura 4. Respuesta de FSH (mUI/mL, $\bar{X} \pm$ EE) a la administración EV de 100 µg de LHRH en adultos mayores de Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3399 m s.n.m.) ⁽²⁶⁾.

Cortisol y función suprarrenal (Figura 5)

La administración de ACTH (0,25 mg EV) evidenció una respuesta significativamente mayor en los residentes de Cusco a los 30 y 60 min en comparación con Lima. Esta hiperrespuesta podría interpretarse como una adaptación suprarrenal a la hipoxia, posiblemente mediada por una mayor sensibilidad de la corteza adrenal a la ACTH o por un aumento en la expresión de enzimas esteroidogénicas (30,31). En modelos animales, la hipoxia prolongada estimula la actividad del eje HHA (hipotálamo-hipófisis-adrenal), elevando los niveles de corticosterona y cortisol.

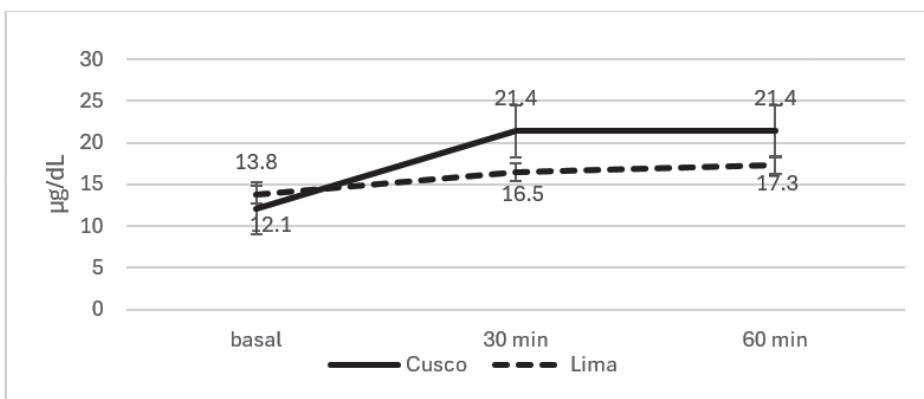


Figura 5. Respuesta de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dL}$, $\bar{x} \pm \text{EE}$) a la administración EV de 0,25 mg de ACTH en adultos mayores de Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3399 m s.n.m.) ⁽²⁶⁾.

Testosterona y función testicular (Tabla 3)

La administración de 5000 UI de hCG IM no mostró diferencias significativas en la respuesta de testosterona entre los grupos, lo que indica que la función de las células de Leydig, en sujetos mayores, no se ve notablemente afectada por la altitud. Este resultado concuerda con hallazgos en adultos jóvenes en altura, donde los niveles de testosterona se mantienen estables a pesar de la hipoxia crónica ⁽³²⁾.

	Cusco $\bar{x} \pm \text{EE}$	Lima $\bar{x} \pm \text{EE}$
Basal	$2,1 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,4$
24 h pos-hCG	$5,6 \pm 1,1$	$5,1 \pm 0,8$

Tabla 2. Respuesta de testosterona (ng/mL) a la administración IM de 5000 UI de hCG ⁽²⁶⁾.

Hormona de crecimiento (GH) y prueba de hipoglucemia insulínica (Figura 6)

La prueba de estimulación con insulina mostró una menor respuesta de GH en Cusco ($6,2 \pm 1,9$ ng/mL) frente a Lima ($8,9 \pm 1,8$ ng/mL) en el grupo general. Sin embargo, esta diferencia desapareció al comparar sujetos pareados por edad, lo que sugiere que factores relacionados con el envejecimiento (como sarcopenia, comorbilidades o alteraciones del sueño) pueden influir más que la altitud per se en la secreción de GH⁽³³⁾. No obstante, algunos estudios sugieren que la hipoxia puede modular negativamente la secreción pulsátil de GH mediante mecanismos relacionados con la leptina, la ghrelina o la somatostatina⁽³⁴⁾.

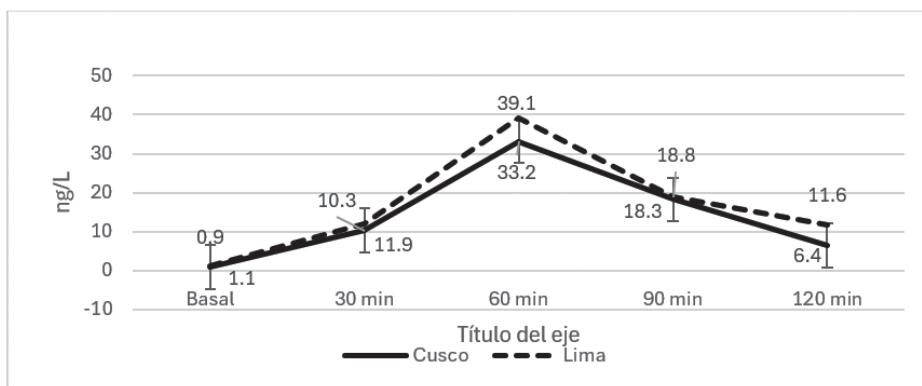


Figura 6. Respuesta de GH (ng/mL, $\bar{X} \pm$ EE) a la administración EV de insulina (0,1 UI/kg de peso corporal) en adultos mayores de Lima (150 m s.n.m.) y Cusco (3399 m s.n.m.)⁽²⁶⁾.

Este estudio revela que la altitud y la hipoxia crónica pueden modular selectivamente el eje endocrino en adultos mayores. Las respuestas más afectadas parecen ser las del eje HHT y la secreción de prolactina, mientras que los ejes gonadal y adrenal muestran una mayor estabilidad funcional o incluso una hiperreactividad compensatoria. La respuesta de GH parece estar más influida por la edad que por la altitud. Estas adaptaciones endocrinas podrían tener implicancias clínicas relevantes para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades tiroideas, hipofisarias y metabólicas en poblaciones de altura, particularmente en adultos mayores.

Estudios sobre menopausia en poblaciones de altura

Introducción

La menopausia es un proceso fisiológico universal que marca el cese definitivo de la menstruación y la pérdida de la función ovárica, reflejo de una declinación progresiva en la producción de hormonas sexuales como el estrógeno y la progesterona. Este fenómeno está influenciado por múltiples factores, incluyendo la genética, el estado nutricional, el entorno sociocultural y las condiciones ambientales ⁽³⁵⁾. Mientras que las características generales del climaterio han sido ampliamente documentadas en mujeres que residen a nivel del mar, existe un vacío en la literatura científica respecto a cómo este proceso se manifiesta en contextos de gran altitud, donde la exposición crónica a hipoxia puede inducir adaptaciones fisiológicas únicas que repercuten en la salud reproductiva y general de la mujer.

Diversos estudios han evidenciado que la hipoxia de altura afecta la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, así como el perfil endocrino global, lo cual podría modificar la edad de inicio de la menopausia, la intensidad de sus síntomas y los riesgos metabólicos y cardiovasculares asociados ^(1,36). En mujeres andinas y tibetanas, por ejemplo, se ha documentado una modulación de la secreción gonadal bajo condiciones de hipoxia crónica, con alteraciones en los niveles circulantes de estradiol, progesterona y gonadotrofinas ⁽³⁷⁾. Estas alteraciones podrían tener implicancias directas en parámetros como la densidad ósea, la distribución de grasa corporal, el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular postmenopáusico ^(1,38).

El componente sociocultural también desempeña un rol fundamental en la vivencia del climaterio en altura. Factores como la dieta tradicional, el nivel de actividad física, el acceso limitado a servicios de salud reproductiva y el escaso uso de terapia hormonal sustitutiva inciden en la experiencia subjetiva y clínica de la menopausia ⁽³⁹⁾. Además, prácticas culturales relacionadas con la fertilidad, la percepción del envejecimiento y el rol social de la mujer influyen en la manera en que se interpreta y maneja el climaterio en estas poblaciones.

En regiones como los Andes y el Himalaya, donde las comunidades habitan por encima de los 2500 m s.n.m., estudios observacionales han reportado una edad de menopausia más temprana que en mujeres de nivel del mar. Gonzales y Villena ⁽⁴⁰⁾ hallaron que la edad promedio de menopausia en mujeres nativas de la altura era de 46,14 años, en comparación con 47,1 años en mujeres lime-

ñas, lo cual se ha atribuido al impacto modulador de la hipoxia sobre la función ovárica y el eje gonadotrópico.

A nivel fisiológico, la etapa posmenopáusica en la altura se asocia con adaptaciones particulares. Se ha observado un incremento del hematocrito, una reducción sostenida de la saturación de oxígeno y una disminución del flujo espiratorio máximo, cambios que podrían aumentar la susceptibilidad de estas mujeres al desarrollo del mal crónico de montaña, especialmente en contextos de comorbilidad o envejecimiento ⁽⁴¹⁾. Estas modificaciones no solo reflejan el impacto de la hipoxia en la hematopoyesis y la función pulmonar, sino también su interacción con los cambios hormonales propios del climaterio.

En términos reproductivos, factores como la menarquia tardía y la menopausia temprana acortan la duración del ciclo ovárico a gran altitud. Esto puede deberse tanto a la hipoxia como a elementos culturales, entre ellos la menor frecuencia de uso de anticonceptivos hormonales, que a su vez puede estar ligada a barreras de acceso y diferencias en la educación sexual ⁽³⁹⁾.

Además, los síntomas climatéricos experimentados por mujeres que viven a gran altitud difieren de los reportados a nivel del mar. Mientras que los síntomas vasomotores (sofocos, sudoraciones nocturnas) son comunes en ambientes normóxicos, en la altitud se ha reportado una mayor prevalencia de ansiedad, trastornos del sueño e insomnio, posiblemente debido a la interacción entre la hipoxia, los patrones de sueño interrumpido y el metabolismo hormonal ^(1,42).

Estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar el entorno geográfico y sociocultural al abordar la salud femenina. Comprender las particularidades fisiopatológicas y epidemiológicas de la menopausia en altura permitirá el desarrollo de intervenciones de salud más contextualizadas, sensibles a las adaptaciones biológicas inducidas por la hipoxia y a las realidades socioculturales de las mujeres que habitan estas regiones.

Menopausia y mal de montaña crónico: interacción entre hipoxia, hormonas sexuales y adaptación ventilatoria

En contextos de exposición crónica a hipoxia, como ocurre en la ciudad andina de Cerro de Pasco (4300 m s.n.m.), la transición hacia la posmenopausia representa una etapa fisiológica crítica que puede modificar la susceptibili-

dad de las mujeres al desarrollo del MMC, también conocido como enfermedad crónica de montaña (ECM). En un estudio seminal, León-Velarde *et al.*⁽⁴¹⁾ realizaron un análisis comparativo observacional en 152 mujeres en etapas pre y posmenopáusicas. Los resultados mostraron que las mujeres posmenopáusicas presentaban un hematocrito significativamente más elevado (50,2% frente a 47,4%, $p < 0,001$), mayor hipoxemia (saturación de oxígeno: 81,9%) y una menor capacidad ventilatoria (flujo espiratorio máximo o PEFR: 489 L/min). Estas alteraciones se asociaron con una mayor severidad clínica del MMC, evidenciada por un puntaje CMS (Chronic Mountain Sickness Score) superior a 21 en el 45% de las participantes posmenopáusicas ($p < 0,02$), lo que sugiere un vínculo fisiopatológico entre el estado hormonal y la respuesta a la hipoxia crónica.

Desde un enfoque endocrino-respiratorio, estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la depleción estrogénica y progestagénica típica de la posmenopausia contribuye a una respuesta ventilatoria atenuada ante la hipoxia. La progesterona, conocida por su acción estimuladora sobre el centro respiratorio en el bulbo raquídeo, incrementa la sensibilidad a la hipercapnia y a la hipoxia, facilitando una ventilación alveolar más eficiente durante la etapa reproductiva^(46,47). Su disminución en la posmenopausia conduce a hipoventilación relativa, caída en la presión arterial de oxígeno y, en consecuencia, una activación compensatoria del sistema eritropoyético, que da lugar a eritrocitosis excesiva—la característica central del MMC. Aunque el estradiol ejerce efectos vasodilatadores y antioxidantes, su influencia directa sobre la ventilación parece menos significativa en comparación con la progesterona⁽⁴⁸⁾.

En conjunto, estos estudios evidencian que la menopausia no solo implica una transición reproductiva, sino también un reordenamiento profundo de la homeostasis ventilatoria y hematológica en condiciones de hipoxia crónica. La implicancia clínica es clara: el estado hormonal debe considerarse como un factor modificador en la evaluación, prevención y tratamiento del MMC en mujeres residentes de grandes alturas. La posibilidad de aplicar terapias hormonales diferenciadas, especialmente con análogos de progesterona, emerge como una estrategia terapéutica potencial para mejorar la oxigenación tisular y mitigar la eritrocitosis en esta población vulnerable. No obstante, los estudios hasta la fecha presentan limitaciones metodológicas, como el carácter observacional de los diseños y la ausencia de mediciones directas de niveles hormonales en sangre, lo que subraya la necesidad de investigaciones clínicas controladas y longitudinales.

Climaterio en poblaciones de altura: interacción entre hipoxia, etnicidad y salud psicosocial

El aumento progresivo de la expectativa de vida ha provocado una expansión sin precedentes de la población femenina en etapa de climaterio, lo que convierte a esta fase en una prioridad de salud pública, especialmente en regiones con condiciones ambientales particulares como la altitud andina. En este contexto, el manejo integral del climaterio en mujeres que viven en zonas de gran altitud debe considerar no solo los aspectos endocrinos y metabólicos, sino también las dimensiones psicológicas, sociales y culturales que inciden en la vivencia de esta etapa.

Un estudio realizado en Cusco, Perú (3300 m s.n.m.), mediante una investigación descriptiva-comparativa transversal con 771 mujeres entre 40 y 59 años, utilizó la escala internacional Menopause Rating Scale (MRS) para evaluar los síntomas del síndrome climatérico en tres dominios: somático, psicológico y urogenital. Los resultados mostraron que los síntomas psicológicos (ansiedad, depresión, irritabilidad) fueron predominantes sobre los vasomotores (bochornos, sudoración), lo que sugiere una modulación neuroendocrina influenciada por la exposición crónica a la hipoxia⁽⁴⁹⁾. La hipoxia, al generar un ambiente de estrés oxidativo sistémico, podría alterar la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica, implicada en los estados afectivos⁽⁵⁰⁾, exacerbando las manifestaciones emocionales del climaterio.

El estudio también reportó diferencias étnicas significativas, observándose que las mujeres quechuas presentaron mayores puntuaciones globales en el MRS (14,54) en comparación con las mujeres mestizas (9,87), con una $p < 0,0001$, y una mayor proporción de deterioro severo en la calidad de vida (46,5% vs. 14,2%). Mediante análisis multivariado se identificaron como factores independientes de mayor gravedad del síndrome climatérico: la menopausia, la hipertensión arterial, la falta de pareja estable y la etnicidad quechua, lo que pone en evidencia la interacción compleja entre biología, entorno cultural y situación social.

Estas observaciones coinciden con otros estudios que señalan que la altura geográfica puede afectar tanto la edad de inicio como la severidad del climaterio, mediante mecanismos como el estrés oxidativo crónico y alteraciones en la producción de hormonas sexuales⁽⁴⁰⁾. Asimismo, la limitada información sobre el uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) y las desigualdades en su acceso reflejan disparidades estructurales en educación, cobertura sanitaria y adecuación cultural de los servicios de salud en áreas rurales andinas.

En este escenario, se vuelve indispensable el desarrollo de intervenciones diferenciadas culturalmente, así como la formación de profesionales en salud sexual y reproductiva con enfoque intercultural y biopsicosocial, que reconozca la diversidad de vivencias del climaterio según contexto geográfico, etnia y condiciones de vida. Además, estos hallazgos abren líneas de investigación sobre la influencia de factores genéticos andinos (como adaptaciones en el eje HHA o en la respuesta ventilatoria) y su interrelación con la percepción subjetiva del malestar climatérico.

Conclusiones sobre la menopausia y climaterio en poblaciones de altura

1. La altitud como modulador fisiológico del climaterio. Los estudios realizados en regiones altoandinas como Cerro de Pasco y Cusco demuestran que la hipoxia crónica afecta parámetros fisiológicos clave en mujeres durante la menopausia y el climaterio. Se ha evidenciado un adelanto leve pero significativo en la edad de la menopausia en altura, así como una exacerbación de la hipoxemia y la eritrocitosis en mujeres posmenopáusicas. Estos hallazgos revelan el impacto directo de la disminución de estrógenos y progesterona en la ventilación alveolar, la oxigenación tisular y la regulación hematológica en condiciones de baja presión barométrica.
2. Dimensión biopsicosocial del climaterio en la altura. Más allá de los aspectos endocrinos, la vivencia del climaterio en altura está profundamente influida por factores étnicos, culturales y sociales. Las mujeres quechua muestran mayor severidad de síntomas, especialmente psicológicos, lo cual podría estar relacionado tanto con la vulnerabilidad neuroendocrina inducida por la hipoxia como con determinantes sociales (acceso limitado a salud, menor educación formal, estrés psicosocial). Esto demanda un enfoque de atención que reconozca la diversidad cultural y los contextos de vida en altura.
3. Implicancias en la salud pública en la región andina. El incremento del número de mujeres en edad climatérica en zonas de altitud convierte este fenómeno en una prioridad emergente de salud pública. Las barreras geográficas, culturales y estructurales en el acceso a la terapia hormonal, el diagnóstico precoz y el apoyo psicosocial revelan desigualdades que deben ser abordadas mediante políticas inclusivas. Es necesario diseñar programas específicos de atención ginecológica y

climaterio que consideren el entorno altitudinal, incorporen educación intercultural y promuevan el uso racional y accesible de tratamientos efectivos.

4. Necesidad de investigación fisiológica y clínica contextualizada. La interacción entre la hipoxia crónica, los cambios hormonales y la respuesta adaptativa femenina aún no está completamente elucidada. Se requieren investigaciones fisiológicas longitudinales, con mediciones hormonales precisas, estudios genéticos de adaptación andina, y ensayos clínicos que evalúen la eficacia de intervenciones diferenciadas (como terapias con progesterona) en mujeres posmenopáusicas en altura.

Estas conclusiones sustentan la importancia de reconocer el climaterio en altura como un fenómeno multifactorial en el que convergen la biología, la fisiología adaptativa, la cultura y la desigualdad estructural. Su abordaje integral puede mejorar significativamente la calidad de vida de las mujeres andinas y enriquecer el conocimiento científico sobre la fisiología femenina en condiciones extremas.

Bibliografía

1. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude: evidence from the Andes and the Himalayas. *Curr Opin Genet Dev.* 2017; 47:7–15
2. Beall CM. Adaptations to high-altitude hypoxia: an overview. *J Appl Physiol.* 2014;116(9):1196–204.
3. Julian CG, Moore LG. Human adaptation to high-altitude hypoxia: a review of the physiological mechanisms and genetic aspects. *J Appl Physiol.* 2019;127(1):123–30.
4. Verges S, Rupp T, Jubeau M, Wuyam B, Perrey S, Millet GY, et al. Mitochondrial adaptations in high-altitude populations: A new perspective on aging and oxidative stress. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(4):717–23.
5. Levett DZH, Martin DS, Wilson MH, Mitchell K, Dhillon S, Rigat F, et al. Living high, training low: The influence of altitude on performance and training adaptations. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(8):1571–81.
6. Virués-Ortega, J., Hogan, A.M., Baya-Botti, A., Kirkham, F.J., Baldeweg, T., Mähillo-Fernandez, I., De Pedro-Cuesta, J., Bucks, R.S. and (2009), Survival and Mortality in Older Adults Living at High Altitude in Bolivia: A Preliminary Report. *Journal of the American Geriatrics Society,* 57: 1955–1956. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02468>
7. West JB. High-altitude medicine. *N Engl J Med.* 2004;351(2):179–87.
8. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Physiological adaptations to high-altitude hypoxia: From mountain to laboratory. *J Physiol.* 2005;565(2):423–31.
9. Fäeh D, Gutzwiller F, Bopp M. The influence of altitude on mortality and cardiovascular disease: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Public Health.* 2009;19(2):143–50.
10. Arias-Reyes C, Carvajal-Rodríguez F, Dutschmann M, Schneider-Gasser EM, Zubietá-Calleja G, Soliz J. Impact of high altitude on chronic respiratory diseases: A review. *Respir Med.* 2020; 164:105112.
11. Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Puhringer R, et al. The effect of moderate altitude on cardiovascular health and longevity. *High Alt Med Biol.* 2021;22(2):115–23
12. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194–217.
13. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol.* 2001;204(Pt 18):3133–9
14. Buroker NE, Ning XH, Zhou ZN, Li K, Cen W, Wu X, et al. Genetic adaptation to high altitude: evidence from the Qinghai-Tibetan Plateau. *Exp Physiol.* 2013;98(1):230–40.
15. Burtscher M, Ruedl G, Niedermeier M, Burtscher J. Effects of living at moderate altitude on aging and health: longitudinal evidence and perspectives. *High Alt Med Biol.* 2019;20(2):129–38.
16. Dittmar M. Human biological research since 2006 at the Christian-Albrechts-University in Kiel—aging, chrono-biology, and high altitude adaptation. *Anthropol Anz.* 2014;71(1–2):143–53
17. Beall CM. Adaptation to high altitude: phenotypes and genotypes. *Annu Rev Anthropol.* 2014; 43:251–72.
18. Teklu AA, Song D, Liu M, Chen S, Cao Y, He J, et al. Deep learning reveals diverging effects of altitude on aging. *medRxiv.* 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.09.25.24314218>
19. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(11):4453–8.
20. Beall AM, Strohl LP, Gothe B, Brittenham GM, Vargas E & Barragán ME. Adaptaciones respiratorias y hematológicas de aymaras jóvenes y viejos nativos de 3,600 m. 1990. *RepositorioInstitucional UM de San Andrés.* <http://repositorio.Umsa.bo/xmlui/handle/123456789/19094>
21. Arias-Reyes C, Zubietá-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raudan F, Carvajal-Rodríguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2

- virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol.* 2020; 277:103443
22. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation.* 2009;120(6):495–501.
 23. Arregui A, León Velarde F & Monge C. Mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco: Evidencias epidemiológicas y fisiológicas. *Rev Med Hered* 1990; 1 (1)
 24. Villafuerte FC, Corante N. Chronic mountain sickness: clinical aspects, etiology, management, and treatment. *High Alt Med Biol.* 2016;17(2):61–9.
 25. Bilo G, Villafuerte FC, Faini A, Anza-Ramírez C, Revera M, Giuliano A, et al. Effects of altitude on blood pressure: current evidence and recommendations. *High Alt Med Biol.* 2021;22(2):135–45.
 26. Villena AE. Estudios endocrino-metabólicos en varones ancianos de Lima (150m) y Cusco (3,400m) *Acta Andina* 1994; 3 (1): 29 – 40
 27. Mastorakos G, Ilias I. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis suppression and autoimmune disease: ¿a role for glucocorticoid resistance? *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 997:378–87.
 28. Julian CG, Wilson MJ, Moore LG. Evolutionary adaptation to high altitude: a view from in utero. *Am J Hum Biol.* 2014;21(5):614–22.
 29. Beall, C.M. (2006). Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integrative and Comparative Biology,* 46(1), 18–24
 30. Richalet JP, Lhuissier FJ, Rathat C, Chasland LC, Larmignat P. Adrenocortical response to ACTH in humans during acute and chronic exposure to hypoxia. *J Appl Physiol.* 2002;93(5):1791–8.
 31. Chen XQ, Wu K, Liu Z, Peng C. Adaptation and dysfunction of adrenal cortex in hypoxia. *Cell Physiol Biochem.* 2010;25(4–5):513–20.
 32. Gonzales GF. Testosterone levels and hypoxia: implications for reproductive health at high altitude. *Asian J Androl.* 2001;3(4):217–22.
 33. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Bowers CY. Endocrine control of somato–tropic axis in aging humans. *Endocr Rev.* 2005;26(6):575–605.
 34. Wang C, Mao Z, Li Z, Zhang Y. Hypoxia suppresses pituitary GH expression through ROS-mediated induction of GADD45 β in rats. *Endocrinology.* 2010;151(10):4756–66.
 35. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1230–41.
 36. Julian CG. High altitude during pregnancy. *Clin Chest Med.* 2015;32(1):21–31.
 37. Gonzales GF. Endocrine and metabolic adaptation to high altitude in Andean populations. *J Endocr Soc.* 2007;1(8):956–66.
 38. Custaud MA, Raynaud A, Gharib C. Cardiovascular effects of chronic hypoxia and adaptation in high-altitude populations. *High Alt Med Biol.* 2005;6(2):147–57.
 39. Garmendia-Lorena C, Pando-Álvarez M. Transición demográfica y salud reproductiva en mujeres andinas: estudio cualitativo en zonas altoandinas del Perú. *Rev Peru Antropol Salud.* 2023;5(2):65–78.
 40. Gonzales GF, Villena A. Age at menopause in women living at high altitudes in Peru. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;57(1):75–81.
 41. León-Velarde F, Cifuentes-Jara N, Rivera-Chira M. Effect of high altitude on respiratory function in menopause. *Respir Physiol.* 1997;109(1):11–7.
 42. Soto Cortez, D. (2020). Caracterización de los síntomas del climaterio en mujeres de zonas altoandinas del Cusco. *Revista Médica del Sur,* 12(3), 203–210
 43. Altunkaynak Z, Aydinlioglu A, Altunkaynak ME. Effects of hypoxia on ovarian follicles and endometrium in rats. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(3):567–73.
 44. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(9):865–74.
 45. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. Bone mass and age at menopause in women with and without hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3403–10.
 46. Bayliss DA, Millhorn DE, Gallman EA, Ci-

- dłowski JA. Progesterone stimulates respiration through a nuclear progesterone receptor in hypothalamic neurons. *J Neurosci.* 1998;18(14):6173–80
47. Behan M, Wenninger JM, Strey D. Sex steroid hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;136(2–3):249–63
48. León-Velarde F, Rivera-Chira M, Monge-C C. Relationship of ovarian hormones to hypoxemia in women residents of 4,300 m. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(2): R488–93.
49. Ojeda E, Sánchez R, Sosa J, González GF. Evaluación del síndrome climatérico en mujeres andinas. *Maturitas.* 2014;77(4):356–60.
50. Bailey DM, Bärtsch P, Knauth M, Baumgartner RW. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(22):3583–94.

Capítulo 18

Enfermedad de Monge: Aspectos clínicos, fisiopatología, impacto sistémico, criterios diagnósticos, y tratamiento

**Dr. Francisco C. Villafuerte ^(1,2), Lic. Daniela Bermudez ⁽¹⁾,
Dra. Fabiola León-Velarde ^(1,2)**

El capítulo ofrece una revisión integral y actualizada sobre la enfermedad de Monge o mal de montaña crónico (MMC), un síndrome progresivo que afecta a las poblaciones de altura. Se describe que el MMC se caracteriza fundamentalmente por la eritrocitosis excesiva (EE) y tiene una prevalencia mayor en poblaciones andinas, particularmente en varones adultos y mujeres posmenopáusicas, variando ampliamente entre las diferentes áreas geográficas de altura en el mundo.

En cuanto a la fisiopatología, el MMC resulta de la hipoxemia crónica, que se asocia con una hipoventilación alveolar, una respuesta eritropoyética exacerbada, estrés oxidativo-inflamatorio-nitrosativo (OXINOS), disfunción endotelial, remodelado vascular pulmonar y, posiblemente, sistémico. A nivel genético, variantes en EPAS1, EGLN1 y otros genes del eje hipóxico han sido implicadas en la susceptibilidad o protección frente a la enfermedad, con importantes diferencias étnicas.

En cuanto al manejo, el descenso de altitud sigue siendo el tratamiento más efectivo. Sin embargo, terapias farmacológicas como la acetazolamida han mostrado eficacia en la mejora de los síntomas y la reducción de la eritrocitosis. Se exploran, además, tratamientos adyuvantes como el oxígeno nocturno y el ejercicio aeróbico moderado. Finalmente, se enfatiza la importancia de la

1. Laboratorio de Fisiología del Transporte de Oxígeno y Adaptación a la Altura, Facultad de Ciencias e Ingeniería.

2. Unidad de Aclimatación y Adaptación a la Altura-Instituto de Investigaciones de la Altura.

educación en salud y de estrategias preventivas para esta condición desatendida en poblaciones de riesgo.

Mal de montaña crónico

El mal de montaña crónico o enfermedad de Monge es un síndrome progresivo y debilitante que afecta a un gran número de habitantes de regiones ubicadas a gran altitud. A nivel global, cerca de 100 millones de personas residen en altitudes superiores a los 2500 m sobre el nivel del mar, y se estima que alrededor del 10% están en riesgo de desarrollar MMC^(1,2). Asimismo, un aumento en la migración hacia áreas de gran altitud, debido a la expansión de actividades económicas y al crecimiento poblacional, resalta la importancia de proporcionar conocimientos médicos integrales sobre el MMC a fin de garantizar un diagnóstico adecuado y una atención sanitaria eficaz para las personas en riesgo en comunidades a gran altitud.

Según el consenso internacional sobre enfermedades crónicas y subagudas a gran altitud⁽¹⁾, el MMC se define por la presencia de eritrocitos excesiva (EE) y suele estar asociado con hipertensión pulmonar moderada o severa, que puede progresar a *cor pulmonale* y, eventualmente, llevar a insuficiencia cardíaca congestiva en los casos más severos. Los síntomas del MMC desaparecen al descender a altitudes menores o a nivel del mar, pero reaparecen al retornar a gran altitud.

Este síndrome puede manifestarse desde la juventud, y su prevalencia aumenta con la edad y la altitud de residencia. En mujeres, un factor de riesgo adicional para el desarrollo de MMC es la llegada de la menopausia⁽³⁾, puesto que el descenso de los niveles de estradiol y progesterona contribuye a disminuir la ventilación pulmonar, lo que se ve reflejado en la reducción de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) y en el incremento de los valores de concentración de hemoglobina (Hb). La EE se define por concentraciones de Hb que superan en dos desviaciones estándar la media de la población sana que habita a la misma altitud⁽⁴⁾. Por consenso internacional, los valores de corte para la definición de la EE están basados en estudios epidemiológicos realizados en los Andes centrales del Perú (Cerro de Pasco, 4340 m); los puntos de corte para el diagnóstico de EE se establecieron en una concentración de Hb $\geq 21 \text{ g/dL}$ en hombres y $\geq 19 \text{ g/dL}$ en mujeres (Tabla 1)⁽¹⁾. Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la aparición de EE son multifactoriales, pero existe consenso en que la hipoxemia crónica es la principal contribuyente para su desarrollo, ya

que la reubicación de los individuos con MMC a zonas de menor altitud revierte la condición ⁽⁵⁾.

Las personas que padecen MMC se consideran mal adaptadas para la vida en altura, ya que, debido a la sintomatología asociada con este síndrome, su calidad de vida disminuye ⁽⁵⁾. Hasta el momento, aun cuando se han ensayado diversas estrategias terapéuticas, no existe tratamiento farmacológico que se haya administrado a largo plazo, por lo que la reubicación a zonas de menor altitud representaría la opción más eficaz para aquellos que padecen cuadros graves de esta condición.

Características del mal de montaña crónico y condiciones asociadas

La EE es el signo principal del MMC y se acompaña de cefalea persistente, disnea, palpitaciones, mareos, alteraciones del sueño, cianosis localizada, parestesias, tinnitus y distensión de las venas. Se cree que esta última está asociada con la hipervolemia y la alteración estructural de los vasos sanguíneos (ver más adelante). Los pacientes presentan una cianosis intensa debido a la EE y la hipoxemia, particularmente evidente en los lechos ungueales, fosas nasales y las mucosas de la boca y la garganta. Los ojos aparecen acuosos, las conjuntivas son marcadamente hiperémicas, con capilares prominentemente distendidos, y los vasos de la retina dilatados y congestionados ^(6,8).

Algunos pacientes presentan poca tolerancia al ejercicio ⁽⁷⁾ y dolor óseo y articular, aunque recientemente se ha demostrado que las personas que padecen de MMC presentan una capacidad aeróbica preservada ^(9,10). Además, es característica la presencia de disnea, insomnio, mareos, cefalea, parestesias y confusión mental ^(6,7,11). Los episodios de hemoptisis moderada y epistaxis también son frecuentes ^(6,12,13).

Un hallazgo típico es el aumento del tamaño del corazón, principalmente causado por la hipertrofia del ventrículo derecho ⁽¹⁴⁾. Todos los pacientes presentan una arteria pulmonar principal prominente y las marcas vasculares están acentuadas en las regiones centrales y periféricas de los campos pulmonares ^(14,15). Con frecuencia, la aurícula derecha aparece agrandada, los vasos sanguíneos en los pulmones se encuentran congestionados y, en casos avanzados, se produce hipertrofia ventricular del lado izquierdo. En el electrocardiograma, suele observarse un patrón p-pulmonar, desviación del intervalo QRS hacia la derecha, patrón rS en las derivaciones precordiales derechas, complejos de tipo

RS o rS en las derivaciones precordiales izquierdas y ondas T negativas en las derivaciones precordiales derechas ⁽¹⁴⁾.

Las autopsias de los pacientes con MMC muestran congestión cerebral y visceral generalizada. Las ramificaciones arteriales pulmonares muestran una marcada muscularización que supera los valores normales para la altitud de residencia. Se observa también muscularización en ramas pulmonares de pequeño y mediano calibre, así como la presencia de múltiples trombos arteriales pulmonares ⁽¹⁶⁾.

A nivel funcional, además del aumento de la muscularización arteriolar pulmonar, un mayor grado de vasoconstricción arteriolar podría contribuir a acentuar la hipertensión pulmonar en los pacientes con MMC, lo que resulta en el característico agrandamiento cardíaco ⁽¹⁴⁾. La EE y la hipertensión diastólica sistémica también podrían contribuir al aumento del tamaño cardiaco. En casos avanzados de MMC se observa cor pulmonale crónico y signos congestivos de insuficiencia cardiaca, causa habitual de fallecimiento junto con los accidentes cerebrovasculares ⁽¹⁵⁾.

La presencia de condiciones asociadas al MMC, tales como la disfunción vascular y el síndrome metabólico, incrementa el riesgo de mortalidad ^(17,18). Se ha mostrado que individuos con MMC presentan un aumento en la rigidez vascular y del grosor de la íntima-media carotídea, así como una menor dilatación mediada por flujo (DMF), lo que indica una marcada disfunción vascular sistémica ^(17,19) (Tabla 2). Es más, se ha determinado también que la DMF está inversamente correlacionada con la concentración de Hb y la viscosidad de la sangre, sugiriendo que el desarrollo de EE contribuye a la disfunción vascular ⁽²⁰⁾.

Diversos estudios han mostrado la asociación independiente entre varios factores de riesgo cardiovascular, tales como un nivel elevado de triglicéridos, niveles reducidos de colesterol HDL, hipertensión sistólica o diastólica, y resistencia a la insulina con la EE ^(18,21,26). En un estudio en varones residentes de Cerro de Pasco, se mostró que los individuos con hipertensión tenían un alto hematocrito, así como una baja saturación arterial de oxígeno (SaO_2), un elevado puntaje de MMC y una mayor ocurrencia de EE y MMC en comparación con varones normotensos ⁽²⁷⁾. En efecto, es frecuente que los individuos con MMC presenten hipertensión diastólica sintomática e hipertensión sistólica ^(7,27).

Además, un hematocrito elevado y una alta cantidad de Hb en personas con MMC incrementan la generación de marcadores proinflamatorios, como la mieloperoxidasa (MPO), que es un biomarcador liberado en el espacio extracelular durante diversas situaciones inflamatorias, especialmente en casos como la

enfermedad cardíaca isquémica y el síndrome coronario agudo⁽²⁸⁾. En nativos de altura, un aumento en la producción de marcadores inflamatorios está asociado a la presencia de estrés oxidativo-inflamatorio-nitrosativo (OXINOS, por sus siglas en inglés). Se ha mostrado que los andinos con MMC presentan mayor OXINOS que aquellos sin MMC a la misma altitud. Esto se ve reflejado en un incremento de MPO, menor concentración de glutatión reducido, mayores niveles de glutatión oxidado, incremento de radicales libres y una reducción de nitrato, NO biodisponible y nitrosotioles (Tabla 3); debido a ello, los pacientes de MMC presentan una función vascular sistémica deteriorada. El daño inflamatorio y oxidativo al endotelio vascular gatillado por un OXINOS altamente elevado en pacientes con MMC contribuye al desarrollo de aterosclerosis y al consecuente aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares, como la oclusión vascular, la isquemia miocárdica y el ictus^(15,29,30).

Además, la condición proinflamatoria vinculada con el exceso de tejido adiposo puede potenciar el estrés oxidativo sistémico observado en el MMC. Consecuentemente, la inflamación crónica y la disfunción endotelial asociadas podrían acelerar procesos ateroscleróticos y aumentar la propensión a complicaciones cardiovasculares en estos pacientes. Estos hallazgos subrayan que la mala adaptación en el MMC no depende únicamente de la hipoxia, sino que también está modulada por factores propios del individuo que influyen en la respuesta fisiológica a la hipoxia crónica. Yi *et al.* (2021) (31) mostraron que los pacientes con MMC residentes de la meseta Qinghai-Tíbet (3700 - 5000 m) presentarían un estado proinflamatorio crónico, con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias (p. ej., IL-1 β , IL-2, IL-3, TNF- α , MCP-1 e IL-16) en comparación con individuos bien aclimatados.

Los trastornos del sueño serían otra condición asociada al MMC. Si bien no existen diferencias entre nativos de altura sanos y con MMC, durante el sueño REM (*rapid eye movement*), se sabe que estos individuos presentan una baja SpO₂ si los comparamos con los nativos de altura sanos (32-36). Esta desaturación se correlaciona inversamente con el hematocrito, tanto en hombres como en mujeres⁽³⁷⁾. Aquellos varones que exhiben una baja respuesta ventilatoria a la hipoxia hipercápica presentan SpO₂ menores al 80% por mayor tiempo durante el sueño⁽³⁷⁾. La respuesta ventilatoria a la hipoxia hipercápica en mujeres se correlaciona con el nadir de SpO₂, lo que sugiere que existirían diferencias asociadas al sexo. Respecto a la ocurrencia de apneas e hipopneas, la evidencia es controversial. Spicuzza *et al.* (2004)⁽³⁸⁾ y Heinrich *et al.* (2020)⁽³⁷⁾ no encontraron diferencias en el número de dichos eventos entre individuos con y sin EE, mientras que Julian *et al.* (2013)⁽³⁹⁾ reportó que el índice de apnea-hipopnea es mayor en individuos con EE durante el estadío REM. Un patrón similar se observó con respecto al índice de apnea obstructiva, ya que un estudio

recente mostró una correlación positiva con el hematocrito en varones, lo cual contrasta con lo observado anteriormente por Spicuzza *et al.* ⁽³⁷⁾. Por otro lado, Young *et al.* (2024) ⁽⁴⁰⁾ no encontraron asociación entre el índice de apnea-hipopnea y el puntaje de MMC.

Diagnóstico

El diagnóstico del MMC se basa en la presencia de EE ($[Hb] \geq 21$ g/dL en hombres y ≥ 19 g/dL en mujeres) junto con algunos signos y síntomas asociados, tales como cefalea persistente, disnea, palpitaciones, mareos, alteraciones del sueño, cianosis localizada, parestesias, distensión de las venas y tinnitus ⁽⁵⁾. Además, pueden aparecer otros signos y síntomas, como dolor muscular y articular, hipocratismo digital, fatiga, pérdida de apetito, dificultad para concentrarse, alteraciones de la memoria y depresión ^(6,12).

La presencia y severidad del MMC se evalúan mediante el puntaje de Qinghai, que considera la concentración de Hb (presencia o ausencia de EE) y la presencia y severidad de signos y síntomas consensuados internacionalmente ⁽¹⁾. Un puntaje total menor o igual a 5 puntos indica la ausencia de MMC, mientras que puntajes de 6–10, 11–14 y mayores de 15 puntos corresponden a MMC leve, moderado y severo, respectivamente (Tabla 4).

Es importante señalar que es posible presentar EE sin tener MMC, pero no es posible tener MMC sin EE. En consecuencia, la concentración de Hb debe evaluarse como primer paso en el diagnóstico del MMC, ya que una puntuación elevada sin EE descarta la presencia del síndrome. Existe una controversia en torno al uso de un valor umbral único para determinar la EE y al uso del sistema de puntuación. Uno de los problemas es que el valor umbral de concentración de Hb para diagnosticar EE es independiente de la altitud, por lo que se emplearía el mismo valor para definir EE a 3400, 4400 o 5100 m. Este valor único fue establecido a partir del mayor estudio epidemiológico realizado a principios de los años 1990 en Cerro de Pasco, Perú (4340 m). La concentración de Hb se consideró excesiva cuando superaba en más de 2 desviaciones estándar la media de concentración de Hb en varones jóvenes y sanos residentes a esa altitud ^(4,41). En ese momento, Cerro de Pasco constituía la población demográficamente estable más grande y alta del mundo y, por lo tanto, si un individuo presentaba EE a esa altitud, se asumía que también lo sería —de manera definitiva— a altitudes menores.

Si aceptamos que los valores «normales» de concentración de Hb aumentan con la altitud, tener un umbral basado en la concentración de Hb «normal» a 4340 m implicaría una subestimación de la prevalencia de EE si se aplica a

poblaciones que viven a altitudes menores. Por el contrario, dado que actualmente existen poblaciones semiestables en altitudes más elevadas (por ejemplo, La Rinconada, Perú, a 5100 m)^(42,43), aplicar ese mismo umbral conllevaría una sobreestimación de la prevalencia de EE. De hecho, estudios recientes han mostrado que, en La Rinconada, la presencia de EE no se correlaciona necesariamente con una puntuación elevada de MMC y que, en algunos casos, se observan puntuaciones elevadas de MMC en pobladores sin EE^(42,44). Podría asumirse fácilmente que, si la concentración de Hb aumenta con la altitud, el valor umbral actual de concentración de Hb ya no define EE a 5100 m. Así, valores de 21 g/dL en hombres o 19 g/dL en mujeres no serían necesariamente excesivos. Esto ha sido malinterpretado como si la EE no fuera el principal signo del MMC a altitudes extremas y ha llevado a cuestionar la validez del sistema de puntuación del MMC propuesto en Qinghai.

En los casos en que se diagnostica EE con base en un valor umbral, pero se observan puntuaciones bajas de MMC (es decir, ≤5 puntos; ausencia de MMC), es necesario considerar la edad de los individuos, el tiempo de residencia a una altitud determinada, la edad de inicio de la EE y la frecuencia de migración hacia y desde altitudes más bajas. Por ejemplo, cuanto mayor sea el tiempo en que un individuo ha presentado un hematocrito elevado, más severos serán sus efectos sobre los vasos sanguíneos. Por ende, es posible que algunos individuos jóvenes o de mediana edad con EE y relativamente pocos años viviendo a altitudes extremas, y con patrones migratorios frecuentes hacia altitudes bajas, no presenten síntomas marcados. Un estudio reciente en La Rinconada (5100 m)⁽⁴⁴⁾ mostró una proporción significativa de pobladores con valores elevados de hematocrito y edades relativamente jóvenes (64–76%, entre 36 y 47 años, respectivamente), aparentemente sin síntomas de MMC. De hecho, aunque estos nativos de altura presentaban una puntuación baja de MMC, el pronóstico de estos niveles elevados de concentración de Hb a lo largo del tiempo puede implicar un aumento de la puntuación y la aparición de trombosis y hemorragias, como se ha observado en la población de Cerro de Pasco, donde la prevalencia de accidentes cerebrovasculares se asocia con una alta prevalencia de EE⁽²¹⁾.

En los casos de ausencia de EE, pero con una puntuación alta de MMC (>5 puntos), es necesario considerar el cuadro clínico típico del síndrome, descrito por primera vez por Carlos Monge en 1925 (6,12,45,46), en el cual el recuento excesivo de eritrocitos es central en la definición del MMC. En otras palabras, no existe MMC sin EE. Por lo tanto, una puntuación alta de MMC sin EE representa simplemente una acumulación de síntomas no específicos. Estudios de flebotomía y hemodilución realizados en altura, así como las flebotomías regulares (práctica común entre los pobladores con EE para controlar la condición), han

demostrado que, una vez reducido el hematocrito, los signos y síntomas del MMC desaparecen rápidamente, lo que confirma que estos son secundarios a la EE^(7,45-70). Desde un punto de vista epidemiológico, una reevaluación crítica de los criterios de consenso podría considerar estudios poblacionales a distintas altitudes para estimar los valores normales y excesivos de concentración de Hb, y ajustar al alza o a la baja el valor umbral para definir EE. Sin embargo, desde el punto de vista fisiológico, es posible que, por encima de cierto valor, el alto hematocrito y la alta concentración de Hb sean perjudiciales independientemente de la altitud de residencia.

Algunos sistemas de puntuación para MMC consideran la hipoxemia severa como un criterio diagnóstico. Sin embargo, debido a la variabilidad de la SpO₂ con la concentración de Hb a distintas altitudes (hasta un 15% dentro del rango de 70–85% de SpO₂)⁽⁵¹⁾; es difícil establecer un umbral universal. Los valores propuestos varían por región, de tal modo que estudios en Perú a 4340 m s.n.m. sugieren un umbral de SpO₂ <83%⁽⁸⁾ o <81,5%^(21,41); mientras que, para la meseta de Qinghai en el Tibet, la Asociación de Medicina de Altura de China (CHAMA, por sus siglas en inglés) propuso un valor umbral de <85% (CHAMA, 1996). Debido a esta falta de consenso, la hipoxemia severa se excluye del puntaje de Qinghai.

El diagnóstico diferencial incluye cualquier condición crónica que agrave la hipoxemia, como *shunts*, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística y cáncer de pulmón. En pacientes con estas condiciones, el MMC se clasifica como MMC secundario⁽⁵⁾.

Epidemiología del mal de montaña crónico

La prevalencia de EE y MMC varía entre las regiones de gran altitud alrededor del mundo, principalmente debido a diferencias en la etnicidad, la altitud de residencia y la historia ancestral de vida a grandes altitudes^(5,52). El MMC es más prevalente en hombres, aumenta con la edad y también se incrementa en mujeres después de la menopausia^(3,4). En Cerro de Pasco, Perú, la prevalencia entre los adultos jóvenes (20–29 años) es de aproximadamente un 7%, pero aumenta hasta el 33% en adultos mayores (>60 años). Este aumento del hematocrito relacionado con la edad podría estar vinculado a una disminución natural de la ventilación pulmonar y a la consecuente exacerbación de la hipoxemia arterial⁽⁵³⁾.

Debido a que se requieren varios años para que la EE progrese a MMC con síntomas clínicos, la prevalencia de EE y de MMC puede diferir numéricamente. En general, la prevalencia de EE en los Andes peruanos es de 3% y 6% a 3600–3800 m s.n.m. (Puno) ⁽¹⁸⁾, y 9% y 20% a 4300 m s.n.m. (Cerro de Pasco) en mujeres y hombres, respectivamente ^(3,4). Al analizarla por edad, la prevalencia en aquellos que viven por encima de los 4000 m s.n.m. es del 33% en personas mayores de 60 años, en comparación con el 23% en personas de mediana edad (40–59 años) ^(4,41). A 5100 m s.n.m., en La Rinconada, Puno, Perú, se reportaron valores estimados de prevalencia de 44% para EE y 14% para MMC en residentes de entre 23 y 42 años ⁽⁴²⁾.

En La Paz, Bolivia (3600 m s.n.m.) se ha reportado una prevalencia del 5,2% ⁽⁵⁴⁾, mientras que en Leadville, Colorado (3100 m s.n.m.), la prevalencia es del 9%. Al otro lado del mundo, en el Himalaya (3000 – 4200 m), la prevalencia es del 28,7%. Los valores de prevalencia para el MMC incrementan con la altitud, por lo que en la meseta del Tibet, para altitudes entre 2200 y 2980 m, la prevalencia es del 1%; entre 3100 y 4000 m, es del 4%, y entre 4000 y 5200 m, se alcanza un valor del 12% ⁽⁵²⁾. Finalmente, tibetanos residentes de la provincia de Qinghai, China, presentan los valores más bajos de prevalencia, siendo del 1,2%, mientras que para inmigrantes Han que residen en la misma zona, es de 5,6% ⁽⁵⁵⁾.

Estudios epidemiológicos realizados en Qinghai y Lhasa muestran que los distintos niveles de prevalencia de MMC observados entre tibetanos e inmigrantes Han dependerían del tiempo de residencia ⁽⁵⁶⁾. Esta notable diferencia persiste incluso controlando variables como altitud de residencia, edad y sexo, lo que indica, tal como se ha demostrado, que los tibetanos poseen adaptaciones específicas que los protegen contra el desarrollo de EE en hipoxia crónica ⁽⁵⁷⁾.

La hipótesis más aceptada para explicar esta variación sostiene que los tibetanos han desarrollado adaptaciones únicas tras aproximadamente ~45 000 años de residencia en la meseta tibetana, favoreciendo una menor respuesta eritropoyética a la hipoxia. Variantes específicas en genes relacionados con una menor concentración de Hb a gran altura, como EPAS1 y EGLN1, se encuentran en alta frecuencia en tibetanos ^(58,59). Por otro lado, los individuos Han, que no han experimentado un proceso evolutivo tan prolongado en altura, mantienen una respuesta eritropoyética más típica ante la hipoxia crónica, predisponiéndolos a la eritrocitosis patológica y al desarrollo del MMC ⁽⁶⁰⁾.

Mecanismos fisiopatológicos del mal de montaña crónico

Aunque los mecanismos que subyacen al desarrollo del MMC aún no se comprenden completamente debido a su multifactorialidad, se sabe que los síntomas se desarrollan luego de la aparición de la EE y son secundarios a esta, como lo demuestran los estudios de hemodilución isovolémica^(7,50), donde, después de 24-48 h de la hemodilución, se evidenció la disminución de la sintomatología característica del MMC. Sin embargo, no se observaron mejoras en los niveles de SpO₂ o en la presión arterial de oxígeno (PaO₂)⁽⁵⁰⁾.

La secuencia fisiopatológica clásica que conduce a la EE comienza con una disminución en la ventilación pulmonar, lo que agrava la hipoxemia y conduce a una sobreproducción de eritrocitos y a un aumento en la concentración de Hb⁽¹¹⁾. En los individuos susceptibles al MMC, dicha hipoventilación probablemente esté relacionada con valores de ajuste más altos de los quimiorreceptores periféricos y centrales, lo que agrava la hipoxemia y estimula la eritropoyesis^(37,61,62). Las personas con MMC suelen mostrar una menor sensibilidad ventilatoria central a la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) en comparación con los residentes de altitud sanos⁽⁶³⁾. Sin embargo, investigaciones más recientes muestran que la sensibilidad ventilatoria por sí sola no explica completamente la EE, ya que su manifestación es altamente variable y no todas las personas con MMC presentan hipoventilación o hipoxemia severa.

La producción de glóbulos rojos, y por ende la producción de Hb, depende de manera importante de la hormona eritropoyetina (Epo), que constituye un factor de crecimiento esencial para la eritropoyesis al ejercer su acción sobre las células progenitoras eritroides en la médula ósea⁽⁶⁴⁾. La concentración de Epo circulante en nativos de altura que padecen de MMC es mayormente similar a la de nativos de altura sanos⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾. Si bien esto sería consistente con la retroalimentación negativa entre la concentración de Hb y la producción de Epo⁽⁶⁹⁾, la EE no dependería únicamente de la concentración de Epo circulante, y solo aquellos individuos que padecen de MMC y que poseen valores extremos de hematocrito con frecuencia muestran valores elevados de Epo^(65,67).

Se ha propuesto que el receptor soluble de eritropoyetina (sEpoR) puede comportarse como un regulador extracelular de la eritropoyesis, ya que se ha demostrado que existe una asociación entre la baja concentración plasmática del sEpoR y la EE, por lo que una relación Epo/sEpoR elevada favorece el incremento de la disponibilidad de Epo en el torrente sanguíneo, con el consecuente aumento de la eritropoyesis^(5,67). De esta manera, la relación Epo/sEpoR actuaría como un modulador de la intensidad del estímulo eritropoyético a nivel extracelular.

Por otro lado, se sabe que la producción excesiva de glóbulos rojos que conlleva al desarrollo del MMC primario tiene un fuerte componente genético^(29,10,71), lo que posiblemente incrementa la sensibilidad individual de las células a los estímulos eritropoyéticos, contribuyendo al desarrollo de EE y MMC⁽⁶⁷⁾. En poblaciones andinas, la evidencia muestra una relación entre la respuesta eritropoyética mal adaptativa y la expresión de variantes genéticas involucradas en la regulación de la eritropoyesis^(72,73). Estudios realizados con progenitores eritroides aislados de individuos andinos con EE muestran una proliferación aumentada en condiciones de hipoxia en comparación con nativos de altura sin EE⁽⁷⁴⁾.

Estas diferencias se sustentan en variaciones genéticas y epigenéticas, particularmente en la regulación del factor inducible por hipoxia (HIF) y sus genes diana. En condiciones de hipoxia, se ha observado que SENP1, una desumoiлаsa, evita la degradación de los factores de transcripción HIF y GATA1, que son clave durante el proceso de respuesta a la hipoxia y producción de eritrocitos^(72,74). La expresión de los genes HBB (subunidad beta de hemoglobina), Bcl-xL (un factor mitocondrial antiapoptótico), Epo y el receptor de membrana de Epo (EpoR), está regulada por HIF y GATA1, por lo que una mayor actividad de ambos factores de transcripción, producto de la acción de SENP1, favorece una mayor respuesta proliferativa de progenitores eritroides en condiciones de hipoxia. Asimismo, se ha reportado que ARID1B, un regulador de eritropoyesis en condiciones hipóxicas, sería el responsable de la baja respuesta proliferativa a la hipoxia observada en nativos de altura sanos. ARID1B también ejerce acción sobre GATA1, p53 y la accesibilidad a los genes blanco de GATA1/p53, teniendo un rol contrario al de SENP1⁽⁷³⁾.

Estos resultados sugieren que en la población andina existirían diversos componentes genéticos que controlan los mecanismos de adaptación a la vida en hipoxia crónica. En efecto, contrario a lo que ocurre con SENP1, en progenitores eritroides de nativos de altura sanos se observa que la expresión del gen ARID1B está aumentada; en células con una expresión reducida ARID1B (knockdown) se observó una mayor producción de eritrocitos⁽⁷³⁾.

En mujeres, los casos de MMC tienden a incrementarse después de la menopausia, lo que demuestra el rol de las hormonas sexuales en el desarrollo del MMC. Estudios previos han reportado una correlación entre la concentración de Hb y la testosterona y la progesterona en individuos con MMC^(3,75,76). La disminución drástica de la progesterona con la menopausia contribuye a disminuir la ventilación pulmonar y la elevación de la PCO₂ alveolar, lo que se ve reflejado en la disminución de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y el incremento de los valores de concentración de Hb. Sobre el mecanismo directo de las hor-

monas sexuales sobre la eritropoyesis, un estudio *in vitro* logró mostrar que, bajo condiciones de hipoxia, el estrógeno podría actuar como un regulador de la eritropoyesis⁽⁷⁷⁾, alterando la expresión y la actividad transcripcional de GATA1, lo que se evidenció a través de cambios en la expresión de sus genes blanco, como el EpoR y BclxL. Asimismo, se observó que la adición de estrógeno duplicó la tasa de apoptosis en células progenitoras eritroides; mientras que al bloquear la acción del estrógeno sobre GATA1, se observó que las células retornaban al fenotipo de MMC. Como ya se ha mencionado, GATA1 interactúa con HIF y SENP1, por lo tanto, el efecto *in vitro* que tiene el estrógeno sobre GATA1 sugiere que esta hormona permite la proliferación del linaje eritroide, contribuyendo así a la producción excesiva de glóbulos rojos⁽⁷⁷⁾.

Se ha demostrado también que las variantes del gen EPAS1, que codifica para HIF2a, influyen en la eritropoyesis, observándose adaptaciones diferenciales entre las poblaciones andinas, tibetanas y etíopes a gran altitud⁽⁵⁸⁾. Estudios de asociación genética demostraron que la variante de EPAS1 presente en tibetanos se relaciona fenotípicamente con una menor concentración de Hb; asimismo, la evidencia sugiere que esta variante sería específica para la población tibetana⁽⁵⁸⁾. De igual modo, recientemente se reportó que andinos sanos expresan otra variante del gen EPAS1 que corresponde a una menor respuesta de genes blanco de HIF2A en hipoxia. Contrario a lo que ocurre con la variante de EPAS1 en tibetanos, la variante andina se encuentra en menor frecuencia en la población, lo cual indicaría que dicha variante se encuentra en un proceso temprano de selección⁽⁷⁸⁾. La correlación entre la expresión de este gen y el hematocrito en andinos es similar a lo que ocurre en tibetanos: varones andinos que expresan dicha variante muestran valores significativamente bajos de hematocrito y mayor SpO₂ en condiciones hipóxicas, así como una menor presencia de EE.

Además, se ha reportado que los sitios de unión de HIF en el ADN son sensibles a modificaciones epigenéticas, como la metilación de citosinas⁽⁷⁹⁾. Se ha mostrado también que la metilación de la región promotora del gen de Epo, que contiene islas CpG (alta densidad de pares de citosina-guanina), se correlaciona negativamente con la expresión del gen⁽⁸⁰⁾. Asimismo, un estudio *in vitro* en cultivos celulares neuronales mostró que la exposición aguda a hipoxia genera alteraciones a largo plazo en los patrones de metilación de islas CpG en genes que regulan el crecimiento y maduración neuronal⁽⁸¹⁾.

Por otro lado, estudios recientes han demostrado que la expresión inducida por hipoxia de HIKER/LINCO2228, un lncRNA (ARN largo no codificante), podría desempeñar un papel crítico en la eritropoyesis a través de CSNK2B (la subunidad reguladora de la caseína quinasa 2), que estaría regulando la expresión de

GATA1 en MMC. Se observó que una supresión de CSNK2B en células derivadas de individuos con MMC produjo una reducción de la respuesta eritropoyética en hipoxia, mientras que la sobreexpresión del gen en células de tipo no-MMC resultó en una proliferación excesiva de eritrocitos⁽⁸²⁾. De igual modo, se ha reportado también la expresión de snoARN (ARN corto no codificante) y lncRNA específicos para nativos de altura sanos, que les conferiría cierta protección o resistencia al desarrollo de EE. En efecto, la expresión diferencial de los lncARN en nativos de altura con y sin MMC indica que, en condiciones de hipoxia, se activan diferentes mecanismos de regulación asociados a lncARN que intervienen en procesos de protección o progresión de EE a nivel celular⁽⁸²⁾. Esto se demostró con la respuesta específica a hipoxia de HIKER/LINCO2228 en células aisladas de individuos con MMC en comparación con las células de individuos sanos. En conjunto, estos hallazgos sustentan el aumento de la respuesta proliferativa de las células del linaje eritroide de MMC bajo condiciones hipóticas.

Los efectos combinados de la hipoxemia, la EE, el aumento de la concentración de Hb, la viscosidad sanguínea y el estrés de cizallamiento inducen cambios estructurales y bioquímicos que afectan la función endotelial vascular, lo que predispone a los individuos con MMC a un incremento del riesgo cardiovascular⁽²⁰⁾. Esta alteración está mediada por el OXINOS, una cascada que incluye radicales libres, inflamación y una reducción de la biodisponibilidad de NO vascular. Si bien el OXINOS se encuentra elevado en nativos de altura, este incremento es exagerado en los individuos con MMC, quienes exhiben alteraciones en la función vascular sistémica, cerebrovascular y en la capacidad cognitiva, junto con síntomas clínicos de depresión^(83,85). En efecto, los síntomas neurológicos del MMC podrían estar relacionados con la disfunción endotelial, que afectaría la función cerebral al interrumpir la neurogénesis, la regulación del flujo sanguíneo cerebral, afectar la barrera hematoencefálica y la integridad microvascular. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de un seguimiento neurocognitivo especializado en poblaciones de gran altura, dado que una proporción de afectados por MMC podría experimentar daño neurológico irreversible si la hipoxemia crónica persiste.

Prevención, manejo y tratamiento del MMC

La práctica más común de prevención contra el desarrollo de EE y el MMC es descender a altitudes menores o a nivel del mar^(5,7,86). Los habitantes de grandes alturas suelen permanecer en zonas de menor altitud por un periodo de 3-4 semanas cada 6 meses; de este modo, logran reducir el hematocrito y controlar los síntomas asociados al MMC⁽⁸⁷⁾.

Se ha sugerido también que cambios en el estilo de vida, como la práctica de ejercicio físico, pueden ayudar a reducir el riesgo de MMC y los síntomas asociados a la condición. Al comparar los niveles de hematocrito entre nativos de altura sedentarios y nativos de altura entrenados, se observó que los individuos entrenados tenían valores de hematocrito significativamente menores⁽⁸⁸⁾. Si bien la práctica de actividad física presenta un riesgo para individuos que tienen condiciones que los predisponen al desarrollo de MMC, la práctica de ejercicio de baja intensidad se muestra como una estrategia para reducir el riesgo de desarrollar MMC.

Asimismo, fumar, deficiencia de hierro, desnutrición y obesidad son factores que predisponen a los individuos a desarrollar MMC, por lo que otra forma de prevención consistiría en adoptar medidas que promuevan la mejora de estos factores de riesgo⁽¹⁴⁾.

La reubicación a menor altitud o a nivel del mar se considera actualmente como el único tratamiento definitivo contra el MMC, ya que este descenso favorece la disminución gradual de los síntomas clínicos. Sin embargo, estos reaparecen cuando la persona retorna a gran altitud. Aunque esta práctica es eficaz para evitar un aumento excesivo en la concentración de Hb, representa una solución temporal a menos que el individuo se traslade de forma permanente a una altitud inferior. No obstante, es posible manejar la condición en altitudes elevadas mediante estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Tratamiento farmacológico

Se han investigado varias estrategias farmacológicas para el manejo eficaz de la EE y el MMC⁽⁴⁷⁾. Entre ellas, la opción más efectiva actualmente es el uso de acetazolamida^(86,89-81). Este fármaco es un inhibidor de la enzima anhidrasa carbónica que promueve la eliminación de bicarbonato por vía urinaria, lo que resulta en una acidosis metabólica que estimula la ventilación pulmonar y aumenta la oxigenación arterial⁽⁹²⁾. Los estudios han demostrado que la acetazolamida reduce el hematocrito y los niveles de Epo sérica, aumenta la PaO₂, mejora la SpO₂ nocturna, disminuye la frecuencia de episodios de apnea-hipopnea y reduce la resistencia vascular pulmonar^(90,91,93). Además, se ha mostrado también que la suplementación de N-acetilcisteína alivia síntomas como dolor de cabeza, cianosis y dificultad para respirar⁽⁹¹⁾, por lo que se ha sugerido el uso del tratamiento combinado de acetazolamida y N-acetilcisteína. Sin embargo, hacen falta más estudios para determinar si el efecto combinado tendría mejores resultados que el uso exclusivo de acetazolamida. Es

importante destacar que no se han observado efectos adversos con el uso de acetazolamida durante un período de hasta 6 meses. No obstante, aunque estos resultados son prometedores, se necesita mayor investigación para evaluar los efectos a más largo plazo.

Por otro lado, se ha estudiado también el uso de estatinas para la reducción de la EE en individuos con MMC. En un estudio se observó que las células de individuos con MMC exhibían una reducción en el número de progenitores eritroides *in vitro* luego de agregar simvastatina. Luego, se seleccionaron 11 pacientes con MMC e hipercolesterolemia para recibir tratamiento con atorvastatina (20-40 mg/día) durante 18 meses tras los cuales, se observó que los niveles de hematocrito y la concentración de Hb se habían reducido significativamente, por lo que el número anual de flebotomías también disminuyó, pasando de 4-6 sesiones anuales a solo 1⁽⁹⁴⁾. En un estudio reciente donde el objetivo principal era evaluar la eficacia de la acetazolamida y la atorvastatina en la reducción de hematocrito y mejora de los síntomas de MMC, luego de 3 semanas de tratamiento con atorvastatina (20 mg/día) se evidenció una reducción en el puntaje de MMC; sin embargo, no se observó una reducción significativa de la concentración de Hb. Considerando la duración del estudio, es posible que los efectos de la atorvastatina sobre la concentración de Hb ocurran tras un período prolongado de suplementación del medicamento⁽⁸⁹⁾.

Asimismo, la suplementación nocturna de oxígeno administrada a través de una cánula nasal durante 12 h por noche, por un período de 3 semanas, también ha demostrado reducir eficazmente la concentración de Hb, observándose una disminución de la masa de Hb posterior al tratamiento. Esta reducción ocurre debido a una disminución en la concentración de Epo, seguida de una caída en la producción de eritrocitos y la disminución de las puntuaciones de MMC⁽⁸⁶⁾. Igualmente, moduladores de la respuesta a la hipoxia, como los antagonistas de dopamina, también han sido propuestos como posibles fármacos para tratar el MMC. Un estudio en animales mostró que la suplementación con domperidona produjo un aumento de la ventilación pulmonar en hipoxia y redujo la concentración de Hb⁽⁹⁵⁾. Del mismo modo, un estudio en el que se administró una suplementación de 40 mg de domperidona, realizado en humanos, mostró un aumento en la respuesta ventilatoria a la hipoxia en nativos de altura con y sin MMC, así como en un grupo de controles de nivel del mar⁽⁶¹⁾.

Por otro lado, el uso de medroxiprogesterona como un estimulante respiratorio también ha sido propuesto para el tratamiento de MMC. La suplementación de 60 mg del fármaco por día, durante 10 semanas, redujo el hematocrito e incrementó la ventilación en 17 individuos con EE. En efecto, esta reducción

del hematocrito se mantuvo constante durante 16 meses de tratamiento⁽⁹⁶⁾. Posteriormente, se mostró también que la medroxiprogesterona contribuyó a una mejor oxigenación y a la reducción de la hipoxemia durante el sueño⁽⁹⁷⁾. No obstante, el uso de este fármaco en varones conlleva la reducción de la libido, por lo que su aplicación como tratamiento para el MMC podría estar mejor dirigida hacia mujeres posmenopáusicas.

Tratamiento no farmacológico

La reubicación permanente a zonas de baja altitud sigue siendo una de las medidas más recomendadas para aquellos que desarrollan MMC. Al descender a zonas de menor altitud, los individuos con MMC exhiben una reducción de la concentración de Hb, atribuida a un menor estímulo eritropoyético⁽⁵⁾. En un estudio reciente realizado en Bolivia, se mostró que la concentración de Hb de nativos de altura con valores mayores a 21 g/dL se redujo en un 15% luego de permanecer 3 semanas a una altitud de 1050 m s.n.m., y se mantuvo por debajo de los valores iniciales hasta 2 semanas después de retornar a la altitud de origen⁽⁸⁶⁾.

Por otro lado, las flebotomías, con o sin reposición de volumen, se utilizan frecuentemente para reducir la masa de glóbulos rojos y la concentración de Hb a niveles considerados normales para la altitud de residencia. Aunque no existen ensayos clínicos que evalúen la seguridad y eficacia de este método, varios estudios han reportado disminución del hematocrito, mejora de la oxigenación y alivio de los síntomas^(7,48-50,98). Sin embargo, se debe considerar que reducir el hematocrito mediante hemodilución isovolémica puede provocar deficiencia de hierro, lo que podría aumentar la presión arterial pulmonar y agravar la hipertensión pulmonar⁽⁹⁹⁾. En comparación con la flebotomía sin reposición de volumen, la hemodilución isovolémica se considera una opción más segura y proporcionaría una mejora más sostenida de los síntomas⁽⁹¹⁾.

Adicionalmente, el entrenamiento aeróbico ha surgido como una estrategia no farmacológica prometedora para el manejo de la EE y el MMC⁽¹⁰⁾. El ejercicio aeróbico submáximo (1 hora al día de 3 a 4 días por semana a una intensidad del 60%) ha demostrado beneficios significativos, tales como la reducción del hematocrito, el alivio de los síntomas y la mejora de la capacidad aeróbica en personas con MMC⁽¹⁰⁾. Sin embargo, este enfoque debe adoptarse con precaución, ya que algunos pacientes —particularmente aquellos con enfermedad avanzada, personas mayores, individuos con complicaciones cardiovasculares o

con una respuesta elevada de la PAP al ejercicio en altitud—pueden tolerar solo un esfuerzo físico limitado o no ser capaces de realizar el esfuerzo físico^(7,100).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el MMC incluyen antecedentes familiares, sensibilidad respiratoria reducida a la hipoxemia e hipoventilación, apnea del sueño, todas las formas de hipopnea, hipoxemia acentuada, edad avanzada, sexo masculino, estado posmenopáusico y sobrepeso^(1,52). Un estudio demostró que el sobrepeso podría ser uno de los factores más importantes para el desarrollo de EE, con un efecto que podría ser incluso mayor que el de la hipoxemia⁽¹⁸⁾.

En poblaciones sin otras complicaciones de salud, la prevalencia del MMC varía considerablemente según el sexo y la edad. Los hombres se ven más afectados que las mujeres, mientras que las mujeres posmenopáusicas presentan una mayor prevalencia en comparación con las premenopáusicas^(3,52,76). Se ha planteado la hipótesis de que las mujeres premenopáusicas estarían protegidas contra el desarrollo de EE debido a los efectos de las hormonas femeninas sobre la ventilación pulmonar y sobre la maduración de los progenitores eritroides^(3,77), así como también a la pérdida de sangre asociada con la menstruación, que actúa como una forma natural y regular de flebotomía.

La hipoxemia nocturna también se ha identificado como un posible factor de riesgo para el MMC. Las personas con MMC pasan una mayor proporción de su tiempo de sueño con saturación de oxígeno por debajo del 80% en comparación con los residentes saludables de altitudes elevadas^(36-38,40,96). Sin embargo, sigue existiendo debate sobre si dicha hipoxemia está directamente asociada con los trastornos respiratorios del sueño^(35,38,96).

Nota final

La investigación de los últimos quince años ha enriquecido enormemente nuestra comprensión del MMC, revelando que esta enfermedad resulta de complejas interacciones entre la predisposición genética, los mecanismos epigenéticos, la regulación hormonal y los cambios ventilatorios y vasculares. Los tratamientos farmacológicos y el ejercicio aeróbico ofrecen esperanzas prometedoras para mitigar los efectos de esta grave enfermedad en las poblaciones de altura.

La interacción compleja entre genética y epigenética parece definir la variabilidad fenotípica del ser humano frente a la hipoxia crónica, constituyendo un campo de investigación fascinante orientado a identificar marcadores de riesgo y nuevas estrategias terapéuticas.

Debido a la naturaleza progresiva y debilitante del MMC, los chequeos médicos regulares (una vez al año) son esenciales para monitorear la concentración de Hb o el hematocrito, junto con las condiciones asociadas. Para las personas que han sido diagnosticadas con EE, se recomienda realizar viajes periódicos a altitudes más bajas y realizar actividades físicas leves o moderadas. En los casos severos, se recomienda trasladarse permanentemente a una altitud más baja o al nivel del mar.

Adicionalmente, dado que la patología del MMC está vinculada al estrés oxidativo, fomentar un mayor consumo de frutas y verduras, o el uso de suplementos antioxidantes, muestra potencial para abordar las deficiencias dietéticas de antioxidantes, reducir la vulnerabilidad al OXINOS y, en última instancia, mejorar los resultados clínicos. Las investigaciones futuras sobre los efectos preventivos de las intervenciones nutricionales en el MMC podrían arrojar luz sobre este importante aspecto poco estudiado.

Finalmente, aunque muchos residentes a gran altitud se encuentran al tanto de la importancia de los valores elevados de concentración de Hb y los síntomas del MMC, a menudo carecen de información sobre las consecuencias a largo plazo de esta condición. Por lo tanto, es fundamental educar a las personas en riesgo de desarrollar MMC sobre estrategias preventivas y terapéuticas, así como sobre los posibles impactos a largo plazo, con el objetivo final de reducir la carga de esta enfermedad.

	Sin MMC (n)	Con MMC (n)	Valor p	Referencia
Hct, %	52,9 ± 2,9 (44) 53,3 ± 13,0 (209)	68,0 ± 5,2 (42) 67,4 ± 4,6 (133)	<0,001 <0,001	(67) (26)
Hb, g/dL	17,7 ± 1,0 (44) 17,8 ± 1,4 (209)	22,7 ± 1,6 (42) 22,5 ± 1,2 (133)	<0,001 <0,001	(67) (26)
SpO ₂ , %	88,2 ± 4,1 (44) 88,2 ± 2,9 (209)	84,0 ± 3,9 (42) 84,0 ± 3,5 (133)	<0,001 <0,001	(67) (26)
Puntaje MMC	2,7 ± 2,5 (44) 1,8 ± 1,5 (209)	7,4 ± 3,9 (42) 7,5 ± 3,5 (133)	<0,001 <0,001	(67) (26)
Volumen sanguíneo, mL/kg	83,6 ± 13,3 (11) 92,65 ± 0,0 (8)	106,5 ± 27,5 (11) 122,74 ± 0,0 (6)	<0,050 <0,001	(8) (50)
Viscosidad de la sangre, cp	5,9 ± 0,9 (23) 6,0 ± 0,8 (26)	8,9 ± 1,1 (17) 8,5 ± 1,2 (21)	<0,001 <0,05	(101) (102)
PaO ₂ , mmHg	49,0 ± 2 (15) 49,0 ± 2 (15)	42,0 ± 4 (47) 42,0 ± 4 (55)	<0,001 <0,001	(90) (103)
PaCO ₂ , mmHg	24,0 ± 1,0 (15) 24,0 ± 3,3 (15)	28,0 ± 3,00 (47) 29,0 ± 9,95 (55)	<0,001 <0,001	(90) (103)
Bicarbonato, mmol/L	18,4 ± 1,1 (15) 18,4 ± 3,7 (15)	20,3 ± 1,9 (47) 20,3 ± 6,3 (55)	<0,001 <0,001	(90) (103)
pH arterial	7,50 ± 0,03 (15) 7,50 ± 0,09 (15)	7,47 ± 0,03 (47) 7,47 ± 0,07 (55)	<0,001 <0,001	(90) (103)
PAS, mmHg	104,0 ± 2,5 (10)	121,0 ± 2,3 (28)	<0,001	(93)
PAS 24h, mmHg (MAPA)	113,5 ± 13,0 (209) 113,7 ± 10,1 (209)	117,3 ± 15,0 (133) 118,1 ± 13,8 (133)	<0,05 <0,05	(26) (26)
PAD, mmHg	62,0 ± 2,53 (10)	73,0 ± 2,08 (28)	0,003	(93)
PAS 24h, mmHg (MAPA)	75,4 ± 10,1 (209) 71,5 ± 7,2 (209)	77,4 ± 10,4 (133) 74,8 ± 9,2 (133)	<0,05 <0,01	(26) (26)
PAPm, mmHg (Cat.) *	23,0 ± 5,1 (12)	47,0 ± 17,7 (10)	<0,001	(14)
PAPm, mmHg (Eco)	23,0 ± 1,0 (15) 20,7 ± 2,4 (14)	26,0 ± 2,0 (13) 25,5 ± 7,8 (12)	<0,001 <0,05	(9) (104)

Los valores se expresan como media ± DE; NS: No significativo; Hb: concentración de hemoglobina, Hct: hematocrito, SpO₂: saturación de O₂ por pulsoximetría, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PaO₂: presión arterial de O₂, PaCO₂: presión arterial de CO₂, TR: gradiente de presión de regurgitación tricúspidea, mPAP: presión arterial pulmonar media. *Medido en Morococha, Perú, 4500 m por cateterismo.

Tabla 1. Características fisiológicas del residente de Cerro de Pasco (4340 m)

	Sin MMC (n)	Con MMC (n)	Valor p	Referencia
Diámetro basal de arteria braquial, mm	4,3 ± 0,5 (27)	4,7 ± 0,5 (23)	0,02	(17)
Dilatación mediada por flujo, %	4,9 ± 1,6 (10) 7,6 ± 1,7 (12) 7,6 ± 1,9 (27)	4,0 ± 1,3 (10) 4,2 ± 0,7 (13) 4,6 ± 1,2 (23)	<0,001 <0,05 <0,0001	(85) (83) (17)
Grosor de intima media carotídea, µm	640 ± 120 (10) 588 ± 94 (12) 570 ± 110 (27)	740 ± 120 (10) 714 ± 127 (13) 690 ± 120 (23)	0,035 <0,05 0,001	(85) (83) (17)
IAc75, %	21 ± 7 (10) 12 ± 7 (12) 11,5 ± 7,1 (27)	23 ± 9 (10) 23 ± 8 (13) 19,1 ± 9,6 (23)	NS <0,05 0,003	(85) (83) (17)
VOP, m/s	8,87 ± 1,24 (10) 8,4 ± 1 (27)	10,26 ± 1,58 (10) 10,6 ± 2,1 (23)	<0,05 0,0001	(85) (17)
Gliceril trinitrato, %	11,9 ± 2,7 (10) 12,1 ± 2,4 (12) 12,7 ± 2,3 (27)	8,8 ± 2,0 (10) 11,5 ± 1,5 (13) 12,5 ± 2,4 (23)	0,01 NS NS	(85) (83) (17)

Los valores se expresan como media ± SD; IAc75: índice de aumento central normalizado para una frecuencia cardiaca de 75 lpm, VOP: velocidad de onda de pulso aórtica. NS: no significativo.

Tabla 2. Función y estructura arterial sistémica

	Nativos de nivel del mar (n)	Sin MMC (n)	Con MMC (n)	p	Referencia
Estrés inflamatorio					
MPO, µg/L	NE	609 ± 12 (14)	894 ± 168 (23)	<0,05	(84)
Estrés oxidativo					
GSH, µM	NE	549 ± 154 (14)	412 ± 151 (23)	<0,05	(84)
GSSG, µM	NE	176 ± 48 (14)	197 ± 34 (23)	<0,05	(84)
A•-, UA	29 450 ± 6929 (17) 2640 ± 445 (12)	54 451 ± 20 722 (14) 3191 ± 457 (12)	59 729 ± 18 133 (23) 3785 ± 429 (13)	<0,05 <0,05	(84) (83)
Radical alcoxi, UA	NE	16 985 ± 2452 (12)	21 729 ± 2526 (13)	<0,05	(83)
Estrés nitrosativo					
Nitrito, nM*	249,1 ± 65,1 (17) 420 ± 128 (12)	139,9 ± 76,7 (14) 206 ± 55 (12)	130,7 ± 83,6 (23) 148 ± 50 (13)	<0,05 <0,05	(84) (83)
NO bioactivo total, nM*	254,5 ± 64,2 (17)	144,9 ± 78,0 (14)	135,4 ± 83,7 (23)	<0,05	(84)
S-nitrosotioles, nM†	5,4 ± 3,0 (17) 10 ± 6 (12)	5,0 ± 2,7 (14) 7 ± 5 (12)	4,7 ± 3,9 (23) 6 ± 5 (13)	<0,05 NS	(84) (83)

Los valores se expresan como media ± SD; NE: no evaluado; UA: unidades arbitrarias. MPO: mieloperoxidasa, GSH: glutatión reducido, GSSG: glutatión oxidado, A•-: radical ascorbato. *Comparación entre nativos del nivel del mar vs. individuos sin y con MMC. †Diferencia entre nativos de nivel del mar vs. Individuos con MMC. NS: no significativo.

Tabla 3. Marcadores metabólicos y proinflamatorios asociados al OXINOS (estrés oxidativo-inflamatorio-nitrosativo)

Signos o síntomas	Puntaje
Concentración de hemoglobina	Hombres: >18g/dL < 21 g/dL puntaje = 0 ≥ 21 g/dL; puntaje = 3 Mujeres: >16 g/dL < 19 g /dL; puntaje = 0 ≥19 g /dL; puntaje = 3
Cefalea	0 No presenta 1 Leve 2 Moderado 3 Severo
Falta de aire o palpitaciones	0 No presenta 1 Leve 2 Moderado 3 Severo
Dificultad para dormir	0 Duerme bien 1 Rara vez se despierta durante la noche 2 Despierta constantemente durante la noche, pocas horas de sueño 3 No puede conciliar el sueño
Cianosis	0 No presenta 1 Leve 2 Moderado 3 Severo
Dilatación de venas	0 No presenta 1 Leve 2 Moderado 3 Severo
Parestesia	0 No presenta 1 Leve 2 Moderado 3 Severo
Tinnitus	0 No presenta 1 Leve 2 Moderado 3 Severo
Puntaje total	Clasificación
6-10	Mal de montaña crónico leve
11-14	Mal de montaña crónico moderado
>15	Mal de montaña crónico severo

Tabla 4. Puntaje de Qinghai y severidad del MMC

Bibliografía

1. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high-altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005;6(2):147–57.
2. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021 May 4;118(18):e2102463118.
3. Leon-Velarde F, Ramos MA, Hernandez JA, De Idiaquez D, Munoz LS, Gaffo A, et al. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1997 Jan 1;272(1):R90–4.
4. Monge C, León-Velarde F, Arregui A. Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners. *N Engl J Med.* 1989 Nov 2;321(18):1271.
5. Villaflor FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Alt Med Biol.* 2016 Jun;17(2):61–9.
6. Monge C. CHRONIC MOUNTAIN SICKNESS. *Physiological Reviews.* 1943 Apr 1;23(2):166–84.
7. Winslow RM, Monge C C. Hypoxia, Polycythemia, and Chronic Mountain Sickness. Johns Hopkins University Press; 1987. 288 p.
8. E. Claydon V, J. Norcliffe L, P. Moore J, Rivera-Ch M, Leon-Velarde F, Appenzeller O, et al. Orthostatic tolerance and blood volumes in Andean high-altitude dwellers. *Experimental Physiology.* 2004 Sep;89(5):565–71.
9. Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mulè M, van der Plas M, Argiento P, Villaflor FC, et al. Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness exercise in chronic mountain sickness. *Chest.* 2012 Oct;142(4):877–84.
10. Macarupú JL, Vizcarro-Galindo G, Figueroa-Mujica R, Voituron N, Richallet JP, Villaflor FC. Sub-maximal aerobic exercise training reduces hematocrit and ameliorates symptoms in Andean highlanders with chronic mountain sickness. *Exp Physiol.* 2021 Nov;106(11):2198–209.
11. León-Velarde F, Rivera-Ch M, Huicho L, Villaflor FC. Chronic Mountain Sickness. In: Swenson ER, Bärtsch P, editors. *High Altitude* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [cited 2025 Jan 24]. p. 429–47. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-8772-2_22
12. Monge C. Life in the Andes and Chronic Mountain Sickness. *Science.* 1942 Jan 23;95(2456):79–84.
13. Hurtado A. CHRONIC MOUNTAIN SICKNESS. *JAMA.* 1942 Dec 19;120(16):1278.
14. Peñaloza D, Arias-Stella J. The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes: Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness. *Circulation.* 2007 Mar 6;115(9):1132–46.
15. Peñaloza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *The American Journal of Medicine.* 1971 Jun;50(6):728–43.
16. Arias-Stella J. Chronic Mountain Sickness: Pathology and Definition. In: Porter R, Knight J, editors. *Novartis Foundation Symposia* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 1971 [cited 2025 Jan 24]. p. 31–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470715383.ch4>
17. Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Bailey DM, Hutter D, Faita F, et al. Systemic Vascular Dysfunction in Patients with Chronic Mountain Sickness. *Chest.* 2012 Jan;141(1):139–46.
18. De Ferrari A, Miranda JJ, Gilman RH, Dávila-Román VG, León-Velarde F, Rivera-Ch M, et al. Prevalence, Clinical Profile, Iron Status, and Subject-Specific Traits for Excessive Erythrocytosis in Andean Adults Living Permanently at 3,825 Meters Above Sea Level. *Chest.* 2014 Nov;146(5):1327–36.
19. Hanson BE, Iwamoto E, Mouser BL, Miller KA, Casey DP. Hypoxia offsets the decline

- in brachial artery flow-mediated dilation after acute inactivity. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2022 Nov 1;323(5):R787-96.
20. Tremblay JC, Hoiland RL, Howe CA, Coombs GB, Vizcardo-Galindo GA, Figueiroa-Mujica RJ, et al. Global REACH 2018: High Blood Viscosity and Hemoglobin Concentration Contribute to Reduced Flow-Mediated Dilation in High-Altitude Excessive Erythrocytosis. Hypertension. 2019 Jun;73(6):1327-35.
 21. León-Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas [Internet]. IFEA, Lima, PE; 1994 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <http://hdl.handle.net/10625/14076>
 22. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Kelly JP, Swenson ER, Wener MH, et al. Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. American Journal of Kidney Diseases. 2002 Jun;39(6):1135-42.
 23. Okumiya K, Fukutomi E, Kimura Y, Ishimoto Y, Chen W, Ishikawa M, et al. Strong Association Between Polycythemia and Glucose Intolerance in Older Adults Living at High Altitudes in the Andes. J American Geriatrics Society. 2011 Oct;59(10):1971-3.
 24. Sherpa LY, Deji, Stigum H, Chongsuvivatwong V, Luobo O, Thelle DS, et al. Lipid Profile and Its Association with Risk Factors for Coronary Heart Disease in the Highlanders of Lhasa, Tibet. High Altitude Medicine & Biology. 2011 Apr;12(1):57-63.
 25. Gonzales GF, Tapia V. Association of high altitude-induced hypoxemia to lipid profile and glycemia in men and women living at 4100m in the Peruvian Central Andes. Endocrinología y Nutrición (English Edition). 2013 Feb;60(2):79-86.
 26. Corante N, Anza-Ramírez C, Figueiroa-Mujica R, Macarlupú JL, Vizcardo-Galindo G, Bilo G, et al. Excessive Erythrocytosis and Cardiovascular Risk in Andean Highlanders. High Alt Med Biol. 2018 Sep;19(3):221-31.
 27. Bilo G, Accone L, Anza-Ramírez C, Macarlupú JL, Soranna D, Zambon A, et al. Office and Ambulatory Arterial Hypertension in Highlanders: HIGHCARE-ANDES Highlanders Study. Hypertension. 2020 Dec;76(6):1962-70.
 28. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LuigiM. Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes. Flower RJ, editor. *Mediators of Inflammation*. 2008 Jan;2008(1):135625.
 29. Zhou D, Udupa N, Ronen R, Stobdan T, Liang J, Appenzeller O, et al. Whole-Genome Sequencing Uncovers the Genetic Basis of Chronic Mountain Sickness in Andean Highlanders. The American Journal of Human Genetics. 2013 Sep;93(3):452-62.
 30. Ronen R, Zhou D, Bafna V, Haddad GG. The genetic basis of chronic mountain sickness. Physiology (Bethesda). 2014 Nov;29(6):403-12.
 31. Yi H, Yu Q, Zeng D, Shen Z, Li J, Zhu L, et al. Serum Inflammatory Factor Profiles in the Pathogenesis of High-Altitude Polycythemia and Mechanisms of Acclimation to High Altitudes. Capasso R, editor. *Mediators of Inflammation*. 2021 Aug 25;2021:1-9.
 32. Coote JH, Stone BM, Tsang G. Sleep of Andean high-altitude natives. Europ J Appl Physiol. 1992;64(2):178-81.
 33. Coote JH, Tsang G, Baker A, Stone B. Respiratory changes and structure of sleep in young high-altitude dwellers in the Andes of Peru. Europ J Appl Physiol. 1993 Mar;66(3):249-53.
 34. Kryger M, Glas R, Jackson D, McCullough RE, Scoggin C, Grover RF, et al. Impaired oxygenation during sleep in excessive polycythemia of high altitude: improvement with respiratory stimulation. Sleep. 1978 Sep;1(1):3-17.
 35. Sun S, Oliver-Pickett C, Ping Y, Micco AJ, Droma T, Zamudio S, et al. Breathing and brain blood flow during sleep in patients with chronic mountain sickness. J Appl Physiol (1985). 1996 Aug;81(2):611-8.
 36. Villafuerte FC, Corante N, Anza-Ramírez C, Figueiroa-Mujica R, Vizcardo-Galindo G, Mercado A, et al. Plasma soluble erythropoietin receptor is decreased during sleep in Andean highlanders with

- Chronic Mountain Sickness. *J Appl Physiol* (1985). 2016 Jul 1;121(1):53–8.
37. Heinrich EC, Orr JE, Gilbertson D, Anza-Ramirez C, DeYoung PN, Djokic MA, et al. Relationships Between Chemoreflex Responses, Sleep Quality, and Hematocrit in Andean Men and Women. *Front Physiol*. 2020;11:437.
 38. Spicuzza L, Casiraghi N, Gamboa A, Keyl C, Schneider A, Mori A, et al. Sleep-related hypoxaemia and excessive erythrocytosis in Andean high-altitude natives. *Eur Respir J*. 2004 Jan;23(1):41–6.
 39. Julian CG, Vargas E, Gonzales M, Dávila RD, Ladenburger A, Reardon L, et al. Sleep-disordered breathing and oxidative stress in preclinical chronic mountain sickness (excessive erythrocytosis). *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2013 Apr;186(2):188–96.
 40. Young EV, Djokic MA, Heinrich EC, Marin T, Anza-Ramirez C, Orr JE, et al. The Effects of Nocturnal Hypoxemia on Cognitive Performance in Andean Highlanders. *High Altitude Medicine & Biology*. 2024 Dec 10;ham.2024.0077.
 41. León-Velarde F, Arregui A, Monge C, Ruiz Y Ruiz H. Aging at high altitudes and the risk of chronic mountain sickness. *Journal of Wilderness Medicine*. 1993 May;4(2):183–8.
 42. Hancco I, Baillie S, Baillieul S, Doutreleau S, Germain M, Pépin JL, et al. Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in Dwellers of the Highest City in the World. *Front Physiol*. 2020 Jul 15;11:773.
 43. West JB. Highest Permanent Human Habitation. *High Altitude Medicine & Biology*. 2002 Dec;3(4):401–7.
 44. Oberholzer L, Lundby C, Stauffer E, Ulliel-Roche M, Hancco I, Pichon A, et al. Reevaluation of excessive erythrocytosis in diagnosing chronic mountain sickness in men from the world's highest city. *Blood*. 2020 Oct 15;136(16):1884–8.
 45. Monge - M, C. La enfermedad de los Andes. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1928;1:309.
 46. Monge - M, C. Sobre un caso de enfermedad de Vaquez. *Comunicacion Presentada a la Academia Nacional de Medicina*. 1925;
 47. Rivera-Ch M, León-Velarde F, Huicho L. Treatment of chronic mountain sickness: critical reappraisal of an old problem. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007 Sep 30;158(2–3):251–65.
 48. Winslow RM, Monge CC, Brown EG, Klein HG, Sarnquist F, Winslow NJ, et al. Effects of hemodilution on O₂ transport in high-altitude polycythemia. *J Appl Physiol* (1985). 1985 Nov;59(5):1495–502.
 49. Klein H. Isovolume hemodilution in high-altitude polycythemia. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1983. 120 p.
 50. Anza-Ramírez C, Gu W, Macarlupú JL, Figueroa-Mujica RJ, Vizcarro-Galindo GA, Heinrich EC, et al. Preserved peak exercise capacity in Andean highlanders with excessive erythrocytosis both before and after isovolumic hemodilution. *J Appl Physiol* (1985). 2023 Jan 1;134(1):36–49.
 51. Reeves JT, Weil JV. Chronic mountain sickness. A view from the crow's nest. *Adv Exp Med Biol*. 2001;502:419–37.
 52. Wu T, Li, W, Li Y, Ge R, Cheng Q, Wang Z, et al. Epidemiology of chronic mountain sickness: Ten years study in Quinghai-Tibet. In: *Progress in Mountain Medicine and High-Altitude Physiology*. Japan: Press Committee of the Third World Congress; 1998. p. 120–5.
 53. Sime F, Monge C, Whittembury J. Age as a cause of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Int J Biometeorol*. 1975 Jun;19(2):93–8.
 54. Spielvogel, H, Vargas, E, Paz Zamora, M, Hass, J, Beard, J, Tufts, DG, et al. Poliglobulía y Ejercicio Muscular. *Gaceta del Torax XIII*. 1981;48(4):6–11.
 55. Sahota I, Panwar N. Prevalence of Chronic Mountain Sickness in high altitude districts of Himachal Pradesh. *Indian J Occup Environ Med*. 2013;17(3):94.
 56. Wu T, Kayser B. High Altitude Adaptation in Tibetans. *High Altitude Medicine & Biology*. 2006 Sep;7(3):193–208.
 57. Simonson TS, McClain DA, Jorde LB, Prchal JT. Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation. *Hum Genet*. 2012 Apr;131(4):527–33.

58. Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2 α) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Jun 22;107(25):11459–64.
59. Xiang K, Ouzhuluobu, Peng Y, Yang Z, Zhang X, Cui C, et al. Identification of a Tibetan-Specific Mutation in the Hypoxic Gene EGLN1 and Its Contribution to High-Altitude Adaptation. *Molecular Biology and Evolution*. 2013 Aug;30(8):1889–98.
60. Simonson TS. Altitude Adaptation: A Glimpse Through Various Lenses. *High Altitude Medicine & Biology*. 2015 Jun;16(2):125–37.
61. León-Velarde F, Gamboa A, Rivera-Ch M, Palacios JA, Robbins PA. Selected contribution: Peripheral chemoreflex function in high-altitude natives and patients with chronic mountain sickness. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Mar;94(3):1269–78; discussion 1253–1254.
62. Fatemian M, Nieuwenhuijs DJF, Teppema LJ, Meinesz S, van der Mey AGL, Dahan A, et al. The respiratory response to carbon dioxide in humans with unilateral and bilateral resections of the carotid bodies. *J Physiol*. 2003 Jun 15;549(Pt 3):965–73.
63. León-Velarde F, Richalet JP. Respiratory control in residents at high altitude: physiology and pathophysiology. *High Alt Med Biol*. 2006;7(2):125–37.
64. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. *Front Physiol*. 2020 Jan 17;10:1534.
65. Dainiak N, Spielvogel H, Sorba S, Cudkowicz L. Erythropoietin and the Polycythemia of High-Altitude Dwellers. In: Ascensao JL, Zanjani ED, Tavassoli M, Levine AS, MacKintosh FR, editors. *Molecular Biology of Erythropoiesis [Internet]*. Boston, MA: Springer US; 1989 [cited 2025 Apr 29]. p. 17–21. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 271). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-0623-8_3
66. León-Velarde F, Monge CC, Vidal A, Carcagno M, Criscuolo M, Bozzini CE. Serum immunoreactive erythropoietin in high altitude natives with and without excessive erythrocytosis. *Exp Hematol*. 1991 May;19(4):257–60.
67. Villafuerte FC, Macarlupú JL, Anza-Ramírez C, Corrales-Melgar D, Vizcarro-Galindo G, Corante N, et al. Decreased plasma soluble erythropoietin receptor in high-altitude excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Dec 1;117(11):1356–62.
68. Hsieh MM, Callacondo D, Rojas-Camayo J, Quesada-Olarte J, Wang X, Uchida N, et al. SENP1, but not fetal hemoglobin, differentiates Andean highlanders with chronic mountain sickness from healthy individuals among Andean highlanders. *Exp Hematol*. 2016 Jun;44(6):483–490. e2.
69. Koury MJ, Bondurant MC. The molecular mechanism of erythropoietin action. *European Journal of Biochemistry*. 1992 Dec;210(3):649–63.
70. Cole AM, Petousi N, Cavalleri GL, Robbins PA. Genetic Variation in SENP1 and ANP32D as Predictors of Chronic Mountain Sickness. *High Altitude Medicine & Biology*. 2014 Dec;15(4):497–9.
71. Stobdan T, Akbari A, Azad P, Zhou D, Poulsen O, Appenzeller O, et al. New Insights into the Genetic Basis of Monge's Disease and Adaptation to High-Altitude. *Molecular Biology and Evolution*. 2017 Dec 1;34(12):3154–68.
72. Azad P, Zhao HW, Cabrales PJ, Ronen R, Zhou D, Poulsen O, et al. Senp1 drives hypoxia-induced polycythemia via GATA1 and Bcl-xL in subjects with Monge's disease. *Journal of Experimental Medicine*. 2016 Nov 14;213(12):2729–44.
73. Azad P, Caldwell AB, Ramachandran S, Spann NJ, Akbari A, Villafuerte FC, et al. ARID1B, a molecular suppressor of erythropoiesis, is essential for the prevention of Monge's disease. *Exp Mol Med*. 2022 Jun;54(6):777–87.
74. Bermudez D, Azad P, Figueroa-Mujica R, Vizcarro-Galindo G, Corante N, Guerra-Giraldez C, et al. Increased hypoxic proliferative response and gene expression in erythroid progenitor cells of Andean highlanders with chronic mountain

- sickness. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2020 Jan 1;318(1):R49–56.
75. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009 Jun;296(6):E1319–25.
76. León-Velarde F, Rivera-Chira M, Tapia R, Huicho L, Monge-C C. Relationship of ovarian hormones to hypoxemia in women residents of 4,300 m. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001 Feb 1;280(2):R488–93.
77. Azad P, Villafuerte FC, Bermudez D, Patel G, Haddad GG. Protective role of estrogen against excessive erythrocytosis in Monge's disease. *Exp Mol Med*. 2021 Jan;53(1):125–35.
78. Lawrence ES, Gu W, Bohlender RJ, Anza-Ramirez C, Cole AM, Yu JJ, et al. Functional EPAS1 / HIF2A missense variant is associated with hematocrit in Andean highlanders. *Sci Adv*. 2024 Feb 9;10(6):eadj5661.
79. Wenger RH, Stiehl DP, Camenisch G. Integration of Oxygen Signaling at the Consensus HRE. *Sci STKE [Internet]*. 2005 Oct 18 [cited 2025 Apr 30];2005(306). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/stke.3062005re12>
80. Yin H, Blanchard KL. DNA methylation represses the expression of the human erythropoietin gene by two different mechanisms. *Blood*. 2000 Jan 1;95(1):111–9.
81. Hartley I, Elkhouri FF, Heon Shin J, Xie B, Gu X, Gao Y, et al. Long-lasting changes in DNA methylation following short-term hypoxic exposure in primary hippocampal neuronal cultures. *PLoS One*. 2013;8(10):e77859.
82. Azad P, Zhou D, Tu HC, Villafuerte FC, Traver D, Rana TM, et al. Long noncoding RNA HIKER regulates erythropoiesis in Monge's disease via CSNK2B. *Journal of Clinical Investigation*. 2023 Jun 1;133(11):e165831.
83. Bailey DM, Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Salinas Salmón C, Villena M, et al. Oxidative-Nitrosative Stress and Systemic Vascular Function in Highlanders with and Without Exaggerated Hypoxemia. *Chest*. 2013 Feb;143(2):444–51.
84. Bailey DM, Brugniaux JV, Filipponi T, Marley CJ, Stacey B, Soria R, et al. Exaggerated systemic oxidative[inflammatory]nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression. *The Journal of Physiology*. 2019 Jan;597(2):611–29.
85. Bailey DM, Culcasi M, Filipponi T, Brugniaux JV, Stacey BS, Marley CJ, et al. EPR spectroscopic evidence of iron-catalysed free radical formation in chronic mountain sickness: Dietary causes and vascular consequences. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022 May;184:99–113.
86. Schmidt WFJ, Wachsmuth NB, Romero Pozo MC, Aguilar Valerio MT, Contreras Tapia IC, Vater M, et al. Possible strategies to reduce altitude-related excessive polycythemia. *J Appl Physiol* (1985). 2023 Jun 1;134(6):1321–31.
87. Gatterer H, Villafuerte FC, Ulrich S, Bhandari SS, Keyes LE, Burtscher M. Altitude illnesses. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Jun 20;10(1):43.
88. Cornolo J, Brugniaux JV, Macarlupe JL, Privat C, León-Velarde F, Richalet JP. Autonomic adaptations in andean trained participants to a 4220-m altitude marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 Dec;37(12):2148–53.
89. Champigneulle B, Stauffer E, Robach P, Doutreleau S, Howe CA, Pina A, et al. Early effects of acetazolamide on hemoglobin mass and plasma volume in chronic mountain sickness at 5100 m. *Pulmonology*. 2023 May 30;S2531-0437(23)00095-8.
90. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan M, Privat C, Pham I, Macarlupe JL, et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1370–6.
91. Sharma S, Gralla J, Ordonez JG, Hurtado ME, Swenson ER, Schoene RB, et al. Acetazolamide and N-acetylcysteine in the

- treatment of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Respir Physiol Neurobiol.* 2017 Dec;246:1-8.
92. Swenson ER. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur Respir J.* 1998 Dec;12(6):1242-7.
 93. Richalet JP, Rivera M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Petitjean O, et al. Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 1;172(11):1427-33.
 94. Amaru R, Villarroel M, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Barbui T, et al. Hematopoietic Progenitor Cells from Patients with Chronic Mountain Sickness Lack the JAK2V617F Mutation, Show Hypersensitivity to Erythropoietin and Are Inhibited by Statins. *Blood.* 2009 Nov 20;114(22):1894-1894.
 95. Gamboa J, Macarlupú JL, Rivera-Chira M, Monge-C C, León-Velarde F. Effect of domperidone on ventilation and polycythemia after 5 weeks of chronic hypoxia in rats. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003 Apr 15;135(1):1-8.
 96. Kryger M, Glas R, Jackson D, McCullough RE, Scoggin C, Grover RF, et al. Impaired Oxygenation During Sleep in Excessive Polycythemia of High Altitude: Improvement with Respiratory Stimulation. *Sleep.* 1978 Mar;1(1):3-17.
 97. Kryger M, McCullough RE, Collins D, Scoggin CH, Weil JV, Grover RF. Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. *Am Rev Respir Dis.* 1978 Mar;117(3):455-64.
 98. Cruz JC, Diaz C, Marticorena E, Hilario V. Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration.* 1979;38(6):305-13.
 99. Smith TG, Talbot NP, Privat C, Rivera-Ch M, Nickol AH, Ratcliffe PJ, et al. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2009 Oct 7;302(13):1444-50.
 100. Stuber T, Sartori C, Schwab M, Jayet PY, Rimoldi SF, Garcin S, et al. Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest.* 2010 Feb;137(2):388-92.
 101. Tremblay JC, Coombs GB, Howe CA, Vizcarro-Galindo GA, Figueroa-Mujica RJ, Bermudez D, et al. Global Reach 2018: reduced flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress in high-altitude excessive erythrocytosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2019 Nov 1;317(5):H991-1001.
 102. Tymko MM, Hoiland RL, Tremblay JC, Stemberger M, Dawkins TG, Coombs GB, et al. The 2018 Global Research Expedition on Altitude Related Chronic Health (Global REACH) to Cerro de Pasco, Peru: An Experimental Overview. *Experimental Physiology.* 2021 Jan;106(1):86-103.
 103. Maignan M, Rivera-Ch M, Privat C, León-Velarde F, Richalet JP, Pham I. Pulmonary Pressure and Cardiac Function in Chronic Mountain Sickness Patients. *Chest.* 2009 Feb;135(2):499-504.
 104. Dedobbeleer C, Hadefi A, Pichon A, Villa-fuerte F, Naeije R, Unger P. Left ventricular adaptation to high altitude: speckle tracking echocardiography in lowlanders, healthy highlanders and highlanders with chronic mountain sickness. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Apr;31(4):743-52.

Capítulo 19

Enfermedad cardiovascular en la altura

Dr. Felix Medina Palomino

Introducción

A nivel mundial, alrededor de 400 millones de personas residen en alturas superiores a los 1500 metros sobre el nivel del mar ⁽¹⁾ (m s.n.m.) y más de 100 millones de habitantes de tierras bajas visitan anualmente áreas por encima de los 2500 m s.n.m. ⁽²⁾. Los rangos de altitud se definen comúnmente como gran altitud (1500 a 3500 m s.n.m.); muy gran altitud (3500 a 5500 m s.n.m.) y altitud extrema ⁽³⁾ (>5500 m s.n.m.). La Figura 1 muestra los rangos de altitud de algunas de las principales regiones montañosas del mundo.

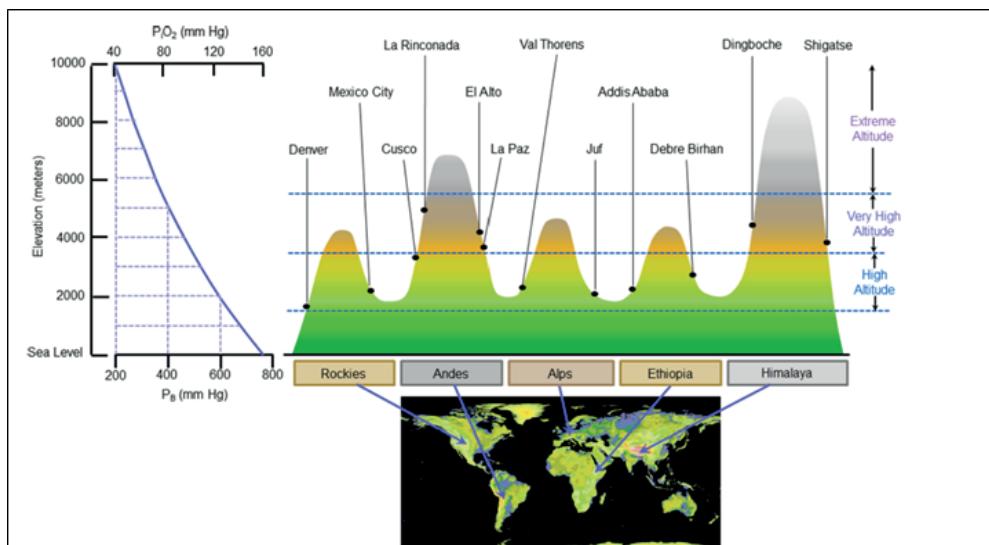


Figura 1. La presión parcial de oxígeno inspirado (P_{iO_2}) disminuye en las regiones montañosas. Se muestran ciudades representativas en los mayores rangos de montaña ⁽⁴⁾.

A 5052 m s.n.m., la ciudad más alta del mundo es La Rinconada, Perú (con una población aproximada de 50 000 habitantes hacia el 2020); mientras que la ciudad principal más alta es El Alto, en Bolivia (con una población aproximada de 940 000 habitantes en 2020), que se encuentra a 4150 m s.n.m. Estas y otras ciudades de gran tamaño se encuentran a grandes alturas (Figura 1).

Mientras que los habitantes de las tierras altas están expuestos crónicamente a la altura y sus condiciones climáticas asociadas, los viajeros de gran altitud, con o sin enfermedades preexistentes, incluidos turistas, escaladores, caminantes, mineros, trabajadores de carreteras, porteadores y peregrinos, experimentan exposiciones a la altura menos prolongadas, de horas a semanas. El clima varía progresivamente con el aumento de la altitud, y se caracteriza por la disminución de la presión barométrica y de la presión parcial de O₂ inspirado, el descenso de la temperatura ambiental y la radiación solar ultravioleta más intensa ⁽⁵⁾. Aunque todas estas condiciones pueden contribuir al desarrollo y la progresión de las enfermedades crónicas y agudas a gran altura, la presión parcial reducida de oxígeno (hipoxia hipobárica) se considera la causa principal ⁽⁶⁻⁹⁾. Las adaptaciones genéticas permiten a las personas vivir permanentemente a altitudes de hasta 5000 m s.n.m.^(10,11). La altitud máxima tolerable para estancias prolongadas es de aproximadamente 6000 m s.n.m., altitud en la que los mineros del volcán Aucanquilcha en Chile soportaron hasta dos años (West, 1986). Las estrategias de aclimatación adecuadas permiten estancias a altitudes superiores a los 7000 m s.n.m., incluso para los habitantes de tierras bajas, como lo demuestran muchos montañistas ⁽¹²⁾.

Además de los factores genéticos y de los estilos de vida, la exposición crónica a entornos de gran altitud puede afectar la salud cardiovascular, el desarrollo de enfermedades y la esperanza de vida ^(13,19). Si bien el ascenso brusco a grandes altitudes puede afectar negativamente la salud cardiovascular en las personas de tierras bajas, en particular en aquellas con enfermedades preexistentes ^(20,21), la aclimatación disminuye este riesgo y el acondicionamiento a la hipoxia puede incluso beneficiar y proteger el sistema cardiovascular ^(22,23).

No es sorprendente que las interacciones entre el clima de gran altitud, los factores genéticos, el estilo de vida, las condiciones socioeconómicas individuales, así como los procesos de adaptación y aclimatación a diferentes alturas sean extremadamente complejas, lo que limita las predicciones directas de las estancias en gran altitud sobre los resultados en salud con respecto al sistema cardiovascular.

Física y fisiología cardiovascular en la altura

Con el aumento de la altitud se observa una reducción progresiva de la presión barométrica, la temperatura y la humedad ambiental (Figura 2)⁽²⁴⁾. La presión barométrica determina directamente la presión parcial de oxígeno (O_2) inspirado y, en combinación con la ventilación alveolar, establece la presión parcial de O_2 alveolar. Su reducción conduce a una condición conocida como «hipoxia hipobárica». En la práctica, a nivel del mar, el O_2 constituye el 20,94% del total de moléculas de gas en el aire inspirado, lo que, con una tasa normal de moléculas de gas en el aire inspirado, asociada a una tasa normal de ventilación alveolar, produce una presión parcial de O_2 de aproximadamente 100 mmHg para una presión barométrica de aproximadamente 760 mmHg⁽²⁵⁾. Al respirar a 3000 m s.n.m., el mismo porcentaje de O_2 en el aire inspirado, combinado con una presión barométrica más baja y una mayor tasa de ventilación, resulta en una presión parcial alveolar de O_2 de aproximadamente 67 mmHg, que corresponde a lo que ocurriría al respirar una mezcla de aire hipóxico (fracción de O_2 inspirado = 0,14) a nivel del mar (Figura 2)⁽²⁵⁾. Una serie de respuestas fisiológicas ayudan a mantener un aporte y suministro adecuado de O_2 a los tejidos en la altura, mediante un proceso denominado «aclimatación». Su eficacia depende de la duración de la exposición del individuo, la edad, la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) a nivel del mar y la ventilación por minuto^(25,28). Estos procesos cruciales incluyen el aumento de la ventilación, el gasto cardíaco, la masa eritrocitaria y la capacidad de transporte de O_2 en sangre, así como otras modificaciones metabólicas a nivel microvascular y celular (valor final). Algunos de estos mecanismos se activan casi de inmediato, mientras que otros necesitan horas o días para alcanzar su máxima expresión^(26,29-31).

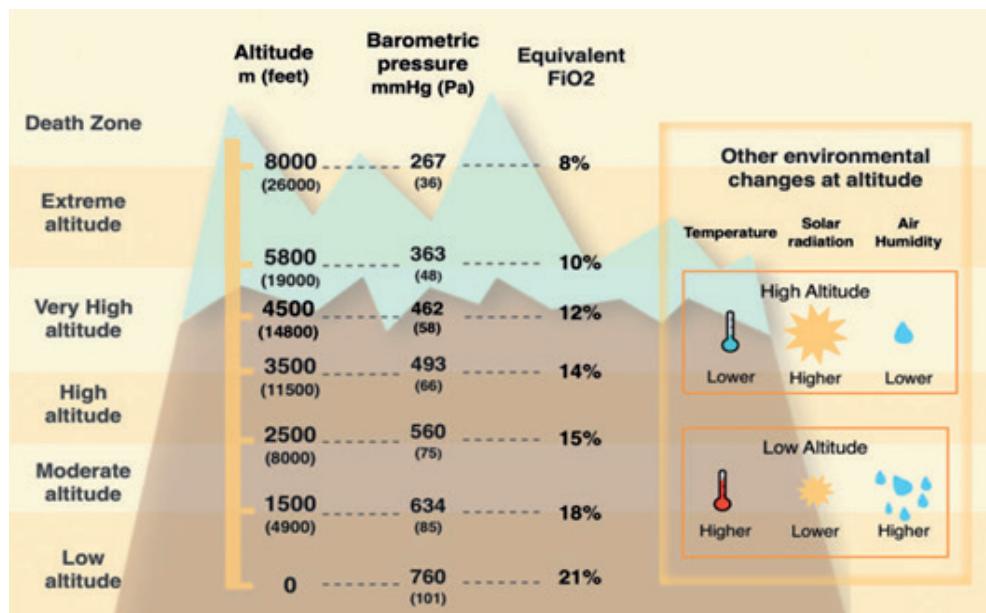


Figura 2. Clasificación de altitud (Imray et al. ⁽²⁴⁾) (columna izquierda); presión barométrica y fracción de oxígeno inspirado correspondientes para diferentes altitudes simuladas en un entorno de laboratorio, según la norma estadounidense Atmosphere de la NASA de 1976 (dos columnas centrales); relación entre la altitud y las características ambientales (temperatura, humedad y radiación solar)(recuadro de la derecha).

Presión arterial y frecuencia cardiaca

La exposición aguda a la hipoxia produce vasodilatación sistémica dependiente e independiente del endotelio ^(32,35), que inicialmente puede inducir cierto grado de reducción de la presión arterial (PA). Tras unas horas, esto se ve contrarrestado; sin embargo, por un aumento generalizado de la vasoconstricción simpática dependiente de la altitud, causado principalmente por hipoxemia arterial mediante señalización aferente a las regiones de control cardiovascular del mesencéfalo a través de los quimiorreceptores periféricos arteriales ubicados en los cuerpos carotídeos ^(30,31,36). Como resultado, después de llegar a la altura, se produce un aumento significativo y persistente de la presión arterial, proporcional a la altitud alcanzada y más evidente por la noche ⁽³⁷⁾. Esto conlleva a una reducción del grado de descenso de la presión arterial fisiológica durante el sueño ⁽³⁸⁾, que persiste al menos durante los primeros 7 días de exposición a la altura ⁽³⁹⁾ y se acompaña, a su vez, de un aumento de la frecuencia cardiaca (FC), tanto en reposo como durante el ejercicio ^(40,42), aunque la FC máxima al-

canzada durante el ejercicio en la altitud es menor en comparación con el nivel del mar^(26,41,43-45).

Ventilación

Con la exposición aguda a la altitud, la disminución de la PaO₂ estimula los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeos, lo que provoca una activación simpática y un aumento de la ventilación por minuto^(26,45).

Además, en personas físicamente activas puede producirse una leve acumulación de líquido pulmonar intersticial⁽⁴⁶⁾, lo que disminuye la capacidad de difusión alveolar⁽⁴⁵⁾. La hiperventilación inducida por hipoxia provoca hipocapnia y alcalosis respiratoria, lo que atenúa la respuesta ventilatoria hipóxica inicial completa. La combinación de hiperventilación y la hipocapnia resultante, junto con una mayor quimiosensibilidad periférica y una ganancia de asa anormal en la regulación respiratoria inducida por quimiorreflejos⁽³³⁾, puede provocar la aparición de respiración periódica nocturna (RPN). Se trata de un patrón ventilatorio anormal, caracterizado por periodos de apnea o hipopnea central alternados con periodos de hiperventilación, que ocurren principalmente durante el sueño^(40,46-47). Con la exposición durante días o semanas, la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos a la hipoxia aumenta, lo que resulta en un aumento adicional de la actividad simpática y una mejoría de la ventilación, a pesar del aumento progresivo del contenido de O₂ en sangre arterial y la disminución de la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) («aclimatación ventilatoria»)^(48,49).

Presión arterial pulmonar

La hipoxia alveolar y la hipoxemia arterial (en menor grado) inducen la vasoconstricción en la circulación pulmonar, ya sea directamente o a través de la activación simpática^(45,48-51), lo que resulta en un aumento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar (vasoconstricción pulmonar hipóxica)⁽⁴⁹⁾. La vasoconstricción pulmonar hipóxica es un mecanismo protector durante la hipoxia alveolar regional (ejemplo: neumonía) para desviar el flujo sanguíneo a regiones pulmonares mejor ventiladas, pero en la gran altitud, donde el estímulo hipóxico es ubicuo en todos los pulmones, la hipoxia alveolar global conduce a hipertensión pulmonar general con riesgo de edema pulmonar o insuficiencia ventricular derecha en los casos extremos⁽⁵²⁾. En

cuanto a la hipertensión pulmonar precapilar⁽⁵³⁾, las mediciones no invasivas de la función cardiaca derecha demostraron un aumento predecible de la presión sistólica arterial pulmonar, no asociado con un deterioro de la funcionalidad del ventrículo derecho.

Función del ventrículo izquierdo

El ventrículo izquierdo sufre cambios significativos cuando se expone a la altura^(41,53-55). En particular, se produce una reducción de los volúmenes ventriculares izquierdos (VI) tanto diastólicos como sistólicos y alteraciones geométricas (aumento del índice de esfericidad), empeora la función diastólica y aumentan la contractilidad y la torsión del ápex ventricular izquierdo; este último cambio es similar al observado en casos de disfunción subendocárdica de las fibras ventriculares izquierdas⁽⁵⁴⁾.

Además, tras 2 semanas de exposición a una gran altitud, la masa ventricular izquierda disminuye desproporcionadamente en comparación con la reducción concomitante del peso corporal total (11% versus 3% de reducción de la masa ventricular izquierda versus la masa corporal, ajustada al área de superficie corporal, $p<0,05$)⁽⁵⁵⁾. Se considera que el deterioro pulmonar por interacción cardiopulmonar (con hipoxemia arterial agravada por un edema intersticial leve), especialmente durante las dos primeras semanas, y el aumento de la estimulación inotrópica del VI por una mayor actividad simpática, influyen en el desarrollo de estos cambios, pero probablemente no puedan explicar por completo la magnitud de los hallazgos.

Evidencias recientes sugieren que la hipoxia por sí misma puede ser la causa de alteraciones del VI. La espectroscopía por resonancia magnética realizada antes y después del ascenso al monte Everest en individuos sanos, reveló disminución del 18% en la relación creatina fosfato/adenosina trifosfato (PCr/ATP) cardiaca ($p<0,01$), similar a lo observado en pacientes con enfermedades asociadas a la hipoxia crónica⁽⁵⁵⁾. Todas estas reducciones revirtieron a los valores previos, 6 meses después de regreso a nivel del mar. Por lo tanto, se podría plantear que la disminución en la reserva energética podría ser una «respuesta universal a los períodos de baja disponibilidad sostenida de O₂», que subyace a la disfunción cardiaca inducida por la hipoxia tanto en individuos sanos como en pacientes con enfermedades cardiopulmonares».

Otros efectos

Se ha observado que la deshidratación leve y la diuresis hipóxica provocan un incremento agudo del hematocrito y de la concentración de hemoglobina durante los primeros días de ascenso a gran altitud⁽⁵⁶⁾, tras lo cual, la producción renal de eritropoyetina estimula la producción de nuevos glóbulos rojos a fin de aumentar la masa eritrocítica, con un incremento adicional de la concentración de hemoglobina. En la fase de exposición aguda, esto puede asociarse con hipercoagulabilidad sanguínea⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, no se ha demostrado de forma convincente un mayor riesgo trombótico a gran altitud, con datos limitados disponibles sobre un estado protrombótico^(57,58).

Habitantes permanentes en la altura

Consideraciones epidemiológicas

Los datos epidemiológicos de poblaciones que residen permanentemente a gran altitud indican firmemente que los factores ambientales afectan de manera diferente el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, dependiendo de la altitud^(18,19,59,60). Mientras que, por ejemplo, se informó de una menor mortalidad por enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, cáncer y enfermedad de Alzheimer en regiones de gran altitud como los Alpes suizos⁽¹⁹⁾ y austriacos⁽⁶⁰⁾ y el oeste de los Estados Unidos^(18,19,60,61), la mortalidad por patologías pulmonares (ejemplo, enfisema, EPOC) pareció aumentar en los residentes a gran altitud^(18,62). Por lo tanto, considerando las respuestas fisiopatológicas en la altura hipobárica/hipóxica, aquí distinguimos la altitud moderada (1500 a 2500 m s.n.m.)⁽⁶³⁾ y la altitud alta de 2500 hasta aproximadamente 5000 m s.n.m. (altura más alta con residencia humana permanente)⁽⁶⁴⁾. Los datos sobre la prevalencia dependiente de la altitud, de los factores de riesgo para enfermedades cardíacas (hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes *mellitus*) y la mortalidad por enfermedad cardiovascular, pueden brindar información sobre los beneficios versus los perjuicios de vivir a altitudes moderadas y altas, así como los mecanismos subyacentes.

Hipertensión arterial esencial

Los informes en relación con los efectos de la altitud sobre la prevalencia de hipertensión arterial, generalmente definida como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, son contradictorios. Una encuesta en 1631 habitantes del Tíbet que vivían en tres rangos de altitud diferentes entre 2700 y 4505 m s.n.m. reveló una disminución en la prevalencia de hipertensión arterial del 40,6% al 20,4%, desde el rango más bajo hasta el más alto de altitud, asociada con la disminución del índice de masa corporal (IMC) ⁽⁶⁵⁾. Por el contrario, una revisión sistemática de ocho estudios transversales que incluyeron a 16 913 individuos identificó una estrecha correlación directa entre la altitud y la prevalencia de hipertensión arterial en los habitantes del Tíbet, con un incremento del 2% en la incidencia de esta patología por cada 100 m de ascenso por encima de los 3000 m s.n.m. ⁽⁶⁶⁾. En concordancia con estos hallazgos, otro metaanálisis en 40 854 tibetanos que vivían a ≥ 2400 m s.n.m. reveló incrementos en la presión arterial sistólica y diastólica de 17 y 9,5 mmHg, respectivamente, por cada ascenso de 1000 m s.n.m. ⁽⁶⁷⁾. Sin embargo, en los no tibetanos, principalmente en los oriundos de las tierras altas andinas, la presión arterial tendió a bajar (aunque de manera estadísticamente no significativa) ⁽⁶⁷⁾.

Las diferencias observadas entre los habitantes de las tierras altas andinas y tibetanas podrían representar las consecuencias vasculares de patrones de adaptación divergentes ⁽⁶⁸⁾. En los habitantes andinos, el mal de montaña crónico y la hipertensión arterial pulmonar son más prevalentes, mientras que la presión arterial sistémica y el flujo sanguíneo cerebral son menores que en los residentes del Tíbet ⁽⁶⁹⁾. Los mecanismos subyacentes a estas diferencias podrían estar relacionados principalmente con la regulación de la expresión génica; por ejemplo, la activación de la transcripción génica sensible a la hipoxia, secundaria a factores inducibles por hipoxia. Cabe destacar que un estudio reciente sugirió que la medición convencional de la presión arterial podría subestimar la prevalencia de hipertensión arterial en los Andes elevados, mientras que la monitorización ambulatoria de la presión arterial la revela con mayor precisión ⁽⁷⁰⁾. En conjunto, estos estudios identifican las adaptaciones genéticas, el estilo de vida y los factores climáticos como determinantes fundamentales de la respuesta de la presión arterial a gran altitud. La disminución del apetito y la ingesta calórica, y el aumento del gasto energético debido a la baja temperatura ambiental, probablemente contribuyan a un IMC más bajo y a un menor riesgo de hipertensión a mayor altitud ^(65,71).

Dislipidemia

Estudios realizados en residentes de Lhasa, Tíbet (3660 m s.n.m.) demostraron una alta prevalencia de hipertrigliceridemia en hombres e hipercolesterolemia en ambos sexos, así como un menor contenido de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) en mujeres ⁽⁷²⁾. Hallazgos similares se reportaron en la meseta de Yunnan-Kweichow, a una altitud moderada (1500 a 2500 m s.n.m.), en el suroeste de China, con una mayor prevalencia de hiperlipidemia, hipercolesterolemia y ceridemia en hombres, y valores ligeramente más bajos de colesterol HDL y más altos de colesterol LDL (baja densidad y aterogénico) en mujeres ⁽⁷³⁾. Estos autores atribuyeron la prevalencia de dislipidemia principalmente a hábitos de vida poco saludables asociados con la obesidad. Por el contrario, los adultos con un alto nivel educativo que vivían en Riobamba, Ecuador (2754 m s.n.m.) presentaron una menor prevalencia de síndrome metabólico, hipercolesterolemia e hiperglicemia que los habitantes de tierras bajas de la costa ecuatoriana ⁽⁷⁴⁾, lo que podría atribuirse a la reducción del apetito y a una menor ingesta energética declarada por los propios residentes en la altitud. Los factores socioculturales y socioeconómicos explicaron la correlación interindividual de la hipercolesterolemia en la región alpina suiza, mientras que no se detectaron efectos específicos de la altura ⁽⁷⁵⁾. Una vez más, los factores genéticos, de estilo de vida y socioeconómicos son probablemente más importantes que la baja temperatura relacionada con la altitud y el gasto energético incrementado.

Diabetes

Un estudio transversal en 284 945 residentes de EE.UU. reveló una asociación inversa (ajustada a múltiples factores de confusión) entre la altitud y la prevalencia de diabetes. En comparación con los residentes de baja altitud (0-499 m s.n.m.), el ratio de probabilidad para diabetes fue de 0,95 (IC, 95% = 0,90-1,01) entre 500 y 1499 m s.n.m. y de 0,88 (0,81-0,96) entre 1500 y 3500 m s.n.m. Notablemente, la asociación inversa solo fue cierta para los hombres (0,84 : 0,76-0,94), mas no para las mujeres (1,09 : 0,97-1,22)(76). Los datos de los tibetanos que vivían entre 2900 y 4800 m s.n.m. sugirieron que la hipoxemia y la policitemia relacionadas con la altitud estaban estrechamente asociadas con la intolerancia a la glucosa y la diabetes *mellitus*, después de ajustar por estilo de vida ⁽⁷⁷⁾. La hiperglicemia fue menos frecuente en los residentes del Altiplano ecuatoriano (\approx 2770 m s.n.m.) que en los habitantes de las tierras bajas ⁽⁷⁴⁾. Teniendo en cuenta que la diabetes *mellitus* tipo 2 está estrechamente asociada con la obesidad, una menor prevalencia de obesidad (ajustada para múltiples

covariables, incluida la actividad física) con el aumento de la altitud puede explicar, en gran medida, el menor riesgo de diabetes en los habitantes de las tierras altas, lo que subraya la importancia de la altitud y el frío en el equilibrio entre la ingesta y el gasto calórico y el IMC⁽⁷⁸⁾.

Mal de montaña crónico

El mal de montaña crónico, también conocido como enfermedad de Monge, es un síndrome que afecta del 5% al 10% de las 140 millones de personas que viven permanentemente a gran altitud⁽⁷⁹⁾. Parece ser una consecuencia de la pérdida progresiva de la frecuencia respiratoria, que se observa cada vez más con el envejecimiento y que resulta en hipoxemia y policitemia excesiva (hemoglobina ≥ 19 g/dL en mujeres y hemoglobina ≥ 21 g/dL en hombres)⁽⁸⁰⁾. Este síndrome se asocia frecuentemente con hipertensión pulmonar y, en casos avanzados, puede progresar a cor pulmonale e insuficiencia cardiaca biventricular⁽⁸¹⁾. Se recomiendan viajes periódicos a altitudes más bajas para quienes presentan síntomas leves, pero los casos graves deben trasladarse permanentemente a altitudes más bajas.

Mortalidad por enfermedades cardiovasculares

En contraste con los hallazgos inconsistentes respecto a la prevalencia de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares dependientes de la altitud, los datos sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular son más sólidos, al menos para las regiones de altitud moderada en los Alpes. El incremento de la altitud se asoció con tasas más bajas de mortalidad por enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular para ambos sexos en Suiza⁽¹⁹⁾ y una menor mortalidad por enfermedad arterial coronaria, cáncer colorrectal en hombres y cáncer de mama en mujeres, en Austria⁽¹⁷⁾. Faeh et al. informaron reducciones significativas del 22 y 12% en la mortalidad por enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular, respectivamente, por cada 1000 m de altitud⁽¹⁹⁾. Un análisis ajustado reveló que la disminución de la mortalidad probablemente no se debió a reducciones en los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, sino que podría explicarse por factores gráficos como la altitud/hipoxia o los efectos de la radiación solar sobre la vitamina D. En consecuencia, el estudio austriaco reveló reducciones de la mortalidad por enfermedad arterial coronaria a 1000-2000 m s.n.m. versus a <250 m s.n.m. del 28% en hombres y del 31% en mujeres⁽¹⁷⁾. Estos hallazgos concuerdan con aumentos de la esperanza de

vida en el orden de 1,2 a 3,6 años en hombres y de 0,5 a 2,5 años en mujeres, que residen en condados de EE.UU. con altitudes medias superiores a 1500 m s.n.m. vs. residentes de condados a 100 m s.n.m. ⁽¹⁸⁾.

Los efectos perjudiciales de la residencia en la altura sobre el riesgo de enfermedad cardiaca y mortalidad solo se han reportado en raras ocasiones. Virues-Ortega et al. demostraron una mayor mortalidad general a mayores altitudes, más pronunciada por encima de los 3000 m s.n.m., posiblemente debido a condiciones climáticas más extremas en esas altitudes ⁽⁶⁾. Si bien los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares no se ven afectados de manera uniforme por las condiciones de gran altitud, existe un acuerdo sobre los efectos beneficiosos de las altitudes moderadas, si no extremas, sobre el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, parece probable que los estímulos ambientales leves (ejemplo: hipoxia, frío, radiación ultravioleta) a una altitud moderada promuevan el condicionamiento asociado con resultados favorables, frente a los probables efectos perjudiciales de estímulos más intensos a altitudes extremas ⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, es importante mencionar que los comportamientos de estilo de vida relacionados con la altitud muy probablemente contribuyan a los efectos beneficiosos observados de vivir a «alturas moderadas»; es decir, por debajo de los 2000 m s.n.m., sobre los sistemas cardiovascular y cerebrovascular.

Cambios cardiovasculares en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes

En cardiópatas, la hipoxemia podría ser perjudicial inclusive a nivel del mar, aunque existe muy poca evidencia de agravamiento de las enfermedades cardiovasculares, al menos a baja-moderada altitud. Un listado de recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología puede ser útil para la práctica clínica ⁽⁸²⁾. Sin embargo, hasta el momento, la biomedicina no proporciona evidencia clínica sobre el riesgo de todos los tipos de patologías cardiovasculares a altitud moderada o a gran altitud. No obstante, el conocimiento básico de la fisiología y de la fisiopatología de las comorbilidades cardiacas o vasculares nos permite proponer cuatro pautas sencillas para ayudar a los profesionales a tomar decisiones y brindar asesoramiento adecuado a sus pacientes con respecto a las estancias en la altura.

A citar ⁽⁸³⁾:

- 1.Los pacientes que padecen alguna entidad nosológica que puede agra-

varse con la sobreactivación del sistema adrenérgico (taquiarritmias) podrían estar en riesgo a gran altitud.

2. Los pacientes que padecen enfermedades asociadas con hipertensión pulmonar tendrán un alto riesgo incluso a altitudes moderadas.
3. Los pacientes que padecen enfermedades que se caracterizan, incluso a nivel del mar, por cierto grado de hipoxemia (por ejemplo, aumento del cortocircuito derecha -izquierda) estarán en riesgo a gran altitud.
4. Para una determinada potencia absoluta de gasto cardiaco durante el ejercicio, la frecuencia cardiaca (y, por lo tanto, la demanda energética del miocardio) aumenta con la altitud, lo que ulteriormente reduce el umbral isquémico en pacientes con enfermedad coronaria.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) suele asociarse con comorbilidades como hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, anemia y trombofilia. Esta afección también se caracteriza por una mayor quimiosensibilidad⁽⁸⁴⁾.

Es probable que todas estas afecciones hagan que los pacientes con IC sean más vulnerables al entorno de gran altitud. A pesar de ello, se ha demostrado que una breve exposición simulada a gran altura es segura para los pacientes con IC, incluso al realizar ejercicio físico leve⁽⁸⁵⁾. Agostoni et al.⁽⁸⁵⁾ evaluaron a 38 pacientes con IC estable en clase funcional III-IV (NYHA), sometidos a una prueba de esfuerzo cardiopulmonar con una reducción progresiva del O₂ inspirado del 21% (nivel del mar) al 18%, 16% y 14% (esta última simulando una altitud de 3,000 m s.n.m.). No se observaron episodios de angina, arritmias ni evidencia electrocardiográfica (ECG) de isquemia en ninguna altitud simulada. La reducción de la tasa máxima de trabajo alcanzado a la altitud simulada fue progresivamente mayor cuanto más seria era la limitación del ejercicio a nivel del mar. Finalmente, los pacientes que mostraron el mayor incremento en la capacidad de difusión pulmonar de dióxido de carbono (DLCO) a nivel del mar durante el ejercicio moderado fueron aquellos que mostraron menor reducción de la capacidad de ejercicio en la altitud simulada⁽⁸⁴⁾, lo que vincula el rendimiento en el ejercicio de alta intensidad con la adaptabilidad al intercambio gaseoso.

Schmid *et al.*⁽⁸⁶⁾ evaluaron pacientes con IC estable (clase funcional II – NYHA) que realizaron ejercicio durante una corta exposición a gran altura (3454 m s.n.m., Jungfraujoch, Suiza) y a nivel del mar. Durante el ejercicio en la altura, el consumo máximo de oxígeno promedial disminuyó un 22%, sin causar arritmias ni alterar variables electrocardiográficas, con la excepción de un aumento de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). El tratamiento farmacológico de la IC también puede interferir con los mecanismos de adaptación a la altura. Los fármacos críticos en IC, como los β -bloqueadores y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), actúan sobre los quimiorreceptores y sobre las respuestas hemodinámicas a través de los receptores adrenérgicos, que también participan en el control de la difusión gaseosa alveolocapilar (receptores β_2). A pesar de su importancia en el manejo de los pacientes con IC, indiscutible a nivel del mar, los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) reducen la capacidad renal para producir eritropoyetina y podrían limitar el aumento compensatorio del hematocrito y la capacidad de transporte de O₂ en sangre, aspecto importante en la altitud^(87,88).

Investigadores de HIGHCARE (Investigación Cardiovascular en Altas Alturas) informaron que los sujetos sanos que recibieron carvedilol, un antagonista β_2 no cardioselectivo, alcanzaron ventilación máxima durante el ejercicio y VO₂ máximo más bajo en la altura que aquellos que recibieron nebivolol⁽⁸⁹⁾, un bloqueador selectivo de los receptores β_1 . El carvedilol también redujo la hiperventilación durante el ejercicio, posiblemente al reducir la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos. Este efecto puede ser favorable en normoxia, porque la caída de la saturación arterial de O₂ es bastante pequeña a nivel del mar, pero puede ser mucho mayor y desfavorable a gran altitud^(84,90).

Además, la administración de diuréticos debe basarse en la evaluación equilibrada de los signos de deshidratación temprana o sobrecarga de fluidos. Entre los diuréticos debe considerarse específicamente la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica con leve efecto diurético, que se utiliza con frecuencia para la profilaxis y el tratamiento del mal de montaña. Cabe destacar que la administración concomitante de acetazolamida y otros diuréticos puede ser deletérea, por lo que deben indicarse con cautela⁽⁹¹⁾.

Un último problema está relacionado con la respiración periódica. Puede estar presente en pacientes con IC a nivel del mar, tanto durante el sueño como durante el ejercicio, pero es probable que empeore en la altitud. Si debe suprimirse con acetazolamida, sigue siendo un tema aún por aclarar^(92,94).

Se sabe muy poco sobre los efectos de la gran altitud en pacientes sometidos a trasplante cardiaco. Vivir a una altitud moderada no parece ser perjudicial,

pero no hay datos disponibles sobre los efectos de la exposición aguda a la altura⁽⁹⁵⁾.

En suma, parece que hasta los 3000 m s.n.m. no hay un incremento sustancial del riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca estable y compensada^(85,96,97). De manera que la exposición durante corto plazo a 3454 m s.n.m. es bien tolerada en pacientes con insuficiencia cardiaca estable⁽⁹⁸⁾.

Las recomendaciones para los pacientes con IC que van a estar expuestos a la altura se resumen en la Tabla 1⁽⁸²⁾.

Hipertensión arterial

Globalmente se estima que existen 1300 millones de hipertensos⁽⁹⁹⁾ y al menos 140 millones habitan a $\geq 2,500$ m s.n.m.⁽¹⁰⁰⁾ con variables prevalencias de hipertensión arterial (HT) entre 8,6% y 55,6%⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

La presión arterial aumenta pocas horas después de la exposición a gran altitud (con predominio nocturno) y se mantiene sin variación en los días posteriores (hasta 12 días) (Figura 2)⁽¹⁰⁵⁾. Los hipertensos pueden ser más susceptibles debido a la incrementada sensibilidad del quimiorreflejo mediado por hipoxia tanto periférica como central^(106,107) y a la homeostasis de calcio alterada^(108,109).

Nivel de severidad de insuficiencia cardiaca	Recomendaciones	Clase de indicación	Nivel de evidencia
En los todos los pacientes con insuficiencia cardiaca	Evaluar cuidadosamente las comorbilidades de la IC (hipertensión pulmonar, anemia, apnea del sueño)	I	C
	Evaluar cuidadosamente los fármacos para IC (en particular, diuréticos, suplemento de potasio y β -bloqueadores); siempre que sea posible, se deben preferir a los β -bloqueadores selectivos que a los no selectivos	I	B
	Se recomienda un ascenso progresivo. Aunque no se dispone de datos precisos sobre la velocidad de ascenso aconsejable; es prudente no exceder la recomendada para viajeros sanos (300 – 500 m s.n.m./día por encima de los 2500 m s.n.m.	I	C
Pacientes estables en clase funcional I-II (NYHA)	Pueden alcanzar con seguridad altitudes de hasta 3500	II a	C
	Una vez alcanzada esta altitud, se recomienda actividad física moderada	II a	C
Pacientes estables en clase funcional III (NYHA)	Pueden alcanzar con seguridad altitudes de hasta 3000 m s.n.m. si es necesario	II a	C
	Una vez alcanzada, se recomienda actividad física ligera o leve	II a	C
Pacientes inestables o en clase funcional IV (NYHA)	Evitar exponerse a grandes altitudes	I	C

NYHA: New York Heart Association (clasificación universal de la clase funcional en insuficiencia cardiaca).

Tabla 1. Recomendaciones para los pacientes con insuficiencia cardiaca expuestos a la altura⁽⁸²⁾.

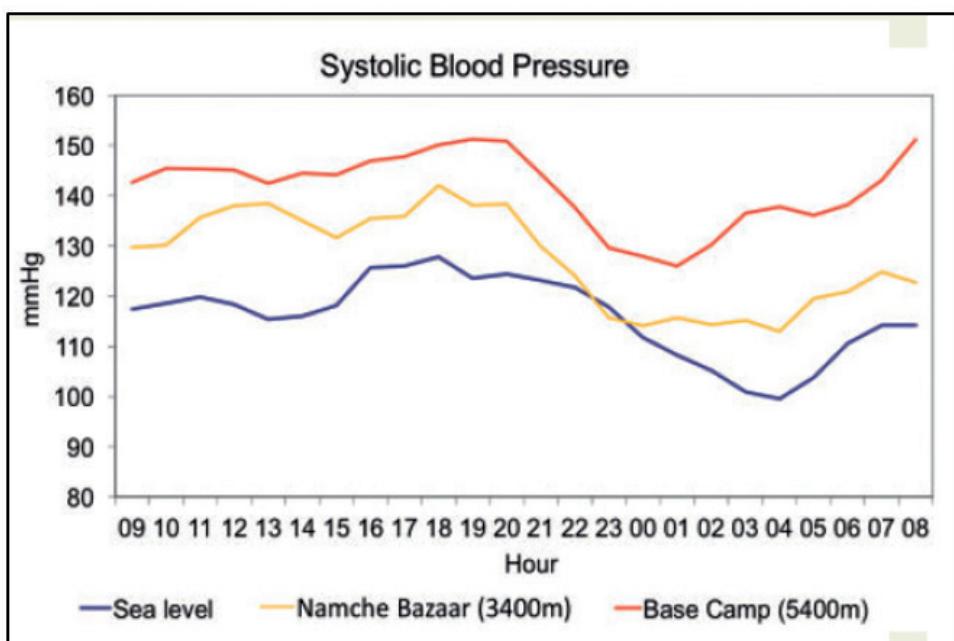
En general, la prevalencia de HT es menor en la altura, donde la HT diastólica aislada es de presentación más frecuente⁽¹¹⁰⁾; sin embargo, bajo el criterio de evaluación ambulatoria⁽⁷⁰⁾ destacan: HT nocturna aislada, HT enmascarada, HT sistodiastólica y, con muy poca frecuencia, la HT de bata blanca. Entre los factores asociados destacan: sexo masculino, edad, sobrepeso/obesidad, frecuencia cardiaca de 24 h y eritrocitosis excesiva⁽⁷⁰⁾. Un nivel de hemoglobina < 160 g/L ha sido recientemente descrito como asociado a HT nocturna⁽¹¹¹⁾.

Existen cambios documentados que ocurren en los hipertensos luego de la exposición aguda a gran altitud (hipoxia hipobárica, >2500 m s.n.m.); es decir, un incremento marcado de la presión arterial convencional y ambulatoria, acom-

pañado por una reducción en el descenso nocturno de la presión arterial⁽¹¹²⁾.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de agentes antihipertensivos en la altura, incluyendo la combinación de un calcioantagonista (amlodipino, nifedipino)^(112,113) y un bloqueante del sistema renina-angiotensina II (losartan, telmisartán)⁽¹¹⁴⁾. Un β-bloqueador altamente selectivo (nebivolol) es eficaz en reducir la respuesta presora a la altura, preservar el patrón de descenso nocturno de la presión arterial y atenuar la intolerancia al ejercicio⁽³⁸⁾. Destacable es el efecto (diurno y nocturno) de telmisartán como monoterapia, pero solo hasta los 3400 m s.n.m.⁽³⁷⁾. Finalmente, la acetazolamida también antagoniza el ascenso de la PA inducido por la altura^(39,82).

Existen recomendaciones para los hipertensos que ascienden a grandes alturas (Tabla 2)⁽⁸²⁾.



Línea azul (nivel del mar). Línea amarilla (Namche Bazaar a 3400 m s.n.m.).Línea roja (Everest Base Camp1 a 5400 m s.n.m.)⁽¹⁰²⁾.

Figura 3. Perfil de la presión arterial sistólica durante 24 h. en voluntarios sanos a diferentes niveles de altitud.

Pacientes hipertensos	Recomendaciones	Clase de indicación	Nivel de evidencia
HT moderada-severa RCV moderado-alto	Verificar los valores de la presión arterial antes y después del ascenso a la altura	II a	B
HT controlada / HT leve	Pueden alcanzar niveles muy altos (>4000 m s.n.m.) con terapia médica adecuada	I	C
HT no controlada / severa	Evitar exposición a la altura para prevenir daño en órgano blanco	I	C
Terapia			
Bloqueador del receptor de angiotensina II (telmisartán evaluado) disminuye la presión arterial en individuos saludables hasta 3400 m s.n.m.		I	B
La acetazolamida reduce la presión arterial mientras que mejora la saturación de O ₂ y los síntomas relacionados al mal de montaña		I	B
Combinación de nifedipino/telmisartán reduce la presión arterial de manera efectiva en hipertensos a altitud de 3300 m s.n.m.		I	B
El nebivolol controla eficazmente el incremento de la presión arterial inducido por la altura y preserva el patrón nocturno. El bloqueo selectivo β-1 está asociado con un menor compromiso del rendimiento físico		I	C
Cuando los pacientes hipertensos moderado-severos y riesgo moderado-alto planean exponerse a la altura, debería considerarse la modificación adecuada de la farmacoterapia antihipertensiva		II a	C

HT: hipertensión. RCV: riesgo cardiovascular. m s.n.m.: metros sobre el nivel del mar.

Tabla 2. Recomendaciones para los pacientes hipertensos expuestos a la altura⁽⁸²⁾.

Enfermedad coronaria

Se ha sugerido que vivir permanentemente a una altitud moderada podría ser beneficioso, pues puede reducir la mortalidad cardiovascular⁽¹⁹⁾. Por otro lado, la exposición aguda a gran altura puede representar una condición más desafiante para el sistema cardiovascular. Dado que la demanda total de O₂ es constante para una carga de trabajo y que la extracción miocárdica de O₂ ya es muy alta a nivel del mar, con la exposición aguda a la altura, el gasto cardiaco debe aumentar el aporte de O₂, a pesar de la reducción del contenido de O₂ en la sangre arterial.

En sujetos sanos, el flujo sanguíneo coronario epicárdico aumenta debido a la vasodilatación durante la exposición aguda a la altura y, por lo tanto, podría no haber un deterioro significativo de la reserva de flujo coronario durante el ejercicio, al menos hasta los 4500 m s.n.m.⁽¹¹⁵⁾. El riesgo real de isquemia miocárdica asociado con la gran altitud no está claro. Por un lado, las pruebas de esfuerzo realizadas en sujetos sanos a una altitud simulada superior a 8000 m s.n.m.⁽¹⁹⁾ no indujeron alteraciones en el ECG; por otro lado, los cambios en las propiedades de la pared arterial podrían reducir el aporte de O₂ coronario en diástole en la altura, con posibles implicancias clínicas en sujetos con placas coronarias asintomáticas. Se ha obtenido evidencia al respecto mediante el cálculo del índice de viabilidad subendocárdica (IVSE), definido como el cociente entre el índice de presión diastólica-tiempo (IPDT, una estimación del aporte miocárdico de O₂ basada tanto en la presión de impulsión de la arteria coronaria en diástole como en el tiempo diastólico) y el índice de presión sistólica-tiempo (IPST, una estimación del consumo miocárdico de O₂ en sístole). Por lo tanto, el índice de viabilidad subendocárdica estima indirectamente el grado de perfusión miocárdica y se observó una reducción significativa a 4559 m s.n.m. en voluntarios sanos (de 1,63 ± 0,15 a 1,18 ± 0,17; p<0,001)(116).

La administración de acetazolamida se asoció con una menor reducción del IVSE bajo exposición a hipoxia hipobárica y con una recuperación más rápida tras 3 días de estancia a gran altitud, lo que sugiere que la acetazolamida podría compensar la reducción del aporte subendocárdico de O₂ en estas condiciones (116). De igual manera, en la altura, la relación aporte/demanda de O₂ (IVSE-CaO₂, es decir, IVSE corregido con el contenido arterial de O₂) mostró reducciones significativas, que fueron más pronunciadas con placebo (de 29,6 ± 4,0 a 17,3 ± 3,0; p<0,001) que con acetazolamida (de 32,1 ± 7,0 a 22,3 ± 4,6; p<0,001). Esto indica una menor reducción de la relación aporte/demanda subendocárdica de O₂ con la administración de acetazolamida. La relevancia clínica de una reducción de la IVSE en pacientes con riesgo cardiovascular elevado se puede ejemplificar bajo el siguiente escenario: paciente hipertenso de mediana edad cuya prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) fue normal a nivel del mar; sin embargo, la exposición aguda a una altitud de 3,340 m s.n.m. fue responsable no solo de una marcada reducción del IVSE y de la IVSE-CaO₂, sino también del desarrollo de angina y cambios isquémicos en el ECG al repetir la PECP en la altura (2 días después de la exposición aguda)⁽¹¹⁷⁾.

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) pueden enfrentar mayores dificultades con la exposición a la altura debido al flujo coronario basal ya aumentado a nivel del mar, al deterioro de las propiedades elásticas arteriales inducido por lesiones ateromatosas y a la disfunción microvascular.

Sin embargo, existe poca evidencia disponible sobre la isquemia inducida por la altura en pacientes con EAC. Schmid et al.(98) no encontraron signos de isquemia durante la PECP realizada a 3454 m s.n.m. en 22 pacientes con isquemia de bajo riesgo y PECP normal a nivel del mar. La evaluación en la altura se llevó a cabo entre 6 a 18 meses después de la revascularización, bien con *stent* coronario o cirugía, y tras el lavado de los β -bloqueadores. De Vries et al.^(118,119) llegaron a la misma conclusión al evaluar a ocho pacientes de bajo riesgo con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) y a siete controles durante la Expedición Cardiaca Holandesa de 2007 en el Aconcagua (4200 m s.n.m.). Además, Messerli-Burgy *et al.*⁽³⁰⁾ no encontraron un mayor riesgo de arritmias cardíacas en pacientes que habían sufrido un IAM a 3546 m s.n.m.

La heterogeneidad en la definición de individuos de «bajo riesgo», la información limitada sobre el tratamiento en curso, la realización previa de cualquier procedimiento de revascularización y el tiempo transcurrido desde la aparición del IAM reducen la posibilidad de generalizar estos hallazgos a una población más amplia.

La evidencia para pacientes de «riesgo intermedio» es aún más limitada. Un estudio examinó los efectos de la altitud simulada sobre el flujo coronario en ocho pacientes de riesgo intermedio sometidos a pruebas de esfuerzo a una altitud simulada de 2500 m s.n.m. Los resultados mostraron incapacidad del flujo sanguíneo coronario para adaptarse tras un aumento de la demanda⁽⁹⁸⁾.

Clase de riesgo del paciente	Recomendación	Clase de indicación	Nivel de evidencia
Recomendaciones generales para todos los pacientes ECV	<p>Los pacientes deben continuar con los medicamentos preexistentes al ascender a gran altura</p> <p>Todos los cambios en el tratamiento, especialmente la terapia antiplaquetaria dual posterior al implante de un <i>stent</i> (fármaco-liberador), deben ser discutidos con el médico antes de implementarlos.</p> <p>La administración de acetazolamida parece reducir el riesgo de isquemia subendocárdica a gran altitud en sujetos sanos; así, el empleo de acetazolamida en la prevención de IMA podría ser útil. Sin embargo, no se disponen de datos en pacientes con EAC.</p>	II a	C C
Después de IMA / CABG	Los pacientes deberían esperar al menos 6 meses después de un episodio de SCA no complicado; así como después de la revascularización, antes de la exposición a gran altitud.	I	C
Después del implante de un <i>stent</i> coronario	Los pacientes deberían esperar al menos 6-12 meses después de colocación de un stent coronario, antes de la exposición a gran altitud.	II a	C
Riesgo bajo (CCS 0-1)	Puede ascender con seguridad a la altura, hasta 4200 m s.n.m., y practicar esfuerzo físico ligero a moderado.	II a	C
Riesgo moderado EAC (CCS II-III)	Se puede ascender con cuidado hasta 2500 m s.n.m.; pero el ejercicio más intenso que ligero está contraindicado.	II a	C
Riesgo alto (CCS IV)	No debe ascender a la gran altitud.	I	C

IMA: infarto de miocardio agudo. CABG: coronary artery bypass grafting. EAC: enfermedad arterial coronaria. CCS: Canadian Cardiovascular Society (clase funcional de angina). SCA: síndrome coronario agudo. ECV: enfermedad cardiovascular.

Tabla 3. Recomendaciones para pacientes con cardiopatía isquémica expuestos a la altura⁽⁸²⁾.

Arritmias

El aumento de la actividad simpática⁽³⁰⁾ y la disminución de la saturación de O₂, que caracterizan la exposición a la altura, además del aumento del trabajo del ventrículo derecho y de los desplazamientos transmembrana de pota-

sio, podrían ser un sustrato favorable para las arritmias. Sin embargo, no está definido un incremento de arritmias malignas a mayor altitud. Kujanik *et al.*⁽¹²⁰⁾ compararon registros de monitorización ambulatoria electrocardiográfica (Holter) en voluntarios sanos obtenidos en la altura y a nivel del mar. Encotraron una frecuencia incrementada de ectopias ventriculares y supraventriculares aun a alturas leve-moderadas (1350 m s.n.m.), pero estos hallazgos no se correlacionaron con arritmias ventriculares sostenidas significativas. Gibelli *et al.*⁽¹²¹⁾ evaluaron la alternancia de la onda T en microvoltios y la variabilidad de la frecuencia cardíaca en ocho sujetos sanos entrenados a nivel del mar y después de una expedición de montañismo (Pakistán, 8150 m s.n.m.), tanto en reposo como durante el ejercicio. A pesar de la hiperactividad simpática, la prueba de alternancia de la onda T durante el ejercicio en la altura fue negativa en todos los participantes.

Los autores concluyeron que existe un bajo riesgo de arritmias peligrosas en sujetos sanos entrenados durante el ejercicio en condiciones de hipoxia hipobárica. Sin embargo, la posibilidad de un mayor riesgo proarrítmico en pacientes con cardiopatías sigue siendo un problema que aún debe abordarse adecuadamente en futuros estudios. Durante el sueño y en altura, la bradicardia, las bradiarritmias y los ciclos de la frecuencia cardíaca con respiración periódica son hallazgos comunes en sujetos jóvenes^(42,83).

Condiciones cerebrovasculares

Stroke isquémico

Aunque la evidencia es limitada, la exposición a la altura parece suponer un riesgo de isquemia cerebral en pacientes que ya han sufrido un ictus isquémico^(117,122,123), tanto por el efecto directo de la hipoxia como por la reactividad cerebrovascular reducida^(124,126).

Se desconoce si el aumento del hematocrito y la mayor viscosidad sanguínea también contribuyen a un mayor riesgo de ictus a gran altitud. Sin embargo, existen datos, aunque controvertidos, que sugieren que las personas que viven en zonas montañosas y que trabajan en la altura podrían tener un mayor riesgo de ictus en comparación con quienes viven y trabajan a baja altitud^(125,127).

Stroke hemorrágico

La elevación de la presión arterial en la altura aumenta el riesgo de ruptura de aneurismas cerebrales y malformaciones arteriovenosas, así como el riesgo teórico de hemorragia cerebral relacionada con hipertensión arterial⁽¹²⁸⁾.

Sin embargo, no existe evidencia sobre la incidencia de hemorragia intracerebral en regiones alpinas. No se encontró ningún estudio sistemático que evalúara la incidencia de hemorragia intracraneal a gran altitud, aunque, sin duda, podría ser una de las causas de algunos casos de muerte súbita reportados en esta afección.

En la Tabla 4 se resumen algunas condiciones clínicas y recomendaciones en la altura⁽⁸²⁾.

Condición clínica	Recomendación	Clase de indicación	Nivel de evidencia
Arritmias	Los datos disponibles no sugieren un incremento de la frecuencia de taquiarritmias potencialmente letales durante la exposición a la altura. En cualquier caso, los pacientes propensos a arritmias de alto riesgo no deben exponerse a altitudes superiores a 3000-3500 m s.n.m. (especialmente las ventriculares complejas); y parece sensato evitar zonas muy remotas con escasos recursos médicos de asistencia	II	C
Hipertensión pulmonar	Los pacientes en clase funcional III y IV (OMS) deben evitar la exposición a altitudes >2000 m s.n.m. y deben utilizar suplementos de oxígeno si se exponen a altitudes de alrededor de 1500-2000 m s.n.m.	I	C
	A los pacientes con hipertensión pulmonar expuestos a viajes aéreos se les debe aconsejar que viajen con información escrita sobre la patología; y cómo comunicarse con los centros hospitalarios locales cercanos	I	C
Cardiopatía congénita cianótica	No se recomienda vivir a gran altitud para pacientes con formas cianóticas asociadas con cortocircuito de derecha a izquierda	I	C
	En caso de enfermedad cardiaca con cortocircuito de izquierda a derecha, se recomienda permanecer a baja altitud (<1500 m s.n.m.), para evitar el riesgo de hipertensión pulmonar	I	C
	Los pacientes con cardiopatía congénita no compleja, resuelta quirúrgicamente; pueden ascender a la altura con seguridad	I	C

Tabla 4. Recomendaciones en otras condiciones clínicas para ascender a la altura⁽⁸²⁾.

Bibliografía

1. Cohen JE, Small C. Hypsographic demography: the distribution of human population by altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95 (24):14009–14014. doi:10.1073/pnas.95.24.140092.
2. Burtscher M, Bachmann O, Hatzl T, et al. Cardiopulmonary and metabolic responses in healthy elderly humans during a 1-week hiking programme at high altitude. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84 (5):379–386. doi:10.1007/s0042101003933.
3. Netzer N, Strohl K, Faulhaber M, Gatterer H, Burtscher M. Hypoxia-related altitude illnesses. *J Travel Med.* 2013;20 (4):247–255. doi:10.1111/jtm.120174.
4. ASA/JPL-Caltech. Aster Global Digital Elevation Map (GDEM). Disponible: <https://asterweb.jpl.nasa.gov/images/GDEM-10km-colorized.png>. Acceso en Febrero 28 del 2021
5. Burtscher M, Gatterer H, Burtscher J, Mairbäurl H. Extreme terrestrial environments: life in thermal stress and hypoxia. a narrative review. *Front Physiol.* 2018;9:572. doi:10.3389/fphys.2018.005725.
6. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001;2(2):257–279. doi:10.1089/1527029017502653416.
7. Winslow RM, Monge C. Hypoxia, Polycythemia, and Chronic Mountain Sickness. Johns Hopkins Univ.Press; 1987.
8. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *New Engl J Med.* 2001;345(2):107–114. doi:10.1056/NEJM200107123450206.
9. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet.* 2003;361 (9373):1967–1974. doi:10.1016/S0140-6736(03)13591-X.
10. West JB. High living: lessons from extreme altitude. The 1984 J. Burns Amberson lecture. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130 (5):917–923. doi:10.1164/arrd.1984.130.5.91710.
11. Gazal S, Espinoza JR, Austerlitz F, et al. The genetic architecture of chronic mountain sickness in Peru. *Front Genet.* 2019;10:690. doi:10.3389/fgene.2019.00690.
12. West JB. Acclimatization and tolerance to extreme altitude. *J Wilderness Med.* 1993;4(1):17–26. doi:10.1580/0953-9859-4.1.17.
13. Finch CE, Tanzi RE. Genetics of aging. *Science.* 1997;278 (5337):407–411. doi:10.1126/science.278.5337.407.
14. Nilsson PM. Genetic and environmental determinants of early vascular ageing (EVA). *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10 (6):700–701. doi:10.2174/157016112803520981.
15. Bunker A, Wildenhain J, Vandenberghe A, et al. Effects of air temperature on climate-sensitive mortality and morbidity outcomes in the elderly; a systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *EBioMedicine.* 2016;6:258–268. doi:10.1016/j.ebiom.2016.02.034.
16. Crawford JE, Amaru R, Song J, et al. Natural selection on genes related to cardiovascular health in high-altitude adapted andeanos. *Am J Hum Genet.* 2017;101(5):752–767. doi:10.1016/j.ajhg.2017.09.023
17. Burtscher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review. *Aging Dis.* 2014;5(4):274. doi:10.14336/AD.2014.0500274.
18. Ezzati M, Horwitz ME, Thomas DS, et al. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(7):e17–e17. doi:10.1136/jech.2010.112938.
19. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M, Group SNCS. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation* 2009;120(6):495. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819250.
20. Burtscher M, Ponchia A. The risk of cardiovascular events during leisure time activities at altitude. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52 (6):507–511. doi:10.1016/j.pcad.2010.02.008.

21. Bärtsch P, Swenson ER. Clinical practice: acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med.* 2013;368(24):2294–2302. doi:10.1056/NEJMcp121487021.
22. Richalet J-P, Lhuissier FJ. Aging, tolerance to high altitude, and cardiorespiratory response to hypoxia. *High Alt Med Biol.* 2015;16(2):117–124. doi:10.1089/ham.2015.0030
23. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS, Cafrey JL, Downey HF. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(2):H216–H232. doi:10.1152/ajpheart.00060.2018.
24. Imray C, Booth G, Wright A, Bradwell A. Acute altitude illnesses. *BMJ* 2011;343:d4943 doi: 10.1136/bmj.d4943.
25. US standard Atmosphere 1976. NASA-TM-X-74335. <https://ntrs.nasa.gov/archive/nasa/casi.ntrs.nasa.gov/19770009539.pdf>. Acceso 30 Noviembre del 2017.
26. Bärtsch P, Gibbs JS. Effects of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* 2007;116:2191–2202.
27. Donegani E, Hillebrandt D, Windsor J et al Pre-existing cardiovascular conditions and high-altitude travel. Consensus statement of the Medical Commission of the Union Internationale des Associations d’Alpinisme (UIAA MedCom). *Travel Medicine and Infectious Disease. Travel Med Infect Dis* 2014;12:237–252.
28. Wiseman C, Freer L, Hung E. Physical and medical characteristics of successful and unsuccessful summiteers of Mount Everest in 2003. *Wilderness Environ Med.* 2006;17(2):103–8.
29. Agostoni P, Swenson ER, Bussotti M et al. High-altitude exposure of three weeks duration increases lung diffusing capacity in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2011;110:1564–1571.
30. Messerli-Burgy N, Meyer K et al Autonomic and cardiovascular effects of acute high-altitude exposure after myocardial infarction and in normal volunteers. *Circ J* 2009;73:1485–1491.
31. Heistad DD, Abboud FM. Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 1980;61:463–470.
32. Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA et al. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol.* 1991; 261:E419–E424.
33. Hansen J, Sander M. Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J Physiol.* 2003; 546: 921–929.
34. Daugherty RM Jr, Scott JB, Dabney JM, Haddy FJ: Local effects of O₂ and CO₂ on limb, renal, and coronary vascular resistances. *Am J Physiol* 1967;213:1102.
35. Kontos HA, Vetrovec GW, Richardson DW: Role of carotid chemoreceptors in circulatory response to hypoxia in dogs. *J Appl Physiol* 1970;28:561.
36. Lahiri S, Mulligan E, Mokashi A. Adaptive response of carotid body chemoreceptors to CO₂. *Brain Res* 1982;234:137–147.
37. Parati G, Bilo G, Faini A et al. Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2014;35:3113–3122.
38. Bilo G, Caldara G, Styczkiewicz K et al Effects of selective and nonselective beta-blockade on 24-h ambulatory blood pressure under hypobaric hypoxia at altitude. *J Hypertens* 2011;29:380–387.
39. Parati G, Revera M, Giuliano A et al Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J* 2013;34:759–766.
40. Reeves JT, Groves BM, Sutton JR et al. Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J Appl Physiol* 1987;63:531–539.
41. Boussuges A, Molenat F, Burnet H et al. Operation Everest III (Comex '97): modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:264–270.
42. Malconian M, Hultgren H, Nitta M et al. The sleep electrocardiogram at extreme altitudes (Operation Everest II). *Am J Car-*

- diol. 1990;65(15):1014-20.
43. De Vries ST, Komdeur P, Aalbersberg S et al Effects of altitude on exercise level and heart rate in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Neth Heart J* 2010;18:118-121.
 44. Valentini M, Revera M, Bilo G et al Effects of beta-blockade on exercise performance at high altitude: a randomized, placebo-controlled trial comparing the efficacy of nebivolol versus carvedilol in healthy subjects. *Cardiovasc Ther* 2012;30:240-248.
 45. Agostoni P, Swenson ER, Fumagalli R et al Acute high altitude exposure reduces lung diffusion: data from the HIGHCARE Alps project. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;188:223-228.
 46. Caravita S, Faini A, Lombardi C et al. Sex and acetazolamide effects on chemoreflex and periodic breathing during sleep at altitude. *Chest* 2015;147:120-131.
 47. Sutton JR, Houston CS, Mansell AL et al . Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med* 1979;301:1329-1331.
 48. Bailey DM, Dehnert C, Luks AM et al. High-altitude pulmonary hypertension is associated with a free radical-mediated reduction in pulmonary nitric oxide bioavailability. *J Physiol* 2010;588:4837-4847.
 49. Cheung SS, Mutanen NE, Karinen HM, Koponen AS, Kyröläinen H, Tikkanen HO, Peltonen JE. Ventilatory chemosensitivity, cerebral and muscle oxygenation, and total hemoglobin mass before and after a 72-day mt. Everest expedition. *High Alt Med Biol.* 2014;15(3):331-40.
 50. Penalosa D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007;115:1132-1146.
 51. Berger MM, Luks AM, Bailey DM et al. Transpulmonary plasma catecholamines in acute high-altitude pulmonary hypertension. *Wilderness Environ Med*. 2011;22(1):37-45.
 52. Naeije R, Brimioule S. Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure. *Crit Care* 2001;5(2):67-71.
 53. Seccombe LM, Chow V, Zhao W, et al. Right heart function during simulated altitude in patients with pulmonary arterial hypertension. *Open Heart* 2017;4:e000532.
 54. Osculati G, Revera M, Branzi G et al; on behalf of HIGHCARE Investigators. Effects of hypobaric hypoxia exposure at high altitude on left ventricular twist in healthy subjects: data from HIGHCARE study on Mount Everest. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:635-643.
 55. Holloway CJ, Montgomery HE, Murray AJ et al Caudwell Xtreme Everest Research Group. Cardiac response to hypobaric hypoxia: persistent changes in cardiac mass, function, and energy metabolism after a trek to Mt. Everest Base Camp. *FASEB J* 2011;25:792-796.
 56. Huez, S., Faoro, V., Guenard, H. et al, Echocardiographic and tissue Doppler imaging of cardiac adaptation to high altitude in native highlanders versus acclimatized lowlanders. *Am J Cardiol.* 2009;103:1605-1609.
 57. Martin DS, Pate JS, Vercueil A et al; Caudwell Xtreme Everest Research Group. Reduced coagulation at high altitude identified by thromboelastography. *Thromb Haemost* 2012;107:1066-1071.
 58. Modesti PA, Rapi S, Paniccia R et al. Index measured at an intermediate altitude to predict impending acute mountain sickness. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1811-1818.
 59. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer.* 2006;6:264. doi:10.1186/1471-2407-6-26424.
 60. Burtscher M. Lower mortality rates in those living at moderate altitude. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(10):2603-2604. doi:10.18632/aging.101057.
 61. Thielke S, Slatore CG, Banks WA. Association between Alzheimer dementia mortality rate and altitude in California counties. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1253-1254. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1852.

62. Moore LG, Rohr AL, Maisenbach JK, Reeves JT. Emphysema mortality is increased in Colorado residents at high altitude. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(2):225-228.
63. Schobersberger W, Schmid P, Lechleitner M, et al. Austrian Moderate Altitude Study 2000 (AMAS 2000). The effects of moderate altitude (1700 m) on cardiovascular and metabolic variables in patients with metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol.* 2003;88(6):506-514. doi:10.1007/s00421-002-0736-828.
64. West JB. Highest inhabitants in the world. *Nature.* 1986;324 (6097):517. doi:10.1038/324517a0.
65. Song C, Chongsuvivatwong V, Zhu Luo Bu O, Sang Zhuo Ma B, Sriplung H. Relationship between hypertension and geographic altitude: a cross-sectional survey among residents in Tibet. *J Int Med Res.* 2020;48(2):300060520903645. doi:10.1177/0300060520903645.
66. Mingji C, Onakpoya IJ, Perera R et al. Relationship between altitude and the prevalence of hypertension in Tibet: a systematic review. *Heart.* 2015;101(13):1054-1060. doi:10.1136/heartjnl-2014-307158.
67. Aryal N, Weatherall M, Bhatta YK et al. Blood pressure and hypertension in adults permanently living at high altitude: a systematic review and meta-analysis. *High Alt Med Biol.* 2016;17(3):185-193. doi:10.1089/ham.2015.0118.
68. Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol.* 2000;72(1):201-228.
69. Narvaez-Guerra O, Herrera-Enriquez K, Medina-Lezama J et al. Systemic hypertension at high altitude. *Hypertension.* 2018;72(3):567-578. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11140.
70. Bilo G, Acón L, Anza-Ramírez C, et al. Office and ambulatory arterial hypertension in highlanders: HIGHCARE-ANDES Highlanders Study. *Hypertension.* 2020;76(6):1962-1970. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16010.
71. Burtscher M, Gatterer H, Burtscher J, Mairbäurl H. Extreme terrestrial environments: life in thermal stress and hypoxia. a narrative review. *Front Physiol.* 2018;9:572. doi:10.3389/fphys.2018.00572.
72. Sherpa LY, Deji SH. Lipid profile and its association with risk factors for coronary heart disease in the highlanders of Lhasa, Tibet. *High Alt Med Biol.* 2011;12(1):57-63. doi:10.1089/ham.2010.1050.
73. Deng B, Luo T, Huang Y et al. Prevalence and determinants of hyperlipidemia in moderate altitude areas of the Yunnan-Kweichow plateau in Southwestern China. *High Alt Med Biol.* 2012;13(1):13-21. doi:10.1089/ham.2011.1037.
74. Lopez-Pascual A, Arévalo J, Martínez JA et al. Inverse association between metabolic syndrome and altitude: a cross-sectional study in an adult population of Ecuador. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:658. doi:10.3389/fendo.2018.00658.
75. Rühli FJ, Henneberg M, Schaer DJ et al Determinants of inter-individual cholesterol level variation in an unbiased young male sample. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(19-20):286-291.
76. Woolcott OO, Castillo OA, Gutierrez C et al. Inverse association between diabetes and altitude: a cross-sectional study in the adult population of the United States. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22 (9):2080-2090. doi:10.1002/oby.2080040.
77. Okumiya K, Sakamoto R, Ishimoto Y, et al. Glucose intolerance associated with hypoxia in people living at high altitudes in the Tibetan highland. *BMJ Open.* 2016;6(2):e009728. doi:10.1136/bmopen-2015-009728.
78. Woolcott OO, Gutierrez C, Castillo OA et al. Inverse association between altitude and obesity: a prevalence study among andean and low-altitude adult individuals of Peru. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24 (4):929-937. doi:10.1002/oby.21401.
79. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Bio.* 2005;6:147-157. doi:10.1089/ham.2005.6.14743.
80. Villafuerte FC, Corante N. Chronic mountain sickness: clinical aspects, etiology,

- management, and treatment. *High Alt Med Biol.* 2016;17(2):61–69. doi:10.1089/ham.2016.003144.
81. Virues-Ortega J, Hogan AM, Baya-Botti A, et al. Survival and mortality in older adults living at high altitude in Bolivia: a preliminary report. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(10):1955–1956. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02468.x.
 82. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: a joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J.* 2018;39(17):1546–1554. doi:10.1093/euroheartj/ehx72069.
 83. Mallet RT, Burtscher J, Richalet JP et al. Impact of High Altitude on Cardiovascular Health: Current Perspectives. *Vascular Health and Risk Management* 2021;17:317–335.
 84. Agostoni P, Contini M, Magini A et al. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: A benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(7):729–35.
 85. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M et al. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2000;109:450–455.
 86. Schmid J, Nobel D, Brugger N et al. Short-term high altitude exposure at 3454m is well tolerated in patients with stable heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:182–186.
 87. Pratt MC, Lewis-Barned NJ, Walker RJ et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 1992;34(4):363–365.
 88. Luks AM, Johnson RJ, Swenson ER. Chronic Kidney Disease at High Altitude. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2262–2271.
 89. Valentini M, Revera M, Bilo G et al. Effects of beta-blockade on exercise performance at high altitude: a randomized, placebo-controlled trial comparing the efficacy of nebivolol versus carvedilol in healthy subjects. *Cardiovasc Ther* 2012;30:240–248.
 90. Agostoni P, Valentini M, Magri D et al. Disappearance of isocapnic buffering period during increasing work rate exercise at high altitude. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(3):354–8.
 91. Swenson ER. Carbonic anhydrase inhibitors and high-altitude illnesses. *Subcell Biochem.* 2014;75:361–86.
 92. Whitelaw W. Mechanisms of sleep apnea at altitude. *Adv Exp Med Biol* 2006;588:57–63.
 93. Insalaco G, Salvaggio A, Pomidori L et al. Heart rate variability during sleep at high altitude: effect of periodic breathing. *Sleep Breath* 2016;20(1):197–204.
 94. Lombardi C, Merigli P, Agostoni PG et al. High altitude hypoxia and periodic breathing during sleep: gender-related differences. *J Sleep Res* 2013;22:322–330.
 95. Wozniak CJ, Baird BC, Stehlík J et al. Improved survival in heart transplant patients living at high altitude. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(3):735–741.
 96. Erdmann J, Sun KT, Masar P et al. Effects of exposure to altitude on men with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1998;81(3):266–270. doi:10.1016/s0002-9149(97)00901-6.
 97. Agostoni P. Considerations on safety and treatment of patients with chronic heart failure at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2013;14(2):96–100. doi:10.1089/ham.2012.111786.
 98. Schmid JP, Noveanu M, Gaillet R et al. Safety and exercise tolerance of acute high altitude exposure (3454 m) among patients with coronary artery disease. *Heart.* 2006;92(7):921–925. doi:10.1136/hrt.2005.07252084.
 99. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative

- tive studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-980.doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
100. Moore LG, Niermeyer S, & Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; 107: 25-64.
 101. Mamani-Ortiz Y, San Sebastián M, Armaza Ada X et al. Prevalence and determinants of cardiovascular disease risk factors using the WHO STEPS approach in Cochabamba, Bolivia *BMC Public Health* 2019;19: 786 <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7064-y>.
 102. Sanchez-Samaniego G, Hartinger SM, Mäusezahl D et al Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a cohort in Northern Andean Peru. *Global Health Action* 2023; 16: 2285100. <https://doi.org/10.1080/16549716.2023.2285100>
 103. Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M et al. CARMELA Study Investigators Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study *J Hypertens* 2010; 28: 24-34. doi:10.1097/JHH.0b013e328332c353.
 104. Zhao X, Li S, Ba S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among herdsmen living at 4,300 m in Tibet *Am Hypertens* 2012; 25: 583-589 doi: 10.1038/ajh.2012.9.
 105. Liu Y, Zhang JH, Gao XB et al Correlation between blood pressure changes and AMS, sleeping quality and exercise upon high-altitude exposure in young Chinese men. *Mil Med Res* 2014; 1: 19.
 106. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACT). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;2541-2619.
 107. Somers VK, Mark AL, Abboud, FM Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects *Hypertension* 1988; 11 (6): 608-612.
 108. Richalet JP, Dechaux M, Bienvenu A et al. Erythropoiesis and renal function at the altitude of 6,542 m. *Jpn J Mount Med.* 1995; 15: 135-50.
 109. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN et al. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992; 42: 727-34.
 110. Ortiz-Saavedra B, Montes-Madariaga ES1, Moreno-Loaiza O et al Hypertension subtypes at high altitude in Peru: Analysis of the Demographic and Family Health Survey 2016-2019.
 111. Chen X, Zhang X, Ye R et al Ambulatory blood pressure phenotypes and their correlation with hemoglobin concentration in untreated hypertensives permanently living in plateau area *JACC* 2024 (Abril 2) 83 (13): suppl A, número de presentación: 1213-215.
 112. Bilo G, Villafuerte FC, Faini A et al Ambulatory Blood Pressure in Untreated and Treated Hypertensive Patients at High Altitude The High Altitude Cardiovascular Research-Andes Study Hypertension 2015; 65: 1266-1272 DOI: 10.1161/HYPERTENSION.AHA.114.05003.
 113. Pérez Carreño JG, Romero JD, Villar JC METAL Study Investigators Echocardiographic changes and treatment goal rates after a 6-month combined treatment with amlodipine and losartan: a validation study in Andean countries (METAL study) *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7(5) 237-245 DOI: 10.1177/1753944713506507.
 114. Parati G, Agostoni P, Basnyat B et al Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions *European Heart Journal* 2018; 39: 1546-1554 doi:10.1093/eurheartj/ehx720.
 115. Wyss CA, Koepfli P, Fretz G, Seebauer M, Schirlo C, Kaufman PA. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve. *Circulation* 2003;108:1202-1207.
 116. Salvi P, Revera M, Faini A et al. Changes in subendocardial viability ratio with acute high-altitude exposure and protective role of acetazolamide. *Hypertension* 2013;61:793-799.
 117. Caravita S, Faini A, Bilo G et al. Isch-

- emic changes in exercise ECG in a hypertensive subject acutely exposed to high altitude. Possible role of a high-altitude induced imbalance in myocardial oxygen supply-demand. *Int J Cardiol* 2014;171:e100–e102.
118. de Vries ST, Kleijn SA, van't Hof AWJ et al. Impact of high altitude on echocardiographically determined cardiac morphology and function in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:446–450.
119. De Vries ST, Komdeur P, Aalbersberg S et al. Effects of altitude on exercise level and heart rate in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Neth Heart J* 2010;18:118–121.
120. Kujanik S, Snincák M, Vokál J et al. Periodicity of arrhythmias in healthy elderly men at the moderate altitude. *Physiol Res* 2000;49:285–287.
121. Gibelli G, Fantoni C, Anza C et al. Arrhythmic risk evaluation during exercise at high altitude in healthy subjects: role of microvolt T-wave alternans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1277–1283.
122. Clarke C. Acute mountain sickness: medical problems associated with acute and subacute exposure to hypobaric hypoxia. *Postgrad Med J* 2006;82:748–753.
123. Le Roux G, Larmignat P, Marchal M, et al. Haemostasis at high altitude. *Int JSports Med* 1992;13:S49–S51.
124. Van Osta A, Moraine J-J, Melot C et al. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke*. 2005;36:557–560.
125. Jha SK, Anand AC, Sharma V, Kumar N, Adya CM. Stroke at high altitude: Indian experience. *High Alt Med Biol* 2002;3:21–27.
126. Cauchy E, Larmignat P, Boussuges A et al. Transient Neurological disorders during a simulated ascent of Mount Everest: cases report. *Aviation Space Environ Med* 2002;73(12):1224–9.
127. Niaz A, Nayyar S. Cerebrovascular stroke at high altitude. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13:446–448.
128. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol* 2009;8:175–191.

Capítulo 20

Disfunción endotelial e insuficiencia cardíaca en la altura

Dr. Walter Calderón Gerstein

Disfunción endotelial en la altura

El endotelio es la capa de células que reviste el interior de todos los vasos sanguíneos, tanto de las arterias como de las venas, los capilares e inclusive los vasos linfáticos. Debido a múltiples propiedades, el endotelio es considerado como un órgano aparte, al igual que el corazón, los riñones o los pulmones⁽¹⁾. Debido a que se encuentra distribuido en todo el cuerpo se calcula que se extiende en un área de casi 100 000 km, lo que lo convierte en el órgano más extenso del cuerpo humano⁽²⁾.

El endotelio tiene tres tipos de funciones⁽³⁾. La primera de ellas es mantener la integridad vascular y la capacidad de respuesta y reacción de esta; la segunda está relacionada con el mantenimiento del ciclo vital de los vasos sanguíneos y la tercera consiste en la transmisión de instrucciones para su funcionamiento. Esta última función las realiza mediante la transducción de señales de otros órganos, la incorporación o detención de metabolitos que pretenden ingresar a los vasos sanguíneos y la traducción mecánica de las fuerzas de estrés que pasan por su interior y dan lugar a procesos de vasodilatación o de vasoconstricción⁽⁴⁾.

La función de mantenimiento del ciclo vital de la vasculatura concierne a la vasculogénesis⁽⁵⁾, proceso en el cual se forman nuevos vasos sanguíneos; a la angiogénesis, la cual consiste en el crecimiento de vasos sanguíneos a partir de capilares ya existentes, e implica también el mantenimiento de la capa interna de los vasos en reposo o en actividad, así como en los procesos de envejecimiento⁽⁶⁾. En cuanto a la respuesta vascular, el endotelio participa de los procesos de coagulación secretando factores principalmente anticoagulantes⁽⁷⁾, regulando la presión arterial mediante vasodilatación o vasoconstricción,

participando de la de los procesos de perfusión y permeabilidad a distintas sustancias, controlando el tráfico celular a través de sus paredes, especialmente el pasaje de glóbulos blancos ⁽⁸⁾ y elementos inflamatorios, así como actuando como barrera para mantener la homeostasis vascular ⁽⁹⁾.

La disfunción endotelial consiste en la alteración de las funciones del endotelio, lo cual conduce a diversos tipos de enfermedades cardiovasculares e inmunitológicas ⁽¹⁰⁾. Un endotelio disfuncional pierde parte de sus propiedades vasodilatadoras ⁽¹¹⁾, presentando poca respuesta al estímulo o desarrollando vasoconstricción. Se alteran las propiedades antiinflamatorias y se evidencia un incremento de los procesos inflamatorios vasculares ⁽¹²⁾. Las causas principales de disfunción endotelial se detallan en la Tabla 1.

Categoría	Causa específica	Mecanismo principal
Factores cardiovasculares	Hipertensión arterial	Aumento del estrés mecánico sobre el endotelio
	Hiperlipidemia (colesterol LDL elevado)	Oxidación lipídica y formación de especies reactivas de oxígeno
	Diabetes mellitus	Hiperglucemia e inflamación crónica
	Tabaquismo	Estrés oxidativo e inflamación endotelial
Factores inflamatorios	Enfermedades autoinmunes	Liberación de citoquinas proinflamatorias
	Infecciones crónicas (hepatitis B o C, VIH)	Activación inmune sostenida
Factores metabólicos	Obesidad	Estado proinflamatorio y resistencia a la insulina
	Síndrome metabólico	Combinación de dislipidemia, hipertensión e insulinoresistencia
Estrés oxidativo	Exceso de radicales libres	Daño directo al endotelio y reducción de NO (óxido nítrico)
Factores ambientales y estilo de vida	Sedentarismo	Disminución de la función vasodilatadora del endotelio
	Dieta rica en grasas saturadas y azúcares	Promueve inflamación y dislipidemia
Factores hormonales y envejecimiento	Menopausia	Disminución de estrógenos, que protegen la función endotelial
	Envejecimiento	Disminución de la biodisponibilidad de NO
Tóxicos y drogas	Alcohol en exceso	Inflamación y daño oxidativo
	Quimioterapia/radioterapia	Daño directo al endotelio

Tabla 1. Principales causas de disfunción endotelial

Enfermedades como el dengue y las causadas por otros virus, afectan la función de barrera que ejerce el endotelio⁽¹³⁾, lo que provoca la pérdida de sangre o líquido a través de sus paredes resultando en hipotensión e hipoperfusión⁽¹⁴⁾. Por otro lado, al alterarse la permeabilidad se incrementa el pasaje de neutrófilos y otras células inmunológicas hacia el interior de los vasos sanguíneos conduciendo a procesos inflamatorios generalizados⁽¹⁵⁾. La alteración de la permeabilidad y de la integridad de la barrera endotelial puede conducir al desarrollo de ateroesclerosis⁽¹⁶⁾, enfermedad que consiste en el desarrollo de placas con contenido de grasa y fibrina que pueden obstruir las arterias. La alteración de la coagulación lleva al riesgo de desarrollar infartos cerebrales o síndromes coronarios agudos, así como enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca⁽¹⁷⁾.

Se han realizado varios estudios en la altura respecto a la función endotelial, pero aún no existe un acuerdo sobre los resultados debido a las diferencias entre las poblaciones a distintas altitudes⁽¹⁸⁾. La exposición aguda a la altura se asocia con un deterioro progresivo de la función endotelial, lo cual se manifiesta en un incremento de radicales libres^(19,20) y de los procesos inflamatorios, asociándose al desarrollo de edema pulmonar o cerebral, presencia de soroche o mal de montaña agudo, así como la posibilidad de desarrollar eventos cardiovasculares isquémicos.

La exposición crónica a la altura es motivo de controversia con respecto a las consecuencias sobre el funcionamiento del endotelio; existen estudios que revelan un deterioro de la función endotelial^(21,23), investigaciones que proponen una mejor función endotelial⁽²⁴⁾ y otras que señalan que no existirían cambios al respecto^(19,25).

La hipoxia condiciona que se genere dióxido de nitrógeno en la mitocondria⁽²⁶⁾. El anión superóxido y el dióxido de nitrógeno interactúan con el óxido nítrico y generan una sustancia oxidante muy potente que es el peroxinitrilo, el cual aumenta sus niveles conforme los valores de oxígeno disminuyen⁽²⁷⁾. Tanto el peroxinitrilo como el dióxido de nitrógeno, y otros aniones, son radicales libres que alteran el estado de oxidación-reducción y se conocen como radicales libres de oxígeno. Las causas de la disfunción endotelial en la altura se presentan en la Tabla 2.

Causa	Descripción
Hipoxia crónica	Disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), afectando la vasodilatación.
Estrés oxidativo	La hipoxia genera especies reactivas de oxígeno (ROS), que dañan el endotelio.
Inflamación sistémica	Se incrementan las citoquinas inflamatorias como IL-6 y TNF-α, que deterioran la función endotelial.
Disminución del óxido nítrico (NO)	El NO es clave en la vasodilatación; su reducción compromete la respuesta endotelial.
Incremento de endotelina-1	Péptido vasoconstrictor que se eleva en altura, generando vasoconstricción persistente.
Aumento de la presión pulmonar	Causa remodelación vascular y daño endotelial por sobrecarga hemodinámica.
Activación simpática	La hipoxia activa el sistema nervioso simpático, elevando la presión y contribuyendo al daño endotelial.
Disfunción mitocondrial	El metabolismo alterado por hipoxia afecta la homeostasis del endotelio.

Tabla 2. Causas de disfunción endotelial en la altura

Según Gaur *et al.*⁽²⁸⁾, la hipoxia en las grandes alturas crearía un gran desequilibrio que favorecería la presencia de reactantes de oxígeno, los cuales podrían superar la compensación del sistema antioxidante, induciendo fragmentación del ADN, daño del ADN mitocondrial, peroxidación de los lípidos, proceso de apoptosis, daño a las proteínas, necrosis celular e inducir condiciones fisiopatológicas adversas en el medio interno del paciente. La NADPH oxidasa, al aumentar las sustancias reactivas de oxígeno y el peróxido de hidrógeno procedente de la mitocondria, aumentaría el estrés oxidativo intracelular, a la par con los radicales libres producidos por los peroxisomas celulares⁽²⁹⁾. Estas alteraciones fisiológicas harían imposible vivir en poblaciones de altura, ya que producirían un daño endotelial severo que aceleraría los procesos de envejecimiento y de deterioro cardiovascular y de múltiples órganos. Sin embargo, así como se incrementan los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y diversos radicales libres, la aclimatación y la adaptación a la altura, producirían un incremento significativo del sistema antioxidante, lo cual protegería a los pobladores de estas regiones^(24,25).

La mayoría de los estudios muestran un incremento del balance óxido-reducción con una incapacidad de las personas afectadas para incrementar su sistema antioxidante^(21-23,27,28). Estudios realizados en el Valle del Cauca en Colombia, a una altura de aproximadamente 2600 a 2900 m sobre el nivel del mar,

por Ramos-Caballero *et al.* de la Universidad de Colombia⁽²⁹⁾ encontraron una disminución de las sustancias antioxidantes en adultos, adolescentes y preadolescentes. Del mismo modo, Zhao *et al.*⁽³¹⁾ encontraron no solo disminución del sistema antioxidante, sino también alteración de la microbiota local en personas acostumbradas a vivir en la altura. Janocha *et al.*⁽³²⁾ evaluaron diferentes poblaciones de altura y hallaron que entre los sherpas del Tíbet y los amhara se encontraba una mayor actividad antioxidante en comparación con el nivel del mar, pero esa respuesta no se vio en los nepaleses. En general, las pobres respuestas antioxidantes a la exposición a la altura suelen observarse en personas no adaptadas o aclimatizadas y las mejores respuestas antioxidantes se observan en aquellas personas cuyos ancestros han vivido en la altura por más de mil años⁽³²⁾.

Para evaluar la función endotelial, pueden utilizarse diversos métodos. Uno de ellos consiste en medir la concentración de catecolaminas⁽³³⁾, otro evalúa la variabilidad cardíaca⁽³⁴⁾, y otro desarrolla estudios microneurográficos⁽³⁵⁾, pero el más conocido y reproducido en diversos estudios es la evaluación de la vasodilatación mediada por flujo (VMF)⁽³⁶⁾. El estándar de oro para evaluar la función endotelial es la inyección de acetilcolina por la arteria humeral⁽³⁷⁾. La acetilcolina produce un efecto vasodilatador y se utiliza para determinar el grado de distensión de la arteria humeral.

En la evaluación de la vasodilatación mediada por flujo, en lugar de instilar acetilcolina, se provoca una isquemia temporal en el brazo, mediante la aplicación de un torniquete con un esfigmomanómetro durante cinco minutos. Tras soltar la presión en el brazo, la descompresión de la arteria llevará a la dilatación de la arteria braquial. Tymko⁽¹⁸⁾, en una revisión de los diferentes estudios realizados con evaluación de la vasodilatación mediada por flujo, encontró que en dos estudios de California, en la localidad de Montaña Blanca, a 3800 m sobre el nivel del mar, uno realizado por Tremblay *et al.*, en el 2017⁽³⁸⁾, y otro por el mismo Tymko, en el 2016⁽³⁹⁾, la vasodilatación no era afectada por la altura. Sin embargo, en estudios realizados por Lewis *et al.* en el 2014⁽⁴⁰⁾, y por Bakker, en el 2015 en Nepal⁽⁴¹⁾, entre los 4200 y 5000 m sobre el nivel del mar, la vasodilatación mediada por flujo se redujo. El mismo Tymko en Nepal, lo confirmó en el año 2017⁽⁴²⁾. La expedición Global REACH de la Universidad de Columbia Británica (UBC) llegó a Cerro de Pasco en junio del 2018 y en colaboración con investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, mostró que los pacientes con mal de montaña crónico (enfermedad de Monge) desarrollaban disfunción endotelial en relación con un excesivo estímulo alfa adrenérgico⁽⁴³⁾. Simultáneamente, Bailey *et al.* de la Universidad de Lausana, Suiza y la Universidad Mayor de San Andrés de Bolivia, encontraron en La Paz, Bolivia⁽⁴⁴⁾, que los pacientes con enfermedad de Monge tenían un exceso de

nitrosaminas y otros radicales libres en sangre, lo que les conducía a desarrollar síndrome metabólico, déficit cognitivo y depresión.

Se sabe que las poblaciones tibetanas y cercanas a los Himalayas tienen una adaptación genética a grandes alturas, con mayores niveles de saturación de oxígeno, menor frecuencia respiratoria y una hemoglobina similar a las de las personas al nivel del mar ⁽⁴⁵⁾, por lo que era necesario realizar estudios en la población peruana. Por este motivo, y previamente a la llegada de la expedición Global REACH al Perú (2018) y no habiendo sido publicado aún el estudio de la Universidad de Lausana en La Paz, Calderón et al. realizaron, entre marzo y junio del 2016, un estudio en el Valle del Mantaro, en la ciudad de Huancayo, localizada a 3250 m sobre el nivel del mar, comparando la reactividad de la arteria braquial de 28 personas con patologías que suelen ocasionar difusión endotelial, con la de 33 controles ⁽²⁴⁾. Entre los pacientes con patologías (casos) se encontraban pacientes con diabetes *mellitus*, hipertensión y enfermedad renal crónica. Se midió la vaso-reactividad de la arteria braquial 5 a 10 cm por encima del codo a una temperatura ambiental de 16 °C, utilizando un equipo de ultrasonido con Doppler. Los resultados revelaron que la vasodilatación arterial en los controles sanos después de la vaso-reactividad mediada por flujo fue de 17,1%, con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con la vasodilatación en los casos, la cual fue de 12,7%. Se definió disfunción endotelial como una dilatación de la arteria humeral inferior al 10%. De esta manera, se evaluó la función endotelial intrínseca. Al administrar dinitrato de isosorbida sublingual, se evaluó la vasodilatación extrínseca, la cual también fue muy superior en los controles, con un 22,3% de dilatación de la arteria, a diferencia del 14,56% de los casos (Tabla 3).

Variables	Casos (n=28)	Controles (n=33)	p
Sexo femenino (%)	78,6	60,6	0,108
Uso de leña para cocinar (%)	46,4	30,3	0,152
Edad (años)	67,86	54,52	0,001*
Peso (kg)	64,21	64,62	0,894
Talla (cm)	148,11	158,13	<0,001*
IMC (kg/m ²)	29,53	25,80	0,014*
Perímetro de cintura (cm)	98,19	92,47	0,041*
Perímetro de cadera (cm)	102,96	98,91	0,265
Diámetro basal (mm)	4,56	4,33	0,169
Diámetro poshiperemia 1 min (mm)	4,80	4,90	0,385
Diámetro posisosorbida (mm)	5,07	5,27	0,006*
Íntima-media carotídea (mm)	0,72	0,64	0,011*
Diámetro poshiperemia (mm)	12,71	11,72	0,027*
Diámetro posisosorbida (mm)	14,56	22,29	0,004*
FMD post-ED (%)	67,9	33,3	0,007*
ED posisosorbida (%)	32,1	34,2	0,344

Fuente: Calderón-Gerstein W, ⁽²⁴⁾.

Notas: *Valor p significativo. Abreviaturas: IMC = índice de masa corporal. ED = disfunción endotelial. FMD = dilatación mediada por flujo. DE = desviación estándar.

Tabla 3. Comparación de las características de los pacientes con y sin factores de riesgo para disfunción endotelial en una población peruana a 3250 m s.n.m.

Los pacientes con diabetes mellitus e hipertensión tuvieron un grosor de la íntima carotídea de 1,092, a diferencia de los controles sanos, quienes tenían un grosor promedio de solo 0,664, lo cual fue una diferencia estadísticamente significativa. Todos los pacientes con diabetes (100%) presentaron disfunción endotelial, así como el 68,8% de los obesos y el 55,6% de los hipertensos. Los sujetos sanos que actuaron como controles tuvieron una función endotelial superior a la reportada de la literatura internacional, con un incremento en la vasodilatación de 15,42%, superior al 7,9% reportado en nepaleses de baja altitud, 6,44% en italianos y 6,7% en sherpas. La respuesta vasodilatadora ante la isosorbida también fue superior en los pobladores sanos de altura, con un 19,19%, superando a los nepaleses que presentaban un 16,6% y a los sherpas que llegaban a un 14,5%. Segundo el estudio mencionado, la función endotelial

de los pobladores de altura fue superior a la de los pobladores de nivel del mar y de aquellos que vivían en las zonas altas del Himalaya. Sin embargo, la función endotelial en los pacientes con diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica fue inferior a la reportada en la literatura. En un estudio posterior (46), Calderón et al. no hallaron diferencias significativas entre la función endotelial de pacientes con prediabetes y los controles sanos. Los resultados hallados en el Valle del Mantaro indican que aquellos pacientes que se encuentran sanos tienen una mejor función endotelial que los pobladores de nivel del mar; asimismo, dicha función se deterioraría en exceso en aquellos pacientes con patologías asociadas a alteraciones de endotelio cuando viven en altura. Esta alteración está especialmente reconocida en pacientes con mal de montaña crónico, los cuales tienen una menor vasodilatación en estudios de disfunción endotelial y también mayores niveles de antioxidantes y deterioro del sistema cardiovascular, tal como se mencionó previamente ^(38-45,47).

Con respecto a la alteración de la función endotelial en la altura, debe señalarse que la difusión endotelial se observa en todos los casos de intolerancia aguda a la altura, tales como mal de montaña agudo, edema pulmonar de la altura, edema cerebral de la altura, trombosis venosa asociada a la altura, atrofia muscular por hipoxia, entre otros ⁽⁴⁸⁾. Para las personas que viven normalmente en altura, los mecanismos de óxido de reducción mejoran con el tiempo, pero a pesar de que no logran superar el balance que se presenta a nivel del mar, presentan una función endotelial aceptable e inclusive superior a sus contrapartes de las tierras bajas.

Insuficiencia cardíaca en la altura

La insuficiencia cardíaca es reconocida como un síndrome que involucra diversos hallazgos clínicos, históricos y pruebas de exámenes auxiliares, así como imágenes. En 1980, Eugene Braunwald definió la insuficiencia cardíaca como un estado fisiopatológico caracterizado por una anormalidad en la función cardíaca, en la cual el corazón no podía bombear suficiente sangre como para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos del cuerpo ^(49,50). Esta definición fue mejorada cuando en 1995 se elaboraron las primeras guías de la Sociedad Europea de Cardiología, en las que se incluyeron las causas del síndrome, como hipertensión, enfermedad valvular, enfermedad coronaria, drogas, entre otras ⁽⁵¹⁾.

En 2016, la Sociedad Europea de Cardiología agregó a los síntomas clínicos de disnea y fatiga, signos que mostraban congestión periférica, como la engorgitación yugular o el edema, además de que en la insuficiencia cardíaca el

ecocardiograma debía mostrar disminución del débito cardíaco y el incremento de las presiones intracardiacas⁽⁵²⁾. La definición actual reconoce que hay diversos mecanismos cardíacos que implican disfunción, ya sea por alteraciones estructurales o problemas funcionales, y que no es necesario que exista una disminución de la fracción de eyección. De tal modo que, en el año 2021, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Insuficiencia Cardíaca plantearon que el diagnóstico debería incluir desde aquellos que tienen riesgo de insuficiencia cardíaca, aquellos que tienen preinsuficiencia cardíaca y a los que tienen síntomas o tienen falla cardíaca avanzada⁽⁵³⁾.

La nueva clasificación de la insuficiencia cardíaca considera que los sujetos que tienen una fracción de eyección menor del 40% son pacientes con disfunción sistólica y fracción de eyección reducida: aquellos con una fracción de eyección entre el 41 y el 49%, y que presentan presión elevada en la aurícula izquierda, fueron considerados como falla cardíaca con fracción de eyección moderadamente reducida. Aquellos con fracción de eyección mayor del 65% tienen falla cardíaca con fracción de eyección supranormal. Otro subgrupo de pacientes con fracción de eyección mayor del 50%, pero menor del 65%, son individuos con falla cardíaca con fracción de eyección preservada y, finalmente, otro subgrupo con fracción de eyección menor o igual a 40%, que en el tiempo muestran un incremento del 10% en la fracción de eyección basal del ventrículo izquierdo con respecto a medidas anteriores, a los que se consideró como pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección mejorada^(53,54).

Una clasificación de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos identificados según los hallazgos ecocardiográficos, dividía la insuficiencia cardíaca en aquellas con falla diastólica, con falla sistólica, con falla sistodiastólica y cor pulmonale⁽⁵⁵⁾. Basados en esa clasificación, Calderón *et al.*⁽⁵⁶⁾ evaluaron a 139 pacientes en la ciudad de Huancayo. La mayoría de ellos tenían una fracción de eyección preservada, superior al 50% (89,9%), y solo el 10% tenían una fracción de eyección menor del 50% (Tabla 4). En relación con el patrón ecocardiográfico, el 74% tenía falla cardíaca diastólica, el 11% falla sistólica, el 5,8% falla sistólica pura y el 9,4% cor pulmonale. Sumando a aquellos pacientes con falla diastólica y aquellos con falla sistodiastólica, se pudo determinar que el 90% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tenían una fracción de eyección preservada y falla diastólica. Este patrón encontrado en el año 2006 en la ciudad de Huancayo era sumamente preocupante, ya que no existe hasta la fecha tratamientos que puedan aumentar la sobrevida en aquellos pacientes con falla cardíaca diastólica⁽⁵⁷⁾.

Tipo de insuficiencia cardíaca	Frecuencia	Porcentaje
Falla cardíaca diastólica	103	74,1
Falla cardíaca sistólica	15	10,8
Falla cardíaca sistodiastólica	8	5,8
<i>Cor pulmonale</i>	13	9,4
Total	139	100,0

Fuente: Calderón-Gerstein W, (56)

Tabla 4. Tipo de insuficiencia cardiaca en una población peruana a 3250 m s.n.m.

Entre las alteraciones ecocardiográficas de los pacientes con falla cardíaca se encontró un 11% de pacientes con hipertensión pulmonar, 9% con regurgitación tricúspidea, 9% con crecimiento de cavidades derechas, 15,8% con hipertrofia ventricular izquierda y 8,6% de casos de hipoquinesia ventricular que correspondían a enfermedad coronaria.

La baja tasa de casos de falla cardiaca sistólica y con fracción de eyección reducida se debe a que solo un 10% de pacientes tuvieron evidencia de enfermedad coronaria clínica. Según los estudios de Arias Stella et al., existe una hipervascularización coronaria en los pobladores de altura, lo cual los protegería del desarrollo de eventos de síndrome coronario agudo⁽⁵⁸⁾. La causa sería el incremento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF 1) (59), estimulado a partir de un incremento del factor inducible por hipoxia (HIF), el cual está incrementado en la altura debido a la hipoxia⁽⁶⁰⁾. La hipoxia crónica produciría un estímulo para el aumento del número de vasos sanguíneos, con una mejora de la microcirculación y de la circulación coronaria, razón por la cual los eventos isquémicos miocárdicos son poco frecuentes, predominando otras causas de insuficiencia cardíaca. Las principales causas de insuficiencia cardíaca en pobladores de altura son la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar intersticial difusa, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades valvulares, entre otras (56,61). Las causas y mecanismos fisiopatológicos de la falla cardiaca en la altura se presentan en la Tabla 5.

Causa	Descripción
Hipertensión pulmonar	La hipoxia crónica induce vasoconstricción y remodelado vascular pulmonar, sobrecargando el ventrículo derecho (VD).
Sobrecarga del ventrículo derecho (VD)	Por el aumento sostenido de la presión pulmonar, el VD se dilata y puede fallar.
Nefropatía crónica	Como consecuencia de la reducción de la perfusión renal, resultante de las alteraciones renales secundarias a la baja presión de oxígeno ambiental.
Poliglobulia crónica	El aumento de la viscosidad sanguínea dificulta el flujo y aumenta la carga cardiaca.
Disfunción endotelial	Limita la vasodilatación, aumenta la resistencia vascular y empeora la perfusión tisular.
Hipertrofia ventricular izquierda	Adaptación compensatoria al aumento de presión, que puede progresar a disfunción cardíaca. Secundaria principalmente a hipertensión pulmonar
Cor pulmonale crónico	Resultado de la hipertensión pulmonar prolongada, afectando principalmente el VD.
Alteraciones del sueño (apnea central/SAOS)	Desaturaciones nocturnas intermitentes que agravan la carga sobre el sistema cardiovascular produciendo hipertensión nocturna y activación simpática intermitente.

Tabla 5. Causas de insuficiencia cardíaca en la altura

Según Díaz-Lazo *et al.* ⁽⁶²⁾, los principales factores asociados con la falla diastólica fueron la edad mayor de 60 años, el sexo femenino y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el ecocardiograma.

Por su parte, Calderón *et al.* ⁽⁶¹⁾, en una población del Seguro Social de Huancayo, encontraron que el 90% de los pacientes con insuficiencia cardíaca reportó haber presentado disnea de esfuerzo, el 60% tuvo ortopnea y un porcentaje igual edema de miembros inferiores; un 54% tos nocturna, un 38% disnea paroxística nocturna, un 37% disnea en reposo y un 27% pérdida de peso. Entre los antecedentes, el 54% tenía hipertensión arterial, el 30% EPID o EPOC, el 20% antecedente de infarto de miocardio el 11% diabetes mellitus tipo 2 y el 8,7% antecedente de desorden cerebrovascular. Con respecto a la presentación clínica, el hallazgo más frecuente fue el reflujo hepatoyugular evaluado con una inclinación de 45°, el cual se halló en el 70,7%, seguido de la ingurgitación venosa yugular en el 60% de los casos, los crepitantes bilaterales en el 50%, el edema de miembros inferiores en el 57,6%, la auscultación del tercer ruido en el 43,5% y la hepatomegalia en el 19,6%. En el electrocardiograma se apreció hipertrofia del ventrículo izquierdo en el 34,7%, hipertrofia del ventrículo derecho en el 33%, fibrilación auricular en el 27,8% y evidencia de infarto antiguo de miocardio en el 8%. La evaluación radiográfica mostró cardiomegalia en el 84,8%, redistribución de flujo a los ápices en el 80,4%, hipertensión pulmonar identificada por desaparición de la ventana aortopulmonar en el 78,3%, infiltrados intersticiales bilaterales en el 67,4%, efusión pleural en el 32,6%, y solo un 3,3% de edema agudo de pulmón. El ecocardiograma identificó un 66,3% de pacientes con dilatación de la aurícula izquierda, 48,9% con hipertrofia del ventrículo derecho, 38% con dilatación de la aurícula derecha, 35,9% con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, 32,6% con hipertensión pulmonar, 20,7% con hipertrofia del ventrículo izquierdo, 19,6% con hipertrofia del septum y 7,6% con hipocinesia ventricular (Tabla 6). La valvulopatía más frecuentemente encontrada entre los pacientes con insuficiencia cardíaca fue la insu-

ficiencia tricuspídea en el 38%, seguida de la insuficiencia mitral en el 12% así como de la estenosis mitral y la estenosis aórtica con un 9,8% cada una.

Hallazgo	Porcentaje (%)
Dilatación de la aurícula izquierda	66,3
Hipertrofia del ventrículo derecho	48,9
Dilatación de la aurícula derecha	38,0
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	35,9
Hipertensión pulmonar	32,6
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	20,7
Hipertrofia del septum	19,6
Hipocinesia ventricular	7,6

Tabla 6. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con insuficiencia cardiaca en una población peruana a 3250 m s.n.m.

Para la evaluación clínica de la insuficiencia cardiaca se utilizan diferentes escalas tales como los criterios de Framingham, los criterios de Boston, los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología, los criterios de Gothenburg, entre otros (63). Una de las herramientas más usadas son los criterios de Framingham. Estos fueron evaluados por Sovero, Capcha y Calderón (64) en 97 pacientes de Huancayo hospitalizados por insuficiencia cardiaca y hallaron que dichos criterios mantenían una alta sensibilidad, la cual llegaba hasta el 98,6%, pero perdían especificidad, la cual solo fue de 12%. En aquellos pacientes que tenían cinco criterios mayores, la especificidad llegó hasta el 100%. El hallazgo clínico con mayor especificidad fue la auscultación del tercer ruido con un 83,3%, seguido de la ingurgitación yugular a 45° con 54,2%, y del reflujo hepatoyugular con un 50%.

Sanez y Ruiz (65), en una población de 182 pacientes con insuficiencia cardiaca del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, evaluaron los criterios de Boston para identificación de esta patología. Al igual que en el caso de Sovero et al. (64), encontraron una alta sensibilidad del instrumento, la cual llegó hasta 93,2%, pero con una especificidad muy baja, que fue inclusive inferior al 10% (9,3%).

Considerando que los criterios de Framingham y de Boston habían demostrado tener baja especificidad para identificar a pacientes con insuficiencia cardiaca, Calderón (66) realizó un estudio con 187 pacientes del Valle del Mantaro evaluando un nuevo criterio diagnóstico de insuficiencia cardiaca en base a los

hallazgos clínicos, la anamnesis y los estudios de imágenes radiológicas que habían presentado una mejor especificidad. En esta población nuevamente los criterios de Framingham tuvieron una buena sensibilidad, que llegó al 96,6%, pero con una pobre especificidad de 8,5%. Los nuevos criterios planteados fueron cinco: ortopnea, antecedente de EPID o EPOC, la auscultación de un tercer ruido, la frialdad de extremidades y la identificación de reflujo hepatoyugular a 45°. En esta nueva población, la mayoría de los pacientes (29,4%) tuvieron cor pulmonale, seguidos de un 26,7% con falla diastólica y un 19,3% con falla sistólica, así como 46 pacientes sin insuficiencia cardiaca que sirvieron como controles. Con estos nuevos criterios la especificidad llegó a 95,7% con la presencia de tres criterios y 57,4% cuando había al menos dos criterios presentes. Con la identificación de dos criterios diagnósticos la sensibilidad fue de 85%. El área bajo la curva fue de 0,775 para tres criterios y de 0,712 para dos criterios, mientras que el puntaje de Framingham llegaba a un área bajo la curva de solo 0,532.

Con relación a los factores que ocasionan descompensación de la insuficiencia cardiaca, Paitán y Poma⁽⁶⁷⁾ evaluaron 163 pacientes en el hospital de la seguridad social de Huancayo encontrando que el principal factor descompensante hallado en los pacientes con cor pulmonale fue en el 41,2% de los casos una infección respiratoria baja, seguida por causas indeterminadas en un 17,6% y por infección extrapulmonar en el 13%. En los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda la causa principal fue la fibrilación auricular en el 29,5% seguida por las infecciones respiratorias bajas en el 17,9% y las infecciones extrapulmonares en el 14,7%. La mortalidad fue muy elevada y llegó al 53,4% a los 4 años para los pacientes que fueron hospitalizados por falla cardíaca descompensada. Al comparar a los pacientes con cor pulmonale con aquellos con falla cardíaca izquierda, se encontró que la mortalidad en los pacientes con cor pulmonale fue de 42,6% cifra inferior a la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda, en los cuales fue de 61,1%.

Por otro lado, Díaz-Lazo y colaboradores⁽⁶⁸⁾ evaluaron los factores de riesgo asociados con mortalidad hospitalaria por insuficiencia cardiaca en 92 pacientes del Hospital Regional docente Daniel Alcides Carrión de Huancayo. Determinaron que estos factores de riesgo de mortalidad fueron la hipoxemia, la hipotensión arterial, la taquicardia, la estancia hospitalaria prolongada y la ausencia de cardiopatía valvular. Su población tuvo una composición diferente a la de la Seguridad Social de Huancayo, teniendo como etiología más frecuente a la cardiopatía valvular en un 29,3%, seguida por el cor pulmonare crónico en un 26%, la cardiopatía isquémica en un 20.6% y la cardiopatía hipertensiva en un 12%.

Con respecto a la mortalidad, Auqui y Balbuena (69) encontraron en pacientes con insuficiencia cardiaca de Huancayo que la mortalidad a 5 años era de 61,5%. En los 96 pacientes evaluados encontraron que la mortalidad era superior en el sexo masculino y en los pacientes con clase funcional III de la asociación del corazón de Nueva York (NYHA), entre los cuales falleció el 40,7%, mientras que entre aquellos con la clase funcional I de la NYHA la mortalidad fue de solo 11,9%. Entre los pacientes con insuficiencia cardiaca que fallecieron fue más frecuente encontrar disnea de esfuerzo y el antecedente de reingresos hospitalarios al menos en tres oportunidades por año, así como una estancia hospitalaria menor de 7 días. Al igual que en las otras series, el 89,6% de los pacientes tuvieron fracción de eyección conservada y la valvulopatía más frecuente volvió a ser la insuficiencia tricuspídea, la cual se halló en el 42,7% de los casos. Se encontró como hallazgo asociado a mortalidad la presencia de menor dilatación de la aurícula derecha.

El cor pulmonale es uno de los tipos de insuficiencia cardiaca más importante entre los pobladores de la altura^(56,61,65-69). La presencia de lesiones pulmonares que ocasionan obstrucción de la vía aéreas o un patrón restrictivo se asocian con antecedentes tales como trabajo en minería o el hábito de cocinar con leña, correspondiendo a enfermedades como neumoconiosis, silicosis, enfermedad pulmonar por biomasa, secuela de tuberculosis pulmonar o secuela de neumonía. Murillo y Zarate⁽⁷⁰⁾ evaluaron el cor pulmonale en 55 pacientes, con una edad promedio de 71,7 años. La forma de presentación más común fue la disnea de esfuerzo en el 100% de los casos, seguido de la ortopnea en el 80%. El hallazgo más frecuente al examen físico fue el reflujo hepatoyugular que se evidenció en el 78,2%, teniendo el 89% de los pacientes evidencia de hipertensión pulmonar en la radiografía de tórax y el 83,6% cardiomegalia. La insuficiencia tricuspídea se hizo presente en el 73,7% de los casos y en un 43,66% se encontró fibrilación auricular. Con respecto a los antecedentes patológicos, el 52,7% padecía de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad pulmonar intersticial difusa, el 49% tenía hipertensión arterial, el 25% antecedente de infarto de miocardio, el 18% antecedente de desorden cerebrovascular y el 11% antecedente de diabetes *mellitus*. La presión promedio en la arteria pulmonar fue 34,8 mmHg, pero en aquellos con insuficiencia tricúspide llegó hasta 39,1 mmHg.

De forma similar, Huarcaya⁽⁷¹⁾ evaluó 80 pacientes con insuficiencia cardiaca del Hospital Regional Docente Daniel Alcides Carrión de Huancayo, hospitalizados entre el 2017 y el 2019. Encontró que la presentación clínica más frecuente fue la disnea de esfuerzo (65,8 %) así como la ortopnea (45,6%), mientras que la principal característica ecocardiográfica fue la regurgitación tricuspídea en el 50,6 %, seguida por la hipertensión pulmonar en el 51,9 %. A diferencia del

estudio de Murillo y Zárate⁷⁰, Huarcaya halló con mayor frecuencia cardiopatía hipertensiva (21,5%), seguida de enfermedad coronaria (25,3%) y EPOC (21,5%) con solo dos casos de EPID. Estos resultados contrastan con los hallados por Díaz-Lazo en el 2006 en el mismo hospital⁽⁷²⁾, quien halló como etiologías más frecuentes a la fibrosis pulmonar (43,9%), secuela de tuberculosis pulmonar (26,8%) y el EPOC (21,9%).

De todos los pacientes con insuficiencia cardíaca evaluados en los diferentes estudios, la valvulopatía más frecuente fue la insuficiencia tricuspídea. Por esta razón, Buitrón⁽⁷³⁾ evaluó las características de los pacientes con insuficiencia tricúspidea en 50 pacientes del hospital Ramiro Prialé Prialé, encontrando que el 44% tenía antecedente de hipertensión arterial, el 30% dilatación de la aurícula izquierda, y el 32% padecía de fibrilación auricular, el 26% dilatación de la aurícula derecha, mientras que el 22% tenía hipertrofia de ventrículo izquierdo y el 26% dilatación de del ventrículo derecho.

Una de las patologías asociadas con más frecuencia con la insuficiencia cardíaca es la enfermedad renal crónica. En un estudio en estos pacientes, Vidalón observó que el 36,4% de los sujetos con insuficiencia renal crónica presentaban disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, el 34% dilatación de la aurícula izquierda, el 35,5% regurgitación tricuspídea, el 33,9% regurgitación aórtica, el 24,8% cardiopatía hipertensiva, el 24,8% hipertensión pulmonar y el 19,8% hipertrofia del ventrículo izquierdo. En los últimos años a nivel internacional se han incrementado los estudios sobre síndrome cardiorrenal y síndrome renocárdiaco⁽⁷⁵⁾. Los síndromes cardiorrenales se deben principalmente a casos en los cuales la fracción de eyección está reducida por lo que disminuye flujo arterial renal y el flujo plasmático renal⁽⁷⁶⁾. En esta población solo un 7% tuvieron presencia de hipocinesia, hallazgo compatible con falla cardíaca sistólica o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, la cual se confirmó solo en el 12,4% de los casos. En esta población de Huancayo la media de la fracción de eyección fue de 67%, identificándose un 36% de pacientes con falla cardíaca diastólica. En un estudio similar, Pujay⁽⁷⁷⁾ evaluó el ecocardiograma de paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, reportando que el 94,1% de los pacientes tenían una fracción de eyección mayor al 50% a pesar de que el 53% presentaban disfunción diastólica. Considerando que la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica –en hemodiálisis o no– tenían falla diastólica con buena fracción de eyección, lo más probable es que los hayan tenido síndrome renocárdiaco, presentando alteraciones cardiovasculares secundarias a una patología renal preexistente.

En la actualidad, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca debe ser complementado con la evaluación de los péptidos cardíacos en sangre⁽⁵³⁾, cuyos valores

se contrastan con los obtenidos por el ecocardiograma y los datos clínicos. Torres Samaniego, en el 2020, observó que los valores séricos del n-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) eran sumamente elevados en los pacientes con insuficiencia cardiaca confirmada con ecocardiograma. El valor promedio fue de 19,657 pg/mL, siendo el mínimo 400 pg/mL y hallándose en un paciente 145,431 pg/mL. De los 61 pacientes evaluados, el 54% presentó fibrilación auricular, el 70,5% hipertensión arterial, el 55,7% hipertensión pulmonar, el 29,7% dilatación de la aurícula derecha. El 80% presentó insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, en cuyo caso el valor promedio de Nt-proBNP fue de 22,498 pg/mL, mientras que en aquellos con falla cardíaca con fracción reducida fue de solo 5391 pg/mL en promedio.

Otro estudio con péptidos cardiacos confirmó los valores particularmente elevados que se encuentran en pobladores de altura con insuficiencia cardiaca. Calderón et al. realizaron un estudio en 83 pacientes con insuficiencia cardiaca de Huancayo que tenían evaluación con dosaje de péptido natriurético cerebral (BNP) a su ingreso a emergencia. La hipertensión pulmonar, la regurgitación mitral y tricúspidea, así como el cor pulmonale se asociaron con niveles más altos de BNP. La mayoría de los pacientes presentaron valores de BNP superiores a 100 pg/mL, con una especificidad para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca de solo 11,5 %. Los individuos sin insuficiencia cardíaca tuvieron valores medios de BNP superiores a 300 pg/mL; mientras que los individuos con cor pulmonale presentaron una media de 975 pg/mL, y aquellos con fracción de eyección reducida mostraron valores de 433,70 pg/mL. La capacidad predictiva del BNP para la identificación de insuficiencia cardiaca en la población estudiada fue baja debido a un alto número de resultados falsos positivos, por lo que los investigadores propusieron un punto de corte superior a 130 pg/mL para mejorar la especificidad de la prueba. Pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada tuvieron valores similares a sujetos normales que tenían hipertensión pulmonar sin falla cardíaca.

La insuficiencia cardiaca en altura es un tema que a pesar de haber sido ampliamente estudiado en la región central del Perú, aún presenta muchas interrogantes con respecto al diagnóstico precoz, los factores de riesgo, los factores relacionados al pronóstico, la respuesta al tratamiento y la prevalencia de los nuevos subtipos que se están evaluando en otras partes del mundo. Se requieren nuevos estudios de preferencia de tipo prospectivo para aclarar estas y otras incógnitas.

Bibliografía

1. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med.* 2004 May;32(5 Suppl):S271-9. doi: 10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40.
2. Ambrosino P, Grassi G, Maniscalco M. Endothelial Dysfunction: From a Pathophysiological Mechanism to a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines.* 2021 Dec 31;10(1):78. doi: 10.3390/biomedicines10010078.
3. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Sep;37(9):e108-e114. doi: 10.1161/ATVBA-HA.117.309813.
4. Laurindo F, Liberman M, Fernandes D, Ferreira Leite P. Chapter 8 - Endothelium-Dependent Vasodilation: Nitric Oxide and Other Mediators. Editor(s): Protásio L, Da Luz, Peter Libby, Antonio C.P. Chagas, Francisco R.M. Laurindo. En: *Endothelium and Cardiovascular Diseases*, Academic Press, 2018, pages 97-113.
5. Tang DG, Conti CJ. Endothelial cell development, vasculogenesis, angiogenesis, and tumor neovascularization: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2004 Feb;30(1):109-17. doi: 10.1055/s-2004-822975.
6. Ting KK, Coleman P, Zhao Y, Vadas MA, Gamble JR. The aging endothelium. *Vasc Biol.* 2021 Jan 12;3(1):R35-R47. doi: 10.1530/VB-20-0013.
7. van Hinsbergh VW. Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012 Jan;34(1):93-106. doi: 10.1007/s00281-011-0285-5. Epub 2011 Aug 4.
8. Rao RM, Yang L, Garcia-Cardena G, Luscinskas FW. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall. *Circ Res.* 2007 Aug 3;101(3):234-47. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.107.151860b.
9. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016 May;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007. Epub 2016 Mar 9.
10. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183-98.
11. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology.* 2021 Aug;72(7):604-615. doi: 10.1177/0003319720987752. Epub 2021 Jan 28.
12. Xue J, Zhang Z, Sun Y, Jin D, Guo L, Li X, Zhao D, Feng X, Qi W, Zhu H. Research Progress and Molecular Mechanisms of Endothelial Cells Inflammation in Vascular-Related Diseases. *J Inflamm Res.* 2023;16:3593-3617. <https://doi.org/10.2147/JIR.S418166>
13. Vervaeke P, Vermeire K, Liekens S. Endothelial dysfunction in dengue virus pathology. *Rev Med Virol.* 2015 Jan;25(1):50-67. doi: 10.1002/rmv.1818. Epub 2014 Nov 27.
14. Kregel HR, Hatton GE, Isbell KD, Henriksen HH, Stensballe J, Johansson PI, Kao LS, Wade CE. Shock-Induced Endothelial Dysfunction is Present in Patients With Occult Hypoperfusion After Trauma. *Shock.* 2022 Jan 1;57(1):106-112. doi: 10.1097/SHK.0000000000001866.
15. McMullan, R.R., McAuley, D.F., O'Kane, C.M. et al. Vascular leak in sepsis: physiological basis and potential therapeutic advances. *Crit Care* 28, 97 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04875-6>
16. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306301.
17. Drera A, Rodella L, Brangi E, Riccardi M, Vizzardi E. Endothelial Dysfunction in Heart Failure: What Is Its Role? *J Clin Med.* 2024 Apr 25;13(9):2534. doi: 10.3390/jcm13092534.
18. Tymko MM, Tremblay JC, Bailey DM, Green DJ, Ainslie PN. The impact of hypoxaemia on vascular function in lowlanders and high altitude indigenous populations. *J Physiol.* 2019 Dec;597(24):5759-5776. doi: 10.1113/JP277191. Epub 2019 Nov 28.
19. Fan N, Liu C, Ren M. Effect of different high

- altitudes on vascular endothelial function in healthy people. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(11):e19292. doi: 10.1097/MD.00000000000019292.
20. Kevin R. Barker, Andrea L. Conroy, Michael Hawkes, Holly Murphy, Prativa Pandey, Kevin C. Kain, Biomarkers of hypoxia, endothelial and circulatory dysfunction among climbers in Nepal with AMS and HAPE: a prospective case-control study, *Journal of Travel Medicine*, Volume 23, Issue 3, May 2016, taw005, <https://doi.org/10.1093/jtm/taw005>.
21. Rossetti GMK, Oliver SJ, Sandoo A, Macdonald JH. Hypoxia-induced endothelial dysfunction: Could targeting oxidative stress provide protection? *Exp Physiol*. 2023 Aug;108(8):1026-1028. doi: 10.1113/EP091276. Epub 2023 May 26.
22. Savina Y, Pichon AP, Lemaire L, Howe CA, Ulliel-Roche M, Skinner S, Nader E, Guillot N, Stauffer É, Roustit M, Hancco I, Robach P, Esteve F, Pialoux V, Perger E, Parati G, Ainslie PN, Doutreleau S, Connes P, Verges S, Brugniaux JV. Micro- and macrovascular function in the highest city in the world: a cross sectional study. *Lancet Reg Health Am*. 2024 Sep 25;38:100887. doi: 10.1016/j.lana.2024.100887.
23. Li X, Zhang J, Liu G, Wu G, Wang R, Zhang J. High altitude hypoxia and oxidative stress: The new hope brought by free radical scavengers. *Life Sci*. 2024 Jan 1;336:122319. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122319. Epub 2023 Nov 29.
24. Calderón-Gerstein WS, López-Peña A, Macha-Ramírez R, Bruno-Huamán A, Espejo-Ramos R, Vilchez-Bravo S et al. Endothelial dysfunction assessment by flow-mediated dilation in a high-altitude population. *Vascular Health and Risk Management*. 2017;13:421-426. doi: 10.2147/VHRM.S151886
25. Stacey BS, Hoiland RL, Caldwell HG, Howe CA, Vermeulen T, Tymko MM, Vizcarudo-Galindo GA, Bermudez D, Figueroa-Muñica RJ, Gasho C, Tuazon E, Hirtz C, Lehmann S, Marchi N, Tsukamoto H, Villafuerte FC, Ainslie PN, Bailey DM. Lifelong exposure to high-altitude hypoxia in humans is associated with improved redox homeostasis and structural-functional adaptations of the neurovascular unit. *J Physiol*. 2023 Mar;601(6):1095-1120. doi: 10.1113/JP283362. Epub 2023 Feb 23.
26. Zhang DX, Guterman DD (2006) Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H2023-H2031.
27. Radak, Z., Acs, Z., Bori, Z., Taylor, A. W., & Yang, H. (2014). The effects of high-altitude exposure on reactive oxygen and nitrogen species. In *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants* (Vol. 9783642300189, pp. 407-416). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30018-9_28.
28. Gaur P, Prasad S, Kumar B, Sharma SK, Vats P. High-altitude hypoxia induced reactive oxygen species generation, signaling, and mitigation approaches. *Int J Biometeorol*. 2021 Apr;65(4):601-615. doi: 10.1007/s00484-020-02037-1. Epub 2020 Nov 6.
29. Del Río LA, López-Huertas E. ROS Generation in Peroxisomes and its Role in Cell Signaling. *Plant Cell Physiol*. 2016 Jul;57(7):1364-1376. doi: 10.1093/pcp/pcw076. Epub 2016 Apr 14.
30. Ramos-Caballero Diana Marcela, Rodríguez-Rodríguez Pilar, Mancera-Soto Erica, Martins Sandra, Arribas Silvia M., Magalhães José et al . Effect of Chronic Altitude Hypoxia on Redox Balance in Preadolescents and Adolescents. *Rev. Cienc. Salud [Internet]*. 2022 Dec. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732022000300002&lng=en. Epub Aug 24, 2023. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revalud/a.10247>.
31. Zhao Q, Hao D, Wang S, Chen S, Zhou C, Fan C, Su Q, Huang W, Liu J, Kong Q, Wu Y, He Z. Exposure to high altitude leads to disturbances in host metabolic homeostasis: study of the effects of hypoxia-reoxygenation and the associations between the microbiome and metabolome. *mSystems*. 2025 May 20;10(5):e0134724. doi: 10.1128/msystems.01347-24. Epub 2025 Apr 16.
32. Janocha AJ, Comhair SAA, Basnyat B,

- Neupane M, Gebremedhin A, Khan A, Ricci KS, Zhang R, Erzurum SC, Beall CM. Antioxidant defense and oxidative damage vary widely among high-altitude residents. *Am J Hum Biol.* 2017 Nov;29(6):10.1002/ajhb.23039. doi: 10.1002/ajhb.23039. Epub 2017 Jul 20.
33. Rostrup M. Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand.* 1998 Mar;162(3):389-99. doi: 10.1046/j.1365-201X.1998.00335.x.
34. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Kollai M. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. *Auton Neurosci.* 2012 Aug 16;169(2):107-12. doi: 10.1016/j.autneu.2012.05.005. Epub 2012 Jun 28.
35. Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. Micro-neurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Apr;96(4):1262-9. doi: 10.1152/japplphysiol.00470.2003.
36. Celermajer DS. Reliable endothelial function testing: at our fingertips? *Circulation.* 2008 May 13;117(19):2428-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.775155.
37. Sueda S, Sakaue T. The Need for Separate Testing with Acetylcholine for the Assessment of Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Spasm. *Eur Cardiol.* 2024 Sep 19;19:e17. doi: 10.15420/ecr.2022.16.
38. Tremblay J.C., Thom S.R., Yang M., Ainslie P.N. (2017). Oscillatory shear stress, flow-mediated dilatation, and circulating microparticles at sea level and high altitude. *Atherosclerosis* 256, 115-122, DOI: S0021-9150(16)31525-8.
39. Tymko M.M., Tremblay J.C., Hansen A.B., Howe C.A., Willie C.K., Stemberge M., et al. (2016). The effect of alpha1 -adrenergic blockade on post-exercise brachial artery flow-mediated dilatation at sea level and high altitude. *J Physiol.* DOI: 10.1113/JP273183.
40. Lewis N.C., Bailey D.M., Dumanoir G.R., Messinger L., Lucas S.J., Cotter J.D., et al. (2014). Conduit artery structure and function in lowlanders and native highlanders: relationships with oxidative stress and role of sympathoexcitation. *J Physiol* 592, 1009-1024, DOI: 10.1113/jphysiol.2013.268615.
41. Bakker E, Engan H, Patrician A, Schagatay E, Karlsen T, Wisloff U, Gaustad SE. Acute dietary nitrate supplementation improves arterial endothelial function at high altitude: A double-blinded randomized controlled cross over study. *Nitric Oxide.* 2015 Nov 15;50:58-64. doi: 10.1016/j.niox.2015.08.006. Epub 2015 Aug 29.
42. Tymko M.M., Tremblay J.C., Steinback C.D., Moore J.P., Hansen A.B., Patrician A., et al. (2017). UBC-Nepal Expedition: acute alterations in sympathetic nervous activity do not influence brachial artery endothelial function at sea level and high altitude. *J Appl Physiol* (1985)123, 1386-1396, DOI: 10.1152/japplphysiol.00583.2017.
43. Tymko MM, Lawley JS, Ainslie PN, Hansen AB, Hofstaetter F, Rainer S, Amin S, Moralez G, Gasho C, Vizcardo-Galindo G, Bermudez D, Villafuerte FC, Hearon CM Jr. Global Reach 2018 Heightened α -Adrenergic Signaling Impairs Endothelial Function During Chronic Exposure to Hypobaric Hypoxia. *Circ Res.* 2020 Jul 3;127(2):e1-e13. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316053. Epub 2020 Apr 9.
44. Bailey D.M., Brugniaux J.V., Filipponi T., Marley C., Stacey B., Soria R., et al. (2019). Exaggerated systemic oxidative-nitrosative-inflammatory stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression. *J Physiol.* DOI: 10.1113/JP276898.
45. Leon-Velarde F., Maggiorini M., Reeves J.T., Aldashev A., Asmus I., Bernardi L., et al. (2005). Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 6, 147-157, DOI: 10.1089/ham.2005.6.147.
46. Utilidad de los puntajes FINDRISC Y JAM-RISC en la identificación de disglucemias y disfunción endotelial en una población de altura. VII Congreso Internacional. XXXIII Curso Internacional del Policlínico Peruano Japonés. Abril 2023.
47. Tremblay J.C., Hoiland R.L., Carter H.H., Howe C.A., Stemberge M., Willie C.K., et al. (2018). UBC-Nepal Expedition: Upper and Lower Limb Conduit Artery Shear Stress

- and Flow-Mediated Dilation on Ascent to 5050 m in Lowlanders and Sherpa. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, DOI: 10.1152/ajpheart.00345.2018.
48. Bruno RM, Ghiadoni L & Pratali L (2016). Vascular adaptation to extreme conditions: the role of hypoxia. *Artery Res* 14, 15–21.
 49. Ibănescu R, Mîtu DA, Goje ID, Goje GI, Lighezan DF. History of Heart Failure Definition. *Card Fail Rev*. 2025 Mar 24;11:e07. doi: 10.15420/cfr.2024.22.
 50. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2012.10.002>; PMID: 24621794.
 51. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ* 2000;320:39–42. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7226.39>; PMID: 10617530.
 52. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Janowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parisi JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2018 Mar 7;39(10):860. doi: 10.1093/eurheartj/ehw383.
 53. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferović P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021 Mar;23(3):352–380. doi: 10.1002/ejhf.2115. Epub 2021 Mar 3.
 54. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*. 2020 Mar 21;41(12):1249–1257. doi: 10.1093/euroheartj/ehz550.
 55. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000 May 2;101(17):2118–21. doi: 10.1161/01.cir.101.17.2118.
 56. Calderón-Gerstein W, Contreras O, y V Muñive. La falla diastólica sería la forma más común de insuficiencia cardiaca en pobladores de altura. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2019 Dec. 2 [cited 2025 Jun. 1];19(1):19–26.
 57. Olofsson, M. and Boman, K., Impact on Mortality of Systolic and/or Diastolic Heart Failure in the Elderly—10 Years of Follow-Up, *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 2015 March 1; 6(1), pp. 20–26, DOI: 10.1016/J.JCGG.2014.10.002
 58. Penalosa D, Arias Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes. Healthy highlanders and Chronic Mountain Sickness. *Circulation*. 2007;115(9):1132–14.
 59. Räsänen M, Sultan I, Paech J, Hemanthakumar KA, Yu W, He L, Tang J, Sun Y, Hlushchuk R, Huan X, Armstrong E, Khoma OZ, Mervaala E, Djonov V, Betsholtz C, Zhou B, Kivelä R, Alitalo K. VEGF-B Promotes Endocardium-Derived Coronary Vessel Development and Cardiac Regeneration. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):65–77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050635. Epub 2020 Nov 18.

60. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014 Mar;9(2):142-60. doi: 10.1007/s11481-014-9531-7. Epub 2014 Mar 9.
61. Calderón-Gerstein W (2015, 3 Febrero). Presentación clínica y ecocardiográfica de la insuficiencia cardiaca en la altura. I Congreso Internacional de Medicina de la altura, Puno, Perú.
62. Díaz-Lazo Aníbal V., Ruiz-Aquino Mely, Arroyo-Hernández Hugo. Factores asociados con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en adultos de una región de los Andes en Perú. *Arch. Cardiol. Méx.* [revista en la Internet]. 2024 Dic [citado 2025 Jun 01]; 94(4): 444-450. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402024000400444&lng=es. Epub 25-Feb-2025. <https://doi.org/10.24875/acm.23000217>.
63. Di Bari M, Pozzi C, Cavallini MC, Innocenti F, Baldereschi G, De Alfieri W, Antonini E, Pini R, Masotti G, Marchionni N. The diagnosis of heart failure in the community. Comparative validation of four sets of criteria in unselected older adults: the ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1601-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.022.
64. Sovero Z, Capcha E, Calderón-Gerstein W. Prospective Validation of Framingham Criteria for Congestive Heart Failure Diagnosis in a High-Altitude Population. *Wilderness & Environmental Medicine.* 2017;28(1):e4. doi:10.1016/j.wem.2017.01.018
65. Ruiz Palomares, U.L, y Sanez Reyes, R.W. (2016). Criterios de Boston y ecocardiografía para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en el hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé en el periodo 2014-2015 [tesis de pregrado]. Huancayo: Universidad Nacional del Centro del Perú; 70 p.
66. Calderón-Gerstein W (2014, 1 Noviembre). Desarrollo de un nuevo criterio clínico para incrementar la precisión diagnóstica de la insuficiencia cardiaca en una población de altura. XVIII Congreso Peruano de Medicina Interna, Sociedad Peruana de Medicina Interna, Lima, Perú.
67. Paitan Remuzgo, J. F., y Poma Ospinal, L. G. (2017). Factores descompensantes en Insuficiencia Cardiaca Izquierda y Cor Pulmonale [tesis de pregrado]. Huancayo: Universidad Peruana Los Andes; 66 p.
68. Díaz Lazo, A. V. (2019). Factores pronósticos de mortalidad hospitalaria en pobladores de altura con insuficiencia cardíaca congestiva. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2019 Sep 1 [cited 2025 Jun. 1];19(1): 137-44.
69. Auqui, L. y Balbuena, L. (2023). Factores asociados a la mortalidad y reingreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardíaca a gran altura en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - EsSalud de Huancayo, durante el período 2018 - 2022. [tesis de pregrado]. Huancayo: Universidad Continental; 63p.
70. Murillo Jaime, A, y Zárate Chamorro, J.E. (2015). Etiología, características clínicas, ecocardiográficas y complicaciones del Cor pulmonale en la altura. Estudio prospectivo. Hospital nacional Ramiro Prialé Prialé EsSalud Huancayo. Enero-Diciembre 2015 [tesis de pregrado]. Huancayo: Universidad Nacional del Centro del Perú; 58 p.
71. Huarcaya, C. (2023). Características clínicas y ecocardiográficas del Cor Pulmonale en altura en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Huancayo, 2017-2019. [tesis de pregrado]. Huancayo: Universidad Continental; 50p.
72. Díaz Lazo, A. V. (2006). Cor pulmonale crónico: aspectos clínicos epidemiológicos en adultos de altura 2000-2006. *Revista Peruana de Cardiología* 35 (1), p 44-52. Disponible en <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/rpc/v35n1/a5.pdf>.
73. Buitrón Muedas A. (2016). Insuficiencia tricuspidia en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé-EsSalud- Huancayo 2015. [tesis de pregrado]. Huancayo: Universidad Nacional del Centro del Perú; 50 p.
74. Vidalón Vela C.J. (2020). Cambios ecocardiográficos en pacientes con enfermedad renal crónica en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé 2017-2019. [tesis de pregrado]. Huancayo: Universidad Nacional del Centro del Perú; 83 p.
75. Braunwald E. From cardiorenal to cardiovascular-kidney-metabolic syndromes. Eur

- Heart J. 2025 Feb 21;46(8):682-684. doi: 10.1093/eurheartj/ehae775.
76. Young JB, Eknayan G. Cardiorenal Syndrome: An Evolutionary Appraisal. Circ Heart Fail. 2024 Jun;17(6):e011510. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011510. Epub 2024 May 17
77. Pujay, M. (2024). Hallazgos ecocardiográficos y electrocardiográficos en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis asociado a morbi-mortalidad del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé 2022-2023. [tesis de pregrado]. Huancayo: Universidad Continental; 101p.
78. Torres Samaniego, G. K. (2020). Utilidad del n-terminal del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y evaluación de insuficiencia cardíaca en la altura en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé 2018-2019.
79. Calderón, W., Bruno, A., Damián, M., Huayllani, L., (2021). Predictive capacity of the brain natriuretic peptide in the screening of heart failure in a high altitude population. Respiratory Physiology and Neurobiology, 289(1), <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103654>

Capítulo 21

Obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus

Dr. Oscar Castillo Sayán

Obesidad

Las estimaciones a nivel mundial de los niveles de sobrepeso y obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) sugieren que cuatro billones de personas podrían estar afectadas en el año 2035, comparados con los casi dos billones en el año 2020. Esto refleja un incremento de 38% de la población mundial en el 2020 a cerca del 50% en el 2035 ⁽¹⁾.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades hepáticas y algunos tipos de cáncer (mama, colonrectal, endometrio, renal).

Existe evidencia de que sujetos normales no obesos nativos de altura presentan un incremento en el metabolismo de la glucosa, incluyendo una menor resistencia a la insulina ⁽²⁾. Se conoce que los pacientes obesos se caracterizan por ser portadores de hiperinsulinismo, lo cual se traduce en resistencia a la insulina y una menor captación de glucosa por los tejidos ⁽³⁾. Es por ello que se especula la presencia de una menor prevalencia de obesidad en la altura.

En el año 2010, los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) reportaron que la más baja prevalencia de obesidad en el adulto en los Estados Unidos se obtuvo en Colorado (2073 m) ⁽⁴⁾, uno de los estados con el promedio más alto de altitud. Algo más intrigante ha sido reportado, existe una asociación inversa entre altitud y el autorreportado índice de masa corporal (IMC) entre individuos adultos americanos, independiente de factores de riesgo y potenciales factores de confusión ^(5,6).

Para determinar la asociación entre altitud y obesidad en una población de peruanos adultos se realizó un estudio transversal de publicidad con información disponible del Centro Nacional de Alimentación, Nutrición y Vida Saludable (CENAN, Perú) periodo 2009-2010. La razón de prevalencia de obesidad y obesidad abdominal fue determinada como una medida de asociación. La obesidad y la obesidad abdominal fueron diagnosticadas basadas en mediciones antropométricas.

Se evaluaron 31 549 individuos ≥ 20 años de edad. La razón de prevalencia de obesidad fue como sigue: 1,00 entre 0 y 499 m de altitud (categoría de referencia); 1.00 (95% intervalo de confianza 0.87- 1.16) entre 500-1499 m, 0,74 (0,63-0,86) entre 1500-2999 m y 0,54 (0,45-0,64) a ≥ 3000 m, ajustando por edad, sexo, actividad física autorreportada, urbanización, pobreza, educación y latitud y longitud geográfica. Entre individuos adultos peruanos se encontró asociación inversa entre altitud y obesidad⁽⁷⁾ (Fig. 1).

Estudios previos han reportado una menor prevalencia de obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², en poblaciones de altitudes elevadas. Desde que el IMC no distingue masa grasa y masa libre de grasa, no es claro si hay una asociación inversa entre altitud y obesidad definida por grasa corporal. Se obtuvo una muestra representativa de una población adulta peruana viviendo entre 0 a 5400 m de altitud. La obesidad definida por grasa corporal fue diagnosticada usando el método masa grasa relativa (RFM), un índice antropométrico validado para estimar el porcentaje de grasa corporal. Los puntos de corte para el diagnóstico de obesidad fueron $\geq 40\%$ para mujeres y $\geq 30\%$ hombres. El estudio incluyó 36 727 participantes, edad media, 39 años; 50,1% mujeres. En áreas rurales, por 1 km de incremento en altitud, la prevalencia de obesidad definida por grasa corporal disminuyó un 12% entre mujeres y 19% entre hombres. La asociación inversa entre obesidad y altitud fue menos fuerte en áreas urbanas que en las áreas rurales, pero permaneció significativa entre mujeres ($p=0,001$) y en hombres ($p<0,001$).

En adultos peruanos, la prevalencia de la obesidad definida por grasa corporal fue inversamente asociada con altitud. Si esta asociación inversa es explicada por la altitud per se o confundida por factores socioeconómicos, ambientales, o diferencias en raza/etnicidad o estilos de vida, requerirá una investigación más profunda⁽⁸⁾.

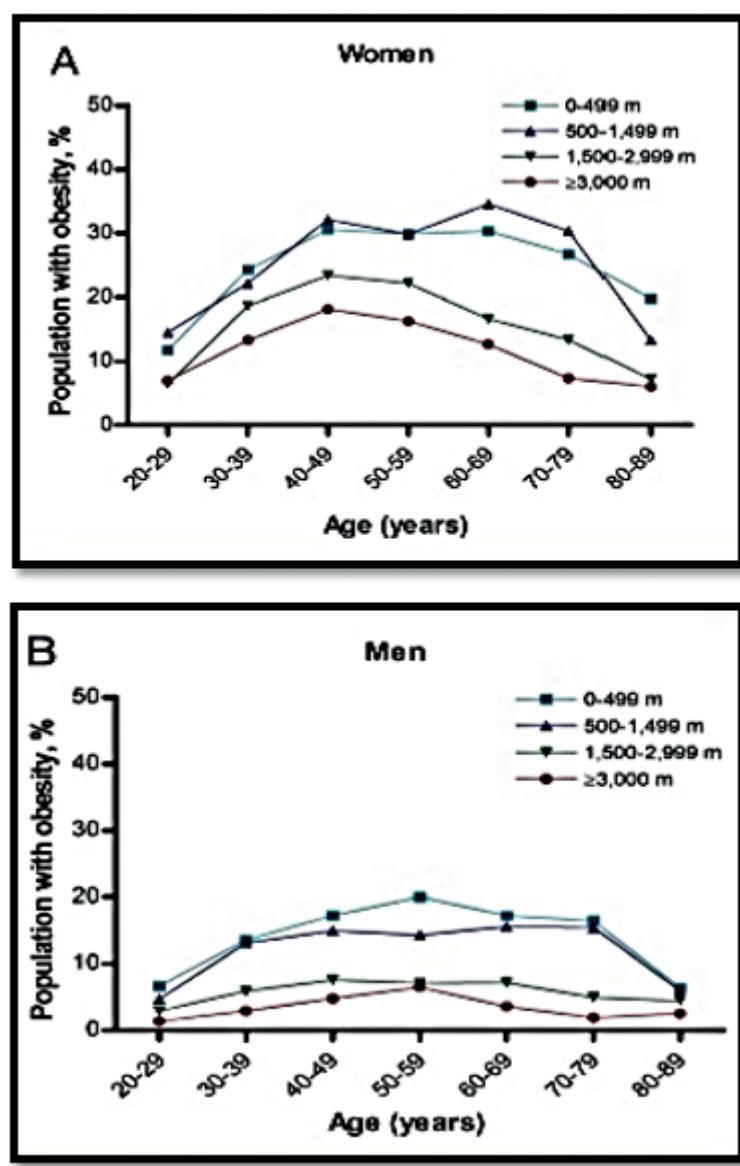


Figura 1. Porcentaje de edad específica de individuos adultos peruanos con obesidad por bandas de altitud, 2009-2010. Perfiles mostrados para (A) mujeres y (B) hombres ⁽⁷⁾.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un desorden clínico que se caracteriza por presentar obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina. El SM es un estado de inflamación crónica. Incrementa el riesgo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular. El diagnóstico se realiza con la presencia de tres o más de los cinco criterios que incluyen: 1) presión arterial sistólica ≥ 130 mm/Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 85 mm/Hg; 2) niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL; 3) niveles de HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres; 4) niveles de glucosa ≥ 100 mg/dL, y (5) circunferencia abdominal ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres⁽⁹⁾.

En el año 2007 en Arequipa (2335 m s.n.m.) se evalúo la prevalencia de síndrome metabólico en peruanos hispánicos andinos, siguiendo los criterios de la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute en 1878 sujetos en el estudio PREVENTION.

La prevalencia de síndrome metabólico fue significativamente mayor en mujeres comparado con hombres (23,2% versus 14,3 %), $p<0,0001$)⁽¹⁰⁾.

En el año 2012 se realizó un estudio en el Perú sobre la prevalencia del síndrome metabólico en la altura, un grupo a menos de 1000 y otro a más 3000 m s.n.m. Se estudió a 3384 personas mayores de 20 años. Nivel-I (2425) que habitaban por debajo de 1000 y Nivel-II (959) por encima de 3000 m s.n.m. El síndrome metabólico se definió utilizando los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). La prevalencia de síndrome metabólico fue significativamente mayor en el Nivel-I (19,7%) que en el Nivel-II (10,2%), $p<0,001$. En varones la prevalencia fue 9,2% en el Nivel-I y 5,1% en el Nivel-II. En mujeres fue 29,9% en el Nivel-I y 15,2% en el Nivel-II⁽¹¹⁾.

En el 2017 se publicó un estudio prospectivo con 10 años de seguimiento, el proyecto Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) incluyó 6860 sujetos altamente educados (graduados universitarios) sin criterios basales de síndrome metabólico.

Cuando se ajustaron los potenciales factores confundidores, sujetos en la categoría de mayor altitud (>456 m) mostraron significativamente menor riesgo de desarrollar síndrome metabólico comparados con el más bajo tercilio (<122 m) de altitud de residencia. Concluyen que vivir geográficamente a mayor altitud está asociada con un menor riesgo de desarrollar un síndrome metabólico en el proyecto SUN. Sugieren que la elevación geográfica podría ser un factor importante vinculado con enfermedades metabólicas⁽¹²⁾.

En el 2018 se realizó un estudio en Ecuador que incluyó a 260 universitarios graduados mayores de 20 años, 152 residentes en la costa (4-6 m) 108 en altura

(2758-2787 m s.n.m.). La altitud de residencia fue considerada de acuerdo con el código postal de cada participante, por la información brindada por el Ecuadoran Geophysical Institute of the National Polytechnic School. El síndrome metabólico fue definido de acuerdo con la definición armonizada (Harmonizing) ⁽¹³⁾.

Vivir en altura fue asociado con menor síndrome metabólico (OR=0,24; $p<0,05$), hipercolesterolemia (OR=0,24: $p<0,001$) e hiperglicemia (OR=0,25; $p<0,05$) después del ajuste de potenciales confusores, comparado con los residentes de la costa ⁽¹⁴⁾.

Diabetes mellitus

Desde el año 1936 se ha reportado que los sujetos normales nativos de altura presentan una glicemia basal menor que los sujetos normales nativos de nivel del mar ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾; hallazgo corroborado por otros investigadores ⁽¹⁸⁻²³⁾. En 1970, Garmendia ⁽²³⁾ realizó determinaciones de insulina utilizando el método radioinmunológico (RIA) sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos en las concentraciones basales ni durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa oral. En el año 2007 ⁽²⁴⁾ reportamos el monitoreo continuo de la glucosa durante 12 h utilizando el *Glucosensor Unitec Ulm* de la Universidad de Ulm, Alemania, creado por el Prof. Ernst Pfeiffer. Se estudió dos grupos: uno de altura (Huancayo, 3200 m s.n.m.) y el otro a nivel del mar (Lima, 150 m s.n.m.). El nivel promedio de glicemia en la altura fue de 52,4 mg/dL versus 73 mg/dL, a nivel del mar. Los valores de glicemia durante todo el monitoreo fueron siempre menores en la altura (Figura 2). No hubo diferencias significativas en los niveles de insulina entre ambos grupos.

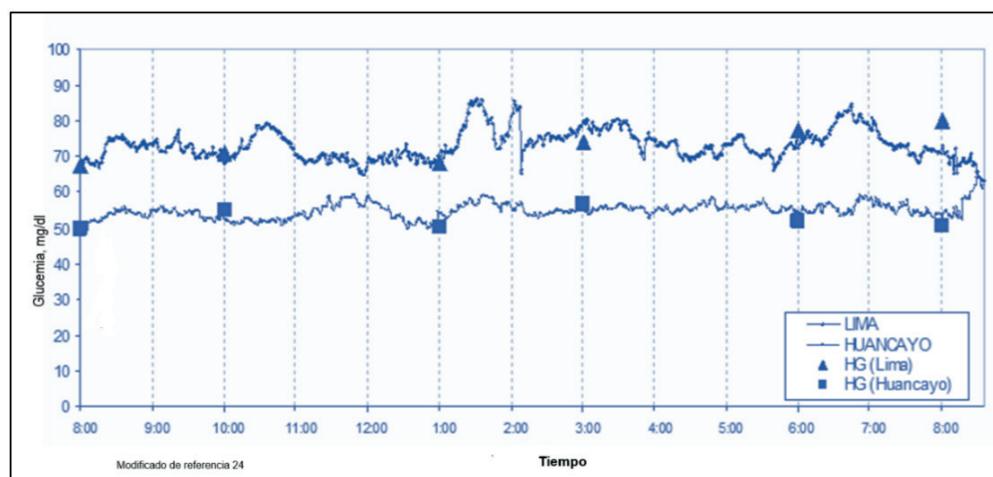


Figura 2. Monitoreo de la glucosa durante 12 h a nivel mar (Lima 150 m) versus altura (Huancayo, 3200 m) HG= controles de glicemia capilar.

Diversos estudios nacionales han mostrado una menor prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 en pobladores de altura. En 1966, Rutte⁽¹²⁾, en su tesis de bachiller, mostró una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en Lima (150 m s.n.m.) de 0,49%; Tarma (3,100 m s.n.m.) 0,056%; Huancayo (3,100 m s.n.m.) 0,67% y Cerro de Pasco (4,200 m s.n.m.) 0,019%. En 1979, Solís⁽¹²⁾ reportó en Lima (150 m s.n.m.) 0,9%; Huancayo (3300 m s.n.m.) 0,21%; Puno 3800 m s.n.m.) 0,09%, y Cerro de Pasco (4200 m s.n.m.) 0,05%. Seclén⁽²⁷⁾ en 1999 comunicó en Lima 7,6% y en Huaraz (3052 m s.n.m.) 1,3%. El año 2014 Woolcott⁽²⁸⁾ realizó un estudio transversal utilizando información en línea del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo del Comportamiento de Washington, 2009. La información final incluyó 285 196 sujetos adultos americanos. Entre adultos (>20 años) la razón de probabilidades (OR) para diabetes fue 1,00 entre 0-499 m de altitud (referencia), 0,95 (95% intervalo de confianza, (0,90-1,01) entre 500-1499 m y 0,88 (0,81-0,96 entre 1500-3500 m s.n.m., ajustado con múltiples factores de riesgo. Esta asociación inversa entre altitud y diabetes en Estados Unidos fue encontrada en hombres (0,84 [0,76-0,94]) y en mujeres (1,09 [0,97-1,22]). Entre adultos americanos, vivir en altura entre (1500-3500 m) está asociado con menor riesgo de tener diabetes que vivir entre (0 y 499 m); (Fig.3).

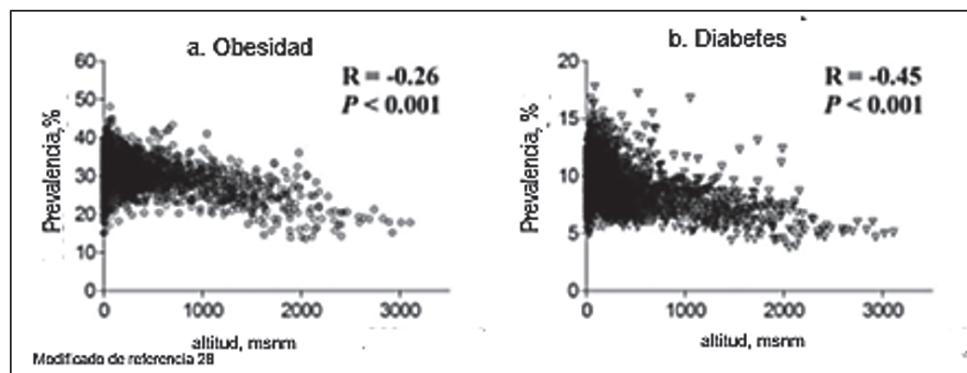


Figura 3. Correlación entre altitud y prevalencia autorreportada de obesidad y diabetes entre adultos americanos. Información de prevalencia de obesidad (A) y prevalencia de diabetes (B).

Bibliografía

1. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>.
2. Villena J. Cambios metabólicos en la hipoxia crónica. *Acta Andina*. 1998;7(2):95-103.
3. Woolcott OO, Castillo OA. Metabolismo de la glucosa en el habitante de altura: replanteando evidencias. *Arch Biol Andina*. 2008;14(1):51-62.
4. Vital signs: state specific obesity prevalence among adults—United States, 2009 MMWR. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59: 951-955.
5. Vos JD, Masuoka P, Webber BJ, Scher AI, Atkinson TL. Association of elevation, urbanization, and ambient temperature with obesity prevalence in the United States. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1407-1412.
6. Woolcott OO, Castillo OA, Gutierrez C, Elashoff RM, Stefanovski D, Bergman RN. Inverse association between diabetes and altitude: a cross-sectional study in the adult population of the United States. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:2080-2090.
7. Woolcott OO, Gutierrez C, Castillo OA, Elashoff RM, Stefanovski D, Bergman RN. Inverse association between altitude and obesity: a prevalence study among andean and low-altitude adult Individuals of Peru. *Obesity* 2016; 24: 929-937. doi:10.1002/oby.214018.
8. Woolcott OO, Seuring T, Castillo OA. Lower prevalence of body fat-defined obesity at higher altitudes in peruvian adults. *High Altitude Medicine Biology*. 2023;24:214-222. <https://doi.org/10.1089/ham.2022.0097>.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2488-97.
10. Medina J, Zea H, Morey O, Bolaños J, Muñoz E, Postigo E, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Peruvian Andean Hispanics: The PREVENCION study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78:270-81.
11. Pajuelo J, Sánchez-Abanto J, Torres L, Miranda M. Prevalencia del síndrome metabólico en pobladores peruanos por debajo de 1000 y por encima de los 3000 msnm. *An Fac med*. 2012;73(2):101-6.
12. López-Pascual A, Bes-Rastrollo M, Sayón-Orea C, Pérez-Cornago A, Díaz-Gutiérrez J, Pons J, Martínez-González M, González-Muniesa P, Martínez A. Living at a geographically higher elevation is associated with lower risk of metabolic syndrome: prospective analysis of the SUN cohort. *Front Physiol* (2017)7:1-9. doi:10.3389/fphys.2016.00658.
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society. *Circulation*(2009)120:1640doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
14. Lopez-Pascual A, Arévalo J, Martínez A and González-Muniesa P. Inverse association between metabolic syndrome and altitude:a cross-sectional study in an adult population of Ecuador. *Front Physiol* (2018) 9:18.doi: 10.3389/fendo.2018.00658
15. Forbes WH. Blood sugar and glucose tolerance at high altitudes. *Am J Physiol*. 1936;116(2):309-16.
16. San Martín MS. Distribución de la glucosa sanguínea y su variación con el cambio de altitud. *An Fac Ciencias Médicas*. 1940;23:312.
17. Monge CC. Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y en la altura. *An*

- Fac med. 1949;32:1.
18. Picón-Reategui. Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and high altitudes. *Metabolism*. 1962;11:1148.
19. Calderón R, Llerena L. Carbohydrates metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes*. 1966;14:100.
20. Picón-Reategui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitudes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963;23:1256.
21. Picón-Reategui E. Efecto de exposición crónica a la altura sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. *Arch Inst Biol Andina*. 1966;1:255.
22. Picón-Reategui E, Buskirk ER, Baker PT. Blood glucose in high altitude natives and during acclimatization to altitude. *J Appl Physiol*. 1970;29:560.
23. Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Ur-danivia E. Aportes al conocimiento de la glicemia en altura. *Arch Inst Biol Andina*. 1972;5(1):51.
24. Castillo O, Woolcott O, Gonzales E, Tello V, Tello L, Villarreal C, Méndez N, Damas L, Florentini E. Residents at high altitude show a lower glucose profile than sea level residents throughout 12-hour blood continuous monitoring. *High Alt Med Biol*. 2007;8(3):307-11.
25. Rutte CA. Contribución al aspecto clínico y epidemiológico de la diabetes mellitus. Tesis de Bachiller. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima 1966.
26. Solís J, Guerra-García R. Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes alturas. *Arch Biol Andina*. 1979;9:21.
27. Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, Vargas R. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. *Acta Médica Peruana*. 1999;16:8-12.
28. Woolcott O, Castillo O, Gutierrez C, Elasthoff R, Stefanovski D, Bergman R. Inverse association between diabetes and altitude. A cross sectional study in the adult population of the United States. *Obesity*. 2014;103:2080-90.

Capítulo 22

Enfermedades respiratorias en la altura

**Dr. Roberto Alfonso Accinelli Tanaka, Wilbert Ramos Mamani,
Dr. Kevin Salas Espinoza**

Introducción

En Perú, sin darnos cuenta, aunque vivamos al nivel del mar, todos tenemos alguna anécdota personal sobre cómo la altitud influye en las enfermedades. Mi primera experiencia (RAA) fue con el asma bronquial. Sucedió cuando era pequeño y observaba que los que padecían asma terminaban estudiando internados en escuelas de Chosica, que está a 800 metros sobre el nivel del mar (m s.n.m.), o que su familia se trasladaba allí. Aunque en el Perú no ha habido ningún centro de hospitalización para el tratamiento de personas con asma en la altura, ha sido una creencia popular que en la altura se controlaba y/o desaparecía.

Como ir a la altura en los países andinos significa ascender por encima de los 2000 m s.n.m., lo que en Europa no ocurre, pues están muy alejados de la línea ecuatorial, y en tales latitudes es imposible residir a esas alturas. Nosotros, los residentes en el llano, presentamos soroche o mal de montaña agudo en un 25% si nos movemos por encima de los 2000 m s.n.m. ⁽¹⁾. La cifra llega a 45% cuando vamos por encima de los 4000 m s.n.m. ⁽²⁾. Además, se dice que los peruanos que vivimos en los Andes estamos mal adaptados, ya que respondemos haciendo policitemia y mal de montaña crónico, lo que no ocurre con los tibetanos ⁽³⁾. Finalmente, el residente de las grandes alturas tiene una presión arterial de oxígeno cerca o alrededor del punto ^(4,5,6,7,8,9,10,11,12) en que a nivel del mar a nuestros pacientes les indicamos usar oxígeno suplementario (60 mmHg), (Figura 1) por lo que tener un problema respiratorio menor desencadenaría valores de insuficiencia respiratoria. Todas estas consideraciones hacen que pensemos que vivir en la altura es dañino. Pero, ¿será así? Zubieta, encontró que en Bolivia la proporción de longevos que residen en Santa Cruz de la Sierra (416 m s.n.m.) es menor que los que viven en el complejo La Paz-El Alto (3100 a 4100 m s.n.m.), 2,7 millones de habitantes cada uno (Figura 2) ⁽¹³⁾.

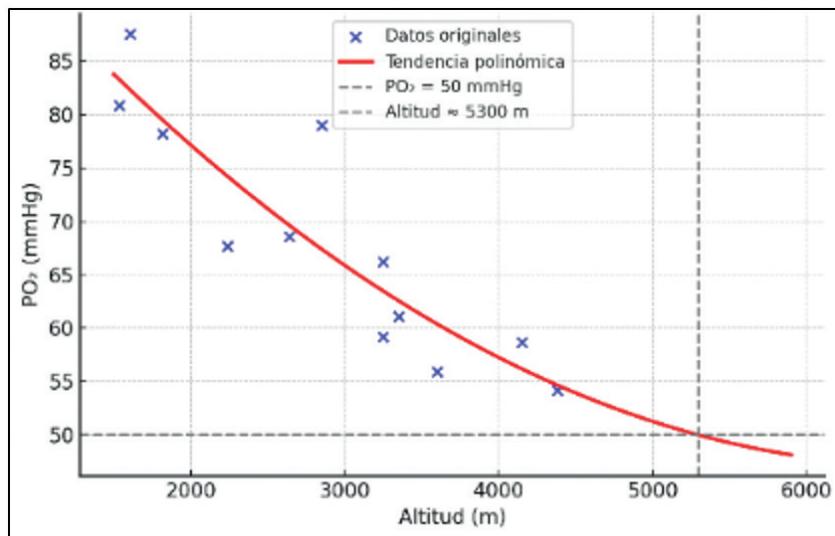


Figura 1. paO₂ a diferentes alturas. Valor de paO₂ en personas sanas en Medellín, Colombia, a 1538 m s.n.m., fue 80,82 mmHg [4]; en Huánuco, Perú, a 1818 m s.n.m., 78,19 mmHg [5]; en México, a 2240 m s.n.m., 67,7 mmHg [6]; en Bogotá, Colombia, a 2582 m s.n.m., puede pasar de 68 – 70 mmHg en menores de 30 años y a 62-60 mmHg en hombres y mujeres mayores de 70 años [7]; en Quito, Ecuador, a 2850 m s.n.m., 78,96 mmHg [8]; en Huancayo, Perú, a 3250 m s.n.m., en el estudio de Calderón et al. es 59,15 mmHg [9] y en el trabajo de Yumpo et al. es de 66,22 mmHg [10]; en el distrito de Santiago, Cusco, Perú a 3350 m s.n.m., es de 61,08 mmHg [11]; en La Paz, Bolivia, a 3600 m s.n.m., es de 55,9mmHg [12]; en El Alto, Bolivia, a 4150 m s.n.m., es de 58,69 mmHg; en Cerro de Pasco, Perú, a 4380 m s.n.m, es de 54,18 mmHg [5]. La curva de tendencia polinómica a los 5300 m s.n.m. intercepta con la paO₂ 50 mmHg, punto en que se incrementa mucho más Epo.

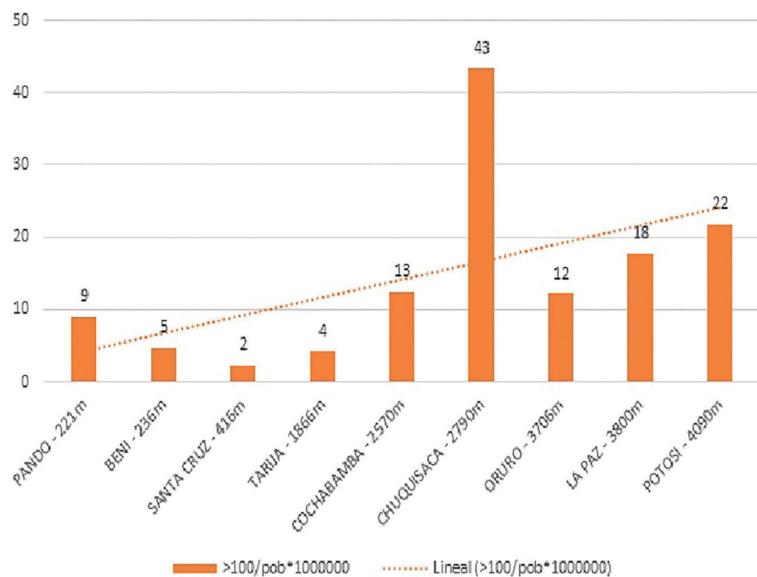


Figura 2. Longevidad de los bolivianos según la altitud en mayores de 100 años. Dividido por la población (estandarizada por millón de habitantes) en cada departamento, para que el gráfico se enfoque en la comparación a diferentes altitudes sin la influencia del número absoluto de residentes. La línea punteada muestra la tendencia. Tomado de Zubieta-Calleja, et al. (2017).

Asma bronquial en la altura

Anécdotas

Como médico (RAA) he tenido ocasión de ver pacientes asmáticos que, por diferentes razones, viajaron a la altura, donde se sentían muy bien, pero que al regresar a Lima volvieron a presentar síntomas. Algunos contaban cómo, al descender y estar en el llano, reaparecía su enfermedad, y terminaban en Lurín o Ancón, atendidos de urgencia en un centro de salud por un ataque de asma, continuando el ómnibus su viaje sin ellos. Mi experiencia más dolorosa fue la de una amiga asmática que viajó con toda su familia a Huaraz (3299 m s.n.m.), donde permanecieron alrededor de una semana. Al regresar a Lima, sus síntomas de asma empeoraron cuando el auto entraba a la variante de Pasamayo; entonces, tuvieron que ingresar a Ancón. Fue atendida por el personal del establecimiento de salud, pero falleció.

En otra oportunidad, tuve (RAA) la ocasión de atender a un ingeniero quien, cuando tenía ataques de asma durante los años 50 y 60 que no mejoraban con el tratamiento, lo que hacía era dirigirse a la parada de buses en la «Cruz de Yerbateros» y subirse al primer vehículo que lo quisiera llevar a la sierra de Lima; incluso, una vez viajó en la parte alta de un camión. Conforme iba subiendo, el asma iba mejorando, y se quedaba en la ciudad de Matucana (2378 m s.n.m.) o en la de San Mateo (3149 m s.n.m.) durante algunos días, para regresar a Lima cuando se sentía recuperado. Esta operación la repetía cada vez que su asma se volvía a descompensar.

Esta mejoría al subir a la altura en forma inmediata, pudimos nosotros comprobarla cuando acompañamos a la expedición que se realizó el año 2021 titulada «Bicicleteada del Bicentenario». Un grupo de cuatro ciclistas peruanos decidió ir desde Huaura, a nivel del mar, hasta la Pampa de la Quinua a 3396 m s.n.m., pasando por la ciudad de Cerro de Pasco a 4360 m s.n.m. En total, fueron 7 días de viaje y durante todos ellos realizamos una curva-flujo-volumen con y sin broncodilatadores a las 12 personas que participamos en dicha experiencia. Del grupo hubo tres que en Huaura tuvieron una respuesta broncodilatadora mayor al 12% de más de 200 mL, por lo que eran asmáticos. Pero al llegar al primer punto de nuestro recorrido, Oyón, a 3620 m s.n.m., los tres habían mejorado funcionalmente sin ningún tratamiento.

Experiencias peruanas

En Tarma, en 1978, Accinelli pudo reunir a 29 asmáticos para una población de unas 45 000 personas. Lo más llamativo fue que el factor desencadenante de un cuadro agudo era el frío y que la mayoría de estos asmáticos eran adultos de más de 40 años. Se decidió evaluar su respuesta broncodilatadora a un beta-agonista, el fenoterol, y a un derivado atropínico, el ipratropio, usando inhaladores de dosis medida (MDI). A los 15 y a los 60 min con fenoterol, la respuesta fue significativamente mejor, 29 y 33%, y con ipratropio, 15 y 24%, respectivamente; a las dos horas pasaron a ser semejantes, 30% con fenoterol y 28% con salbutamol. A las cuatro horas, la respuesta con ipratropio se mantuvo en 29%, en tanto que la de fenoterol cayó a 7%; este es un hallazgo no observado cuando se compararon estos dos medicamentos en asmáticos a nivel del mar. Se planteó que esta diferencia podría deberse a que los mestizos peruanos somos diferentes a las poblaciones en las que se había probado esta respuesta o a una condición asociada a la altura que no sabíamos precisar.

Seis años después, hicimos un estudio en el que tomamos muestras de IgE en un grupo de asmáticos de Lima y de Tarma; se encontró que los primeros tenían

un valor que duplicaba al de los de altura, confirmando lo que habíamos determinado clínicamente que el asma en Tarma era de tipo no alérgico. Además, hicimos un estudio de la mortalidad asociada al asma. Buscamos en una cohorte de 25 asmáticos examinados durante nuestro año en Tarma y vimos que de ellos cinco habían fallecido, mientras que en Lima ninguno ($p < 0,05$) ⁽¹⁴⁾.

Posteriormente, lo que decidimos fue hacer un estudio polietápico por conglomerados sobre la prevalencia de asma utilizando dos ciudades con un tamaño poblacional semejante. En Barranca, situada a nivel del mar a unos 190 kilómetros al norte de la ciudad de Lima, la prevalencia de asma fue del 10,06%, un poco más del doble que el 3,75% en Tarma, 3050 m s.n.m. ⁽¹⁵⁾. En los niños fue del 10,41% y del 4,63%, mientras que entre los adultos, del 9,72 y del 2,81%, respectivamente. Estos resultados confirman los hallazgos de Charpin en Francia, quien encontró que la prevalencia de asma era menor en Briançon (1365 m s.n.m.) que en Marsella (94 m s.n.m.), siendo el primer estudio que demostró que en la altura hay una menor prevalencia ⁽¹⁶⁾.

Lo siguiente por hacer fue ver si el residir permanentemente por encima de los 2500 m de altura se asocia con una menor prevalencia de asma, en comparación con los que viajaban por debajo de esa altura. Para ello, Guio estudió niños entre 6 y 19 años residentes en tres ciudades del callejón de Huaylas: Recuay (3394 m s.n.m.), Ticapampa (3456 m s.n.m.) y Catac (3566 m s.n.m.). Aquellos niños que residían siempre en sus ciudades tuvieron un menor porcentaje de asma (7,9%) que aquellos que residían por épocas por debajo de los 2500 m s.n.m. (17,9%) ⁽¹⁷⁾.

Planteamos que esta diferencia en la prevalencia de asma entre los residentes en las grandes alturas y los del llano en el Perú se debía muy probablemente a la diferencia en la frecuencia de ácaros como el alérgeno más común dentro de las casas. Ello recién lo pudimos estudiar décadas después, al encontrar que en Lima la cantidad de ácaros que pudimos contar siempre era más de 2000 por gramo de polvo, mientras que en Ayamachay, Ferreñafe, Lambayeque (2911 m s.n.m.) el promedio fue de 18 y en Cutini Capilla, Juli, Puno (3892 m s.n.m.) ninguno (Información no publicada).

Estudios en los Alpes

La primera referencia publicada es la de Allbutt, médico inglés inventor del termómetro clínico, quien presentó en 1879 a tres pacientes con asma bronquial, de los 85 enviados por él desde Inglaterra a Davos (1560 m s.n.m.), para que allí se controlara su enfermedad, en su mayoría tuberculosis. Dos mejoraron, pero

el tercero, quien además tenía enfisema, no. Por ello, escribió que deberían intentar el experimento solo los jóvenes y las personas sin enfisema⁽¹⁸⁾.

En 1906, Turban, quien fue el organizador del primer sanatorio en Davos (1560 m s.n.m.), presentó los resultados de 143 pacientes con asma mudados allí. En el 68% los casos de ataques de asma desaparecieron en 2 a 3 días, el 25% mejoró considerablemente en 2 o 3 semanas y solo el 7% siguió igual. Atribuyó estos efectos al aire enrarecido, al clima de las montañas y al cambio en el entorno psicosocial⁽¹⁹⁾.

Stabli afirmó que, en el asma bronquial con eosinofilia, la influencia del clima de gran altitud suele manifestarse porque, tras la llegada o a los pocos días, los ataques cesan. Solo cuando además se presentaban bronquitis crónica persistente, enfisema grave o problemas cardíacos, la mejoría tardaba mucho tiempo. Consideró que no hay una explicación concluyente del mecanismo, pues atribuirlo solo a la reducción de oxígeno no es suficiente, ya que pacientes que se sentían de maravilla en la altura, cuando se les puso en la cámara neumática con aire diluido, no obtuvieron ninguna mejoría⁽²⁰⁾.

Van Leeuwen encontró que, prácticamente, todos sus pacientes asmáticos mostraban signos de hipersensibilidad, mientras que solo pudieron determinar el verdadero agente causal de los ataques en dos o tres casos de cada 100. En la mayoría, la aparición de ataques dependía de la localidad de residencia. En Holanda, país pequeño y llano, existen grandes diferencias en la incidencia del asma, por lo que concluyeron que el agente causal de los ataques, en la mayoría de los casos, debe ser provocada por sustancias presentes en el aire de Holanda y de otros países de nivel del mar. Observaron que el grano infectado con ácaros produce ataques asmáticos en cierto número de asmáticos, y que el grano infectado con hongos comunes (*Penicillium glaucum* y *Aspergillus fumigatus*) mostró una acción similar, aunque menos marcada y regular. Presentó el caso de un campesino holandés que, cuando fue llevado a St. Moritz (1856 m s.n.m.), le desaparecieron sus síntomas por completo, pero expuesto a grano con ácaros sufrió un ataque y anduvo mal durante 24 h. Luego lo llevaron a Davos (1560 m s.n.m.), en donde se le sometió a lo mismo, pero en un ambiente controlado en el que se excluyeron las influencias psíquicas; los resultados fueron iguales. Postuló que un asmático se encontrará completamente normal y no mostrará ningún signo de ataques tan pronto como sea trasladado a lugares con una altitud superior a los 1500 m s.n.m., y que un clima saludable para un asmático no tiene por qué ser siempre montañoso, pues un cambio de residencia dentro del país suele ser suficiente. Solo en casos muy graves será indispensable el clima de montaña⁽²¹⁾.

La influencia del clima de alta montaña en las alergias se debe casi exclusiva-

mente a la relativa ausencia de alérgenos en la atmósfera. Los alérgenos presentes en el aire de las zonas más bajas se denominan alérgenos climáticos. Es imposible enviar a todos los asmáticos a grandes altitudes y mantenerlos allí. Se consideró la posibilidad de implementar medidas en los hogares de los pacientes para que no tuvieran contacto con alérgenos climáticos. En casos puros de alergia climática, la cámara a prueba de alérgenos se convirtió en el principal medio de tratamiento. Van Leeuwen estudió unos 500 asmáticos. De ellos, aproximadamente el 75% se liberó de los síntomas asmáticos en dos o tres días; alrededor del 15% mejoró notablemente después de dos o tres semanas y el 10% no vio efectos⁽²²⁾. Estos resultados son semejantes a los de Turban en asmáticos llevados a la altura⁽¹⁹⁾.

El hallazgo del ácaro del polvo doméstico, *Dermatophagoides pteronyssinus*, como el principal alérgeno climático fue porque: 1) Aunque en cantidades variables, esta especie de ácaro se ha encontrado en todas las muestras de polvo doméstico de muchos países. 2) El alérgeno que produce es altamente específico. 3) El número de ácaros en el polvo doméstico muestra una heterogeneidad estacional con un pico en otoño. 4) Los cultivos de referencia contienen tanto alérgeno que los extractos diluidos incluso al 0,000001% aún causan reacciones cutáneas en personas sensibles al polvo doméstico. Finalmente, la piedra angular de la teoría está formada por el hecho de que después de hacerse equivalentes, los extractos de polvo doméstico y cultivos de ácaros proporcionan reacciones cutáneas que son tanto cuantitativa como cualitativamente indistinguibles⁽²³⁾.

Cuando se evaluó el efecto de la estancia en Davos (1560 m s.n.m.) por tres meses en 31 niños con asma dependiente de esteroides orales, se logró suspenderlos en todos y, en alrededor de la mitad, no fue necesario reiniciarlos hasta al menos 6 meses después del regreso del niño a casa. Tanto la función hipofisario-suprarrenal como el crecimiento mejoraron mientras no usaron los corticosteroides⁽²⁴⁾.

El polvo doméstico de las zonas montañosas altas de Suiza contiene muy pocos ácaros del polvo doméstico (HDM, del inglés House Dust Mites). A diferencia de las regiones más bajas, a grandes altitudes solo se encuentran cantidades muy pequeñas de alérgenos del polvo doméstico (Figuras 3 y 4). La causa probable de este fenómeno son las condiciones climáticas de las altas montañas europeas, donde el aire frío provoca niveles de humedad extremadamente bajos en interiores. Las condiciones del suelo y un tipo de construcción que ofrece una buena protección contra la penetración de agua también contribuyen a la sequedad de las viviendas. Estos factores previenen el desarrollo de grandes poblaciones de HDM productores de alérgenos. El efecto beneficioso de la estancia

en grandes altitudes en pacientes con asma atópica probablemente se deba a las bajas concentraciones de alérgenos en el polvo doméstico⁽²⁵⁾.

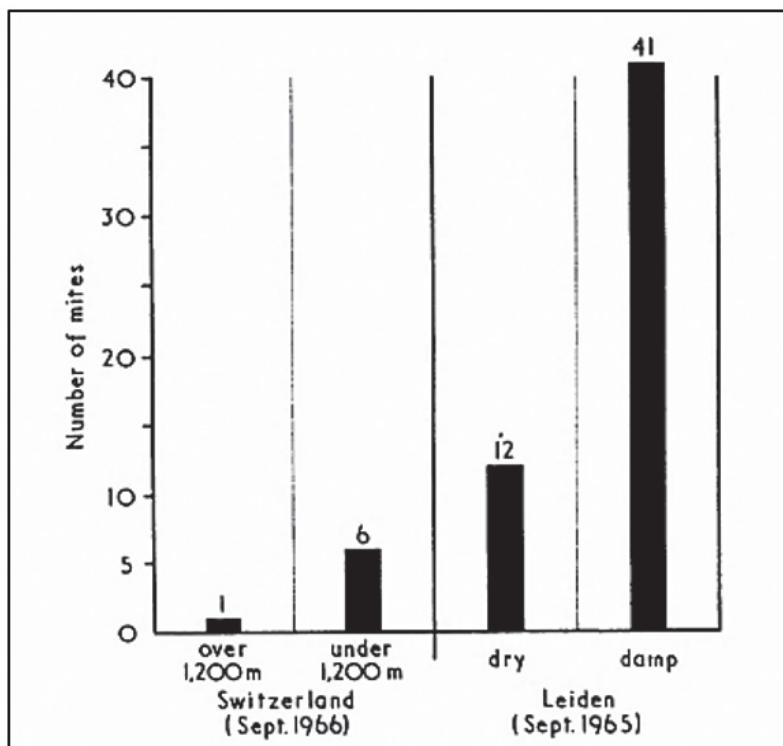


Figura 3. Medias geométricas del número de ácaros del polvo doméstico. (D. pteronyssinus, D. farinae y E. maynei) en el polvo de 36 viviendas en Suiza (septiembre de 1966), incluidas 17 en lugares a más de 1200 m s.n.m. (Klosters, 1400 m; Davos, 1560 m; Arosa, 1700 m; St. Moritz, 1800 m); 19 en lugares a menos de 1200 m s.n.m. (Basilea, 250 m; Lucerna, 450 m; Berna, 550 m; Heiligenchwendi, 1050 m); y 120 viviendas, de las cuales 60 viviendas eran secas y 60 húmedas, en Leiden (6m) (septiembre de 1965). Tomado de Spieksma, et al. (1971).

En Briançon, el porcentaje de muestras positivas y la concentración de ácaros variaron inversamente con la altitud (40% de positividad con siete ácaros por 100 mg de polvo entre 900 y 1100 m; 14% y 4/100 mg entre 1200 y 1350 m; 6% y 2/100 mg entre 1400 y 1600 m; y 0% a mayores altitudes). Las especies no variaron con la altitud, siendo *Dermatophagoides pteronyssinus* en 17% y *Euroglyphus maynei* en 51%. A nivel del mar, hubo un 80% de 77 muestras de polvo positivas con 88 ácaros/100 mg de polvo, siendo el 65% *D. pteronyssinus*, con un pico en otoño. Se midieron la IgE total y específica inicialmente y cada 3 meses en 42 niños asmáticos con pruebas cutáneas positivas para *D. pterony-*

sinus, sometidos a una estancia de 9 meses en Briançon (la ciudad más alta de Francia, a 1365 m s.n.m.). La media geométrica de la IgE total inicial (1047 U/mL) descendió al 40 % ($p < 0,001$) (Figura 5); la IgE específica para *D. pteronyssinus* también disminuyó (Figura 6) ⁽²⁶⁾.

Cuando se llevó por 8 meses a 14 niños asmáticos atópicos a Misurina (1756 m s.n.m.) hubo mejoría clínica, de la función pulmonar, menor necesidad de fármacos y se les suspendieron los esteroides. Los resultados de este estudio sugieren el uso de este enfoque como posible complemento al tratamiento de casos refractarios de asma bronquial ⁽²⁷⁾. Se evaluaron 933 escolares en Martigues, en la costa mediterránea francesa, y en Briançon, a 1365 m s.n.m., con humedad relativa media anual, entre 1985 y 1989, de $79,0 \pm 8,30$, y $61,2 \pm 8,7$ % y con humedad exterior absoluta media (vapor de agua por kilogramo de aire seco) de $9,3 \pm 3,8$ y $5,7 \pm 1,8$, respectivamente.

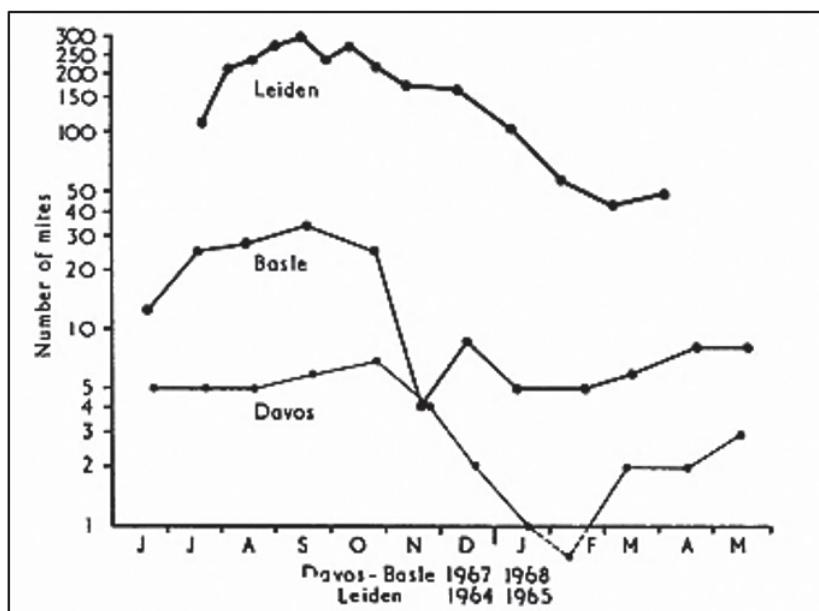
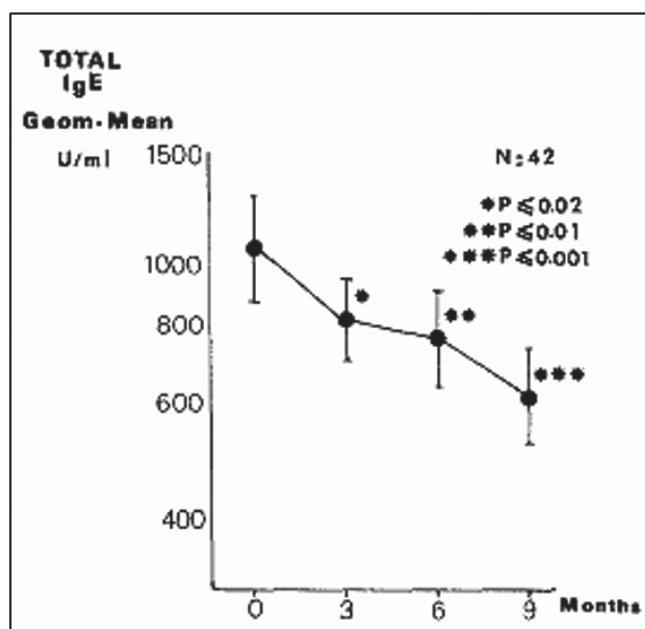


Figura 4. Medias geométricas del número de ácaros del polvo doméstico durante un año en el polvo de cuatro casas en Davos a 1560 m s.n.m. (1967-1968), tres casas en Basilea (1967-1968) y tres casas en Leiden (1964-1965). Los valores medios se representan logarítmicamente. Tomado de Spieksma, et al. (1971).



Tomado de Vervloet, et al. (1982)

Figura 5. Disminución de las concentraciones totales de IgE a gran altitud con el tiempo.

Hubo una prevalencia de asma con pruebas cutáneas positivas mayor ($p < 0,01$), pero una prevalencia de fiebre del heno con prueba cutánea positiva a pólenes de gramíneas menor ($p < 0,001$, 1,6% vs. 6,9%); una proporción mayor de reacciones al polvo doméstico ($p = 0,02$), mayor diámetro de la roncha en las pruebas con ácaro de casa ($5,6 \pm 2,1$ frente a $3,7 \pm 1,2$ mm, $p < 0,03$), en los escolares de Martigues. En los colchones en Martigues, los niveles de antígeno del Grupo I oscilaron entre 1,1 y 106,8 $\mu\text{g/g}$ de polvo, y en Briançon, entre 0,1 (límite inferior de detección) y 32,4 $\mu\text{g/g}$ de polvo (Figura 7).

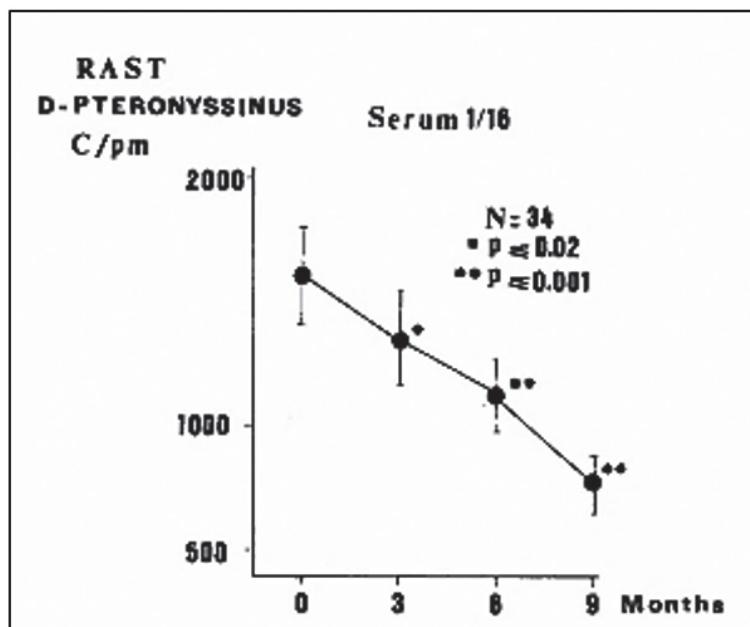
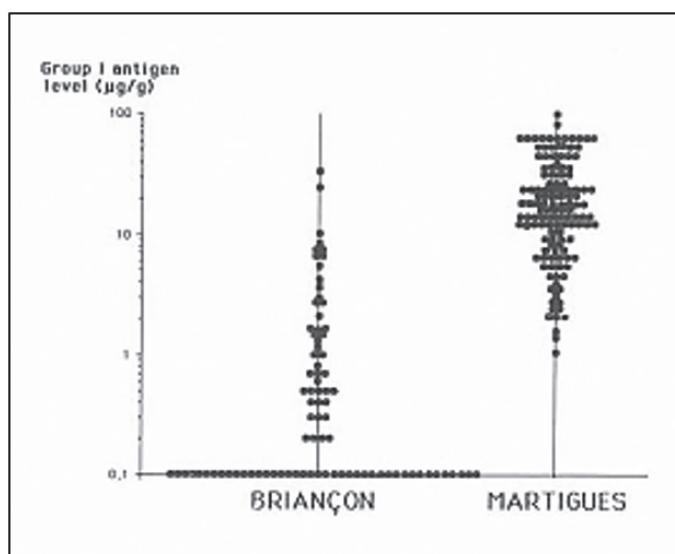


Figura 6. Disminución de la IgE específica para *D. pteronyssinus* a gran altitud con el tiempo.

Los valores medios calculados tras la transformación logarítmica para normalizar la distribución fueron 15,8 µg/g de polvo para Martigues y 0,36 µg/g de polvo para Briançon ($p < 0,0001$), en donde solo tres de las 115 muestras presentaron niveles de antígeno del Grupo I superiores a 10 µg/g de polvo, en comparación con 88 de 126 muestras en Martigues⁽²⁸⁾.



Tomado de Charpin, et al. (1991)

Figura 7. Distribución de los niveles individuales de antígenos de ácaros del Grupo I en colchones.

Doce niños asmáticos llevados durante seis meses a Misurina (1756 m s.n.m.) mostraron menores niveles de proteína catiónica de eosinófilos (ECP), de proteína X de eosinófilos/neurotoxina derivada de eosinófilos (EPX/EDN) y de IgE total así como de IgE Df (*Dermatophagoides farinae*), que incrementaron después de tres meses a nivel del mar, en donde fueron tratados con cromoglicato de sodio (SCG), para volver a disminuir cuando retornaron a Misurina por otros tres meses⁽²⁹⁾. La proteína X eosinofílica urinaria (U-EPX) es una alternativa válida a la medición de proteínas eosinofílicas en suero para monitorizar la inflamación de las vías respiratorias y la eficacia del tratamiento en pacientes asmáticos⁽³⁰⁾.

Veinte niños asmáticos con prueba cutánea positiva para *Dermatophagoides pteronyssinus* fueron trasladados al Instituto Pío XII (Misurina, Alpes italianos, 1756 m s.n.m.), un entorno libre de organismos del género *Dermatophagoides* debido a la baja humedad propia de la altitud. Después de 40 días, disminuyó la liberación de histamina por basófilos inducida por antígeno, y la hiperreactividad bronquial y la concentración sérica de IgE específica se mantuvieron controladas a los 80 días. Regresaron a sus casas a nivel del mar, y 15 días después retornaron a la altura y se les hallaron aumentos no significativos de los parámetros que habían decrecido⁽³¹⁾.

Se evaluaron los efectos de la reducción de la exposición a alérgenos sobre la hiperreactividad bronquial (HRB) en dos grupos de niños asmáticos alérgicos a los HDM (HDM, del inglés House Dust Mites) que vivieron a gran altitud durante 9 meses consecutivos. En el primer grupo, los niveles séricos de IgE total e IgE específica para HDM mostraron disminuciones significativas después de 3 meses ($p < 0,001$ y $p < 0,02$, respectivamente) y después de 9 meses ($p < 0,001$). Tres meses después de regresar a casa, los niveles de IgE total aumentaron significativamente ($p < 0,001$). El porcentaje medio de disminución del flujo espiratorio máximo después de la prueba de esfuerzo mejoró después de 3 y 9 meses ($p < 0,05$), pero empeoró después de 3 meses en casa ($p < 0,01$). La PD20-FEV1 de metacolina aumentó después de 3 meses ($p = 0,001$) y aun más después de 9 meses ($p < 0,001$), con una disminución después del período de 3 meses a nivel del mar ($p = 0,01$). En la segunda cohorte se observó un aumento significativo en la PD20-FEV1 de HDM después de 6 y 9 meses ($p < 0,001$), con una ligera disminución de la magnitud de la reacción tardía inducida por el alérgeno. La PD20-FEV1 de histamina aumentó significativamente después de 6 y 9 meses a gran altitud, especialmente en las provocaciones realizadas después de la provocación bronquial con HDM ($p < 0,01$). Estos datos demuestran que la evitación de alérgenos en niños asmáticos no solo disminuye la hiperreactividad (HRB) inespecífica, sino que también disminuye la sensibilidad a los alérgenos, las reacciones bronquiales tardías inducidas por alérgenos y el aumento de la HRB por la provocación con alérgenos ⁽³²⁾.

Catorce adolescentes asmáticos, residentes por lo menos un mes en Davos (1560 m s.n.m.), fueron divididos en dos grupos. Seis permanecieron en la altura y ocho se mudaron a los Países Bajos (360 m) durante 14 días, para luego regresar a Davos; estos últimos presentaron disminución del VEF1, como del PD20-FEV1, y un aumento de tres veces en la excreción urinaria de LTE4. No hubo cambios entre los asmáticos que permanecieron en la altura ⁽³³⁾.

Dieciséis niños con asma bronquial y prueba cutánea positiva al (HDM) fueron estudiados al llegar y a los tres meses en Misurina (1756 m s.n.m.). El PC20 aumentó de 1,17 a 3,5 ($p = 0,02$), el porcentaje de eosinófilos en el esputo disminuyó de 14,02 a 2,08% ($p < 0,01$), con una correlación negativa significativa entre el cambio en PC20 y el de los eosinófilos ($r = 0,55$, $p = 0,032$). Si se excluye del análisis a los seis pacientes tratados con dosis más altas de beclometasona, la diferencia en el porcentaje de eosinófilos en el esputo se mantiene ($p = 0,024$), y también persiste si excluimos a todos los niños tratados con esteroides inhalados ($p < 0,05$), lo que confirma el papel de la altura en la disminución de la eosinofilia bronquial. La correlación observada entre los cambios en estos parámetros confirma una estrecha relación entre la inflamación de las vías respiratorias, la respuesta bronquial y la exposición a alérgenos relevantes ⁽³⁴⁾.

En once adultos (23-48 años, ocho atópicos, tres no atópicos) asmáticos, su VEF1 basal a nivel del mar (NM) y en las grandes alturas (GA, a 5050 m s.n.m.) no fue diferente ($p = 0,09$), mientras que cuando se usó: 1) aerosol hiposmolar en NM, el FEV1 medio disminuyó en un 28%, de 4,32 a 3,11 L, y en GA en un 7,2%, de 4,41 a 4,1 L ($p < 0,001$); 2) metacolina en NM, el PD₂₀-FEV1 fue 700 µg y en GA > 1600 µg ($p < 0,005$). En tres sujetos asmáticos y cinco no asmáticos, los niveles plasmáticos de cortisol fueron a NM de 265 nmol y en GA de 601 nmol ($p < 0,005$). La reducción de la respuesta bronquial podría estar relacionada principalmente con la función protectora ejercida por los niveles elevados de cortisol⁽³⁵⁾.

Se evaluaron veinte niños asmáticos sensibilizados al alérgeno de ácaros en el norte de Italia, donde el nivel medio de antígenos de ácaros del grupo I es de aproximadamente 15 mg/g de polvo, durante su estancia en el Instituto Pio XII (Misurina, 1756 m s.n.m.), en donde el nivel de antígenos de ácaros del grupo I es inferior a 0,04 mg/g de polvo. La U-EPX se redujo al mes ($p < 0,0015$) y a los dos meses ($p < 0,000003$) en la altura y fue mayor en las muestras matutinas que en las vespertinas; el PC₂₀ a metacolina se incrementó en la altura ($p < 0,0039$). Se observó una relación negativa entre los cambios individuales en PC₂₀ y U-EPX ($r = 0,293$, $p < 0,033$)⁽³⁶⁾.

En 15 niños asmáticos, los eosinófilos en el esputo y su volumen residual (VR), pero no la CV ni el VEF1, disminuyeron después de residir tres meses en Misurina (1756 m s.n.m.), para incrementarse luego de retornar por 15 días a nivel del mar⁽³⁷⁾. Esta reducción del VR podría reflejar una disminución del edema bronquial, la afluencia de granulocitos y la inflamación de las vías respiratorias a nivel de las vías respiratorias pequeñas⁽³⁸⁾.

En una investigación realizada con 18 pacientes que tenían asma moderada o grave, quienes no lograban manejar su condición a pesar de recibir altas dosis de esteroides inhalados, se distribuyeron en dos grupos paralelos. El primero, conformado por diez adolescentes mudados a Davos por 10 semanas, y el control, formado por ocho asmáticos emparejados por edad, con necesidad de medicación para el asma, nivel de función pulmonar y respuesta a la histamina (HRB). El grupo en la altura mostró mejoras notables en la calidad de vida y en la HRB, acompañadas de una disminución de los eosinófilos en sangre y de los marcadores urinarios de inflamación EPX, LTE4 y 9a11b-PGF2, con una tendencia similar en los eosinófilos en el esputo. Las mejoras en la calidad de vida, en la HRB a la histamina y, en menor medida, al AMP, y en los niveles urinarios de LTE4 y EPX se mantuvieron tras seis semanas de reexposición al alérgeno a nivel del mar. En el grupo control estudiado a nivel del mar, ninguno de los parámetros estudiados se modificó significativamente durante el estudio. Estos

hallazgos indican que la evitación rigurosa de alérgenos a corto plazo puede mejorar el control a largo plazo del asma grave, superando con creces lo que se puede lograr incluso con altas dosis de esteroides inhalados⁽³⁹⁾.

Un total de setenta y dos personas que padecen de asma alérgica de forma moderada, que estaban usando corticosteroides inhalados y agonistas β_2 ; y aquellos con asma severa que consumían al menos 7,5 mg de prednisona cada día, además de corticosteroides inhalados en cantidades elevadas (hasta 2000 μg de fluticasona o su equivalente por día); así como otros casos con asma intrínseca, recibieron tratamiento durante un mínimo de tres semanas en Davos. El NO, disminuyó en todos en las 3 semanas posteriores en la altura (Figura 8). Además, se aislaron PBMC y células T CD4+ de 10 pacientes hospitalizados con asma alérgica moderada (edad media: 45 años (25-56 años)). Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC del inglés Peripheral Blood Mononuclear Cells) secretoras de IL-10 aumentaron en las 3 semanas posteriores al tratamiento en seis de 11 pacientes, mientras que las PBMC secretoras del factor de crecimiento transformante β_1 se mantuvieron estables. La activación de monocitos, evaluada mediante la expresión de CD80, disminuyó significativamente durante el tratamiento (Figura 9). La frecuencia de células Th2, evaluada mediante la expresión de CRTH2 en las células T CD4+ activadas, disminuyó, mientras que la frecuencia de células Treg se mantuvo constante en sangre periférica, lo que generó un mayor predominio de células Treg sobre las Th2 y, por lo tanto, una situación favorable para la reexposición al alérgeno a nivel del mar (Figura 10). La expresión del ARNm de FOXP3 y GATA-3 en los linfocitos T CD4+ no varió, mientras que la expresión del ARNm de interferón- γ e IL-13 disminuyó en ocho de diez pacientes. El presente estudio demuestra que la terapia climática de gran altitud reduce la inflamación local de las vías respiratorias y la activación sistémica de las células T y los monocitos en el asma. Asimismo, las personas con asma intrínseca mostraron una reducción sustancial de la inflamación de las vías respiratorias⁽⁴⁰⁾. Por lo tanto, la climatoterapia de altura podría sentar las bases inmunológicas para el control endógeno de las enfermedades inducidas por alérgenos.

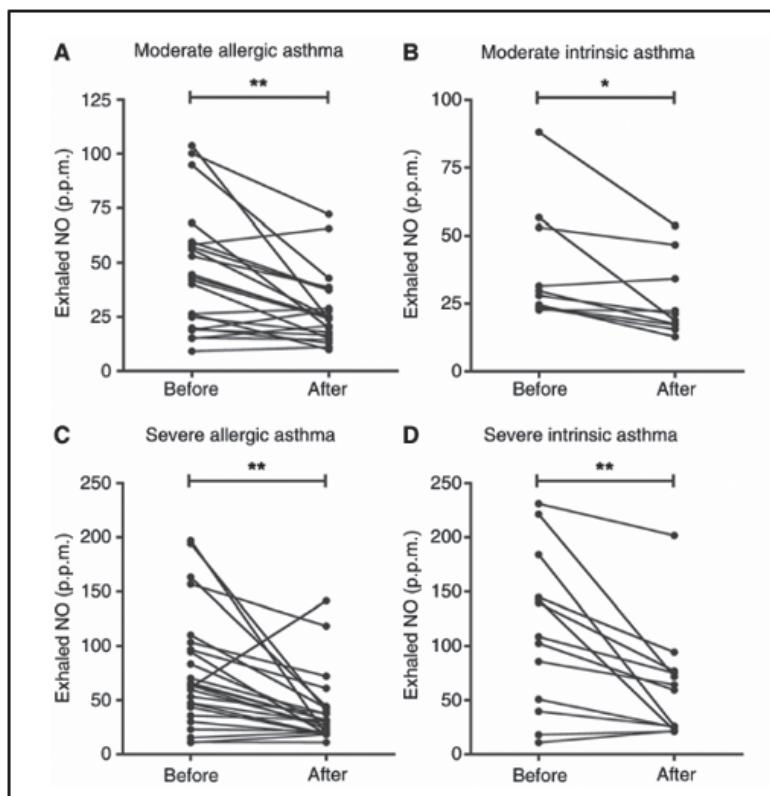
Se observó una reducción significativa del valor medio de FENO en 311 niños, que fueron llevados al Hospital Infantil Santa María, Oberjoch, Alemania (1200 m s.n.m.) durante 4 a 6 semanas, de $38,5 \pm 22,8$ ppb al ingreso en comparación con $20,1 \pm 13,2$ ppb al alta ($p < 0,001$). La reducción del valor de FENO fue significativa tanto para niñas como para niños e independiente de enfermedades atópicas concomitantes o tratamiento farmacológico antiasmático. El efecto en el subgrupo de grado I (asma intermitente leve) fue más pronunciado que en el subgrupo de grado IV (asma severa, $p < .05$)⁽⁴¹⁾.

Se incluyeron adultos con asma refractaria grave residentes en un programa de

rehabilitación multidisciplinario personalizado de 12 semanas, ya sea en zonas de gran altitud (Davos, Suiza) ($n = 93$) o en un centro neumológico terciario a nivel del mar en los Países Bajos ($n = 45$). Tras el tratamiento y a los 12 meses de seguimiento, se observó una mejora en la calidad de vida relacionada con el asma (AQLQ del inglés Asthma Quality of Life Questionnaire) (0,92; $p < 0,001$ y 0,82; $p = 0,001$, respectivamente), el control del asma (ACQ del inglés Asthma Control Questionnaire) (-0,87; $p < 0,001$ y 0,69; $p = 0,008$, respectivamente) y una menor dosis de mantenimiento de OCS (análisis de regresión lineal no ajustado: 5,29 mg; $p = 0,003$ y odds ratio bruto: 1,67; $p = 0,003$, respectivamente) en el grupo de rehabilitación pulmonar a gran altitud (HAPR del inglés High-Altitude Pulmonary Rehabilitation) en comparación con el grupo de rehabilitación pulmonar a baja altitud (LAPR del inglés Low-Altitude Pulmonary Rehabilitation).

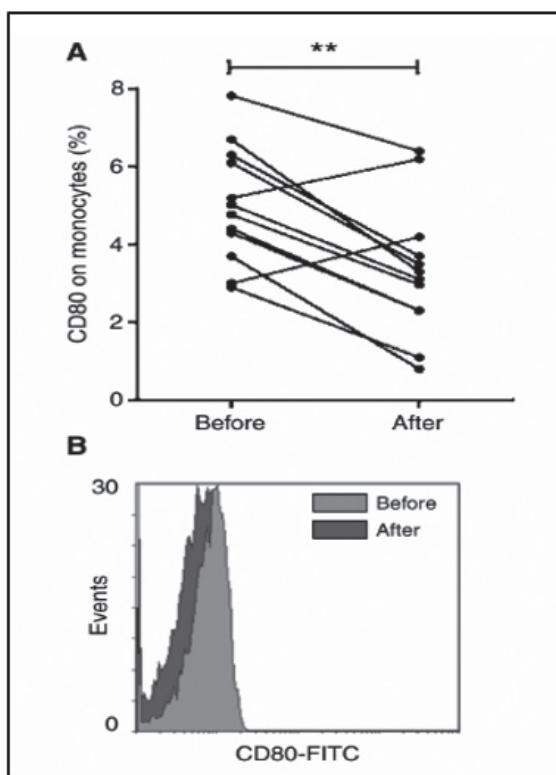
Los pacientes que recibieron HAPR también presentaron menos exacerbaciones del asma (≥ 1 exacerbación: 20% vs. 60%, $p < 0,001$) y mostraron una mejoría en la función pulmonar (%VEF pred¹ 3,4%, $p = 0,014$) en comparación con el grupo LAPR, pero a los 12 meses no se observaron diferencias entre los grupos. La HAPR resultó en una mayor mejoría en los parámetros de resultados del paciente en comparación con LAPR; a largo plazo, la mejoría en los síntomas reportados por el paciente y la menor dosis de mantenimiento de OCS persistían⁽⁴²⁾.

El hecho de que con la altura mejoren tanto los asmáticos alérgicos como los no alérgicos, se ha tratado de explicar así⁽⁴³⁾: 1. Efecto placebo⁽⁴⁴⁾. 2. Mejor adherencia al tratamiento al estar hospitalizados en Davos (1560 m s.n.m.)⁽⁴⁵⁾. 3. Los resultados del asma de los adultos con terapia ambiental en el hogar son inconsistentes⁽⁴⁶⁾. 4. Los asmáticos no alérgicos presentan en el esputo más IgE que las personas normales⁽⁴⁷⁾. Estos valores bajos de IgE y las propiedades enzimáticas de *D. pteronyssinus* podrían influir en el inicio y la amplificación de los fenómenos inmunológicos e inflamatorios bronquiales que se observan en el asma⁽⁴⁸⁾. Pero ninguna de estas explicaciones es satisfactoria.



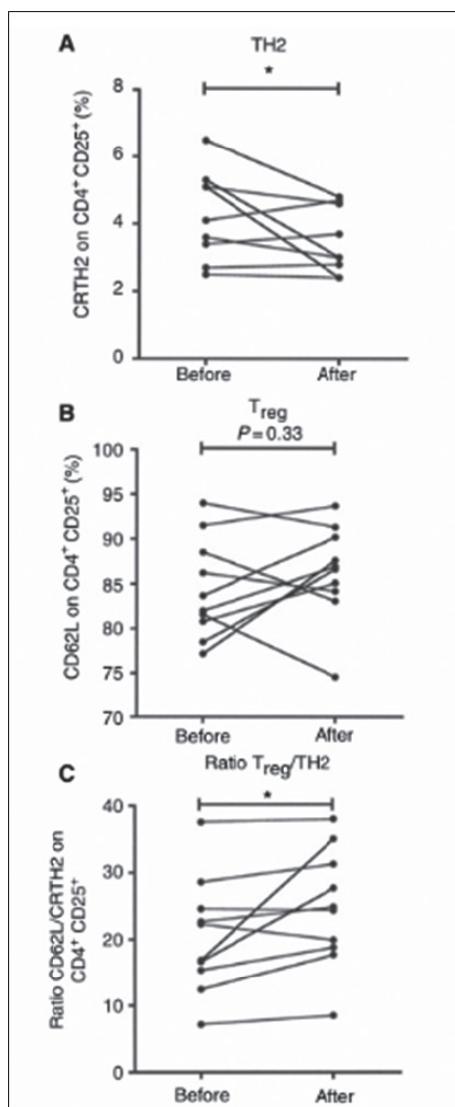
Tomado de Karagiannidis, et al. (2006).

Figura 8. Los niveles de NO exhalado disminuyen en pacientes con asma alérgica moderada ($n = 24$), intrínseca moderada ($n = 10$), alérgica grave ($n = 25$) e intrínseca grave ($n = 13$). Tiempo en la altura 21 días ($p < 0,05$, $p < 0,01$)



Tomado de Karagiannidis, et al. (2006).

Figura 9. La expresión de CD80 se reduce en monocitos tras la terapia climática de altura. Tiempo en la altura 21 días (A). En (B) se muestra un histograma representativo, donde el gris indica la expresión de CD80 tras la terapia climática de altura y el negro la expresión antes de la terapia, ($p < 0,05$).



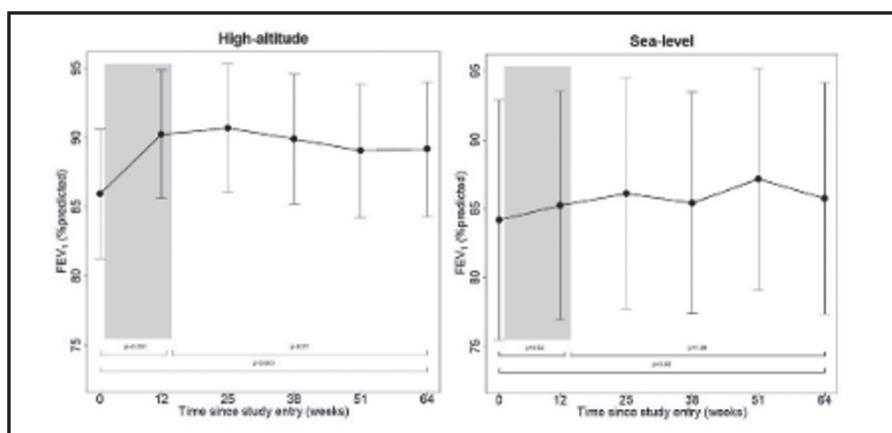
Tomado de Karagiannidis, et al. (2006).

Figura 10. La expresión de CCRTH2 se reduce en las células T CD4+CD25+ tras la terapia climática de altura (A), mientras que CD62L (B) no mostró cambios significativos. La relación Treg/Th2 aumenta durante la terapia (C). Tiempo en la altura 21 días, (p 0,05).

Para determinar si hay mejoras en los parámetros clínicos y fisiológicos usando la altura como tratamiento en adultos con asma grave y refractaria que no están sensibilizados a los HDM, se diseñó un estudio de cohorte observacional

prospectivo en 137 adultos con un diagnóstico de asma grave y refractaria según los criterios de la American Thoracic Society (ATS) [49] (92 con sensibilización a algún aeroalérgeno común), remitidos para tratamiento a gran altitud (1560 m s.n.m.) en Davos, Suiza, quienes fueron seguidos durante 12 semanas. Después de 12 semanas de tratamiento a gran altitud, se observaron mejoras en el control del asma, la calidad de vida relacionada con el asma, los síntomas sinonasales, el FEV1, la distancia de caminata de 6 min (Figura 11) y la IgE total en pacientes con y sin sensibilización a los HDM, mientras que el requerimiento diario de corticosteroides orales disminuyó.

Catorce (48%) de 29 pacientes sensibilizados a los HDM y 15 (36%) de 41 pacientes sin sensibilización a los HDM pudieron interrumpir por completo el tratamiento de mantenimiento con esteroides orales. En los pacientes que no pudieron suspender el tratamiento con corticosteroides orales, la dosis diaria media equivalente de prednisolona disminuyó de $26,3 \pm 13,3$ mg a $14,3 \pm 10,3$ mg ($p = 0,006$) en aquellos sensibilizados a los HDM, y de $29,2 \pm 24,0$ mg a $14,4 \pm 8,8$ mg ($p = 0,001$) en los pacientes no sensibilizados a los HDM (Figura 12). Los pacientes sensibilizados a los ácaros tuvieron eosinófilos en sangre periférica y óxido nítrico exhalado más elevados que los no sensibilizados, que disminuyeron significativamente con la residencia en la altura, alcanzando valores similares a los de estos últimos, quienes no variaron estos valores al vivir en Davos (1560 m s.n.m.) (Figura 13). Este es el primer estudio que muestra mejoras en los parámetros clínicos y fisiológicos del tratamiento a gran altitud en adultos con asma grave y refractaria que no están sensibilizados a los HDM⁽⁵⁰⁾.

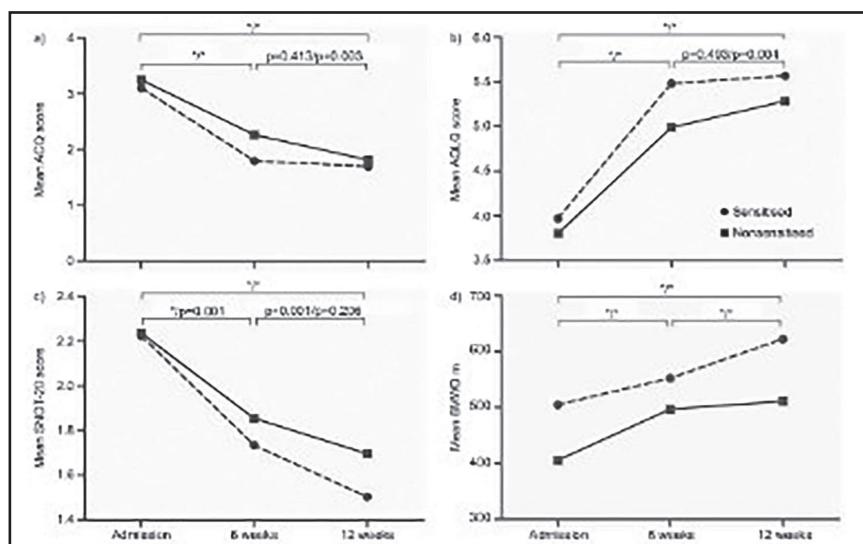


Tomado de Nijs, et al. (2020).

Figura 11. FEV1 (% previsto) presentado como media/desviación estándar antes y después de la rehabilitación del asma (gris) hasta 12 meses después para poblaciones de gran altitud (izquierda) y a nivel del mar (derecha).

Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar si la terapia climática en altitudes elevadas era beneficiosa para los pacientes asmáticos, basado en las mejoras en los resultados espirométricos. Se recopilaron investigaciones desde 1970 hasta mediados de 2015, de las cuales 21 cumplían con los requisitos de inclusión, abarcando a un total de 907 individuos con edades de 4 a 58 años. La diferencia clínica significativa (DCS) obtenida fue de $\geq 0,5$, lo que se considera adecuado, y que parece ser casi tan potente en comparación con el efecto máximo estimado combinado de la budesonida inhalada en los principales ensayos clínicos sobre el asma (229 frente a 290 mL)⁽⁵¹⁾. La DCS fue similar entre residir a más o menos de 2000 m s.n.m., fue mejor en los adultos que en los niños (0,75 vs. 0,24), y si la duración de la estancia era mayor que menor de 4 semanas (0,63 vs. 0,42)⁽⁵²⁾.

Se ha considerado que la mejoría del asma al subir a la altura se debe a la hipoxia hipobárica que disminuye la carga de alergenos, principalmente los HDM^(25,26); así como el incremento de la radiación UV⁽⁵³⁾, ambos son factores ambientales, pero algunos plantean que al ser un medio más tranquilo, los factores psicosomáticos⁽⁵⁴⁾ son los que causan este cambio positivo. Se llevó a cabo una investigación con ratones que recibieron semanalmente liofilizado intranasal de Dermatophagoides pteronyssinus durante un período de 5 semanas. En las dos semanas finales, los ratones se dividieron en dos grupos: el primer grupo estuvo expuesto a aire ambiental (21% de oxígeno) y el segundo grupo estuvo en un entorno con un 10% de oxígeno, similar a estar a una altitud de 5500 metros sobre el nivel del mar. Se les evaluó después de 72 horas tras el último desafío.



Tomado de Rijssenbeek-Nouwens, et al. (2012).

Figura 12. FEV1 (% previsto) presentado como media/desviación estándar antes y después de la rehabilitación del asma (gris) hasta 12 meses después para poblaciones de gran altitud (izquierda) y a nivel del mar (derecha).

Los ratones en un 10% de oxígeno presentaron, comparados con los en 21%, en la prueba con metacolina, una disminución de la resistencia de las vías respiratorias y una mayor capacidad inspiratoria, lo que es indicativo de una reducción del atrapamiento aéreo. Además, tuvieron un menor número de células caliciformes, niveles de moco y de expresión del gen Muc5AC, y una tendencia a una menor expresión del factor de diferenciación de células caliciformes Spdef .

Por los experimentos realizados en este estudio se pudo demostrar que la hipoxia mejora el asma en los ratones, pues disminuye la hiperreactividad bronquial, la eosinofilia y el remodelamiento tisular. Además, reduce el número y la activación de las células presentadoras de antígenos, tanto de los macrófagos como de las células dendríticas, en las cuales, además, disminuye su activación y la capacidad de comunicación intercelular con las células T. En esta investigación, para confirmar los hallazgos en un sistema humano, se repitieron los experimentos *in vitro* con células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas obtenidas de donantes alérgicos y no alérgicos al HDM. Similar a lo obtenido en ratones, la respuesta inmunitaria adaptativa humana (tanto de células T como de células B) se vio fuertemente suprimida por la hipoxia. También afecta el desarrollo de las células presentadoras de antígenos (CPA) a partir de precursores de la médula ósea (MB), reduciendo la cantidad total y provocando un cambio en los subconjuntos generados. De nuevo, la respuesta de las células

T policlonales a la estimulación directa mediante microesferas aCD3/CD28 no se vio afectada, pero la de las células B a aCD3/28 también se redujo en hipoxia.

Dado que el aCD3/28 actúa sobre las células T, que a su vez activan las células B, nuevamente sugiere que la hipoxia interfiere con la comunicación entre células. Se planteó la hipótesis de que la hipoxia durante la diferenciación de las CPA causa una «impronta hipódrica» y, por lo tanto, una reducción duradera de su capacidad para iniciar respuestas inmunitarias adaptativas. Aún queda por descubrir los mecanismos genéticos o epigenéticos exactos que rigen esta impronta. La reducción de la respuesta Th2 a HDM inducida por la hipoxia mejora el asma alérgica *in vivo*. La hipoxia interfiere con la interacción entre las células APC y los linfocitos T y confiere un fenotipo de falta de respuesta a las CPA⁽⁵⁵⁾.

En Francia, la prevalencia del asma a 1350 m es menor que a nivel del mar⁽¹⁶⁾. El cálculo de las tasas de mortalidad por asma para personas negras y blancas de 5 a 34 años de edad en 1980 para condados de los EE. UU. con lugares poblados a elevaciones de al menos 4000 pies no reveló diferencias significativas con las tasas a elevaciones menores. Sin embargo, las tasas de mortalidad por asma fueron significativamente más altas para las personas negras que para las blancas, tanto en elevaciones altas como bajas. Las tasas de mortalidad por asma por 100 000 habitantes, generales para elevaciones menores a 1219 m s.n.m. (4000 pies), fueron de 0,160 para las personas blancas y de 0,896 para las personas negras. Las tasas de mortalidad por asma para elevaciones de al menos 4000 pies fueron de 0,209 para las personas blancas y de 1,150 para las personas negras⁽⁵⁶⁾.

¿Qué sucedería si examinamos las tasas de mortalidad entre aquellos pacientes diagnosticados con asma, observándolos a lo largo del tiempo? Esto es lo que hicimos al comparar 25 personas en Tarma, a 3050 metros sobre el nivel del mar, observadas desde 1978 hasta 1984, con 25 asmáticos diagnosticados en Lima, a 154 metros sobre el nivel del mar, donde la gravedad de la enfermedad debería ser similar. Descubrimos que en Lima no hubo fallecimientos, mientras que en Tarma murieron cinco ($p < 0,05$). La tasa de mortalidad por asma es de dos por cada 100,000 personas, y de 50 asmáticos por cada 100,000 asmáticos. En Tarma, cinco de los 25 asmáticos que seguimos durante seis años fallecieron, lo que resulta en una tasa de mortalidad 67 veces mayor⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

Aproximadamente hace 150 años, en un tiempo donde no había tratamientos válidos para gestionar el asma, se documentaron los primeros casos en los es-

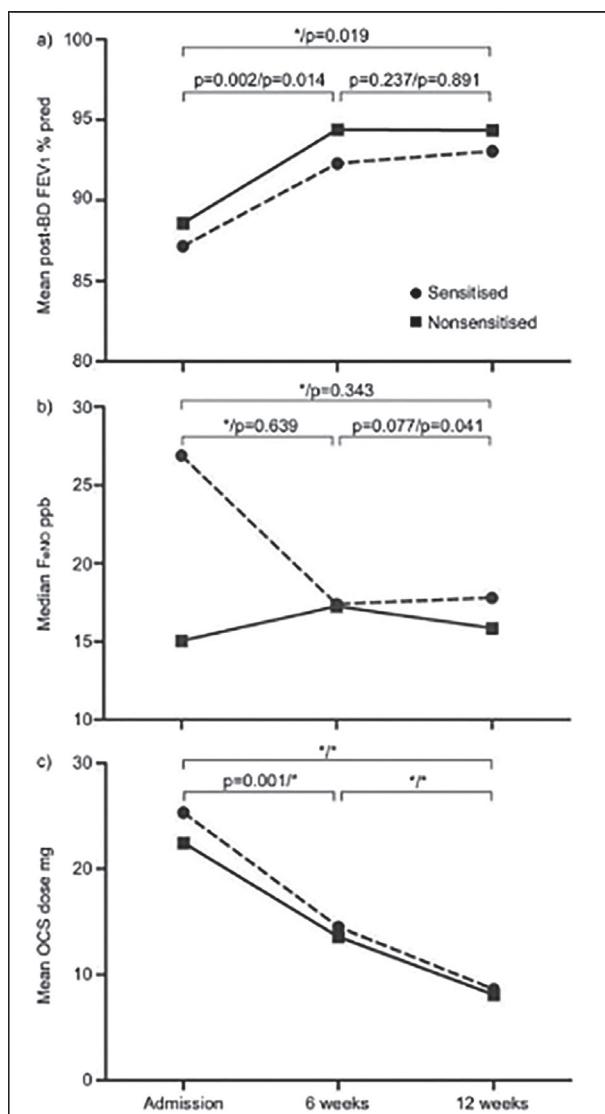
critos médicos sobre mejoras al mudarse a zonas altas. En dos de cada tres personas con asma, los ataques se detenían en los primeros tres días, y se pensaba que esto se debía al clima y al aire enrarecido.

Se notó después que no solo era debido a la hipoxia, sino también por la presencia de sustancias como los ácaros, ya que en la cámara diseñada para evitar alérgenos se observaban resultados similares a los obtenidos en altitudes elevadas. Se comprobó que la cantidad de ácaros disminuía a medida que la altura aumentaba, y que al vivir en esas condiciones bajaban los niveles de los indicadores de alergia, los cuales volvían a aumentar al regresar al nivel del mar. Lo mismo sucedía con la hiperreactividad bronquial y en las pruebas de metacolina e histamina.

Se descubrió que no solo los pacientes asmáticos alérgicos mostraban mejorías, sino también aquellos que no tenían alergias. Además, se observó que los niveles de cortisol eran más elevados en los que se encontraban en altitudes, lo que podría actuar como un elemento protector. Las pruebas funcionales mejoraban al estar en esta altitud, al igual que los marcadores de inflamación en sangre y orina. También hubo una reducción en el óxido nítrico exhalado, así como en la inflamación local de las vías respiratorias y la activación de las células T y monocitos en el asma, lo que llevó a una disminución e incluso a la eliminación del uso de esteroides orales en pacientes asmáticos severos.

La alteración del asma en altitudes elevadas se atribuye a una disminución en remodelamiento tisular, así como en la cantidad y activación de las células que presentan antígenos. Esto incluye a los macrófagos y a las células dendríticas, que también muestran una menor activación y una reducción en su habilidad para comunicarse con las células T. Además, la hipoxia durante la diferenciación de las CPA causa una reducción duradera de su capacidad para iniciar respuestas inmunitarias adaptativas, y confiere un fenotipo de falta de respuesta a las CPA.

La desaparición del asma en muchas personas o su disminución al estar en altitudes elevadas, así como su menor frecuencia entre quienes viven en esas zonas, contribuye a que no haya muertes. Ya que la aparición de esta enfermedad es menor en las alturas, las tasas de mortalidad son ligeramente más altas. Debido a que la mortalidad es mucho más alta, varias decenas de veces que entre los asmáticos que viven al nivel del mar, si hubiera la misma incidencia, los resultados serían desastrosos.



Tomado de Rijssenbeek-Nouwens, et al. (2012).

Figura 13. La media a) del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV₁), b) de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y c) de la dosis de corticosteroides orales (OCS) al inicio del estudio y tras 6 y 12 semanas de tratamiento en altitud en pacientes con y sin sensibilización a ningún alérgeno. La dosis de OCS se evaluó únicamente en pacientes con tratamiento de mantenimiento con corticosteroides orales al inicio del estudio. % predicho: % predicho; post-BD: posbroncodilatador; p <0,05. **: valores p para pacientes con/sin sensibilización a ningún alérgeno

Bibliografía

1. Montgomery AB, Mills J, Luce JM. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitude. *JAMA*. 1989;261(5):732-4.
2. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*. 1976;2(7996):1149-55. doi:10.1016/S0140-6736(76)91677-9.
3. Villafruente FC, Simonson TS, Bermudez D, León-Velarde F. High-altitude erythrocytosis: mechanisms of adaptive and maladaptive responses. *Physiology (Bethesda)*. 2022;37(4):O. doi:10.1152/physiol.00029.2021.
4. Ortega H, Millan A, Mesa G. Gasimetría arterial en población adulta sana de la ciudad de Medellin / Arterial gasometry in Medellin. *Acta Med Colomb*. 2002;27(2):98-102.
5. Tinoco Solórzano A, Román Santamaría A, Charri Victorio J. Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. *Horiz Med*. 2017;17(3):6-10. Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/662>
6. Pérez Martínez SO, Pérez Padilla JR. Valores gasométricos en sujetos sanos reportados en la población mexicana: revisión y análisis. *Rev Invest Clin*. 1992;44:353-62.
7. Maldonado D, González-García M, Barrero M, Casas A, Torres-Duque CA. Reference values for arterial blood gases at an altitude of 2640 meters. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A4852. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2013.187.1_Meeting-Abstracts.A4852.
8. Villacorta Cordova F, Carrillo-Coba E, Zubia-Olaskoaga F, Tinoco-Solórzano A. Comparación de los valores normales de gases arteriales entre la altitud y el nivel del mar del Ecuador. *Rev Med Intensiva Cuid Crit*. 2020;13(2):88-91.
9. Calderón Gerstein W, López-Martínez O. Valores gasométricos en población adulta y adulta mayor residente de gran altitud. *An Fac Med*. 2020;81(2):154-60. doi:10.15381/anales.v81i2.18032.
10. Yumbo Castañeda D. Estudio de valores de referencia de gases arteriales en pobladores de altura. *Enferm Torax*. 2002;45:40-2.
11. Pereira Victorio CJ, Huamanquispe Quintana J, Castelo Tamayo LE. Gasometría arterial en adultos clínicamente sanos a 3350 metros de altitud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(3):473-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000300010&lng=es.
12. Vera Carrasco O. Valores normales de gases sanguíneos arteriales y del equilibrio ácido-base en la ciudad de La Paz-Bolivia. *Cuad Hosp Clín*. 1991;37(1):18-27.
13. Zubieto-Calleja GR, Zubieto-DeUrioste NA. Extended longevity at high altitude: benefits of exposure to chronic hypoxia. *BLDE Univ J Health Sci*. 2017;2(2):80-90. doi: 10.4103/bjhs.bjhs_7_17.
14. Accinelli R. Mortalidad por asma bronquial en residentes de la altura. *Acta Andin*. 1993;2(2):191-200
15. Leey Casella J, Ruiz Gutiérrez F, Gómez Sánchez MA, Vega Briceño LE, Accinelli Tanaka R. Prevalencia de asma bronquial a nivel de altura y al nivel del mar. *Diagnóstico (Perú)*. 2001;40(1):175-84.
16. Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, Razzaouk H, Vervloet D, Toumi M, et al. Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. *Chest*. 1988 Apr;93(4):758-61. doi:10.1378/chest.93.4.758.
17. Guio H., et al. Prevalencia de asma bronquial en escolares de tres localidades del Departamento de Ancash [tesis]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1999.
18. Allbutt C. The past winter in Davos. *Lancet*. 1879 Jul 19;114(2916):76-8. doi: 10.1016/S0140-6736(02)46377-5.
19. Turban K, Spengler L. Resultate der Asthmabehandlung im Hochgebirge. *Jahresb schweiz balneol Gesellsch*. 1906; 2:72.
20. Stäubli C. Über die Indikationen und Kontraindikationen des Höhenklimas. *Dtsch Med Wochenschr*. 1912;38(4):148-149.
21. van Leeuwen WS. Bronchial asthma in relation to climate. *Proc R Soc Med*. 1924;17(Ther Pharmacol Sect):19-26. doi:10.1177/003591572401702507.

22. van Leeuwen WS, Einthoven W, Kremer W. The allergen-proof chamber in the treatment of bronchial asthma and other respiratory diseases. *Lancet*. 1927 Jun 18;209(5416):1287-9. doi:10.1016/S0140-6736(00)73697-X.
23. Voorhorst R, Spieksma FTM, Varekamp H, Leupen MJ, Lyklema AW. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces: identity with the house-dust allergen. *J Allergy*. 1967 Jun;39(6):325-39. doi:10.1016/0021-8707(67)90045-7.
24. Kerrebijn KF, de Kroon JP, Roosenburg JG, Zuidema P. Corticosteroïdbehandeling bij kinderen met CARA. II. Staken van de behandeling in het hooggebergte. *Ned Tijdschr Geneeskdl*. 1967 Dec 30;111(52):2353-9.
25. Spieksma FT, Zuidema P, Leupen MJ. High altitude and house-dust mites. *Br Med J*. 1971;1(5740):82-4. doi:10.1136/bmj.1.5740.82
26. Vervloet D, Penaud A, Razzouk H, Sennft M, Arnaud A, Charpin J. Altitude and house dust mites. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(3):290-6. doi:10.1016/s0091-6749(82)80006-7
27. Boner AL, Niero E, Antolini I, Valletta EA, Gaburro D. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina, 1756 m). *Ann Allergy*. 1985;54(1):42-5.
28. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):983-6. doi:10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.983. PMID: 2024854.
29. Boner AL, Peroni DG, Piacentini GL, Venge P. Influence of allergen avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(12):1021-6. doi:10.1111/j.1365-2222.1993.tb00294.x.
30. Kristjánsson S, Strannegård IL, Strannegård Ö, Peterson C, Enander I, Wennergren G. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of antiinflammatory treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(6):1179-87. doi:10.1016/s0091-6749(96)70182-3.
31. Piacentini GL, Martinati L, Fornari A, Comis A, Carcereri L, Boccagni P, et al. Antigen avoidance in a mountain environment: influence on basophil releasability in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(5):644-50. doi:10.1016/0091-6749(93)90006-2.
32. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(6):1442-6. doi:10.1164/ajrccm.149.6.8004296
33. Christie PE, Yntema JL, Tagari P, Ysselstijn H, Ford-Hutchinson AW, Lee TH. Effect of altitude on urinary leukotriene (LT) E4 excretion and airway responsiveness to histamine in children with atopic asthma. *Eur Respir J*. 1995;8(3):357-63. doi:10.1183/09031936.95.08030357.
34. Piacentini GL, Martinati L, Mingoni S, Boner AL. Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 May;97(5):1079-84. doi:10.1016/s0091-6749(96)70261-0.
35. Cogo A, Basnyat B, Legnani D, Allegra L. Bronchial asthma and airway hyperresponsiveness at high altitude. *Respiration*. 2009;64(6):444-9. doi:10.1159/000196721.
36. Piacentini GL, Peterson C, Peroni DG, Bodini A, Boner AL. Allergen avoidance at high altitude and urinary eosinophil protein X. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):243-4. doi:10.1016/s0091-6749(99)70145-4.
37. Peroni DG, Piacentini GL, Vicentini L, Costella S, Pietrobelli A, Boner AL. Effective allergen avoidance reduces residual volume and sputum eosinophils in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):308. doi:10.1067/mai.2001.117174.
38. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J*. 1999;14(6):1403-17. doi:10.1183/09031936.99.14614039.
39. Grootendorst DC, Dahlén SE, Van Den Bos JW, Duiverman EJ, Veselic-Charvat M, Vrijlandt EJ, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Al-*

- lergy. 2001;31(3):400-8. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01022.x.
40. Karagiannidis C, Hense G, Rueckert B, Mantel PY, Ichters B, Blaser K, et al. High-altitude climate therapy reduces local airway inflammation and modulates lymphocyte activation. *Scand J Immunol.* 2006 Apr;63(4):304-10. doi:10.1111/j.1365-3083.2006.01739.x.
41. Huss-Marp J, Krämer U, Eberlein B, Pfab F, Ring J, Behrendt H, et al. Reduced exhaled nitric oxide values in children with asthma after inpatient rehabilitation at high altitude. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):471-2. doi:10.1016/j.jaci.2007.03.039.
42. de Nijs SB, Krop EJM, Portengen L, Rijsenbeek-Nouwens LH, de Vries D, Weersink EJM, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation at high-altitude compared to sea-level in adults with severe refractory asthma. *Respir Med.* 2020;171:106123. doi:10.1016/j.rmed.2020.106123.
43. Charpin D. High altitude and asthma: beyond house dust mites. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1320-1. doi:10.1183/09031936.00096712.
44. Lavoie KL, Bouthillier D, Bacon SL, Lemière C, Martin J, Hamid Q, et al. Psychologic distress and maladaptive coping styles in patients with severe vs moderate asthma. *Chest.* 2010;137(6):1324-31. doi:10.1378/chest.09-1979.
45. Smith JR, Mildenhall S, Noble M, Mugford M, Shepstone L, Harrison BD. Clinician-assessed poor compliance identifies adults with severe asthma who are at risk of adverse outcomes. *J Asthma.* 2005;42(6):437-45. doi:10.1081/JAS-67949.
46. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinand JM, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med.* 2011;41(2 Suppl 1):S5-32. doi:10.1016/j.amepre.2011.05.012.
47. Mouthuy J, Detry B, Sohy C, Pirson F, Pilette C. Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(2):206-14. doi:10.1164/rcm.201009-1434OC.
48. Roche N, Chinet TC, Belouchi NE, Julié C, Huchon GJ. Dermatophagoides pteronyssinus and bioelectric properties of airway epithelium: role of cysteine proteases. *Eur Respir J.* 2000;16(2):309-15. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.16b20.x.
49. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2341-51. doi:10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00.
50. Rijsenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, Hashimoto S, Bel EH, Weersink EJ. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1374-80. doi:10.1183/09031936.00195211.
51. Masoli M, Holt S, Weatherall M, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2004;23(4):552-8. doi:10.1183/09031936.04.00076604.
52. Vinnikov D, Khafagy A, Blanc PD, Brimkulov N, Steinmaus C. High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2016;2(2):00097-2015. doi:10.1183/23120541.00097-2015.
53. Stanescu S, Kirby SE, Thomas M, Yardley L, Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019;29(1):37. doi:10.1038/s41533-019-0149-3.
54. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet.* 2000;356(9234):982-7. doi:10.1016/S0140-6736(00)02715-X.
55. Hochgerner M, Sturm EM, Schnoegl D, Kwapiszewska G, Olszewski H, Marsh LM. Low oxygen levels decrease adaptive immune responses and ameliorate experimental asthma in mice. *Allergy.* 2022;77(3):870-82. doi:10.1111/all.15020.
56. Sly RM, O'Donnell R. Lack of effect of geographic elevation on mortality from asthma. *Ann Allergy.* 1989;63(6 Pt 1):495-7.

Tuberculosis y altura

Introducción

«¡A Jauja!... ¡A Jauja!» (3390 metros sobre el nivel del mar = m s.n.m.) gritaban los alumnos de los primeros años de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia cuando se escuchaba a alguien toser. Es que tos es igual a tuberculosis (TBC) y TBC igual a Jauja. La tradición popular peruana afirmaba que el Inca Túpac Yupanqui, afectado por esta enfermedad, eligió a Jauja para descansar y reponerse ⁽¹⁾.

La TBC, durante la edad moderna, no distinguía país ni grupo social ni sexo, era la peste blanca ⁽²⁾. Durante esos años, la tuberculosis continuó afectando a los peruanos. Así, la primera santa americana, la laica Isabel Flores, conocida luego como Santa Rosa de Lima, falleció por esa causa el 24 de agosto de 1617 ⁽³⁾.

El jesuita Bernabé Cobo, en 1639, al referirse a Jauja escribió: ... su temple es tan sano y regalado, que muchos van a esta ciudad a cobrar salud y convalecer en aquel valle ⁽⁴⁾.

En mi primera visita a Jauja en 1978 (RAA), me alojé en una casa solariega, propiedad, en el siglo XIX, del juez, quien estaba casado con una joven dama de Quito, Ecuador, a quien conoció porque ella había viajado a esta ciudad acompañando a una de sus tías, quien se mudó allí para curarse de su TB.

Entonces, muchas personas viajaban a Jauja desde diferentes partes del mundo para curarse de su TBC. Como Leonor Álvarez-Calderón Olavegoya, natural de Londres, quien viajó en 1902, a los 16 años, con toda su familia a Jauja, falleciendo cuatro años después. El hospital Olavegoya fue erigido por su tío Domingo Olavegoya Yriarte y su esposa en su memoria, pero lleva el nombre del donante. Este fue el primer hospital en la altura dedicado en el Perú al tratamiento de esta enfermedad ⁽⁵⁾.

Los sanatorios

En 1854, el Dr. Hermann Brehmer fundó el primer sanatorio para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en Gorbersdorf, en las montañas de Baviera, Alemania. En un poblado de 900 personas construyó un sanatorio que llegó a tener 300 camas. La altitud, a 569 m s.n.m., dieta abundante y hacer ejercicios al

aire libre bajo estricta supervisión médica eran el paquete de tratamiento. Los resultados fueron considerados como altamente exitosos, superando cualquier tratamiento previo ⁽⁶⁾.

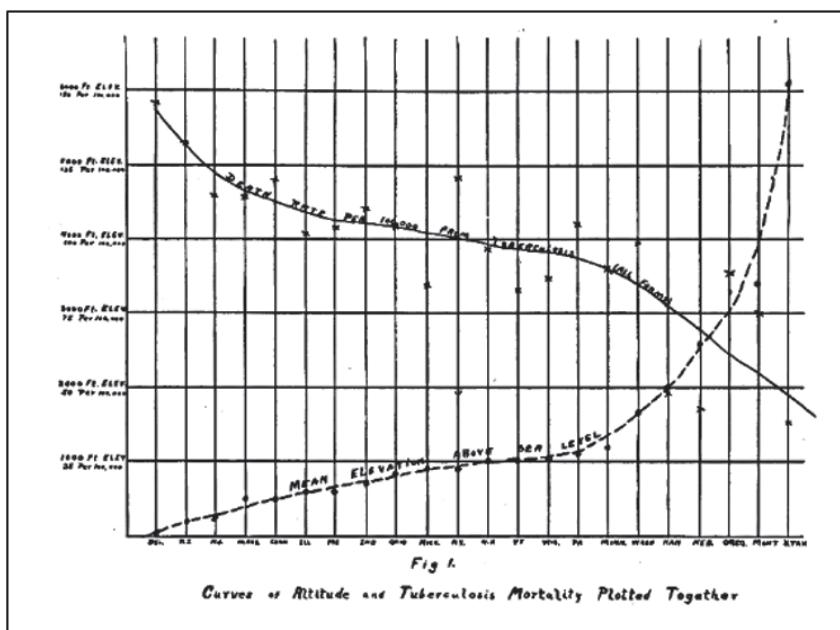
Sin embargo, la mejor descripción del efecto de la altura en la tuberculosis fue hecha en el Perú por Smith, quien en 1840 escribió: Y puedo agregar que un viaje a los valles interiores trae consigo un alivio inmediato cuando un inválido, sin importar su edad, sexo o condición, está muy demacrado y sujeto a una tos seca y corta, malestar entre los hombros y un pulso febril, síntomas que, como se observó anteriormente, generalmente indican una tisis incipiente; y una residencia en el interior durante varios meses o años, según sea el caso, con frecuencia asegura una recuperación permanente. Y: ...en la costa es una enfermedad común, que termina en expectoración purulenta y muerte, cualquiera sea la forma en que se haya originado; pero en las montañas intermedias y en los valles templados del interior, la tuberculosis pulmonar es una enfermedad rara, ya sea tuberculosa o de otro tipo, en su carácter específico; y los afectados por la enfermedad pulmonar en la costa se alivian o curan con una residencia de unos 5000 a 10.000 pies sobre el nivel del Pacífico. Remarcando: Podría nombrar a varios médicos, nativos de la costa, que han sido atacados de hemoptisis en la capital y han recuperado por completo su salud tras una residencia de cierta duración ⁽⁷⁾.

Amrein, quien fuera superintendente del Sanatorio Altein, Arosa, Suiza (1800 m s.n.m.) escribió: Yo mismo he experimentado los beneficios. Subí por primera vez a Arosa hace treinta y seis años aquejado de tuberculosis pulmonar, con los dos pulmones muy afectados, un llamado "caso desesperado", en contra del consejo de nuestro médico de cabecera, que pensó que iba a enterrar mis huesos entre la nieve y el hielo. Y añadió: El 'veraneo' de los pacientes de los sanatorios a nivel del mar se informó anecdotáicamente que causa recaídas, incluso aquellos dentro de la fase de consolidación del control inmunológico ⁽⁸⁾. Ello confirmó lo descrito por Smith, quien presentó sus observaciones 14 años antes, en las que recopiló la experiencia de décadas del trabajo rutinario de los médicos peruanos ⁽⁷⁾.

En los Estados Unidos también se construyeron sanatorios en la altura, siendo el estado de Colorado el preferido. En Denver, la ciudad de la milla, en 1880 se estimaba que un tercio de la población total se había reubicado por razones de salud, principalmente tuberculosis ⁽⁹⁾.

Estudios poblacionales

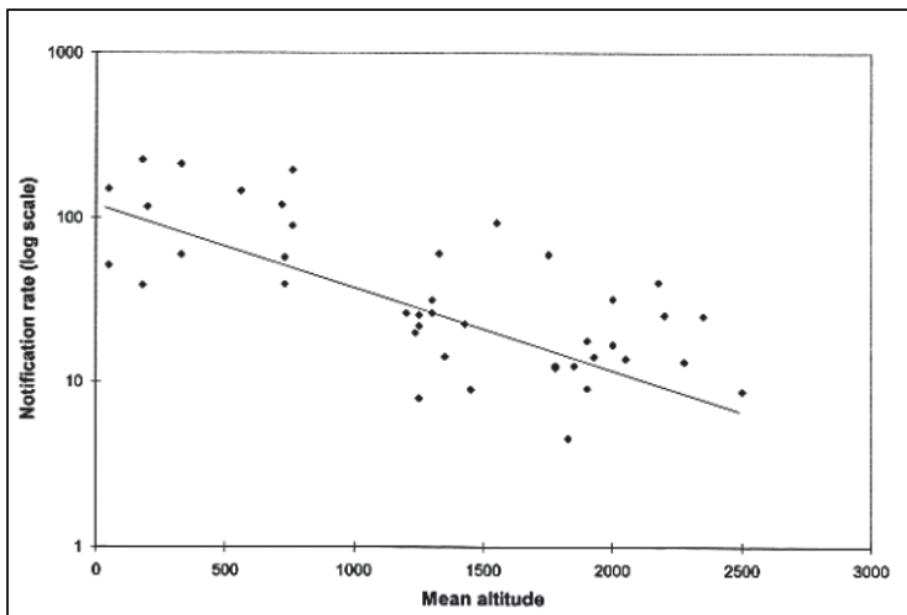
En 1923, Gardiner hizo un estudio poblacional a nivel nacional en los Estados Unidos en que halló que la mortalidad por tuberculosis disminuye conforme aumenta la altura (Figura 1) [10]. Recordemos que los análisis estadísticos aparecen décadas después, pero este es el primer estudio en que se pasa de estudios anecdóticos a observaciones poblacionales.



Tomado de Gardiner, et al. (1923).

Figura 1. Curva altitud contra mortalidad por tuberculosis durante el año 1920 por estados. No se consideró a los estados de California y de Colorado por tener condiciones que falseaban la existencia de esta probable asociación. En Denver, Colorado, cada cuatro personas vivían en esta ciudad por haberse mudado allí para tratarse su enfermedad tuberculosa por exposición a la hipoxia hipobárica.

Se efectuó un estudio en Kenia para ver si existía diferencia entre las tasas de tuberculosis según la altura de residencia. Se halló que los índices de notificación se redujeron marcadamente con el aumento de la altura ($r=0,71$, IC 95% de 0,51 a 0,83). A alturas de 1000 metros o más eran 30% inferiores a los de los distritos con alturas menores de 500 metros, aun después de ajustes por otros factores (Figura 2.A) ⁽¹¹⁾.



Tomado de Mansoor, et al. (1999).

Figura 2.A. Log de la tasa de notificación de casos de tuberculosis en 41 distritos de Kenia los años 1988-1991 contra la altura promedio de residencia.

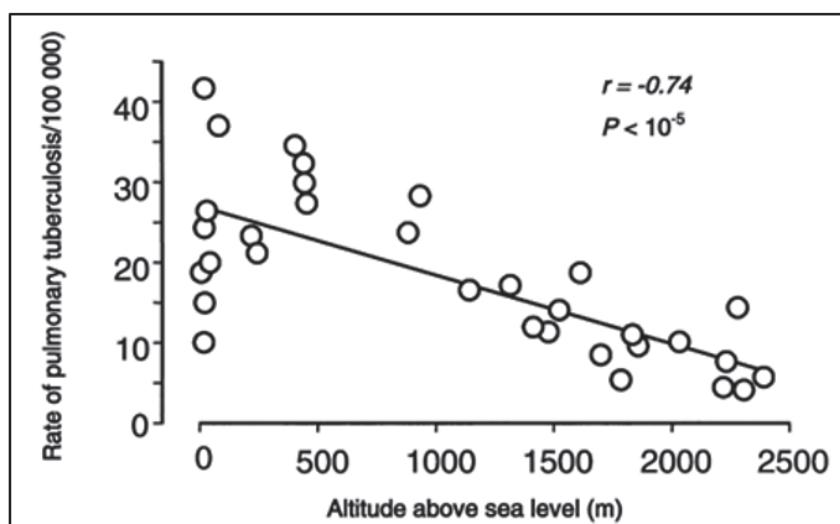
Al analizar las tasas anuales de notificación (1998–2002) de tuberculosis pulmonar en cada uno de los 32 estados mexicanos, para investigar los factores posiblemente implicados, se halló que solo la altitud sobre el nivel del mar se correlacionó con la incidencia de tuberculosis ($r = 0,74$, $p < 0,0001$) (Figura 2.B) ⁽¹²⁾. Se investigó la incidencia de tuberculosis en 56 ciudades de Turquía entre 1999 a 2005 y se observó una correlación inversa con la altitud ($r = 0,58$; $P = 0,000$) (Figura 2.C) ⁽¹³⁾.

En una revisión utilizando la guía de metaanálisis de estudios observacionales en epidemiología, se recuperaron 5166 referencias de PubMed, EMBASE y Scopus y, además, por búsqueda manual se consiguieron siete estudios. Finalmente, cinco estudios informaron sobre la relación entre la altitud y la incidencia de tuberculosis, pero solo tres fueron elegibles para el metaanálisis, que, justamente, son los que ya hemos comentado [11,12,13]. La correlación agrupada entre la altitud y las notificaciones de tuberculosis fue $r = -0,67$ (Figura 3) ⁽¹⁴⁾.

Estas diferencias en las tasas de enfermedad tuberculosa también se han encontrado en infección tuberculosa. Al estudiar en el Perú la positividad de la tuberculina entre los residentes en dos pueblos de altura situados a 3340 y 3500

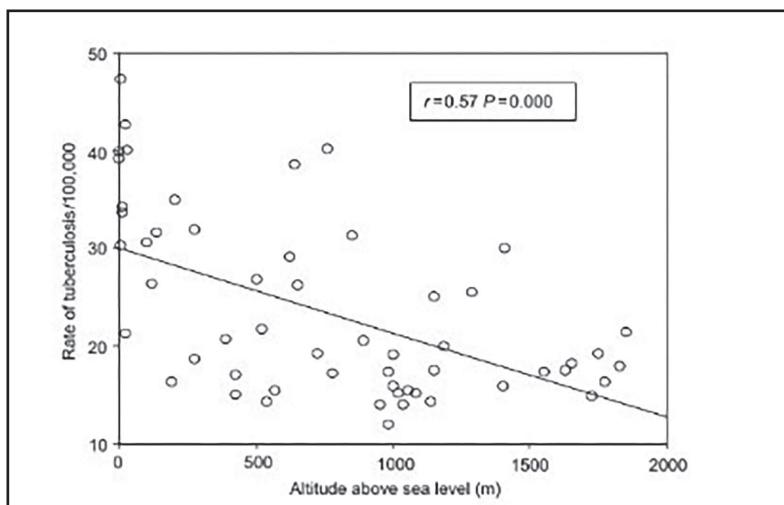
m s.n.m. y compararla con la hallada en tres localidades a nivel del mar, estas últimas presentaron tasas de prevalencia de la tuberculina (25-33 %) más altas que las de la altura (5,7 y 6,8%). Esta diferencia se mantuvo significativa (OR: 4,5-6,0) tras ajustarla por edad, educación, vacunación BCG y contacto con pacientes con tuberculosis⁽¹⁵⁾.

En Vietnam, las tasas de notificación de nuevos casos de tuberculosis con frotis positivo en las provincias montañosas centrales (26/100 000 habitantes) son considerablemente inferiores a las del resto de Vietnam (69/100 000 habitantes). Podría considerarse que esta menor incidencia de TBC se debe a una menor detección de la enfermedad al ser más espaciadas las poblaciones de altura. Para demostrarlo se hizo un estudio casa por casa en el que se interrogó a 68 946 personas, encontrándose la presencia de tos de al menos tres semanas en 1298 (1,9% IC95% 1,8-2,2). De estas, dieciocho presentaron baciloscopía positiva, dos de las cuales estaban recibiendo tratamiento antituberculoso. La prevalencia de nuevos casos de tuberculosis con baciloscopía positiva fue de 27/100 000 (IC95 % 11-44/100 000) y la tasa de notificación fue de 44/100 000 en personas ≥ 15 años. La tasa estimada de detección de casos fue del 76 %, lo que sugiere una baja incidencia de tuberculosis, en lugar de una baja detección de casos⁽¹⁶⁾.



Tomado de Vargas, et al. (2004).

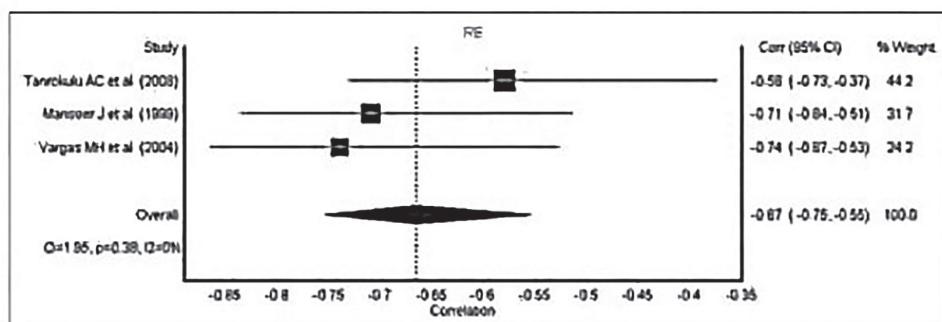
Figura 2.B. Relación entre la altitud geográfica de los 32 estados de la República Mexicana y sus tasas de tuberculosis pulmonar.



Tomado de Tanrikulu, et al. (2008)

Figura 2.C. Relación entre la altitud geográfica y las tasas de tuberculosis en 56 ciudades turcas.

Si el incremento de la hipoxia hipobárica se relaciona con las tasas de TBC, es probable que la terapia con oxígeno hiperbárico (TOHB) desencadene la reactivación de la tuberculosis. Se identificaron 2258 personas, divididas en dos grupos de 1129. Un año después de la exposición al oxígeno hiperbárico, el número de casos de tuberculosis activa fue significativamente mayor en el grupo TOHB que en el grupo sin TOHB (11 casos frente a 1 caso, $p = 0,006$). El análisis de regresión múltiple mostró que la TOHB fue el único factor estadísticamente significativo en la activación de la tuberculosis (Figura 4). Estos resultados apoyan aun más que la hipoxia hipobárica está asociada con menores tasas de tuberculosis⁽¹⁷⁾.



Tomado de Gelaw, et al. (2019).

Figura 3. Diagrama de bosque de correlación entre la altitud y la tuberculosis.

En una investigación ecológica a nivel global llevada a cabo en 154 naciones, se analizó la exposición solar a la radiación UV-B y otras variables relevantes en relación con la incidencia de tuberculosis, promediada en el intervalo de 2004 a 2013. Los países situados en el cuartil más elevado de radiación UV-B registraron una incidencia de tuberculosis que fue un 78 % inferior (coeficiente β : 0,22) en comparación con aquellos en el cuartil más bajo de radiación UV-B ($p = 0,001$) (Figura 5) [18]. La radiación UV-B aumenta con la altitud [19], lo que constituye un factor adicional que explica la menor incidencia de TBC en elevaciones superiores⁽²⁰⁾.

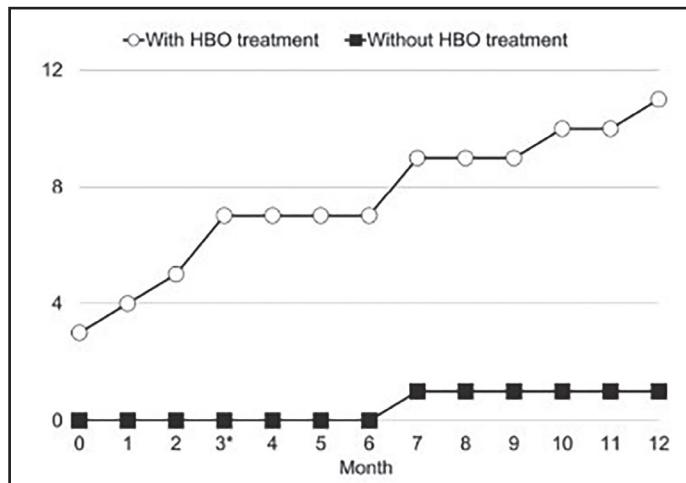
Al examinar las muertes por causas específicas basadas en los certificados de defunción en México durante el periodo de 1993 a 1997, se registraron más de 2 700 000 muertes en total, de las cuales aproximadamente 23 000 fueron debido a tuberculosis. Se descubrió que las tasas de mortalidad por tuberculosis ajustadas según edad, sexo y estatus socioeconómico disminuyeron con respecto a la altitud. Los residentes que vivían entre 2000 y 2499 m s.n.m presentaron el 58% de las muertes por tuberculosis en comparación con aquellos que habitaban en áreas por debajo de 500 m s.n.m (Figura 6)⁽²¹⁾.

El caso de los migrantes de Nepal

Los inmigrantes nepaleses en Western Sydney presentaron una tasa bruta de incidencia de tuberculosis de 156/100 000, significativamente más alta que la de todos los demás grupos de inmigrantes, siendo Nepal el único país cuyas tasas de incidencia en los emigrantes a Australia fueron comparables a la reportada por la OMS en su país de origen⁽²²⁾. Por ello, se hizo un estudio en New South Wales (NSW), Australia, en el que se halló que las tasas brutas de incidencia de tuberculosis entre los inmigrantes nepaleses fueron significativamente mayores en cada uno de los tres períodos de cinco años, de 2004 a 2018, en comparación con los inmigrantes de otros ocho países de la región. Además, entre 2014 y 2018, en la pequeña comunidad tibetana de aproximadamente 1000 personas, fue incluso mayor que en la población nepalí (Figura 7)⁽²³⁾.

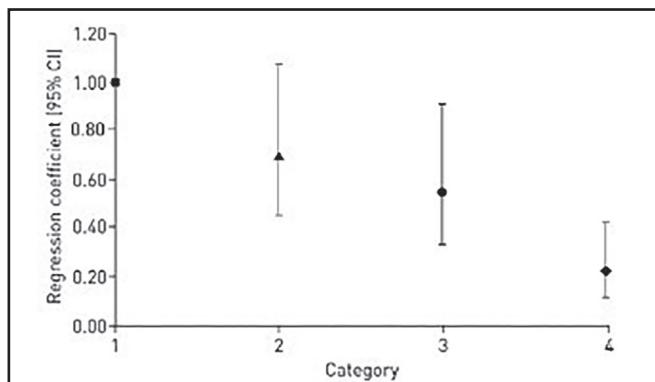
En 2016, Nepal fue el único país donde la incidencia de tuberculosis entre los inmigrantes de NSW no fue significativamente menor que la reportada por la OMS en el país de origen (Figura 8.A). La detección premigratoria y la residencia en un país con baja prevalencia redujeron significativamente la incidencia de tuberculosis en los migrantes de todos los países, excepto Nepal. La alta incidencia de tuberculosis entre los inmigrantes nepaleses fue más evidente en los 5 años posteriores a la migración (Figura 8.B). Entre los 32 550 migrantes a NSW entre 2000 y 2015, los inmigrantes nepaleses presentaron la tasa más

alta de conversión (4,5%) a tuberculosis entre todos los grupos de inmigrantes⁽²⁴⁾. El 49% de los casos nepaleses tenían tuberculosis extrapulmonar, significativamente más que los inmigrantes de Filipinas, China y Vietnam, y significativamente menos que los inmigrantes de la India⁽²³⁾.



Tomado de Wang, et al. (2018).

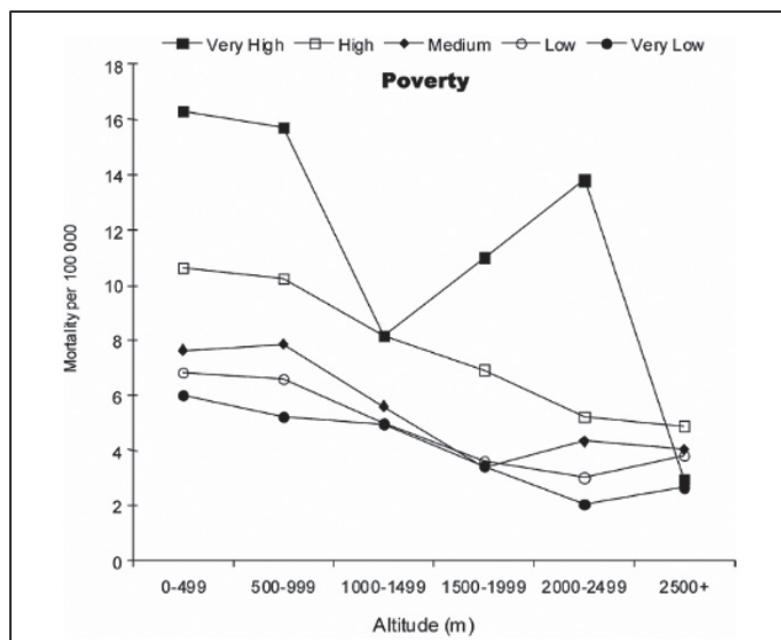
Figura 4. Número acumulado de casos de tuberculosis activa durante el primer año. $p = 0,015$. HBO = oxígeno hiperbárico; TB = tuberculosis



Tomado de Boere, et al. (2017).

Figura 5. Asociación de la incidencia de tuberculosis (TB) con la exposición anual a la radiación solar ultravioleta B (UV-B), ajuste multivariante. Coeficientes β para la asociación entre la incidencia media de TB y los cuartiles de exposición anual a la radiación solar ultravioleta B (UV-B) en el modelo de regresión lineal completamente ajustado. La categoría 1 de la radiación solar ultravioleta B representa la categoría de referencia. Los coeficientes β mostrados son valores antilogarítmicos, ya que la incidencia media de TB se transformó logarítmicamente para los análisis. Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95%

La prevalencia de tuberculosis latente no fue estadísticamente diferente entre los inmigrantes de Filipinas, con un 63%, en comparación con el 47% y el 49% entre los inmigrantes de India y Nepal, respectivamente. Esto, y la pequeña proporción de casos (12%) que muestran agrupamiento genético, sugieren que la transmisión local parece ser una causa improbable de las tasas observadas. Estos hallazgos apuntan a que existen factores, ya sea en el huésped, el microbio o el entorno, que hacen que la reactivación de la tuberculosis latente sea más probable en nepaleses que en otros inmigrantes en Nueva Gales del Sur⁽²³⁾.



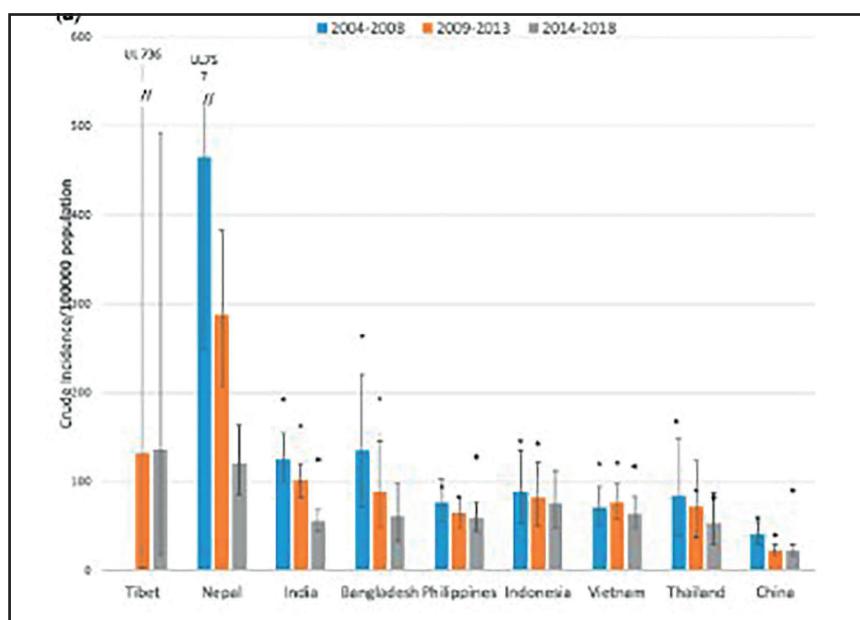
Tomado de Pérez-Padilla, et al. (2004).

Figura 6. Tasas de mortalidad por tuberculosis ajustadas por edad y sexo en función de la altitud, estratificadas por nivel de pobreza. Las tasas de mortalidad por tuberculosis en México (por 100 000 habitantes) disminuyeron con la altitud en todos los niveles de pobreza.

Los descubrimientos en Nueva Gales del Sur confirman el notable incremento en la ocurrencia de tuberculosis durante la migración de personas de las montañas del Himalaya de origen tibetano a zonas de menor altitud. Durante 125 años se han registrado elevadas tasas de tuberculosis entre los reclutas nepaleses de los regimientos Gurkha. En la Universidad Xizang Minzu de Xian, en la provincia de Shaanxi (a 400 metros de altura), China, la incidencia de tuberculosis entre los estudiantes tibetanos es tres veces mayor que la de los estudiantes que no son tibetanos⁽²⁶⁾. En 1959, el Dalai Lama huyó del Tíbet y fue seguido por 100

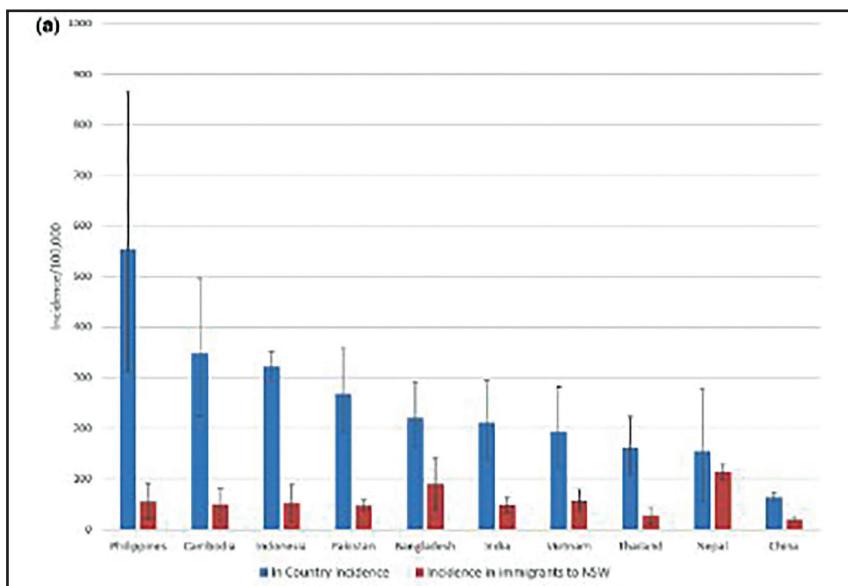
000 tibetanos que se asentaron en Dharamsala, India (1500 m s.n.m.). La incidencia de tuberculosis entre los tibetanos de primera y segunda generación en Dharamsala sigue siendo alta⁽²⁷⁾. Los refugiados tibetanos en Minnesota y Nueva York presentan tasas muy altas de tuberculosis latente (98% y 75%, respectivamente) y de enfermedad activa (Figura 9)^(28,29).

La hipoxia produce inflamación mediada por el sistema PHD-HIF (prolil hidroxilasas-factor inducible por hipoxia)⁽³⁰⁾. La vía de señalización del HIF puede modular el metabolismo y la función de varios subconjuntos de células inmunitarias⁽³¹⁾. La exposición aguda a la altura aumenta la interleucina-6 circulante, el antagonista del receptor de interleucina-1 y la proteína C reactiva⁽³²⁾. En la altura, como hemos presentado, hay protección contra la tuberculosis gracias a esta inflamación causada por la hipoxia hipobárica, que es mediada por HIF. Pero esta respuesta inflamatoria está disminuida en tibetanos y nepalíes que portan variantes de EPAS1 y EGLN1⁽³³⁾, que les dan protección contra el mal de montaña crónico, al tener en las grandes alturas una hemoglobina semejante a la del nivel del mar⁽³⁴⁾. Esta condición hace que cuando desciendan a un entorno normóxico tengan una mayor vulnerabilidad a la tuberculosis⁽²³⁾.



Tomado de Corbett, et al. (2022).

Figura 7. Tasas brutas de incidencia de TB (por 100 000 habitantes) en población inmigrante de Nueva Gales del Sur, Australia, originaria de ocho países y el Tíbet, durante el período 2004-2018.



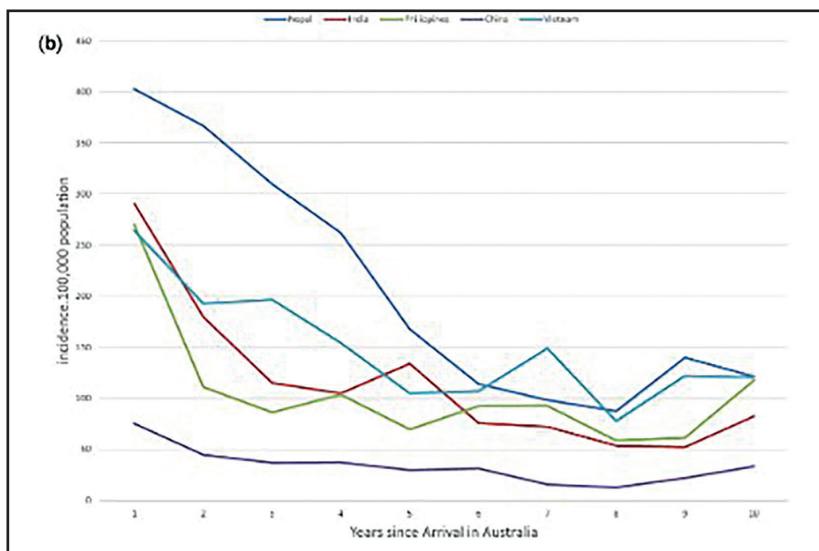
Tomado de Corbett, et al. (2022).

Figura 8.A. Comparación entre la incidencia de TB en países de origen y en inmigrantes residentes en Nueva Gales del Sur (2016).

Mecanismos que explican esta protección

Las menores tasas de tuberculosis en la altura se podrían explicar porque en estudios experimentales con el bacilo se ha encontrado que la tasa de respiración de los bacilos tuberculosos alcanza casi su máximo con concentraciones de oxígeno entre el 12 y el 14% en volumen de una atmósfera, lo que corresponde a presiones parciales de oxígeno entre 91 y 106 mm Hg, semejante a lo hallado a nivel del mar. Cuando la concentración fue de 8 volúmenes, la respiración se inhibió en un 20,4%; con una concentración de oxígeno del 2% en volumen, en un 58%; y con una concentración de oxígeno del 1,1% en volumen, en un 70% (Figura 10). Como el metabolismo oxidativo es prácticamente la única fuente de energía para el bacilo tuberculoso, la influencia inhibidora directa de una baja concentración de oxígeno sobre su respiración provocará «inanición», alteración de las reacciones químicas y, por lo tanto, una disminución de los efectos nocivos del bacilo⁽³⁵⁾.

Para demostrar si el residir en la altura o subir agudamente a ella producía una mejor respuesta inmune contra micobacterias, se estudió a 15 adultos sanos residentes en Lima (154 m s.n.m.) antes y después de 11,1 ($DS \pm 6,4$) horas de haber subido al Cusco (3400 m s.n.m.), y a 47 residentes en la ciudad de altura.



Tomado de Corbett, et al. (2022).

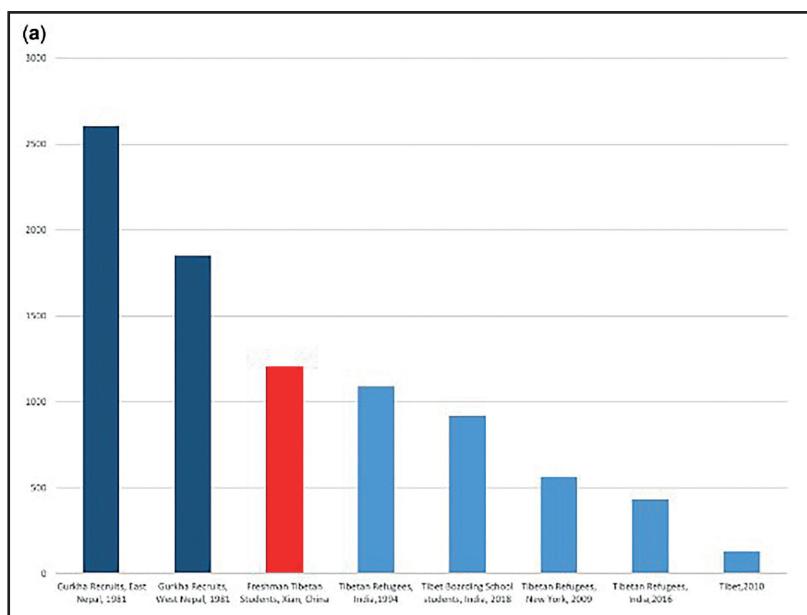
Figura 8.B. Comparación entre la incidencia de TB en países de origen y en inmigrantes residentes en Nueva Gales del Sur (2016).

Se evaluó cómo el grado en que la sangre completa de los participantes favoreció o restringió el crecimiento de micobacterias luminiscentes genéticamente modificadas del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) 6 semanas después de 96 h de incubación. A baja altitud, las micobacterias crecieron en sangre a tasas similares a las del caldo de cultivo de control positivo, mientras que el ascenso a gran altitud se asoció con una restricción ($p \leq 0,002$) del crecimiento micobacteriano, cuatro veces menor que en el caldo de cultivo. A baja altitud, las micobacterias crecieron en sangre 25 veces más que en el plasma del control negativo, mientras que el ascenso a gran altitud se asoció con una restricción ($p \leq 0,01$) del crecimiento micobacteriano, seis veces mayor que en el plasma. No se observaron diferencias en la inmunidad anti micobacteriana a gran altitud entre las personas que habían ascendido recientemente a gran altitud y las que habían residido en ella durante mucho tiempo (Figura 11) ⁽³⁶⁾.

Conclusiones

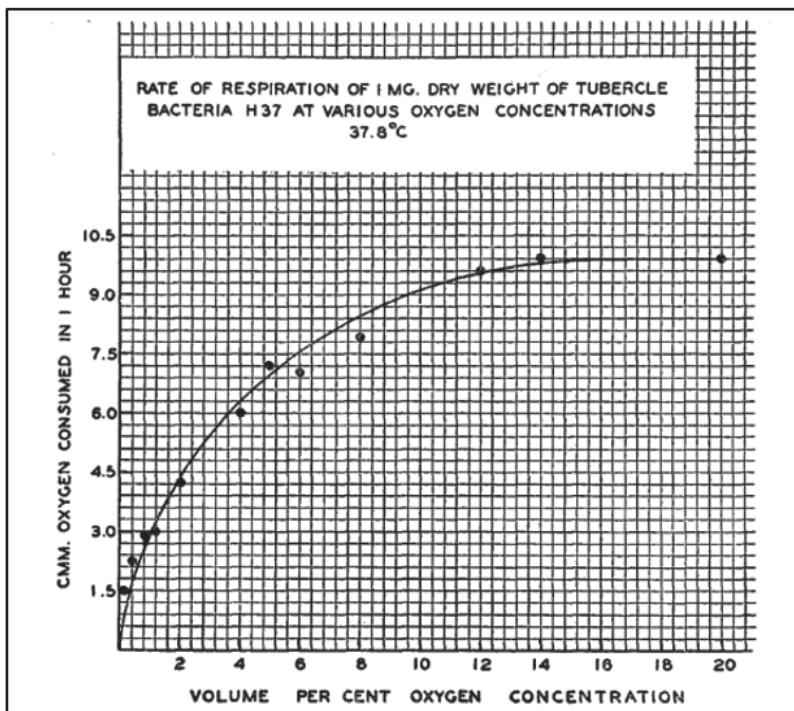
En Perú, desde la época inca, se ha reconocido cómo la hipoxia hipobárica ayuda a proteger contra la tuberculosis. A nivel mundial, diversas investigaciones han mostrado que a medida que aumenta la altitud donde vive la población, la incidencia de la enfermedad tuberculosa y el número de infecciones previas

también disminuyen, al igual que la tasa de mortalidad. La hipoxia reduce la habilidad de reproducción del agente causante y en los humanos fortalece su respuesta inmune general y la específica frente al *Mycobacterium tuberculosis*. Es notable que el grupo de personas que parece estar mejor preparado para la altitud, los nepaleses, contraen más casos de tuberculosis cuando migran a zonas a nivel del mar. Todos estos resultados explican el éxito obtenido con la creación de los sanatorios en la altura, cuando no existía tratamiento farmacológico para la tuberculosis, en donde se lograron curar enfermos que a nivel del mar fueron hasta desahuciados por sus médicos tratantes.



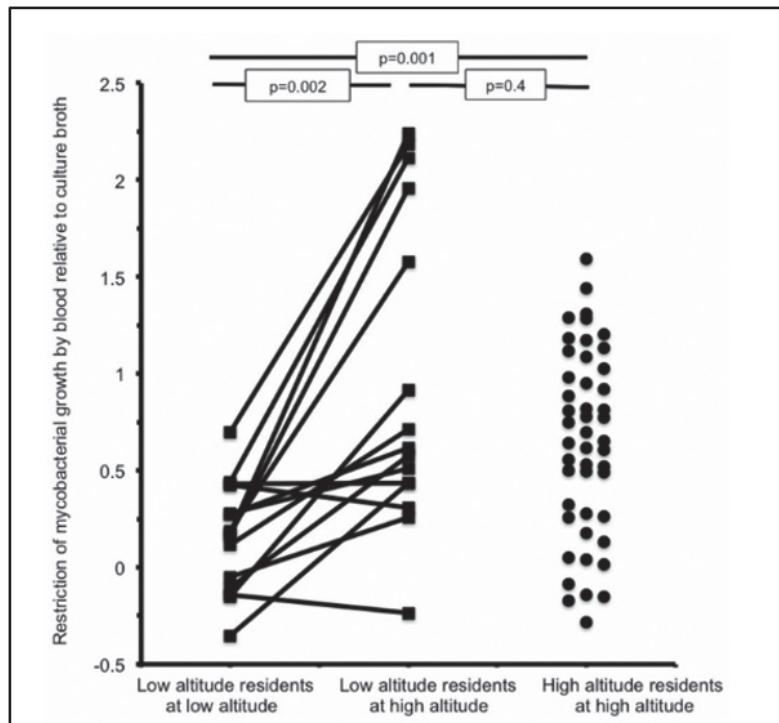
Tomado de Corbett, et al. (2022).

Figura 9. Incidencia de TB en migrantes tibetanos y gurkhas que se desplazan a zonas de baja altitud.



Tomado de Kempner (1939).

Figura 10. Tasa de respiración de 1 mg de bacilos de tuberculosis H37 a varias concentraciones de oxígeno.



Tomado de Kempner (1939).

Figura 11. Restricción del crecimiento de micobacterias por sangre en relación con el caldo de cultivo.

Bibliografía

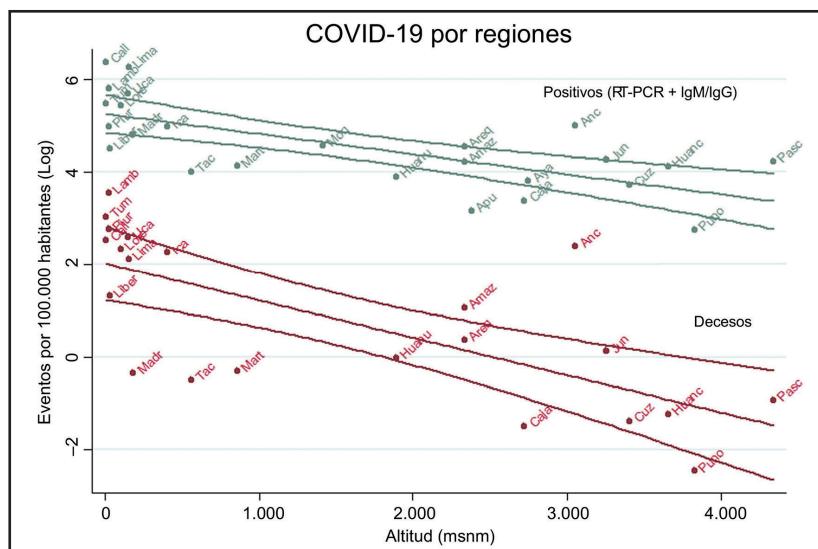
1. Neyra Ramírez J. Apuntes para la historia de la medicina peruana. 1a ed. Lima: Wari S.A.; 2005.
2. Weisse AB. Tuberculosis: why "the white plague"? *Perspect Biol Med.* 1995;39(1):132–8. doi: 10.1353/pbm.1995.0079.
3. Del Busto Duthurburu JA. Santa Rosa de Lima. 2a ed. Lima: Fondo Editorial PUCP; 2016.
4. Cobo B. Historia del Nuevo mundo. Vol. 3. Madrid: Imp. de E. Rasco; 1890. (M. Jiménez de la Espada, editor).
5. Pamo Reyna OG. La tuberculosis y el vals criollo en la ciudad de Lima de las primeras décadas del siglo XX. *Rev Soc Peruana Med Interna.* 2014;27(3):148–53.
6. Warren P. The evolution of the sanatorium: The first half-century, 1854–1904. *Can Bull Med Hist.* 2006;23(2):457–76. doi: 10.3138/cbmh.23.2.457.
7. Smith A. Practical Observations on the Diseases of Peru, Described as They Occur on the Coast and in the Sierra. *Edinb Med Surg J.* 1840;53(143):298–340.
8. Amrein O. The high altitude treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J.* 1929;2(3599):1188–91. doi: 10.1136/bmj.2.3599.1188.
9. Rogers FB. The rise and decline of the altitude therapy of tuberculosis. *Bull Hist Med.* 1969;43(1):1–16.
10. Gardiner CF, Webb GB, Ryder CT. Tuberculosis Mortality in Relation to Altitude. *Trans Am Climatol Clin Assoc.* 1923;39:197–208.
11. Mansoer JR, Kibuga DK, Borgdorff MW. Altitude: a determinant for tuberculosis in Kenya?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(2):156–61.
12. Vargas MH, Furuya ME, Pérez-Guzmán C. Effect of altitude on the frequency of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(11):1321–4.
13. Tanrikulu AC, Acemoglu H, Palancı Y, Dagli CE. Tuberculosis in Turkey: high altitude and other socio-economic risk factors. *Public Health.* 2008;122(6):613–9. doi: 10.1016/j.puhe.2007.09.005.
14. Gelaw YA, Yu W, Magalhães RJS, Assefa Y, Williams G. Effect of temperature and altitude difference on tuberculosis notification: a systematic review. *J Glob Infect Dis.* 2019;11(2):63–8. doi: 10.4103/jgid.jgid_95_18.
15. Olander S, Saito M, Apgar J, Gillenwater K, Bautista CT, Lescano AG, et al. Low prevalence and increased household clustering of *Mycobacterium tuberculosis* infection in high altitude villages in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(6):721–7.
16. Vree M, Hoa NB, Sy DN, Co NV, Cobelens FG, Borgdorff MW. Low tuberculosis notification in mountainous Vietnam is not due to low case detection: a cross-sectional survey. *BMC Infect Dis.* 2007;7:109. doi: 10.1186/1471-2334-7-109.
17. Wang KY, Lin YS, Sy CL, Huang WC, Chen LW. Hyperbaric oxygen therapy increases the risk of tuberculosis disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(6):637–40. doi: 10.5588/ijtld.17.0640.
18. Boere TM, Visser DH, van Furth AM, Lips P, Cobelens FGJ. Solar ultraviolet B exposure and global variation in tuberculosis incidence: an ecological analysis. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1601979. doi: 10.1183/13993003.01979-2016.
19. Calderón-Gerstein WS, Torres-Samaniego G. High altitude and cancer: an old controversy. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;289:103655. doi: 10.1016/j.resp.2021.103655.
20. Liyew AM, Gebreyohannes EA, Python A, Clements ACA, Gilmour B, Gething PW, Amratia P, Alene KA. Mapping tuberculosis prevalence in Africa using a Bayesian geospatial analysis. *Commun Med (Lond).* 2025;5(1):194. doi: 10.1038/s43856-025-00831-9.
21. Pérez-Padilla R, Franco-Marina F. The impact of altitude on mortality from tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(11):1315–20.
22. Norton S, Bag SK, Cho JG, Heron N, Assareh H, Pavareesh L, et al. Detailed characterisation of the tuberculosis epidemic in Western Sydney: a de-

- scriptive epidemiological study. *ERJ Open Res.* 2019;5(3):00211-2018. doi: 10.1183/23120541.00211-2018.
23. Corbett S, Cho JG, Ulbricht E, Sintchenko V. Migration and descent, adaptations to altitude and tuberculosis in Nepalis and Tibetans. *Evol Med Public Health.* 2022;10(1):189-201. doi: 10.1093/emph/eoc008.
 24. Kaushik N, Lowbridge C, Scandurra G, Dobler CC. Post-migration follow-up programme for migrants at increased risk of developing tuberculosis: a cohort study. *ERJ Open Res.* 2018;4(3):00008-2018. doi: 10.1183/23120541.00008-2018.
 25. Johnston JH, Luby J. Tuberculosis in Gurkhas. Is there a greater incidence in those from East Nepal?. *J R Army Med Corps.* 1981;127(3):134-8. doi: 10.1136/jramc-127-03-06.
 26. He S, Liang G, Zhang Y, Liu H. Investigation on the incidence of tuberculosis among freshmen in a minority nationality college. *Adv Clin Med.* 2018;8(9):849-54. doi: 10.12677/acm.2018.89142.
 27. Bhatia S, Dranyi T, Rowley D. Tuberculosis among Tibetan refugees in India. *Soc Sci Med.* 2002;54(3):423-32. doi: 10.1016/s0277-9536(01)00041-7.
 28. Lee YA, Munsiff SS, Li J, Driver CR, Mathema B, Kreiswirth BN. Rising number of tuberculosis cases among Tibetans in New York City. *J Immigr Health.* 2001;3(4):173-80. doi: 10.1023/A:1012223510638.
 29. Truong DH, Hedemark LL, Mickman JK, Mosher LB, Dietrich SE, Lowry PW. Tuberculosis among Tibetan immigrants from India and Nepal in Minnesota, 1992-1995. *JAMA.* 1997;277(9):735-8.
 30. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med.* 2011;364(7):656-65. doi: 10.1056/NEJMra0910283.
 31. Krzywinska E, Stockmann C. Hypoxia, metabolism and immune cell function. *Biomedicines.* 2018;6(2):56. doi: 10.3390/biomedicines6020056.
 32. Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine.* 2000;12(3):246-52. doi: 10.1006/cyto.1999.0533.
 33. Bhattacharya S, Shrimali NM, Mohammad G, Koul PA, Prchal JT, Guchhait P. Gain-of-function Tibetan PHD2D4E;C127S variant suppresses monocyte function: A lesson in inflammatory response to inspired hypoxia. *EBioMedicine.* 2021;68:103418. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103418.
 34. Storz JF, Scott GR, Chevron ZA. Phenotypic plasticity and genetic adaptation to high-altitude hypoxia in vertebrates. *J Exp Biol.* 2010;213(Pt 24):4125-36. doi: 10.1242/jeb.048181.
 35. Kempner W. Oxygen tension and the tubercle bacillus. *Am Rev Tuberc.* 1939;40(2):157-68.
 36. Eisen S, Pealing L, Aldridge RW, Siedner MJ, Necochea A, Leybell I, et al. Effects of ascent to high altitude on human antimycobacterial immunity. *PLoS One.* 2013;8(9):e74220. doi: 10.1371/journal.pone.0074220.

Covid-19 en la altura

El 7 de marzo de 2020 fue anunciado el primer caso de COVID-19 en nuestro país, y, buscando la supresión de la pandemia, el 15 se decretó la suspensión de labores con toques de queda. Fue Gustavo Zubieta en Bolivia, el primero en caer en la cuenta en que esta nueva enfermedad se presentaba menos en poblaciones de altura, y su compatriota Jorge Solís fue quien propuso que sería por una menor biodisponibilidad del receptor ECA-2 en la altura, lo que se tradujo en el primer artículo al respecto en abril de ese año ⁽¹⁾.

En el Perú, cuando teníamos 170 039 casos de la COVID-19, confirmados por RT- PCR y anticuerpos IgM/IgG, se encontró que el número de casos y de decesos por cada 100 000 habitantes disminuye conforme se incrementa la altura de residencia (Figura 1). En Pasco, la región cuya capital es la más alta del Perú (4338 m s.n.m.), la tasa de infección de la COVID-19 era 6,4 veces mayor, 174/100 000 habitantes, que en el Callao, la región más baja (7 m s.n.m.), 1106/100 000⁽²⁾.



Tomada de Accinelli R, et al. (2022)

Figura 1. Relación inversa entre la altura de residencia y el número de casos y de decesos por cada 100 000 habitantes en las 24 regiones políticas del Perú.

La tasa de letalidad acumulada (muertes acumuladas/casos positivos acumulados) por COVID-19 no parece cambiar con la altitud de residencia en el Perú. Lo que significa que vivir en condiciones de mayor hipoxia no se relaciona con mayor letalidad⁽³⁾.

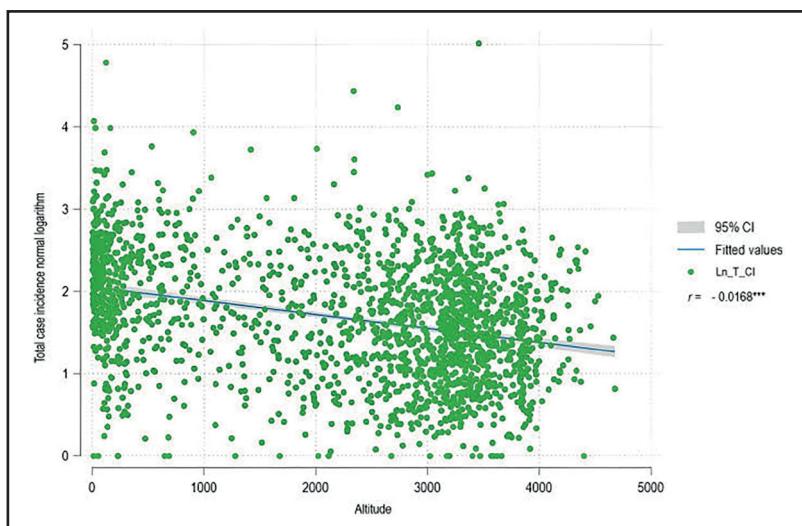
Resultados similares, donde no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad de los casos de COVID-19 en relación a la altitud, se han documentado en Estados Unidos; se analizaron 58 condados que están a más de 2133 metros sobre el nivel del mar, emparejándolos por igual densidad poblacional con 58 que están por debajo de los 914 metros sobre el nivel del mar. La tasa promedio de infección por COVID-19 en los condados de mayor altura fue menor (615 vs. 907 por 100 000 habitantes), así como la tasa de mortalidad (9,4 vs. 19,5 por 100 000 habitantes). Por cada 495 m s.n.m. de incremento de la altura del condado, las tasas de incidencia acumulada disminuyeron en 11,72%, 12,01% y 12,82% para los casos registrados a 120, 90 y 30 días previos al 27 de agosto del 2020, y de 6,5%, 7,7% y 10,6% cuando se tomó como base el 29 de noviembre⁽⁴⁾. En el Perú se halló, entre el inicio de la pandemia y febrero del 2022, que por cada 500 m de ascenso hay una disminución de la incidencia de casos del 4,42% y de la mortalidad del 5,82%⁽⁵⁾.

Cuando se analizó la data de 23 países del continente americano, empezando de los 1000 m s.n.m. se encontró una fuerte correlación negativa ($p < 0,0001$; $r = -0,777$) entre el número de casos de COVID-19 y la altitud, lo que subraya una disminución en la incidencia de casos con el aumento de la altitud. No hubo correlación significativa para los datos por debajo de los 1000 m s.n.m. ($p = 0,568$; $r = -0,206$). Usando la información de los países que aplicaron cuarentenas fuertes y tempranas similares, que tenían datos epidemiológicos diarios, la probabilidad de transmisión fue mayor por debajo de los 1000 m s.n.m. (Argentina = 3,73%, Bolivia = 3,57%, Ecuador = 3,88%, Perú = 3,90%), que por encima de esta altura (Argentina = 2,04%, Bolivia = 2,69%, Ecuador = 3,44%, Perú = 2,75%)⁽⁶⁾.

Se encontró una correlación negativa tanto para la mortalidad por COVID-19 como para la incidencia de casos con respecto a la altitud de residencia a nivel distrital en Perú durante la pandemia y en cada una de sus tres olas. La densidad poblacional, especialmente en la primera ola, mostró una correlación positiva con la tasa de mortalidad. En todos los distritos peruanos, la segunda ola fue la más mortal y la tercera la más infecciosa⁽⁵⁾.

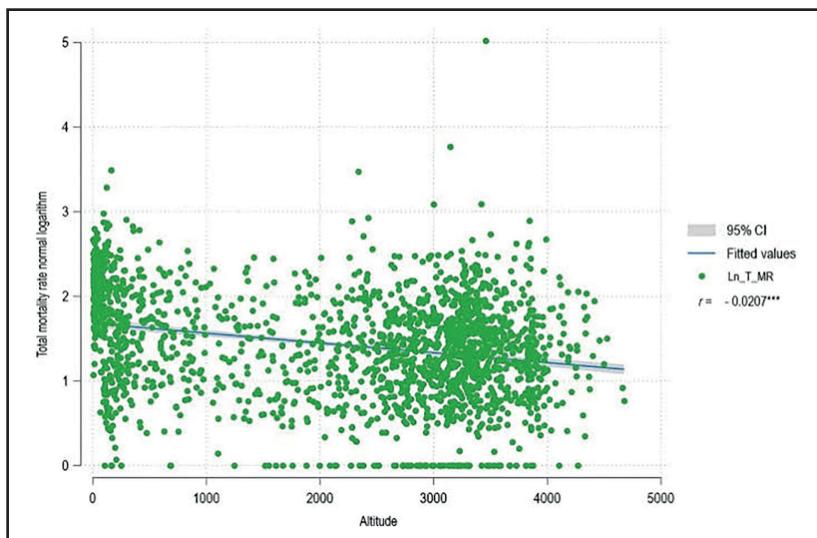
En un estudio ecológico y analítico, en que se incluyeron los 3 372 962 casos de COVID-19 y los 212 017 fallecimientos de los 1874 distritos del Perú, situados entre 3 y 4675 m s.n.m., ocurridos desde el 6 de marzo de 2020 al 28 de

febrero de 2022, se encontró que tanto la tasa de casos como la de mortalidad guardaban una relación inversa con la altitud de residencia (Figuras 2 y 3) [5]. Además, se halló que la densidad poblacional mostró una correlación positiva con la tasa de mortalidad (Figuras 4 y 5). Este fue el primer estudio en que se incluyó la latitud como parte del análisis, y se halló que, por cada grado más cercano al ecuador, la incidencia de casos y la tasa de mortalidad a lo largo de la pandemia disminuyeron un 4,9 % y un 2,89 %, respectivamente (Figuras 5 y 6) ⁽⁵⁾. Debido a la curvatura de la superficie terrestre, la proximidad al ecuador resulta en temperaturas, precipitaciones y radiación ultravioleta más altas, lo que se asoció con una menor incidencia de casos de COVID-19 y tasas de mortalidad más bajas.



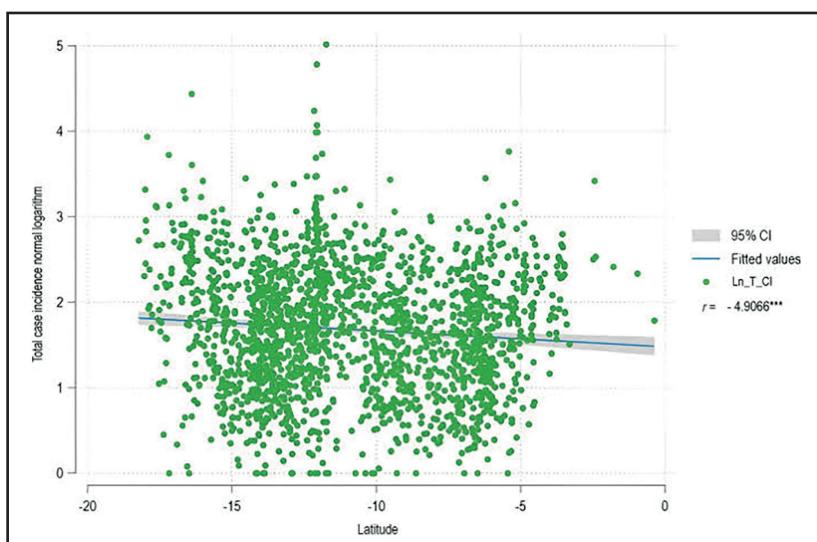
Tomada de Castillo Uribe, et al. (2025).

Figura 2. Distribución lineal de la tasa de casos COVID-19 en los 1874 distritos según la altitud del Perú.



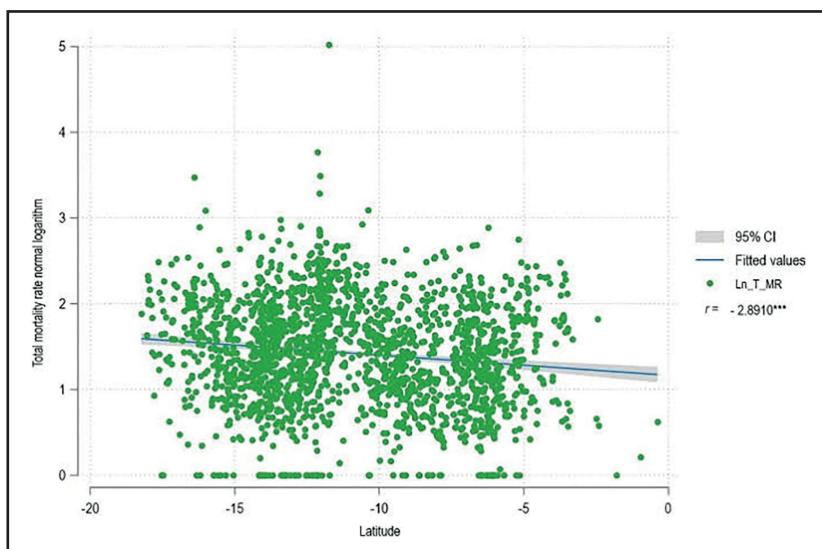
Tomada de Castillo Uribe, et al. (2025).

Figura 3. Distribución lineal de la tasa de mortalidad total por COVID-19 en los 1874 distritos según la altitud del Perú.



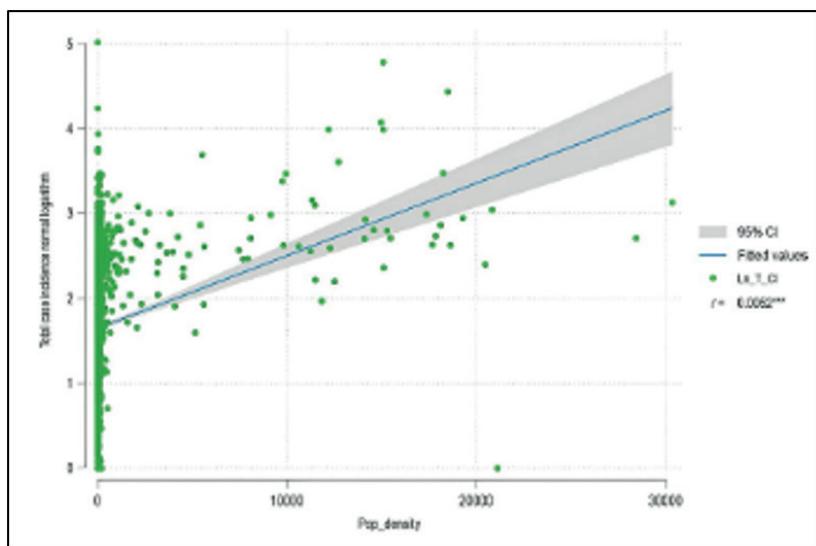
Tomada de Castillo Uribe, et al. (2025).

Figura 4. Distribución lineal de la incidencia total de casos COVID-19 y latitud en los 1874 distritos del Perú.



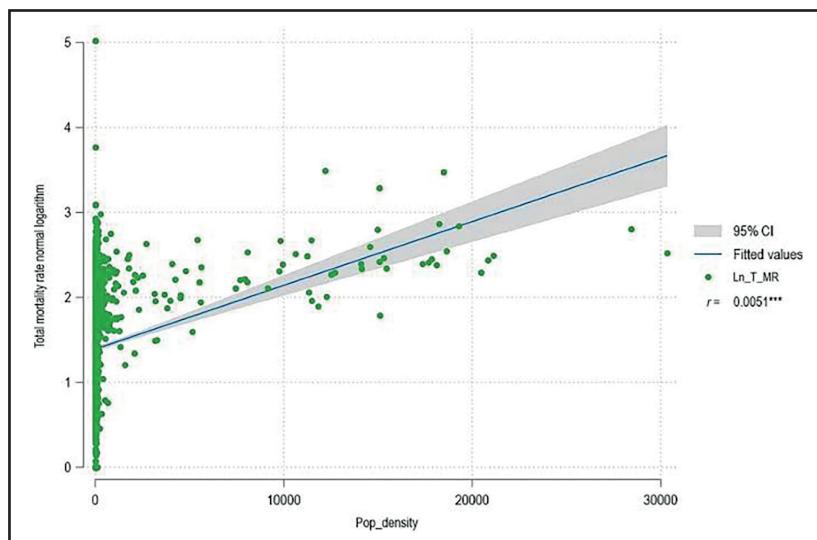
Tomada de Castillo Uribe, et al. (2025).

Figura 5. Distribución lineal de la tasa de mortalidad total por COVID-19 y latitud en los 1874 distritos del Perú.



Tomada de Castillo Uribe, et al. (2025).

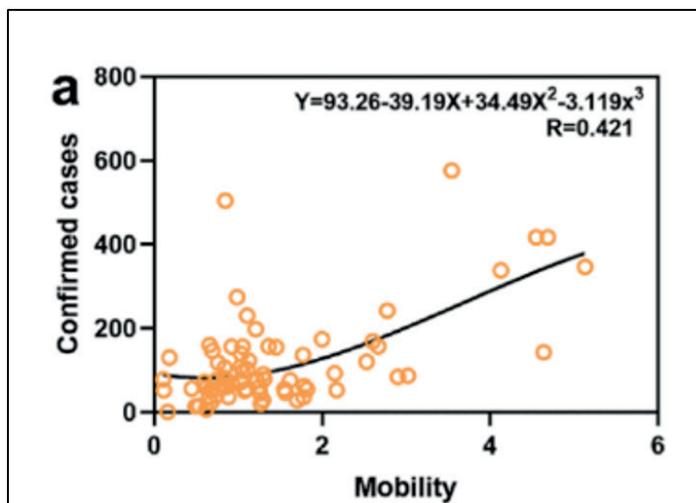
Figura 6. Distribución lineal de la incidencia total de casos COVID-19 y la densidad poblacional en los 1874 distritos del Perú.



Tomada de Castillo Uribe, et al. (2025).

Figura 7. Distribución lineal de la tasa de mortalidad total por COVID-19 y la densidad de población en los 1874 distritos del Perú.

En una investigación realizada en China, se descubrió una correlación negativa significativa ($r = 0,415$) entre las alturas y los casos confirmados de COVID-19. Al estudiar los datos de COVID-19 en Argentina, se observó una tendencia parecida. Estos resultados se suman a los ya presentados, indicando que la infección por COVID-19 dependiente de la altura puede ser un fenómeno universal. Al evaluar el SO₂ se halló que a > 1500 m s.n.m. fue dos veces más alto que a < 1500 ; que la temperatura y la humedad fueron 5,1 y 3,8 veces más bajas, y que la movilidad fue el 50% que la presente por debajo de los 1500 m s.n.m. El cambio de la movilidad se correlaciona positivamente con la infección por COVID-19. Los valores de PM_{2.5}, PM₁₀, SO₂, CO y el rango de temperatura diurna (DTR) se correlacionaron positivamente con la altura ($r > 0,24$), mientras que la movilidad, la temperatura y la humedad ambiental lo hicieron negativamente con coeficientes de correlación de -0,236, -0,460 y -0,497, respectivamente. Cuando la movilidad fue < 1 , contribuyó ligeramente a la disminución de casos confirmados; mientras que la infección por COVID-19 aumentó drásticamente cuando la movilidad superó los 2 (Sang, et al. Figura 8) Los factores ambientales mediaron parcialmente, en un el 44,7%, la correlación entre altura e infección por COVID-19 ⁽⁷⁾.



Tomada de Song P, et al. (2022)

Figura 8. Análisis de correlación de Spearman entre movilidad y casos confirmados de COVID-19 en la China.

Existen, entonces, otros factores que explican que en la altura haya menores tasas de COVID-19. El virus SARS-CoV-2 ingresa a la célula humana por el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina-2 (ECA 2). En la altura, por la hipoxia hipobárica, se incrementa el factor inducible de hipoxia 1 (HIF-1), por lo que ECA aumenta y estimula la producción de angiotensina II, que regula a los receptores AT1, llevando a una menor expresión de ECA2^(8,9). La mayor tasa de mortalidad por COVID-19 en hombres podría deberse a que las mujeres expresan menos ECA II⁽¹⁰⁾. La hipoxia disminuye la unión del dominio de unión al receptor (RBD) y la subunidad S1 (S1) de la proteína espícula del SARS-CoV-2 a las células epiteliales por al menos dos mecanismos diferentes: el primero, la disminución del nivel de expresión de ECA2 y de neurolipina 1 (NRP1); y el segundo, la reducción de la cantidad total de un factor de unión llamado heparán sulfato celular (HS) y sindecan-1 (proteoglicano que contiene HS), lo que resulta en una reducción de la unión del dominio de unión al receptor (RBD) a la superficie de las células epiteliales⁽¹¹⁾. De esta forma hay una protección, al ser menor la cantidad de receptores para el ingreso del virus.

En hipoxia se incrementa la eritropoyetina (EPO), hormona citoprotectora multifuncional, que disminuye la inflamación por shock séptico y mejora la lesión microvascular endotoxémica⁽¹²⁾. El incremento de EPO promueve defensas innatas que suprimen activamente la replicación o transmisión viral y mecanismos de tolerancia, incluida la regulación adecuada del inflamasoma NLRP3, que, puede reducir la carga de infección⁽¹³⁾. La EPO tiene propiedades antiapoptóticas

y citoprotectoras, promueve la producción de células progenitoras endoteliales y reduce los procesos inflamatorios a través de la inhibición de las vías de señalización del factor nuclear-κB (NF-κB) y JAK-STAT3 [14]. En COVID-19, los pacientes críticos, ventilados y fallecidos, tenían niveles menores de EPO en comparación con aquellos con enfermedad leve [15]. En El Alto, Bolivia (4150 m s.n.m.), los pacientes infectados con COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y que sobrevivieron, presentaron niveles de EPO 2,5 veces superiores a los de los pacientes que fallecieron ⁽¹⁶⁾.

Cuando se expuso a hipoxia por 36 días a ratones, al desafío inmunitario innato mediante lipopolisacárido (LPS), tuvieron mayor respuesta inmunitaria ⁽¹⁷⁾. En individuos sanos confinados en la Antártida a una altitud de 3200 m s.n.m. por un año se observó una activación inmunitaria diferenciada ⁽¹⁸⁾. Mujeres expuestas durante 21 días a una altitud de 5050 m s.n.m. presentaron un aumento de glóbulos blancos y de células asesinas naturales (NK), así como una reducción de linfocitos T CD3+ y CD4+, como de la expresión de interferón gamma (IFN-γ) ⁽¹⁹⁾. Esta mejor respuesta a la infección a mayor altitud podría explicar por qué las personas de Tafí del Valle, Argentina (2014 m s.n.m.), mostraron un aumento y una mayor duración de los anticuerpos contra el RBD en comparación con las personas de San Miguel de Tucumán, Argentina (431 m s.n.m.) ⁽²⁰⁾. En Ecuador, los pacientes de UCI en un hospital a 2850 m s.n.m. presentaron una mejora sustancial en la supervivencia, especialmente en pacientes sin comorbilidades, en comparación con los pacientes ingresados a otra UCI a 4 m s.n.m. ⁽²¹⁾. Esto explicaría por qué en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Taif, 1879 m s.n.m., y Jeddah, 12 m s.n.m., Arabia Saudita, se encontró que la incidencia de fiebre, tos, dificultad para respirar y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) durante el curso de la enfermedad fue mayor en Jeddah, con una tasa de mortalidad casi tres veces mayor; sin embargo, en Taif hubo más trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto del miocardio y oclusión aguda de vasos grandes ⁽²²⁾. Estos resultados demostrarían, una vez más, el efecto protector de la altitud frente a la infección y la muerte por COVID-19.

Bibliografía

1. Arias Reyes C, Zubieta DeUrioste N, Poma Machicao L, Aliaga Raduan F, Carvajal Rodriguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SARS CoV 2 virus decrease at high altitude? *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;277:103443. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103443>
2. Accinelli RA, Leon Abarca JA. At High Altitude COVID 19 Is Less Frequent: The Experience of Peru [in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(11):760-1. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.015>
3. Segovia Juarez J, Castagnetto JM, Gonzales GF. High altitude reduces infection rate of COVID 19 but not case fatality rate. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;281:103494. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103494>
4. Stephens KE, Chernyavskiy P, Bruns DR. Impact of altitude on COVID 19 infection and death in the United States: A modeling and observational study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245055>
5. Castillo Uribe VA, Cucho Vásquez BM, Accinelli RA, Huayanay Falconi L, Contreras León ZL, Chu Rivera FR. Effect of altitude on COVID 19 mortality rate and case incidence in Peru, the country with the highest cumulative mortality rate worldwide. *J Public Health (Berl).* 2023;33:1351-9. <https://doi.org/10.1007/s10389-023-02104-y>
6. Arias Reyes C, Carvajal Rodriguez F, Poma Machicao L, Aliaga Raduán F, Marques DA, Zubieta DeUrioste N, et al. Decreased incidence, virus transmission capacity, and severity of COVID 19 at altitude on the American continent. *PLoS One.* 2021;16(3):e0237294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237294>
7. Song P, Han H, Feng H, Hui Y, Zhou T, Meng W, et al. High altitude relieves transmission risks of COVID 19 through meteorological and environmental factors: Evidence from China. *Environ Res.* 2022;212(Pt B):113214. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113214>
8. Zhang R, Wu Y, Zhao M, Liu C, Zhou L, Shen S, et al. Role of HIF 1 in the regulation of ACE and ACE2 expression in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297:L631-40. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90415.2008>
9. Dang Z, Jin G, Su S, Nan X, Ma L, Li Z, et al. Tsantan Sumtang attenuated chronic hypoxia induced right ventricular structure remodeling and fibrosis. *J Ethnopharmacol.* 2020;250:112470. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112470>
10. Stelzig KE, Canepa Escaró F, Schiliro M, Berdnikovs S, Prakash YS, Chiarella SE. Estrogen regulates the expression of SARS CoV 2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;318(6):L1280-1. <https://doi.org/10.1152/AJPLUNG.00153.2020>
11. Prieto Fernández E, Egia Mendikute L, Vila Vecilla L, et al. Hypoxia reduces cell attachment of SARS CoV 2 spike protein... *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):1065-76. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1932607>
12. Stoyanoff TR, Rodríguez JP, Todaro JS, Melana Colavita JP, Torres AM, Aguirre MV. Erythropoietin attenuates LPS induced microvascular damage in a murine model of septic acute kidney injury. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1046-55. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.087>
13. Papadopoulos KI, Papadopoulou A, Aw TC. A protective erythropoietin evolutionary landscape, NLRP3 inflammasome regulation, and multisystem inflammatory syndrome in children. *Hum Cell.* 2023;36(1):26-40. <https://doi.org/10.1007/s13577-022-00819-w>
14. Sahebnasagh A, Mojtabahedzadeh M, Najmeddin F, et al. A perspective on erythropoietin as a potential adjuvant therapy... *Arch Med Res.* 2020;51(7):631-5. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.08.002>
15. Yağcı S, Serin E, Acıbe Ö, et al. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels... *Int J Lab Hematol.* 2021;43(Suppl 1):142-51. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13479>

16. Viruez Soto A, López Dávalos MM, Rada Barrera G, et al. Low serum erythropoietin levels are associated with fatal COVID 19 cases at 4,150 m above sea level. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;292:103709. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103709>
17. Baze M, Hunter K, Hayes JP. Chronic hypoxia stimulates an enhanced response to immune challenge... *J Exp Biol.* 2011;214:3255–68. <https://doi.org/10.1242/jeb.054544>
18. Feuerecker M, Crucian BE, Quintens R, et al. Immune sensitization during 1 year in the Antarctic high altitude Concordia environment. *Allergy.* 2018;74(1):64–77. <https://doi.org/10.1111/all.13545>
19. Facco M, Siviero M, Zilli C, et al. Modulation of immune response by the acute and chronic exposure to high altitude. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(5):768–74. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000162688.54089.ce>
20. Tomas Grau RH, Ávila CL, Ploper D, et al. Elevated humoral immune response to SARS CoV 2 at high altitudes revealed by an Anti RBD "In House" ELISA. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:720988. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.720988>
21. Simbaña Rivera K, Jaramillo PRM, Silva JVV, et al. High altitude is associated with better short term survival in critically ill COVID 19 patients admitted to the ICU. *PLoS One.* 2022;17(3):e0262423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262423>
22. Abdelsalam M, Althaqafi RMM, Assiri SA, et al. Clinical and laboratory findings of COVID 19 in high altitude inhabitants of Saudi Arabia. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:670195. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.670195>

Cáncer de pulmón en la altura

El cáncer de pulmón es la causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo, y su tasa de mortalidad es la más elevada tanto entre hombres como entre mujeres. El tabaquismo es la causa principal del cáncer de pulmón y es responsable de aproximadamente el 85% de todos los casos ⁽¹⁾. La etiología multifactorial del cáncer de pulmón podría incluir la exposición prolongada a un carcinógeno inhalado, como el radón, el amianto y las partículas finas ⁽²⁾. En el Perú, el diagnóstico de cáncer de pulmón es tardío, pues según los datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas solo el 20% logran un tratamiento temprano ⁽³⁾.

Cáncer de pulmón en los Andes

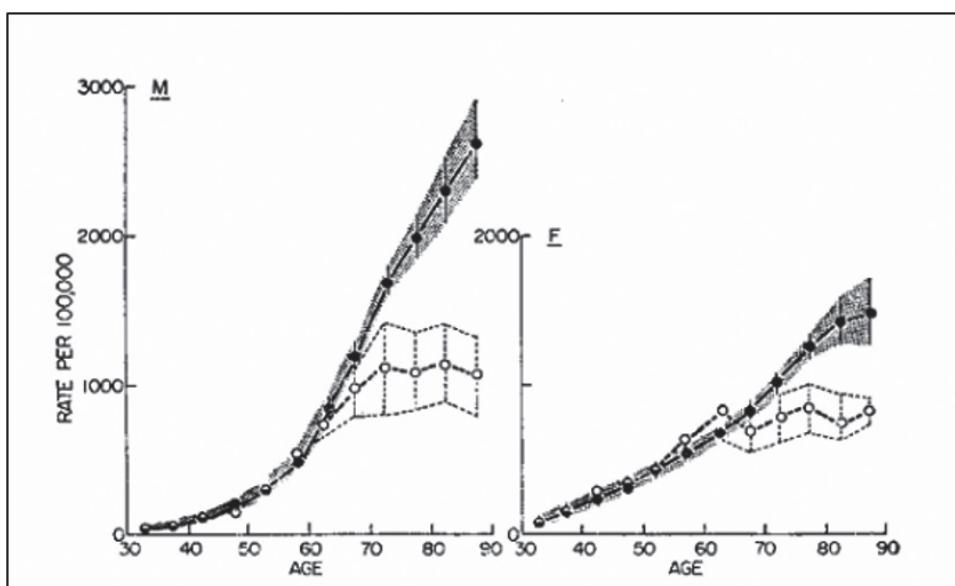
No hemos encontrado estudios en que se analice si las tasas de cáncer de pulmón son menos o más frecuentes entre los pobladores del ande. Ríos-Dalenz et al. estudiaron todos los casos de cáncer registrados entre 1988 y 1992 en La Paz, Bolivia (3600 m s.n.m.) y en El Alto (4100 m s.n.m.) y afirmaron que el cáncer de pulmón no es de frecuencia elevada como en otras partes del mundo [4]. Cáceres, quien fuera fundador y director del Instituto de Enfermedades Neoplásicas de Lima, le refirió a Kruger y Arias-Stella que los nativos de zonas de gran altitud que acuden a ser atendidos en el de Lima, no presentan evidencia ni de cáncer pulmonar broncogénico ni de carcinoma epidermoide de la piel. En el trabajo de estos dos patólogos con 20 casos de tumores malignos en sujetos indígenas y mestizos que eran nativos y residentes de áreas con altitudes de 11 300 pies y más, no se presenta ningún caso de cáncer de pulmón ⁽⁵⁾.

Estudios epidemiológicos

Mason halló que los datos de los certificados de defunción de EE. UU., 1950-1969, no revelaron un exceso de mortalidad por leucemia u otros tipos de cáncer en los condados con la mayor parte de su superficie a más de 914 m de altitud, ni en los condados de Denver y Salt Lake, que tienen ciudades a 1680 y 1320 metros, respectivamente ⁽⁶⁾.

En la investigación sobre el crecimiento y la división celular en cultivos de tejidos, existe amplia evidencia del marcado efecto de los cambios en el pH del medio externo. La sensibilidad a los cambios de pH es tal que 0,2 unidades de pH suelen ser suficientes para reducir la tasa de crecimiento a la mitad del valor

máximo⁽⁷⁾. Aunque el pH sanguíneo es muy estable, existen condiciones crónicas en que puede variar, como entre los residentes en la altura [8]. Como la tasa de crecimiento del cultivo de tejidos es muy sensible a los cambios de pH del medio externo, lo que sugiere que la concentración celular de H⁺ u OH⁻ podría ser el factor clave que controla la síntesis y la mitosis final en tejido normal y canceroso⁽⁷⁾, Burton decidió conocer si las tasas de cáncer eran diferentes según la altura de residencia. Para ello, tomó la data de los registros de la International Union Against Cancer (UICC) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la comparó contra la altura de residencia. Encontró que, tanto para hombres como para las mujeres, la tasa por 100 000 aumentaba con la edad, y a partir de los 65 años era mayor en los residentes por debajo de los 500 m s.n.m., teniendo entre los 75 a 60 años una correlación negativa (Figuras 1A y 1B)⁽⁹⁾. Él atribuyó estos resultados a los cambios en la reserva alcalina en humanos que viven en la altura.

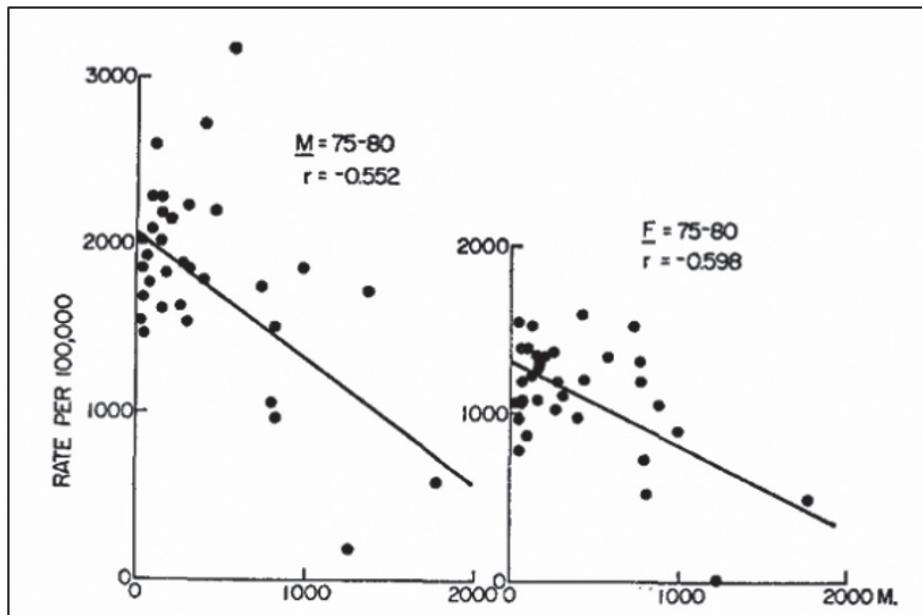


Tomado de Burton, et al. (1965).

Figura 1.A. Tasas de «incidencia» de cáncer por edad en función de la edad tanto para hombres (M) como mujeres (F) para los seis lugares con mayor altitud, frente a los seis lugares con menor altitud (datos de la UICC). El error estándar (EE) de las medias se muestra mediante barras verticales. Obsérvense las diferencias significativas en edades superiores a los 65 años.

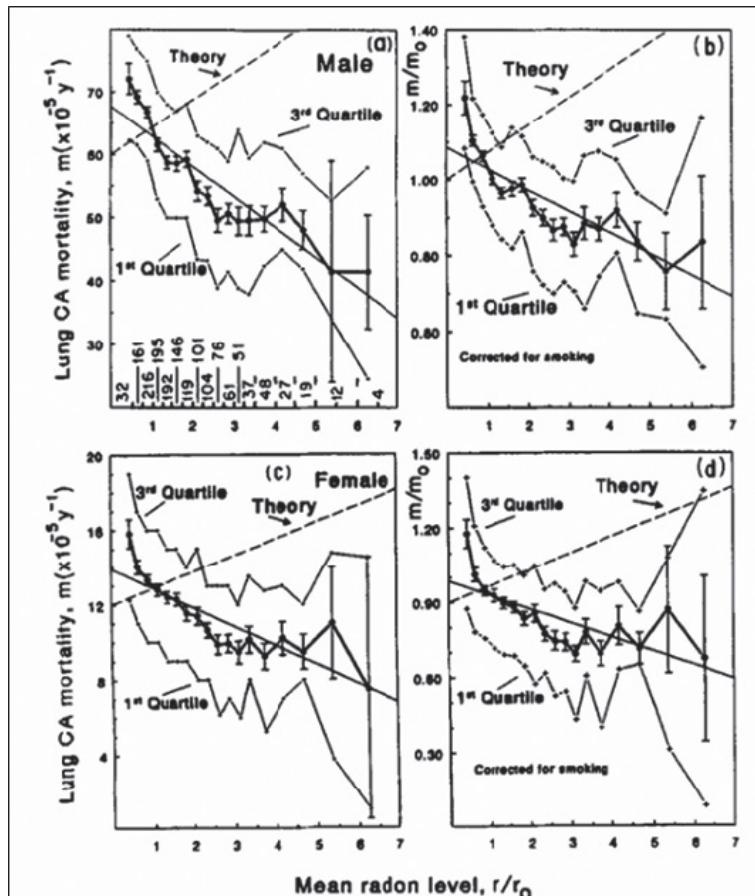
Siete años después, Amsel et al. utilizaron los datos de mortalidad por cáncer de los condados de EE. UU., promediados durante un periodo de 20 años (1950-1969). En la mayoría de las comparaciones se observó un déficit en la mortalidad por cáncer en los condados de gran altitud. Las mayores diferencias entre los grupos de baja y gran altitud se observaron en los cánceres de lengua y boca, esófago, laringe, pulmón y melanoma⁽¹⁰⁾.

Cohen, al estudiar el efecto del radón en la mortalidad del cáncer de pulmón para los EE. UU. halló que en lugar de tener una relación directa ocurría que a más radón menor mortalidad, lo que no se explicaba por la frecuencia del tabaquismo, sino que se mantenía esta relación inversa (Figura 2)⁽¹¹⁾.



Tomado de Burton, et al. (1965).

Figura 1.B. Correlación negativa de las tasas entre los 75 y 80 años tanto para hombres (M) como mujeres (F) con la altitud. La línea recta representa la regresión calculada, que incluye todos los puntos, y el coeficiente de correlación es significativo con un nivel de confianza del 99%.



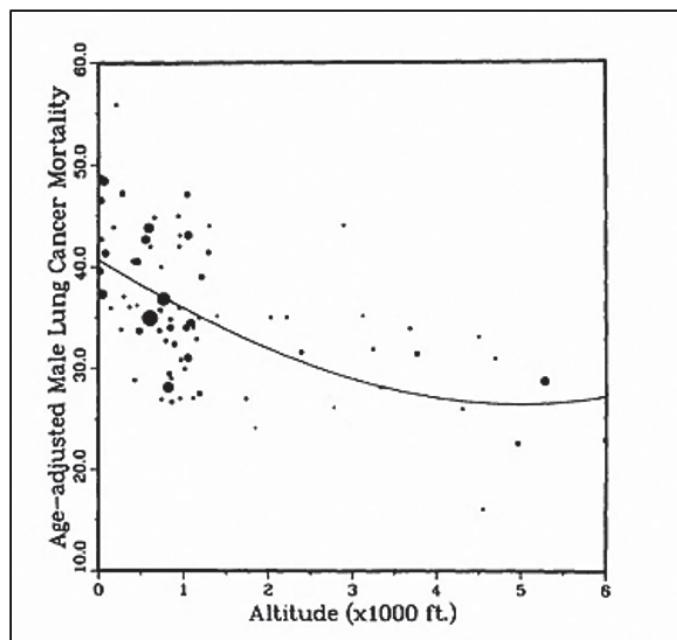
Tomado de Cohen, et al. (1995).

Figura 2. Tasas de mortalidad por cáncer de pulmón frente al nivel medio de radón en 1601 condados de EE. UU. Los puntos de datos mostrados son el promedio de las ordenadas de todos los condados dentro del rango de valores r mostrados en la línea base de la Figura a; el número de condados dentro de ese rango también se muestra allí. Las barras de error representan la desviación estándar de la media, y también se muestran el primer y tercer cuartil de las distribuciones. Las Figuras 1c y d son las tasas de cáncer de pulmón corregidas por la prevalencia del tabaquismo (m/m_0) frente al nivel de radón. Las líneas teóricas son líneas normalizadas arbitrariamente que aumentan a una tasa del 7,3 %/ r_0 . (m =tasas de mortalidad por cáncer de pulmón; r = nivel promedio de radón).

Dieciocho años después, Van Pelt reanalizó el problema, pero él añadió la altura de residencia. Encontró que el radón muestra una tendencia a ser más alto en elevaciones mayores, y que la mortalidad por cáncer de pulmón guardaba una relación inversa con la altitud de los 1601 condados evaluados. Si se asume que una menor concentración de oxígeno tiene un efecto protector con el cáncer de pulmón, una mayor concentración de radón se asocia con una disminución del cáncer de pulmón, pero sin una relación causal directa ⁽¹²⁾.

Se observa que la proporción de radón en los estados de las Montañas Rocosas con respecto a la de los estados de la Costa del Golfo es de 3,9, los niveles de radiación cósmica y terrestre son mucho más altos en la primera zona, así como la radiación de fondo natural (NBR) que es 3,2 veces mayor. Sin embargo, la tasa de mortalidad en los estados de las Montañas Rocosas por cáncer de pulmón y bronquios es solo dos tercios (1/1,45) de la de los estados de la Costa del Golfo, cuando la diferencia que se esperaría es de 5,7 ($3,9 \times 1,45$) ⁽¹³⁾. Estos resultados guardan consistencia con las correlaciones negativas de la mortalidad por cáncer de pulmón con los niveles de radón en el hogar mostradas por Cohen ^(11,14).

Se identificaron todas las ciudades del informe metropolitano de EE. UU. sobre la mortalidad, adaptaciones y antecedentes de otros factores que simultanearon la mortalidad para el período 1959-1961 con una altitud superior a 275 metros. Otras ciudades a menor altitud se añadieron, hasta sumar 80. Al correlacionar la radiación con la frecuencia de cáncer demostraron que había una correlación inversa, por lo que algunos postularon que una radiación ionizante leve podía conferir algún beneficio. Pero cuando se analizó la mortalidad por cáncer de pulmón y altura en que se corrigió por exposición a radón, la correlación negativa se mantuvo (Figura 3) ⁽¹⁵⁾.



Tomado de Weinberg, et al. (1987).

Figura 3. Esto muestra el ajuste de la mortalidad por cáncer de pulmón en varones. Los datos se han ajustado a la mediana del tamaño de la población.

Se correlacionó la incidencia de cáncer de pulmón y de tres cánceres no respiratorios (mama, colorrectal y próstata) ajustada por edad (compilada por el Instituto Nacional del Cáncer de 2005 a 2009) en los condados del oeste de EE. UU. con la altura. Los modelos demostraron que la altitud se asocia de forma fuerte y negativa con la incidencia de cáncer de pulmón ($p < 10-16$), pero no con la incidencia de cánceres no respiratorios. Por cada 1000 m de altitud, la incidencia de cáncer de pulmón disminuyó en 7,23 casos por cada 100 000 personas, lo que equivale al 12,7 % de la incidencia media (56,8). Tanto la regresión del mejor subconjunto como la regresión Lasso atribuyeron los dos mayores tamaños del efecto al tabaquismo (mejor subconjunto: 0,59 y Lasso: 0,52) y a la altura (-0,35 y -0,33). El modelo del mejor subconjunto también halló que el tabaquismo ($p < 10-35$) y la altura ($p < 10-16$) fueron las dos asociaciones más significativas con la incidencia de cáncer de pulmón. No se detectó evidencia de falacia ecológica ni de confusión derivada de los factores evaluados: la asociación con el cáncer de pulmón fue robusta ante diferentes modelos de regresión, estratificación por condados y subgrupos poblacionales; además, siete correlatos ambientales de la altitud, como la exposición a la luz solar y las partículas finas, no pudieron capturar la asociación. Estos hallazgos sugieren la presencia de un carcinógeno inhalado inherente e inversamente relacionado con la altu-

ra, lo que ofrece respaldo epidemiológico a la tumorogénesis impulsada por el oxígeno. Además, se demostró que las asociaciones inversas previamente reportadas entre el cáncer de pulmón, el radón y la radiación UVB⁽¹⁶⁾, se volvieron insignificantes después de considerar la altura. Si todo EE. UU. estuviera situado a la altitud del condado de San Juan, Colorado (3473 m), surgirían 65 496 menos casos nuevos de cáncer de pulmón al año (ceteris paribus, suponiendo las poblaciones de los condados del censo de 2000) (Figura 4 y 5)⁽¹⁷⁾.

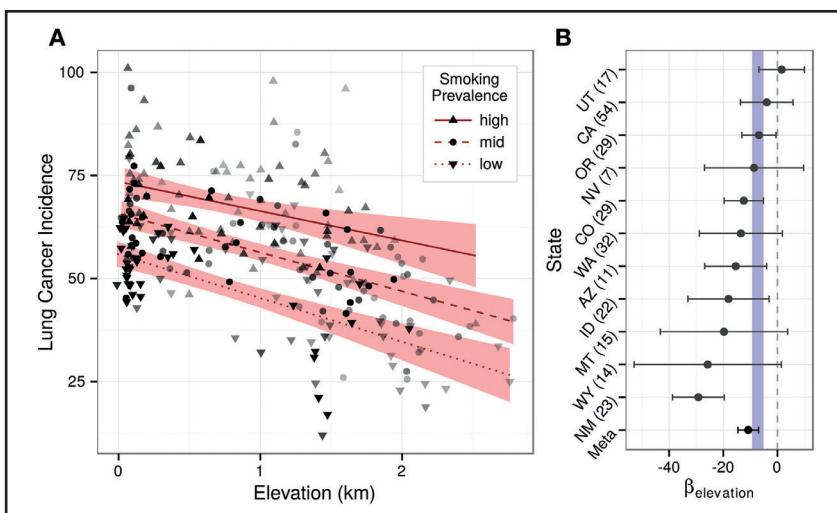


Figura 4. La asociación entre la altura y el cáncer de pulmón es consistente en todos los estratos de los condados. Los análisis de estratificación no aportan evidencia de una interacción entre el tabaquismo y la altitud, ni de factores de confusión estatales. (A) La incidencia de cáncer de pulmón (ajustada por edad por 100 000 habitantes) y la altitud (km) se representan gráficamente para los condados estratificados en terciles según la prevalencia del tabaquismo. Los condados se sombreaden según su ponderación de regresión, y se ajustó una regresión bivariada para cada estrato. Las bandas de confianza no superpuestas (95%) ilustran el fuerte efecto del tabaquismo en el cáncer de pulmón, mientras que las pendientes aproximadamente paralelas demuestran la ausencia de una interacción observable entre el tabaquismo y la altitud. (B) El cáncer de pulmón se regresionó en función de la altitud y el tabaquismo en cada estado. Los coeficientes de altitud específicos de cada estado se representan gráficamente con intervalos de confianza del 95%. Diez de los once estados mostraron coeficientes negativos. Los coeficientes de altitud específicos de cada estado se metaanalizaron. El intervalo de confianza del 99% resultante se superpone al intervalo del modelo del mejor subconjunto óptimo, que se muestra en azul. El número de condados dentro de cada análisis estatal se indica entre paréntesis [17].

Acción carcinogénica del oxígeno inhalado

Ratones deficientes en p53 (*p53*-/-) propensos a tumores con una respuesta defectuosa al daño del ADN, al ser colocados en hipoxia crónica (10% de oxígeno) tuvieron un tiempo medio de supervivencia libre de tumores un 50% más largo en comparación con los animales que permanecieron en normoxia (33 frente a 22 semanas, $p < 0,0001$). La concentración de glutatión reducido (GSH) aumentó en un 43% en los oxigenados al 10% en comparación con los mantenidos en aire ambiental; no hubo diferencias significativas en los niveles del oxidado (GSSG). Este aumento de GSH, que se encuentra principalmente en los eritrocitos, no pudo explicarse completamente por el aumento del 23% en el hematocrito después de la adaptación hipódica, lo que sugiere que la hipoxia fisiológica reduce el estrés oxidativo y aumenta la capacidad antioxidante. Hubo una disminución de 1) los niveles de las especies reactivas de oxígeno (ROS), mediante la tinción con diclorofluoresceína (DCF) de células disociadas del timo; 2) del daño oxidativo en el ADN cuantificado por el ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) de 8-oxoG en el tejido del timo; 3) del nivel de proteína RAG1 medido por western blot; y 4) aumento de la longitud relativa de los telómeros medido por RT-PCR del ADN genómico del tejido del timo de ratones *p53*-/- expuestos al 10% en comparación con el 21% de oxígeno. Semejantes resultados se obtuvieron en el modelo de ratón APCMin/+ de neoplasia intestinal, en el que la inactivación del alelo APC de tipo salvaje inicia la formación de pólipos, y en el de la formación de papiloma cutáneo utilizando el modelo de carcinogénesis cutánea química de dos etapas. Con estos tres modelos de cáncer se ve que el reducir a poco menos de la mitad (del 21% al 10%) la exposición al oxígeno ambiental condujo a aumentos en el tiempo de supervivencia libre de tumores y disminuciones en la inestabilidad genómica y el volumen tumoral ⁽¹⁸⁾.

En seres humanos no podemos hacer investigaciones semejantes, pero en los niños a los que se les dio suplementación de oxígeno neonatal se ha encontrado aumentos significativos en la presencia de cánceres infantiles ^(19,20,21,22).

Durante la respiración celular normal se producen metabolitos de oxígeno parcialmente reducidos y, por lo tanto, altamente reactivos. Estas especies químicas se conocen como radicales libres; por definición, tienen un electrón orbital desapareado. Pueden actuar químicamente como reductores u oxidantes. Dado que la producción de radicales libres y peróxido de hidrógeno es un aspecto normal del metabolismo del oxígeno, existen enzimas intracelulares que eliminan los productos más tóxicos. Los prototipos de estas enzimas antioxidantes son las metaloproteínas llamadas superóxido dismutasas (SOD), que neutralizan el superóxido mediante su conversión en peróxido de hidrógeno ⁽²³⁾.

La formación de radicales libres de oxígeno durante el metabolismo celular en

hiperoxigenación se reconoce actualmente como una base bioquímica de la lesión inducida por el oxígeno en células y órganos. La proliferación de células del revestimiento alveolar resistentes a los oxidantes y el aumento de antioxidantes intracelulares son cambios adaptativos que se producen. Las características patológicas de la toxicidad normobárica por oxígeno incluyen edema intersticial y alveolar, formación de membrana hialina y lisis de células epiteliales y endoteliales capilares de tipo alveolar 1. Estos cambios son seguidos por la proliferación de células alveolares de tipo 2 y, finalmente, fibrosis intersticial⁽²⁴⁾.

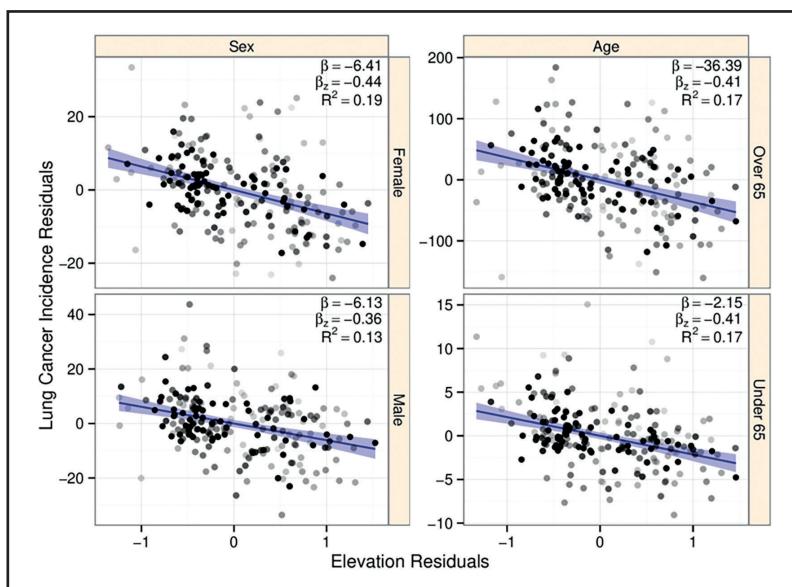
En ratones expuestos a 100% de oxígeno se observó que la hipoxia causa inicialmente una respuesta inflamatoria a las 12 h, que resulta en una inflamación asociada a la respuesta oxidativa a las 24 h y culmina en daño histológico a las 48 h. Es que la IL-6 aumentó progresivamente tras 12 ($p < 0,001$) y 24 h ($p < 0,001$) de hipoxia, con una reducción a las 48 h ($p < 0,01$), mientras que el TNF- α aumentó tras 24 ($p < 0,001$) y 48 h ($p < 0,001$), el número de macrófagos aumentó tras 24 h ($p < 0,001$), mientras que el número de neutrófilos aumentó tras 24 h ($p < 0,01$) y 48 h ($p < 0,001$), la actividad de la superóxido dismutasa disminuyó en todos los grupos expuestos a la hipoxia ($p < 0,01$) mientras la de la catalasa aumentó solo a las 48 h ($p < 0,001$). La relación glutatión reducido/glutatión oxidado disminuyó después de 12 h ($p < 0,01$) y 24 h ($p < 0,05$)⁽²⁵⁾.

La concentración de oxígeno afecta a las células de mamíferos de diversas maneras, incluyendo la proliferación y supervivencia celular, cambios en el fenotipo celular, grandes reordenamientos genéticos en las células y aberraciones cromosómicas⁽¹²⁾.

El daño oxidativo al ADN cumple una función prominente en la patogénesis y exacerbación de muchas enfermedades, incluyendo el cáncer⁽²⁶⁾. Las lesiones de bases de ADN oxidadas se eliminan esencialmente mediante dos tipos de actividad: la reparación por escisión de bases (BER), que implica la eliminación de lesiones individuales mediante la acción de una glicosilasa, y un proceso más complejo que implica la eliminación de un oligonucleótido que contiene la lesión, y la reparación por escisión de nucleótidos (NER). Mientras que los polimorfismos en los genes de reparación del ADN generalmente producen diferencias fenotípicas sutiles entre isoformas, los defectos en las vías NER pueden tener efectos más profundos⁽²⁶⁾.

Los estudios epidemiológicos han indicado que la reducción de la capacidad de reparación del ADN y el aumento de los niveles de aductos de ADN se asocian con un mayor riesgo de cáncer de pulmón. La reparación por escisión de nucleótidos (NER) es la principal vía en humanos para la reparación de los aductos de ADN inducidos por carcinógenos relacionados con el tabaquismo. La expresión reducida de algunos genes de NER parece estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de pulmón⁽²⁷⁾.

Este mecanismo, el del daño por oxidación, explicaría por qué el cáncer de pulmón disminuye un 7,5% por cada 387 metros de altitud, un hallazgo que también se afirma que es completamente independiente de cualquier dato de concentración de radón y que es importante para los estudios epidemiológicos del cáncer de pulmón (ecológicos o de otro tipo) ⁽²⁸⁾.



Tomado de Simeonov and Himmelstein (2015).

Figura 5. La asociación de altura con cáncer de pulmón es consistente entre los subgrupos de población. Los puntos representan condados sombreados por su peso de regresión basado en la población. La regresión parcial se muestra para cada subgrupo con bandas de confianza del 99%. Los subgrupos mostraron asociaciones de altura fuertemente negativas, lo que indica que nuestros hallazgos no fueron el resultado del sexo.

Conclusiones

Aunque ni en el Perú ni en América Latina se han hecho estudios observacionales o longitudinales que demuestren que hay una menor frecuencia del cáncer de pulmón en la altura, la observación y la opinión de expertos así lo sugieren. Los estudios realizados en los EE. UU. durante más de 50 años demuestran consistentemente que la altura disminuye la incidencia del cáncer de pulmón, guardando una relación inversa, siendo el segundo factor, después del tabaquismo, que tiene una relación directa más importante en la presencia de esta neoplasia. El mecanismo implicado sería que el oxígeno, al producir reactantes que causan inflamación y daño oxidativo, termina afectando el ADN y generando células neoplásicas.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de pulmón [Internet]. Ginebra: OMS; 2025. [citado 2025 Jun]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
2. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):561-70. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8015>
3. Ministerio de Salud del Perú. INEN: solo el 20 % de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican a tiempo [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2024 [citado 2025 Jun]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/1059534-inen-solo-el-20-de-los-casos-de-cancer-de-pulmon-se-diagnostican-a-tiempo>
4. Ríos Dalenz J, Casablanca P S, Medina P L, Velasco A. El cáncer en una población urbana de la altura. *Acta Andina*. 1995;4(1):65-70.
5. Kruger H, Arias Stella J. Malignant tumours in high-altitude people. *Cancer*. 1964;17:1340-7. PMID: 5389100.
6. Mason TJ, Miller RW. Cosmic radiation at high altitudes and U.S. cancer mortality, 1950-1969. *Radiat Res*. 1974;60(2):302-6. doi: 10.2307/3573965.
7. Eagle H. The effect of environmental pH on the growth of normal and malignant cells. *Journal of Cellular Physiology*. 1973;82(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.1040820102>
8. Tymko MM, Willie CK, Howe CA, Hoiland RL, Stone RM, Tymko K, Tymko C, MacLeod D, Anholm JD, Gasho C, Villafuerte F, Vizcarro-Galindo G, Figueroa-Mujica R, Day TA, Bird JD, Foster GE, Steinback CD, Brugniaux JV, Champigneulle B, Stauffer E, Doutreleau S, Verges S, Swenson ER, Ainslie PN. Acid-base balance at high altitude in lowlanders and indigenous highlanders. *J Appl Physiol* (1985). 2022;132(2):575-580. doi: 10.1152/japplphysiol.00757.2021.
9. Burton AC. Cancer and altitude. Does intracellular pH regulate cell division? *Eur J Cancer*. 1975;11(5):365-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-2964\(75\)90065-1](https://doi.org/10.1016/0014-2964(75)90065-1)
10. Amsel J, Waterbor JW, Oler J, Rosenwaike I, Marshall K. Relationship of site-specific cancer mortality rates to altitude. *Carcinogenesis*. 1982;3(5):461-5. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/3.5.461>
11. Cohen BL. Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Phys*. 1995;68(2):157-74. doi: 10.1097/00004032-199502000-00002.
12. Van Pelt WR. Epidemiological associations among lung cancer, radon exposure and elevation above sea level--a reassessment of Cohen's county level radon study. *Health Phys*. 2003;85(4):397-403. doi: <https://doi.org/10.1097/00004032-200310000-00002>
13. Jagger J. Natural background radiation and cancer death in Rocky Mountain states and Gulf Coast states. *Health Phys*. 1998;75(4):428-30. doi: 10.1097/00004032-199810000-00012.
14. Cohen BL. Lung cancer rate vs. mean radon level in U.S. counties of various characteristics. *Health Phys*. 1997;72(1):114-9. doi: 10.1097/00004032-199701000-00016.
15. Weinberg CR, Brown KG, Hoel DG. Altitude, radiation, and mortality from cancer and heart disease. *Radiat Res*. 1987;112(2):381-90.
16. Hayes DP. Cancer protection related to solar ultraviolet radiation, altitude and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2010;75(4):378-82. doi: 10.1016/j.mehy.2010.04.001.
17. Simeonov KP, Himmelstein DS. Lung cancer incidence decreases with elevation: evidence for oxygen as an inhaled carcinogen. *PeerJ*. 2015;3:e705. doi: 10.7717/peerj.705.
18. Sung HJ, Ma W, Starost MF, Lago CU, Lim PK, Sack MN, Kang JG, Wang PY, Hwang PM. Ambient oxygen promotes tumorigenesis. *PLoS One*. 2011 May 12;6(5):e19785. doi: 10.1371/journal.pone.0019785.
19. Naumburg E, Bellocchio R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekblom A. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia. *Acta Paediatr*. 2002;91(12):1328-33. doi: 10.1080/08035250216105.
20. Oue T, Kubota A, Okuyama H, Kawae-

- hara H, Nara K, Kawa K, Kitajima H. Hepatoblastoma in children of extremely low birth weight: a report from a single perinatal center. *J Pediatr Surg.* 2003 Jan;38(1):134-7; discussion 134-7. doi: 10.1053/jpsu.2003.50027.
21. Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T, Tsuchida Y, Tanimura M, Nishida H, Takahashi N, Fujimura M, Tokunaga Y. Case-control study of perinatal factors and hepatoblastoma in children with an extremely low birth-weight. *Pediatr Int.* 2000;42(5):492-8. doi: 10.1046/j.1442-2000.01287.x.
22. Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH, Georgieff MK, Ross JA. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation. *J Pediatr.* 2005;147(1):27-31. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.03.008.
23. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem.* 1969;244(22):6049-55.
24. Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity. *Chest.* 1985;88(6):900-5. doi: 10.1378/chest.88.6.900.
25. Nagato AC, Bezerra FS, Lanzetti M, Lopes AA, Silva MA, Porto LC, Valenca SS. Time course of inflammation, oxidative stress and tissue damage induced by hyperoxia in mouse lungs. *Int J Exp Pathol.* 2012;93(4):269-78. doi: 10.1111/j.1365-2613.2012.00823.x.
26. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003;17(10):1195-214. doi: 10.1096/fj.02-0752rev.
27. Cheng L, Spitz MR, Hong WK, Wei Q. Reduced expression levels of nucleotide excision repair genes in lung cancer: a case-control analysis. *Carcinogenesis.* 2000;21(8):1527-30.
28. Van Pelt W. Reply to B. Cohen's letter, "The Van Pelt reassessment of our lung cancer vs. radon study". *Health Phys.* 2004;86(3):318. doi: 10.1097/00004032-200403000-00012.

Comentarios finales

El hombre es un animal que puede sobrevivir prácticamente en todos los nichos ecológicos en los que encontramos un ser vivo. En los roedores esto no sucede, pues cada especie tiene una determinada altura en la que se puede desarrollar (Tabla 1). La altura actuaría como una barrera biogeográfica. Las cuatro enfermedades que hemos presentado nos muestran que la hipoxia puede tener efectos beneficiosos, como son, por ejemplo, la disminución de los ácaros domésticos, de la cantidad de virus y bacterias, y de los ROS, que llevan a una menor presencia de asma, tuberculosis y neoplasia pulmonar. También puede causar el decremento de receptores celulares, como los de la ECA2, que además es la puerta de ingreso del virus SARS-CoV-2, con lo que la frecuencia del COVID-19 disminuirá. Finalmente, la altura modifica en el hombre no solo la hemoglobina y la ventilación, sino un sinnúmero de reacciones biológicas, que recién estamos empezando a entender y que estamos obligados a seguir desentrañando, para poder mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las enfermedades. Vemos cómo en la altura la respuesta inmune contra el asma es muy diferente y es más potente contra el SARS-CoV-2, y en pocas horas de subir mejora la respuesta inmune contra el *Micobacterium tuberculosis*.

Especie	Altitud (m s.n.m.)
<i>Akodon</i> spp.	0 – 4500
<i>Phyllotis</i> spp.	2000 – 5000
<i>Oligoryzomys</i> spp.	0 – 3200
<i>Thomasomys</i> spp.	1500 – 4000
<i>Microryzomys</i> spp.	1800 – 3800
<i>Calomys</i> spp.	100 – 3000
<i>Rattus rattus</i> (int.)	0 – 4000

Tabla 1. Roedores de América y la altura en que viven.

Por otro lado, hay algunas enfermedades pulmonares o que pueden comprometerlo, que son más frecuentes en la altura, como la embolia pulmonar, o que solo se presentan por encima de los 500 m s.n.m., como la bartonelosis, pues su vector, la *Lutzomyia verrucarum*, se desarrolla hasta los 3200 m s.n.m.

En esta interacción entre el ambiente y el ser humano, el ganador es este último, pues su longevidad en la altura no es diferente a la del nivel del mar. Lo que nos corresponde es seguir investigando y difundiendo lo descubierto entre el gremio médico y la comunidad nacional.

Capítulo 23

Paciente crítico adulto en la altitud

Dr Juan A. Tinoco Solórzano

Definimos como paciente crítico a aquel con riesgo inminente de muerte debido a la presencia de disfunciones orgánicas. Sin embargo, esto no se debe confundir con la indicación de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), ya que para esto se debe cumplir también con el requisito de recuperabilidad y está en relación directa con la capacidad de resolución del centro asistencial. Cuando la UCI no tiene capacidad de resolución, este paciente debe ser referido sin demora a un centro donde puedan revertir el estado crítico y salvarle la vida. Lo contrario sería incrementar la mortalidad del paciente. También debemos tener en cuenta el principio de autonomía del paciente, o de sus representantes legales, de no consentir el ingreso a la UCI ⁽¹⁻⁴⁾.

Determinar la capacidad de recuperabilidad de un paciente crítico corresponde a la valoración conjunta de un conjunto de variables, tales como: estado funcional del paciente antes del evento crítico; condición de fragilidad en pacientes ancianos; pronóstico de muerte con relación a la gravedad de las disfunciones, para lo cual se puede usar el Puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment); la presencia de enfermedades crónicas y las comorbilidades que determinan si estamos frente a un paciente incurable en estadio terminal ⁽⁵⁻⁸⁾.

Una UCI es aquella área del hospital donde se ejerce la medicina intensiva, especialidad que se encarga del manejo del paciente crítico recuperable; debe contar con profesionales especialistas en medicina intensiva; la tecnología de punta que permita monitorizar, manejar y revertir las disfunciones orgánicas; material médico para la realización de procedimientos que requieren prontitud y medicación con rangos terapéuticos cortos. Pretender entender una UCI por la sola presencia de una cama sin lo demás es una verdadera utopía. Lamentablemente, este último concepto está profundamente enraizado en una gran cantidad de médicos no intensivistas y peligrosamente en autoridades administrativas de la salud peruana ^(2,3).

En medicina intensiva entendemos que una UCI se encuentra en la altitud cuando está ubicada por encima de los 1500 m s.n.m., puesto que a partir de estos niveles ya se encuentran mecanismos homeostáticos activos que mantienen un medio interno que permite una adecuada función mitocondrial de generación de energía, la que se puede visualizar en un análisis de gasometría arterial. El nivel de altitud está en relación directa con el descenso de la presión barométrica. En medicina intensiva determinamos tres niveles de altitud: a) Media altitud: 1500 a 2500 m s.n.m.; b) Elevada altitud: 2500 a 3500 m s.n.m.; y c) Gran altitud: 3500 a 5800 m s.n.m., debido a que en estos niveles encontramos hospitales que cuentan con unidades de cuidados intensivos.

En el Perú tenemos unidades de cuidados intensivos en estos tres niveles de altitud:

A media altitud. Ubicadas en Huánuco (1818 m s.n.m. PB 699 mmHg); Arequipa (2335 m s.n.m. PB 570 mmHg); Chachapoyas (2336 m s.n.m. PB 573 mmHg); y Abancay (2377 m s.n.m. PB 573 mmHg).

En la elevada altitud. Ubicadas en Cajamarca (2720 m s.n.m. PB 553 mmHg); Ayacucho (2781 m s.n.m. PB 542 mmHg); Andahuaylas 2926 m s.n.m. PB 536 mmHg); Huaraz (3052 m s.n.m. PB 557 mmHg); Huancayo 3250 m s.n.m. PB 535 mmHg); y Cusco (3399 m s.n.m. PB 504).

En la gran altitud. Ubicadas en Huancavelica (3676 m s.n.m. PB 483 mmHg); Juliaca (3824 m s.n.m. PB 452); Puno 3827 m s.n.m. PB 483); y Cerro de Pasco (4380 m s.n.m. PB 457) ^(1,9-12).

En el mundo existen aproximadamente 385 millones de personas que habitan por encima de los 1500 m s.n.m., 140 millones por encima de 2500 m s.n.m. De estos, 80 millones están en Asia y 35 millones en los Andes.

Un tercio de la población del Perú vive por encima de los 2500 m s.n.m. En la altitud podemos encontrar diferentes tipos de pacientes que responden de manera diferente según su capacidad de adaptación. Así tenemos: a) Nativo: persona nacida y gestada en la altitud; b) Inmigrante: persona no nacida en la altitud y que asciende; c) Residente permanente: persona que vive como mínimo un año de forma constante en la altitud; y d) Residente intermitente: persona que vive de forma intermitente en la altitud, mínimo dos semanas en un mes durante un año continuo. Debemos indicar que pueden existir residentes tanto nativos como inmigrantes ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El análisis de gases arteriales nos permite valorar el estado del medio interno y la oxigenación del paciente en estado crítico. Esto nos sirve como diagnós-

tico inicial y monitoreo de la evolución. Los resultados de gasometría arterial son diferentes según el nivel de altitud y sus valores son propios de cada nivel de altitud, determinando diferentes criterios para el inicio de oxigenoterapia, metas terapéuticas y rangos de seguridad para evitar hipercapnia, hiperoxia y toxicidad por oxígeno.

Se sugiere:

- 1). Iniciar oxigenoterapia: en media altitud (1500 a 2500 m s.n.m.), si SaO₂ es menor a 90%. En altitud elevada (2500 a 3500 m s.n.m.), si SaO₂ es menor a 88% y en la gran altitud (3500 a 4380 m s.n.m.), si SaO₂ es < 86%.
- 2). Tener como metas de oxigenación: en media altitud (1500 a 2500 m s.n.m.) lograr una SaO₂ de 94% y una PaO₂ de 75 mmHg. En la elevada altitud (2500 a 3500 m s.n.m.) lograr una SaO₂ 90% y una PaO₂ 70 mmHg y en la gran altitud (3500 a 4380 m s.n.m.) lograr una SaO₂ 88% y una PaO₂ de 60 mmHg.
- 3). Evitar la hiperoxia: en media altitud (de 1500 a 2500 m s.n.m.) evitar niveles de SaO₂ mayores a 96%. En elevada altitud (de 2500 a 3500 m s.n.m.) evitar niveles de SaO₂ mayores a 94% y en la gran altitud (de 3500 a 4380 m s.n.m.) evitar niveles de SaO₂ mayores a 90%.
- 4). Evitar la hipercapnia. Manteniendo un PaCO₂ de acuerdo con su valor gasométrico normal con relación al nivel de altitud. En la altitud el valor del PaCO₂ promedio es de 30 (DE+/- 4) mmHg ^(9,16-26).

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)

Es una de las condiciones más serias que se observan en las unidades de cuidados intensivos. Se caracteriza por un inicio agudo de hipoxemia (pO₂/FiO₂ 300) en un periodo de hasta 7 días, junto con la aparición de opacidades en el tórax que se pueden detectar mediante exámenes de imagen como rayos X, tomografías computarizadas (TAC) y un edema pulmonar que no es principalmente de origen cardíaco.

A nivel del mar, la fracción PaO₂/FiO₂ con un PEEP mínimo de 5 cm H₂O permite clasificar el SDRA en las siguientes categorías: 1) Leve: ≤ 300 mmHg; 2) Moderado: ≤ 200 mmHg; y 3) Grave: ≤ 100 mmHg.

Según esta clasificación se plantean estrategias terapéuticas que van desde la ventilación mecánica no invasiva hasta la ventilación mecánica invasiva protectora en posición prona, con volúmenes tidal bajos e incremento de PEEP, asociado con sedación, analgesia y relajación muscular en infusión.

Es evidente que la PaO₂, que es uno de los componentes de la fracción PaO₂/FiO₂, es alterada por la altitud y, en consecuencia, la clasificación propuesta para el nivel del mar no se puede usar en la altitud.

En 2012, el consenso de Berlín de SDRA planteó una fórmula de corrección para las ciudades por encima de los 1000 m s.n.m., la cual es [PaO₂/FiO₂ x (presión barométrica/760)]. Sin embargo, un estudio posterior demostró que en los pacientes residentes en la altitud, aclimatados y sometidos a ventilación mecánica invasiva, la ecuación propuesta para ajustar el cociente PaO₂/FiO₂ no parece ser inexacta y que la altitud no afecta la mortalidad ⁽²⁷⁻³¹⁾.

Una de las estrategias en el manejo del SDRA es el uso de ventilación mecánica invasiva protectora con programación de volumen tidal bajo de 6 mL/kg para evitar el sobre estiramiento pulmonar. Este concepto parte de estudios realizados a nivel del mar. El proceso de adaptación del poblador nativo de la altitud ha generado que este haya ampliado el tamaño de su caja torácica, con el consiguiente incremento de su volumen tidal.

Estudios publicados que evalúan los resultados de la espirometría forzada en residentes de la altitud muestran que estos presentan un incremento en los valores de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado en el primer minuto. Teniendo en cuenta que estas dos variables son influenciadas por el valor del volumen corriente, podemos hipotetizar que plantear una ventilación mecánica invasiva con valores convencionales de 6 ml/kg es incorrecto; deberíamos plantearnos valores más altos. Esta es una línea de investigación que debemos desarrollar ⁽³²⁻³⁵⁾.

Otra de las variables relacionadas con la ventilación mecánica invasiva, que son afectadas por la altitud, es la calidad de la humidificación de las vías aéreas. Luego del proceso de intubación en el cual se pierde la capacidad de humidificación de la nariz, este proceso debe ser asumido de forma artificial.

En nuestro país, incluyendo en las UCI de la altitud, está generalizado el uso de dispositivos intercambiadores de calor conocidos como «humidificación pasiva» y de corrugados compatibles con este sistema. A nivel del mar, su uso más allá del tercer día es incorrecto, ya que predispone a atelectasias. En la altitud, las deficiencias de dichos sistemas se hacen más notorias. A medida que aumenta la altitud, la humedad del aire disminuye debido a la disminución de la presión barométrica y la temperatura. En la altitud, el aire es más seco, lo que provoca sequedad en las vías respiratorias. Los intercambiadores de calor o humidificación pasiva requieren, para su buen funcionamiento, una temperatura y una humedad estables, lo cual no ocurre en la altitud, donde los cambios son intensos, pudiendo la temperatura descender por la noche por debajo del nivel

de cero grados Celsius.

Es por este motivo que usar la humidificación activa asociada a corrugados compatibles con estos sistemas en forma precoz parece ser lo ideal. Uno de los argumentos para no usar la humidificación activa era la falsa creencia de que esto incrementaba la frecuencia de neumonías asociadas al ventilador; muchos estudios han desecharido este concepto⁽³⁶⁻⁴⁰⁾.

Dos de los puntajes usados para valorar el pronóstico de mortalidad tienen variables que pueden ser afectadas por la altitud. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) tiene la presión arterial media, PaO₂ y el hematocrito. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) tiene PaO₂/FiO₂ y presión arterial^(7,41).

La presión arterial media, determinada por la fórmula PAM = [(2 X presión diastólica) + (presión sistólica)]/3, representa la presión de perfusión que asegura un adecuado flujo sanguíneo celular, y su valor a nivel del mar es de 65 mmHg.

Diversos estudios, tomando como patrón de normalidad 140/90 mmHg, han informado que la prevalencia de la hipertensión arterial es significativamente más baja en la altitud. Comunican que la prevalencia a nivel nacional es del 27,3% y en la altitud es del 23,2%. Sin embargo, estudios posteriores de una muestra de 12 448 personas, mayores de 18 años, normotensas, informaron que el valor normal de presión arterial en el adulto nativo residente de la altitud correspondía a 134/89 mmHg, con lo cual la prevalencia sería del 27,2%, similar a la nacional. Esto podría plantear la hipótesis de la necesidad de un menor valor de PAM objetivo en los pacientes críticos nativos residentes de la altitud.

En el caso del poblador del nivel del mar que asciende, el concepto es diferente; en ellos debemos plantear el diagnóstico de «hipertensión sistémica de altitud», conforme ocurre con el ascenso y el descenso de la presión barométrica. La hipoxia secundaria provoca el incremento de las resistencias vasculares periféricas por vasoconstricción; a esto se agrega la respuesta del sistema nervioso simpático, lo que aumenta la frecuencia cardiaca y la contractibilidad cardiaca, lo que incrementa más la PA^(15,42-45).

El embarazo también está afectado por la altitud debido a la hipoxia hipobárica materna, que condiciona una saturación arterial de oxígeno disminuida que, durante el tercer trimestre, se intensifica, disminuyendo inversamente a la elevación de la presión. La viscosidad sanguínea se eleva. Por cada 1000 m de incremento de altitud, la concentración de hemoglobina aumenta en 1,52 g/dL y el riesgo de preeclampsia aumenta con niveles de hemoglobina mayores a 14,5 g/dL⁽³⁶⁻⁵¹⁾.

Por lo anteriormente expuesto, debemos concluir que la altitud genera en el poblador que habita en la altitud y en el inmigrante que asciende cambios fisiológicos que permiten la adaptación celular y la persistencia de la vida humana en estas condiciones geográficas. Estas nuevas condiciones generan estados de una diferente normalidad que deben ser tomados en cuenta en el diagnóstico y en el manejo especial del paciente en estado crítico. Es por esto que recomendamos continuar trabajando en esta línea de investigación del «paciente crítico en la altitud».

Bibliografía

1. Tinoco-Solórzano A, Nieto Estrada VH, Vélez Páez JL, Molano Franco D, Viruez Soto A, Villacorta Córdova F, et al. Medicina intensiva en la altitud. Revisión de alcance. *Rev Intensiv.* 2021;13(4):218-25.
2. Dirección General Salud de las Personas. Norma Técnica de los Servicios de Cuidados Intensivos e Intermedios. Resolución Ministerial N° 489-2005-MINSA. 2005;1-44.
3. Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Normas para las Prestaciones Asistenciales en los Servicios de Cuidados Intensivos e Intermedios en las Redes Asistenciales y Órganos Desconcentrados del Seguro Social de Salud. Resolución Gerenc Gen 1739-GG-Essalud-2011. 2011;1-58.
4. Hernández-Tejedor A. Revisión sobre bioética en la Unidad de Cuidados Intensivos: sobre la autonomía y el papel de los familiares y los representantes legales. *Med Intensiva.* 2014;38(2):104-10.
5. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1553-602.
6. Pizarro Gómez CE, Dueñas Castell C, Nieto Estrada VH, Gil Valencia BA, Durán Pérez JC, Ferrer Zaccaro L, et al. Consenso colombiano de criterios de ingreso a cuidados intensivos: Task force de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos (AMCI®). *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2023;23(2):202-28.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
8. Cohen RL, Eichorn A, Silver A. Admission decisions to a medical intensive care unit are based on functional status rather than severity of illness. A single center experience. *Minerva Anestesiol.* 2012;78(11):1226-33.
9. Tinoco-Solórzano A, Román Santamaría A, Charri Víctorio J. Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. *Horiz Méd Lima.* 2017;17(3):6-10.
10. Barry PW, Pollard AJ. Altitude illness. *BMJ.* 2003;326(7395):915-9.
11. Gallagher SA, Hackett PH. High-altitude illness. *Emerg Med Clin North Am.* 2004;22(2):329-55.
12. Imray C, Booth A, Wright A, Bradwell A. Acute altitude illnesses. *BMJ.* 2011;343:d4943.
13. Hill CM, Carroll A, Dimitriou D, Gavlak J, Heathcote K, L'Esperance V, et al. Polysomnography in Bolivian Children Native to High Altitude Compared to Children Native to Low Altitude. *Sleep.* 2016;39(12):2149-55.
14. Peñaloza D, Arias Stella J. Corazón y circulación pulmonar en grandes alturas: Nativos normales y mal de montaña crónico. *Rev Peru Cardiol.* 2011;37(1):38-56.
15. Segura Vega L, Agusti C, R, Parodi Ramírez J. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú. Estudio TORNASOL. *Rev Peru Cardiol.* 2006;32(2):82-128.
16. Cárdenas-Santamaría FH, Ardúa-Flórez M, Jaramillo-Mejía JM, Echeverry-Restrepo V, García-Gutiérrez LA, Londoño-Franco ÁL. Gasometría arterial en adultos jóvenes en una altura promedio de 1605 msnm. Armenia, Colombia 2016. *Rev Colomb Anestesiol.* 2018;46(3):222-7.
17. Avila-Hilari A, Tinoco-Solórzano A, Vélez-Páez J, Molano Franco D, de Jesús Montelongo F, Avellaneda-Chavala ML. Síndrome de distrés respiratorio agudo en la altitud: consideraciones sobre el diagnóstico y tratamiento. *Med Intensiva.* 2024;48(9):546-8.

18. Cid-Juárez S, Téllez-Navarrete NA, Bau-tista-Bernal A, León-Gómez P, Salas-Es-camilla I, Gochicoa-Rangel L, et al. Ar-terial Blood Gases in Normal Subjects at 2240 Meters Above Sea Level: Impact of Age, Gender, and Body Mass Index. *Rev Investig Clínica.* 2023;75(1):29-36.
19. Villacorta-Cordova F, Coba EC, Zubia-Olaskoaga F, Tinoco-Solórzano A. Comparacion de los valores normales de gases arteriales entre la altitud y el nivel del mar del Ecuador. *Rev Intensiv.* 2020;13(2):88-91.
20. Restrepo J, Reyes P, Vásquez P, Ardila M, Díaz B. Gasometría arterial y alveolar en adultos sanos a nivel de Bogotá. *Acta Méd Colomb.* 1982;7(6):461-6.
21. Pereira-Victorio CJ, Huamanquispe-Quin-tana J, Castelo-Tamayo LE. Gasometría arterial en adultos clínicamente sanos a 3350 metros de altitud. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2014;31(3):473-9.
22. Vera Carrasco O. Valores normales de gases sanguíneos arteriales y del equilibrio ácido base en la ciudad de La Paz-Bo-livia. *Cuad Hosp Clín.* 1991;37(1):18-27.
23. Viruez-Soto A, Arias S, Casas-Mamáni R, Rada-Barrera G, Tinoco-Solorzano A, Merino-Luna A, et al. Oxygen therapy limiting peripheral oxygen saturation to 89-93% is associated with a better survival prognosis for critically ill COVID-19 patients at high altitudes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2022;299:103868.
24. Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1525-31.
25. Vélez-Páez JL, Castro-Bustamante C, Avellaneda-Chavala ML. Gasometría y altitud: investigación de los rangos de normalidad en Quito, Ecuador (2.850m sobre el nivel del mar). *Med Intensiva.* 2025;50:2140.
26. Ross EM, Matteucci MJ, Shepherd M, Barker M, Orr L. Measuring arterial oxy-genation in a high altitude field environ-ment: comparing portable pulse oxime-try with blood gas analysis. *Wilderness Environ Med.* 2013;24(2):112-7.
27. Martínez G, Casas D, Bastidas Goyes AR, Oliveros H, Pinilla P, Calderon W, et al. Índices de oxigenación como predictores de ventilación mecánica en neumonía a 2600 metros de altitud. *Acta Médica Co-lomb.* 2017;41(3):169-75.
28. Ranieri M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
29. Colin Espinosa V, Monares Zepeda E, Sánchez Castrillo C, Elizalde González J, Poblano Morales M, Aguirre Sánchez J, et al. Índices de oxigenación como factores pronósticos en el síndrome de insuficien-cia respiratoria aguda en etapa temprana y tardía. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int.* 2008;22(3):131-42.
30. Jibaja M, Ortiz-Ruiz G, García F, Ga-ray-Fernández M, De Jesús Montelongo F, Martínez J, et al. Hospital Mortality and Effect of Adjusting PaO₂/FiO₂ Ac-cording to Altitude Above the Sea Lev-el in Acclimatized Patients Undergo-ing Invasive Mechanical Ventilation. A Multicenter Study. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(4):218-24.
31. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Ber-nard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respira-tory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(1):37-47.
32. Romero de Ávila Cabezón G, Gonzálvez Rey J, Rodríguez Estévez C, Timirao Car-rasco R, Molina Blanco A, Galego Riádigos MI, et al. Las 4 reglas de la espirometría. *Cad Aten Primaria.* 2014;20(1):7-50.
33. Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscou-let L, Villca-Alá N, Del-Río-Hidalgo RF, Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax.* 2016;75(2):173-90.
34. Mejía CR, Cárdenas MM, Cáceres OJ, Verastegui-Díaz A, Gomero-Cuadra R. Factores asociados a la variación de valores espirométricos en trabajadores a gran altura. *Rev Asoc Esp Med Trab.* 2020;29(1):81-9.
35. López Jové OR, Arce SC, Chávez RW, Alaniz A, Lancellotti D, Chiapella MN, et al. Spirometry reference values for an

- andean high-altitude population. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;247:133-9.
36. Lellouche F, Qader S, Taillé S, Lyazi-di A, Brochard L. Influence of ambient temperature and minute ventilation on passive and active heat and moisture exchangers. *Respir Care.* 2014;59(5):637-43.
 37. D'Amato M, Molino A, Calabrese G, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D'Amato G. The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:1-8.
 38. Gillies D, Todd DA, Foster JP, Batuwitage BT. Heat and moisture exchangers versus heated humidifiers for mechanically ventilated adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD004711.
 39. Schreiber AF, Ceriana P, Ambrosino N, Piran M, Malovini A, Carlucci A. Short-Term Effects of an Active Heat-and-Moisture Exchanger During Invasive Ventilation. *Respir Care.* octubre de 2019;64(10):1215-21.
 40. Re R, Lassola S, De Rosa S, Bellani G. Humidification during Invasive and Non-Invasive Ventilation: A Starting Tool Kit for Correct Setting. *Med Sci.* 2024;12(2):26.
 41. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
 42. Segura Vega L. Nuevas cifras de la presión arterial en las poblaciones peruanas de altura y la nueva guía americana de hipertensión arterial. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018;64(2):185-90.
 43. Segura Vega L, Agustí C, Ruiz Mori E. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú II. Estudio tornasol II comparado con tornasol I después de cinco años. *Rev Peru Cardiol.* 2013;39(1):5-59.
 44. Segura Vega L, Régulo Agustí C, Ruiz Mori E. La Hipertensión Arterial en el Perú según el estudio TORNASOL II. *Rev Peru Cardiol.* 2011;37(1):19-27.
 45. Narváez-Guerra O, Herrera-Enriquez K, Medina-Lezama J, Chirinos JA. Systemic Hypertension at High Altitude. *Hypertension.* 2018;72(3):567-78.
 46. Tinoco-Solórzano A, Cruz Bellido R, Rueda Camana M, Diaz Seminario A, Salazar-Granara A, Charri JC. Características clínicas de las gestantes nativas de la gran altitud con preeclampsia grave. Estudio transversal. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2021;21(2):120-6.
 47. Kametas N, Krampl E, McAuliffe F, Rampling M, Nicolaides K. Pregnancy at high altitude: a hyperviscosity state. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(7):627-33.
 48. Rapri-Nieto E, Calderón-Girón E, Condor-Callupe J, Suárez-Tolentino G, Condor-Rojas YC, Rapri-Nieto E, et al. La altitud como factor de riesgo para preeclampsia. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 2022;15(2):310-2.
 49. Nahum GG, Stanislaw H. Hemoglobin, altitude and birth weight: does maternal anemia during pregnancy influence fetal growth? *J Reprod Med.* 2004;49(4):297-305.
 50. Moore LG, Hershey DW, Jahnigen D, Bowes W. The incidence of pregnancy-induced hypertension is increased among Colorado residents at high altitude. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(4):423-9.
 51. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE, Fort AL. Association of hemoglobin values at booking with adverse maternal outcomes among Peruvian populations living at different altitudes. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2012;117(2):134-9.

Capítulo 24

Salud reproductiva en la altura: impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación

**Académico de Número Dr. Gustavo F. Gonzales Rengifo,
Dra. Carla Gonzales Arimborgo**

Resumen

En este capítulo trataremos el proceso de adaptación a la altura basado en el mantenimiento de la salud reproductiva en los nativos residentes en las grandes alturas, con énfasis en la población andina del Perú. Igualmente, la presente revisión intenta mostrar el impacto que tiene la vida en las grandes alturas en el curso de un embarazo.

La literatura examinada demuestra que la frecuencia de malformaciones congénitas es elevada en la altura; que las tasas de mortalidad fetal tardía, nacidos pequeños para su edad gestacional y preeclampsia se encuentran incrementadas en la altura, asociadas a valores altos de hemoglobina materna ($>14.5\text{ g/dL}$). En conclusión, el embarazo en una mujer expuesta de forma permanente a las grandes alturas genera mayores riesgos en comparación con un embarazo desarrollado a nivel del mar.

Introducción

La exposición aguda a la altura tiene implicancias fisiológicas, pues un organismo debe ejercer diferentes actividades con una menor presión barométrica que a su vez se asocia con una menor saturación arterial de oxígeno y, por ende, un menor transporte de oxígeno a los tejidos^(1,2). Una forma en que los individuos

pueden realizar esfuerzo físico de diferente intensidad y tolerar la altura es a través de la aclimatación, donde hay una disminución de la frecuencia cardíaca y un aumento de la saturación arterial de oxígeno respecto a los valores iniciales en la altura, así un aumento en la eritropoyesis debido a un incremento en los niveles de la hormona eritropoyetina ⁽³⁾.

La situación es diferente para aquellas poblaciones que residen permanentemente en alturas elevadas. Se considera que una persona se ha adaptado a un ambiente cambiado cuando mantiene su capacidad reproductiva y puede desarrollar actividad física de creciente intensidad sin que ello genere desmedro de su salud ⁽⁴⁾.

Cuando el recién nacido y la madre no afectan su salud por el embarazo, y las poblaciones en general, son capaces de practicar actividad física sin que se afecte su salud, quiere decir que dicho organismo se ha adaptado a un nuevo ambiente, en este caso a la altura.

La adaptación a la altitud es un ejemplo notable de selección natural, donde participan mecanismos de adaptación genómica y fisiológica ⁽⁵⁾. Las estrategias usadas por las poblaciones estudiadas que residen en la altura son diferentes unas de otras, como las observadas en los tibetanos, etíopes y andinos ⁽⁵⁻⁷⁾.

La falta de adaptación a la altura se conoce como mal de montaña crónico (MMC) o enfermedad de Monge, en reconocimiento a Carlos Monge Medrano, quien la describió por primera vez ante la Academia Nacional de Medicina en 1925, hace exactamente 100 años ⁽⁸⁾. Recién en 2005, en base a una reunión de consenso, se elaboró un documento para valorar el puntaje de mal de montaña crónico basado en siete signos/síntomas y la valoración de la concentración de hemoglobina ⁽⁹⁾.

Aunque el aumento de la altitud se asocia regularmente con la restricción del crecimiento fetal (FGR) en los nativos residentes de las grandes alturas [10], la menor presión parcial de oxígeno no parece ser una causa directa, pues aquellos con mayor antigüedad multigeneracional no muestran este patrón de menor crecimiento fetal, como es el caso de la población de Puno en los Andes peruanos ⁽¹¹⁾.

Más bien, en la altura se reduce el consumo de oxígeno de la placenta para mantener el suministro de oxígeno al feto. Esto se produce a expensas de las funciones de síntesis y transporte de la placenta, lo que resulta en un suministro inadecuado de nutrientes. El factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), que modula la cadena de transporte de electrones mitocondrial para proteger el tejido placentario de las especies reactivas de oxígeno, desempeña un papel clave en

este sentido. La reducción del consumo de oxígeno también refleja una disminución de la vascularización y perfusión placentaria, que se acompaña de un mayor riesgo de preeclampsia materna a gran altitud. En los nativos de la altura adaptados, este último parece estar atenuado, en parte debido a una menor liberación de HIF-1 α . Además, se han descrito peculiaridades metabólicas en los pueblos que residen en zonas de altura que aumentan la disponibilidad de glucosa y, por lo tanto, reducen la extensión de la FGR ⁽¹²⁾.

Las poblaciones humanas no tienen una presencia uniforme en las zonas de grandes alturas. Se estima que son las poblaciones asiáticas las de mayor longevidad generacional en la altura, seguidas de las poblaciones andinas y, en menor grado, las poblaciones de las zonas altas de Norteamérica.

En este capítulo trataremos lo referente al proceso de adaptación en la altura, basado en el mantenimiento de la salud reproductiva en los nativos residentes en las grandes alturas, con énfasis en la población andina del Perú. Igualmente, la presente revisión intenta mostrar el impacto que tiene la vida en las grandes alturas en el curso de un embarazo.

Como es conocido, la población andina peruana procede de la migración asiática por el estrecho de Bering y, a partir del siglo XVI, se genera un mestizaje con los españoles que llegaron durante la conquista. Además, las comunidades mestizas también muestran una intromisión española en gran medida después de la Independencia del Perú, casi 300 años después de que España conquistara el Perú. Hubo eventos migratorios entre las poblaciones peruanas de las tres regiones geográficas, con la mayoría de la migración entre regiones moviéndose desde los altos Andes hacia la Amazonía y la costa de baja altitud ⁽¹³⁾.

Migración hacia América

Hace 40 000 años, la mayor parte del mundo ya estaba poblada por la especie humana, a excepción de América. Existe consenso en afirmar que los americanos descienden de los asiáticos, quienes arribaron al final del Pleistoceno a través del estrecho de Bering ⁽¹⁴⁾. Así, América del Norte y del Sur fueron los últimos continentes en ser explorados y colonizados por los humanos modernos a finales del Pleistoceno ⁽¹⁵⁾.

Los primeros pueblos en América, que a su vez se encontraban al sur de las capas de hielo continentales, se extendieron ampliamente, se expandieron rápidamente y se ramificaron en múltiples poblaciones. Sus descendientes, a lo largo de los siguientes quince milenios, experimentaron diversos grados de ais-

lamiento, mezcla, continuidad y reemplazo. Cabe destacar que todos los antiguos americanos, salvo los pueblos árticos que llegaron posteriormente, están estrechamente relacionados con los actuales aborígenes americanos contemporáneos y con cualquier otra población del resto del mundo, lo que descarta que existiera una población temprana en América antes de la migración asiática por el estrecho de Bering⁽¹⁶⁾.

Las excavaciones en la Cueva del Chiquihuite, un sitio de gran altitud en el centro-norte de México, corroboran hallazgos previos de evidencia cultural en las Américas que data del último máximo glacial (hace 26 500-19 000 años), y que retrasan las fechas de dispersión humana a la región posiblemente hasta hace 33 000-31 000 años⁽¹⁷⁾, e indican que las migraciones fueron de norte a sur. Estos hallazgos, y hallazgos posteriores en Sudamérica, demostrarían la preferencia de los migrantes asiáticos por llegar a zonas de gran altitud.

Las evidencias arqueológicas recientes y convincentes atestiguan la presencia humana de ~14,5 mil años en múltiples sitios de América del Sur y una explotación muy temprana de ambientes andinos de gran altitud extrema.

Las evidencias usando mitogenomas muestran que los pobladores tempranos probablemente se trasladaron desde América del Norte al área correspondiente a los modernos Ecuador y Perú durante un lapso de ~1,5 mil años, comprendido entre 16 y 14,6 mil años atrás⁽¹⁸⁾.

Las migraciones a América del Sur parece que se desarrollan a partir de Panamá en el Pleistoceno tardío y que luego se dividieron en dos grupos: uno que se movió hacia el sur, hacia las áreas andinas centrales y meridionales y, después de cruzar las tierras altas de Colombia, Ecuador y Perú, llegó hasta el noroeste de Argentina, el país de parques abiertos del este de Brasil y la Pampa argentina. El segundo grupo emigró hacia el este, hacia Venezuela y Guyana, y más tarde hacia el sur, poblando la Amazonía brasileña. Siguiendo las vías fluviales disponibles, los amazónicos se expandieron hacia el este y el oeste, llegando, probablemente, a las laderas orientales de los Andes hace unos 3500 años. En 2001 se planteó la hipótesis de que los nativos andinos actuales son descendientes de los grupos amazónicos que emigraron hacia el este⁽¹⁹⁾.

Aunque las migraciones, según las evidencias, vienen en oleadas de norte a sur de América, las evidencias arqueológicas demostrarían que los primeros habitantes andinos peruanos se ubicaron más bien en la zona sur. Así, en las alturas de Arequipa se han descrito las civilizaciones humanas más antiguas ubicadas por encima de los 4000 metros⁽²⁰⁾.

Los modelos demográficos revelan que el poblamiento del Perú comenzó hace

12 000 años [13]. La evidencia arqueológica indica la presencia humana a lo largo de la costa central andina hace unos 13 000 a 14 000 años^(21,22).

Curiosamente, a lo esperado de que las migraciones de norte a sur estén organizadas por una presencia humana en tiempo descendente, las evidencias muestran más bien una presencia más temprana en el sur en Chile y luego una presencia humana en las zonas altoandinas que va ascendiendo del sur al norte.

En la década de 1980 se encontraron pruebas sólidas de una presencia humana en Monte Verde, Chile, de ~14,5 mil años. Monte Verde se encuentra en las cordilleras bajas del sur de Chile, cerca de la ciudad de Puerto Montt. Los datos iniciales sugieren que el poblamiento ocurrió entre 14 220 y 13 980 años calendario antes del presente (aproximadamente 12 310 y 12 290 años de carbono-14)⁽²³⁾.

Con las nuevas evidencias de artefactos de piedra, restos faunísticos y áreas quemadas la actividad humana estaría presente entre al menos ~18 500 y 14 500 años calendario antes del presente (cal AP)⁽²⁴⁾.

Luego, se ha encontrado evidencia generalizada de la ocupación humana del desierto de Atacama, de 20 a 25 grados S en el norte de Chile, desde 13 000 años calibrados a 14C antes del presente (año cal B.P.) hasta 9500 años cal B.P., y nuevamente después de 4500 años cal B.P. La ocupación humana inicial coincidió con un cambio de ambientes muy secos a ambientes húmedos⁽²⁵⁾.

Posteriormente, como si la migración fuera de sur a norte, se ha encontrado evidencia de poblamiento en las zonas altas de Pucuncho en Arequipa. La cuenca del Pucuncho, en el sur de los Andes peruanos, contiene los sitios arqueológicos del Pleistoceno de 4355 metros sobre el nivel del mar (m s.n.m.). Los restos incluyen dos puntas de proyectil de cola de pez, que datan de hace unos 12,8 a 11,5 mil años (ka)⁽²⁰⁾.

Cuncaicha, un lugar rocoso en el sur de los Andes peruanos, ha arrojado evidencia arqueológica de ocupación humana a gran altitud (4480 m s.n.m.) durante el Pleistoceno Terminal (12 500-11 200 cal BP), Holoceno temprano (9500-9000 cal BP) y períodos posteriores⁽²⁶⁾.

A continuación, se encuentra la evidencia de manufactura del hombre de Pacaicasa en Ayacucho en las cuevas de Pikimachay (cuevas de las Pulgas) que parecen haber residido ahí hace 12 000 años BC⁽²⁷⁾.

Los primeros restos humanos fueron encontrados en Lauricocha, en los Andes

del centro del Perú. Lauricocha (Huánuco) es 2500-3500 años calibrados a 14C (año cal B.P.) más joven que otros sitios arqueológicos tempranos en los Andes de gran altitud como la Cueva de Guitarrero (Ancash), Pachamachay (Junín) y Telarmachay (Junín)⁽²⁸⁾.

Como si la migración siguiera una secuencia de sur a norte, se encuentran restos de manufactura humana de antigüedad estimada en 7000 a 8000 B.C. en las alturas del Ecuador⁽²⁹⁾.

Intromisión génica española

Con la llegada española en el siglo XVI, en el Perú ocurre un importante mestizaje, cuyo efecto sobre la adaptación a la altura no se conoce aún con precisión. Existen evidencias de que las poblaciones con menos mestizaje hispano, como las que existen en los Andes del sur, tienen mayor tiempo de residencia generacional que las poblaciones en los Andes centrales⁽³⁰⁾. De igual forma, se ha documentado que en una misma localidad hay pobladores con diferentes períodos de residencia generacional. Así, en Cerro de Pasco, a 4340 m de altitud, las mujeres gestantes, que tienen más de tres períodos generacionales en la altura, presentan mejor saturación arterial de oxígeno e hijos con mayor peso al nacer⁽³¹⁾.

En la época de la llegada de los españoles, las lenguas aimara y quechua eran predominantes en el Altiplano bajo el dominio de los incas, aunque la presencia de otras lenguas habladas, como el puquina y el uruquilla, sugiere la existencia de diferentes grupos étnicos en esta región⁽³²⁾.

Las poblaciones de uros se destacan entre las poblaciones del Altiplano y parecen estar más estrechamente relacionadas con los aimaras y quechuas del lago Titicaca y regiones circundantes que con los arawaks amazónicos. Las poblaciones de uros de Perú y Bolivia están genéticamente diferenciadas entre sí, lo que indica una alta heterogeneidad en este grupo étnico. Los resultados de las investigaciones apoyan la ascendencia distintiva de las poblaciones de uros de Perú y Bolivia, que probablemente se derivan de antiguos linajes andinos que fueron parcialmente reemplazados durante eventos de expansión agrícola más recientes y el establecimiento de civilizaciones complejas en los Andes⁽³²⁾.

Antigüedad de la vida en las alturas

La meseta tibetana se considera uno de los lugares más elevados donde vive la gente. El sitio llamado Nwya Devu se encuentra a cerca de 4600 metros sobre el nivel del mar y tiene una antigüedad de entre 40 000 y 30 000 años, lo que lo convierte en el yacimiento arqueológico paleolítico más elevado que se ha encontrado en todo el mundo hasta ahora.

Con una elevación media de unos 4000 m sobre el nivel del mar y una temperatura media anual cercana al punto de congelación del agua, y con solo la mitad del oxígeno que se tiene al nivel del mar, muchos investigadores sostienen que fue colonizada en el Holoceno (la época actual, que comenzó hace aproximadamente 12 000 años) con la adopción de la agricultura y la domesticación de la cebada y el yak. Otros sugieren que fue al final de la última edad de hielo, hace unos 15 000 años, cuando los cazadores-recolectores comenzaron a cazar en altitudes más altas durante los meses de verano y gradualmente aprendieron a aclimatarse a un entorno tan duro. Sin embargo, algunas pruebas genéticas de los tibetanos modernos sugieren que la meseta podría haber sido colonizada hace 30 000-40 000 años, antes de la última glaciación denominada de Würm, pero faltan pruebas arqueológicas de ello⁽³³⁾.

Descubrimientos arqueológicos recientes sugieren que tanto los denisovanos arcaicos como el *Homo sapiens* ocuparon la meseta tibetana antes de los 30 000-40 000 años que anteriormente se creía. Los estudios genéticos muestran que un pulso de introducción denisovana estuvo involucrado en la adaptación de las poblaciones tibetanas a la hipoxia a gran altitud. Estos hallazgos desafían la visión tradicional de que la meseta fue uno de los últimos lugares de la Tierra colonizados por el *Homo sapiens* y justifican una reevaluación de la historia poblacional de estas tierras altas⁽³⁴⁾.

A medida que los humanos modernos de la diáspora salieron de África, se encontraron con muchas condiciones ambientales nuevas, incluidas temperaturas extremas más altas, diferentes patógenos y altitudes más altas, que han permitido la selección natural. Así, se ha demostrado en los tibetanos un gen de la vía de la hipoxia, EPAS1, que está asociado con diferencias en la concentración de hemoglobina a gran altitud. Este gen parece haberse generado por la introducción de ADN de individuos denisovanos o relacionados con denisovanos en humanos. Este haplotipo examinado a nivel mundial solo se encuentra en denisovanos y tibetanos, y con una frecuencia muy baja entre los chinos Han⁽³⁵⁾.

El evento de introducción exclusivo de los asiáticos orientales probablemente introdujo el haplotipo beneficioso en la población ancestral de tibetanos para

adaptarse a la altura hace unos 48 700 (16 000-59 500) años, y la selección comenzó hace unos 9000 (2500-42 000) años. Nuestras estimaciones sugieren que uno de los ejemplos más convincentes de introgresión adaptativa es, de hecho, la selección que actúa sobre la variación arcaica permanente⁽³⁶⁾.

La introgresión de ADN denisovano ha sido descrita en poblaciones latinoamericanas⁽³⁷⁾ y es posible que ello pueda tener un impacto en los procesos de adaptación a la altura, lo cual requiere investigaciones específicas.

En comparación con los tibetanos, que han habitado los Himalayas durante 30 000 a 40 000 años o más⁽³³⁾, los residentes de las áreas montañosas de Colorado, en Estados Unidos, con una historia de más de 300 años, así como la etnia Han en los Himalayas durante los últimos 60 años, la antigüedad del habitante andino peruano, que se extiende por 12 500 años, podría considerarse intermedia, conforme a las pruebas arqueológicas⁽²⁰⁾.

Salud reproductiva en las mujeres en la altura

Las mujeres en las alturas de Perú se caracterizan por conservar su capacidad reproductiva⁽³⁸⁾, aunque la muerte fetal es mayor en la altura⁽³⁹⁾ y el parto pretérmino no fue diferente en la altura⁽⁴⁰⁾; sin embargo, existen varios parámetros reproductivos que difieren con las mujeres residentes a nivel del mar: la menarquia es más tardía⁽⁴¹⁾ y la menopausia es más temprana⁽⁴²⁾. En mujeres en edad reproductiva, los niveles plasmáticos de estradiol, progesterona⁽⁴³⁾ y prolactina⁽⁴⁴⁾ son menores en la altura que a nivel del mar, mientras que sucede lo contrario al controlar los niveles séricos de la hormona folículo estimulante durante la perimenopausia⁽⁴⁵⁾.

El peso al nacer es más bajo debido a la restricción del crecimiento fetal. Los residentes multigeneracionales (andinos o tibetanos) en comparación con los recién llegados parecen estar relativamente protegidos de la pérdida del embarazo, así como de la restricción del crecimiento fetal asociada a la altitud, tal vez debido en parte a la preservación del aumento normal del flujo sanguíneo de las arterias uterinas. La respuesta vasodilatadora de la arteria del miometrio se reduce en los residentes sanos de gran altitud de Colorado, similar a lo que ocurre en la restricción del crecimiento intrauterino o la preeclampsia a baja altitud. Los vasos en las grandes alturas también son más sensibles a las acciones vasodilatadoras de la activación de la quinasa AMP (AMPK). La región génica que contiene PRKAA1 (que codifica la subunidad catalítica alfa-1 de AMPK) actúa por selección natural en los andinos y está relacionada con la preservación del flujo sanguíneo normal y el crecimiento fetal a gran altitud, lo que

sugiere un mecanismo por el cual se puede haber logrado la adaptación a gran altitud. La preeclampsia es más común en las grandes altitudes ⁽⁷⁾, pero es menor si los niveles de Hb son menores como señal de adaptación en la altura ⁽⁴⁶⁾.

La pérdida posnatal disminuye en los tibetanos frente a los Han con igual acceso a la atención médica, tal vez debido en parte a una saturación arterial de O₂ mejor mantenida durante la infancia. Por último, el embarazo y el desarrollo intrauterino no solo afectan a la supervivencia inmediata, sino también a la susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular más tardía, el mal crónico de montaña ⁽⁷⁾.

Anemia

Debido a la identificación de ciertas lesiones óseas en restos humanos antiguos, se ha propuesto la hipótesis de que estas podrían indicar la presencia de anemia entre los pobladores andinos. En efecto, Alex Hrdlicka ([1914] Smithson. Inst. Misc. Collect. 61:1-69) informó que el material esquelético precolombino procedente de la región andina de las tierras bajas costeras mostraba una elevada prevalencia de hiperostosis porótica, una afección ósea que se asocia comúnmente con la anemia en la infancia. No obstante, esta afirmación ha sido posteriormente desafiada por Blom et al. (2025) ⁽⁴⁷⁾.

Blom et al. argumentaron que sus resultados indicaban que la anemia provocada por la dieta probablemente no era responsable de los patrones de lesiones porosas en muestras costeras. En cambio, los factores ambientales, como los parásitos y las cargas de enfermedad en la infancia, se consideraron etiologías más probables. Estos resultados también refutaron la posibilidad de que la porosidad craneal anormal fuera un subproducto de la deformación craneal artificial. Tampoco encontraron diferencias significativas en la prevalencia de lesiones entre hombres y mujeres ⁽⁴⁷⁾.

Si bien la anemia debe haber existido en las poblaciones peruanas ancestrales, catalogar que ello se debe a deficiencia de hierro en la dieta puede ser demasiado especulativo.

Aunque las tendencias no fueron estadísticamente significativas, fueron lo suficientemente claras como para argumentar asociaciones entre el aumento de la prevalencia de anemia, el sedentarismo y la densidad de población a lo largo del tiempo. Se observó una asociación relativa entre la anemia subadulta y la mortalidad, y en algunas de estas muestras óseas, un mayor riesgo de morir en la infancia se asoció con la anemia ⁽⁴⁷⁾.

Además, las personas enterradas más cerca de la costa y asociadas con bases

de recursos marinos tenían menos probabilidades de morir en la infancia con signos de anemia crónica. Estos hallazgos sugieren que el parásitismo marino, más que una dieta pobre en hierro o dependiente del maíz, fue un factor etiológico clave que dio forma a la anemia en la costa de los antiguos peruanos. Además, los patrones de distribución de las lesiones relacionadas con la edad también indicaron que la criba orbitalia y la hiperostosis porótica representan la misma condición de enfermedad subyacente, siendo la primera una respuesta cronológicamente más temprana a la anemia crónica.

Otros autores sugieren que la criba orbital (CO) puede estar asociada a anemias que conducen a hipocelularidad e hipoplasia ósea diploica, como las causadas por anemia de enfermedad crónica y, en menor medida, por insuficiencia renal, anemia aplásica, deficiencia proteica y anemia de trastornos endocrinos, y no aquellas que conducen a hipercelularidad e hiperplasia de la médula ósea y la hiperostosis porótica (HP) potencial. Esto llevaría a la conclusión de que los términos HP y CO deberían usarse para reflejar diferentes condiciones subyacentes⁽⁴⁸⁾.

Los trastornos metabólicos, como el escorbuto, que se manifiestan en los restos óseos humanos proporcionan información sobre la salud, la nutrición y la calidad ambiental de las poblaciones pasadas. Las lesiones porosas de la bóveda craneal (EBC) se utilizan a menudo para diagnosticar afecciones metabólicas en restos subadultos, pero la superposición de las expresiones de las lesiones macroscópicas ha llevado a un sobrediagnóstico de anemia y a un infadiagnóstico de escorbuto. Se ha sugerido que las lesiones craneales porosas específicas son patognomónicas del escorbuto, pero se necesitan herramientas diagnósticas adicionales⁽⁴⁹⁾.

Siendo el escorbuto una patología frecuente en el Perú antiguo, es evidente que esta deficiencia de vitamina C es también responsable de la anemia y no la deficiencia de hierro. Actualmente se sabe que la deficiencia de ácido ascórbico se asocia con un menor contenido corporal de hierro frente a una misma dosis de hierro en la dieta que en aquellos con adecuadas ingestas de ácido ascórbico⁽⁵⁰⁾. Esto se debe a que el ácido ascórbico favorece la absorción de hierro en el duodeno^(51,52).

Los datos analizados por la paleopatología muestran que la anemia es más frecuente en la costa que en la altura, y que es mayor durante la colonia que previamente, y se asocia al sedentarismo y al aumento de la densidad poblacional⁽⁵³⁾.

Estos datos se mantienen en la actualidad, donde la deficiencia de hierro es más frecuente en la costa que en la sierra del Perú [54].

Efecto de la altura en la gestación: evidencias históricas en el Perú

Las evidencias históricas del efecto de la altura sobre la gestación en el Perú se conocen gracias a las crónicas españolas de la conquista del Perú. Durante la colonia, el padre Antonio de la Calancha (1639) en su «Crónica moralizadora de la Orden de San Agustín» dio cuenta de que en la ciudad de Potosí (4067 m de altitud), aunque el nativo de altura se reproducía normalmente, los españoles afincados no pudieron tener descendencia sino hasta 53 años después de su llegada, atribuyendo el primer nacimiento de un criollo ocurrido en 1598 a un milagro de San Nicolás de Tolentino⁽⁵⁵⁾.

Martínez Vela lo refirió de la siguiente manera: Don Francisco Flores y doña Leonor de Guzmán tuvieron seis hijos, mas ninguno le vivió. Un día el padre Prete les dijo que se encomendaran a San Nicolás de Tolentino; siguieron el consejo y el día de la Navidad parió un niño muy hermoso. Fue el primero que se logró (sobrevivió) que los que en Potosí nacieron⁽⁵⁶⁾.

La menor supervivencia de los hijos de españoles en zonas altoandinas podría estar asociada con una falta de adaptación, lo cual no ocurría con los nativos que estaban adaptados por el periodo de antigüedad generacional, y así se ha demostrado cuando se comparan poblaciones aimaras, quechuas y migrantes de zonas de costa que hacen su embarazo en Puno (3800 m), aprecia hasta la actualidad [57]. De acuerdo con Passano (1983), los nativos de altura, luego de una estancia mayor a 10 000 años, pueden reproducirse y sus hijos sobrevivir de manera adecuada en las alturas; en tanto, en aquellos que se exponen temporalmente, la mortalidad infantil es muy alta⁽⁵⁷⁾.

El padre Bernabé Cobo, jesuita español (1653), en su libro Historia del nuevo mundo, detalló que los hijos de los nativos sobrevivían en la altura, a diferencia de los hijos de los españoles que morían. Cobo lo asocia a la herencia de cada individuo; afirma que cuanto mayor ascendencia hispana del recién nacido (cuatro abuelos hispanos), su chance de morir es mayor, en tanto que, a mayor ascendencia nativa, la posibilidad de sobrevivir aumenta. La ascendencia puede fluctuar desde cuatro abuelos españoles hasta cuatro abuelos nativos⁽⁵⁸⁾.

La evidencia científica

El impacto de la altura se ha establecido que ocurre en personas que residen por encima de los 2500 m, nivel que corresponde a una presión arterial de oxígeno (PaO₂) de 60 a 70 mm Hg, punto en el cual la saturación arterial de

oxígeno empieza a disminuir exponencialmente según la caída de la PaO₂ [59]. Los estudios de investigación han demostrado que el recién nacido en la altura tiene un menor peso y que la magnitud de la reducción es inversamente proporcional al número de generaciones de ancestros con residencia en la altura⁽⁶⁰⁾.

En los últimos años se ha clarificado que este menor peso al nacer se debe a una restricción en el crecimiento intrauterino^(7,59,61,62).

Este menor crecimiento intrauterino, evidente a partir de las 20 semanas de gestación, se debe al menor flujo arterial uteroplacentario⁽⁵⁹⁾ que, a su vez, se asocia con un incremento en el hematocrito/hemoglobina, que conduce a un estado de mayor viscosidad sanguínea⁽⁶³⁾. También se ha planteado una menor disponibilidad de glucosa como causa de esta restricción⁽⁶⁴⁾. Esto se puede asociar con la baja tasa de diabetes gestacional en la altura⁽⁶⁵⁾.

El feto a nivel del mar experimenta un grado de hipoxemia que es similar al observado en adultos que habitan en el monte Everest a 8000 m de altitud, con una presión parcial de oxígeno en la vena umbilical de 50 mm Hg^(66,67).

Aun así, hay evidencia indirecta de que el feto en la altura es más hipóxico que a nivel del mar; ello se basa en el hallazgo en una población boliviana a 3600 m de altitud, donde el hematocrito/hemoglobina fetal es mayor que en Santa Cruz (400 m de altitud)⁽⁶⁸⁾. Igualmente, se ha observado cuando se compara Hb de sangre de cordón en Lima (150 m) y Cusco (3400 m)⁽⁶⁹⁾.

El grado de hipoxia fetal va a depender de múltiples causas, entre ellas el tiempo de antigüedad multigeneracional. En La Paz, las gestantes con ascendencia andina tienen mayor flujo de la arteria uterina, marcador indirecto del flujo uteroplacentario, que las de ascendencia europea⁽⁷⁰⁾. Asimismo, ellas presentan menor hematocrito/hemoglobina y mayor peso del recién nacido que las descendientes de europeas, a pesar de estar viviendo ambos grupos bajo el mismo nivel de altitud (3600 m de altitud)⁽⁵⁹⁾. Igualmente, en un estudio en descendientes aimaras en Perú se ha encontrado que, a mayor proporción de ascendencia aimara, el peso del recién nacido será mayor independiente de la altitud de residencia. Asimismo, en las poblaciones aimaras, el peso del recién nacido será menor cuando se encuentra a mayor altitud.

En ese sentido, el aumento del hematocrito/hemoglobina materna es un factor importante que indirectamente favorece la generación de hipoxia en el feto. Recientemente se ha demostrado que la restricción en el crecimiento intrauterino es una situación asociada con el incremento en los niveles de hemoglobina, tanto a nivel del mar como en la altura moderada⁽⁶¹⁾, o en la gran altitud^(45,69).

De acuerdo con diversos estudios en distintas poblaciones de altura, la reducción en el crecimiento intrauterino es un efecto per se de la altura y no asociado con el nivel socioeconómico [30, 71]. Esto no descarta que el nivel socioeconómico contribuya, de manera adicional, en modificar la tasa de restricción en el crecimiento intrauterino.

Hipoxia y desarrollo placentario

Las primeras diez semanas de la gestación se producen en un medio hipóxico donde las glándulas histiotróficas dan nutrición al feto⁽⁷²⁾, proveyendo nutrientes en condiciones de baja concentración de oxígeno⁽⁷³⁾. Igualmente, el requerimiento de hierro en esta etapa es bajo y, por ello, se debe evitar suplementar con este metal para prevenir el estrés oxidativo y la muerte embrionaria⁽⁷⁴⁾.

Aunque en las primeras semanas de la gestación es necesario un medio hipóxico para evitar el daño oxidativo⁽⁷²⁾, las evidencias indican que la hipoxemia en la altitud afecta la embriogénesis y, por ende, la organogénesis⁽⁷⁵⁾.

Según estudios de ultrasonografía Doppler, entre la semana diez y doce empieza el flujo sanguíneo al espacio intervelloso⁽⁷⁶⁾. Cuando se ha completado la organogénesis, hay una transición a la nutrición hemotrófica al inicio del segundo trimestre, cuando la circulación placentaria se ha establecido totalmente⁽³⁹⁾. En este momento, la tensión de oxígeno de la placenta se incrementa en tres veces⁽⁷⁷⁾. Igualmente, a partir del segundo trimestre aumenta la absorción intestinal de hierro en la madre, incrementando de 0,8 mg/día al inicio de la gestación a 7 mg/día al tercer trimestre⁽⁷⁸⁾.

El estrés oxidativo en esta etapa contribuye a la preeclampsia y a los abortos⁽⁷⁹⁾. De igual modo, la hipoxia de la altura afecta esta etapa del desarrollo fetal donde ocurre la organogénesis. Por ello, la tasa de anomalías congénitas en las poblaciones peruanas por encima de 3500 m de altitud es cuatro veces más alta que a nivel del mar⁽³⁰⁾ (Tabla 1). Esto mismo se observa en otras poblaciones de altura^(88,89,90).

Hipoxia y restricción del crecimiento fetal

En la semana 23, tras el mayor crecimiento de la placenta, se inicia el mayor desarrollo del feto⁽⁷⁵⁾. Estudios con ultrasonido Doppler a 3600 m de altitud en Bolivia encontraron diferencias en el flujo de la arteria uterina desde las 20 semanas de

gestación⁽⁷⁰⁾. Al aplicar la misma metodología, se ha podido determinar que la diferencia en el tamaño fetal entre Cerro de Pasco (4320 m de altitud) y Lima (150 m de altitud) se observa a partir de las 25-29 semanas de gestación⁽⁸⁰⁾.

Lugar	Número de recién nacidos	Malformaciones congénitas	Frecuencia (%)
Nivel del mar	14 029	137	0,98
Altitud >3500 metros	10 443	408	3,91

Fuente: Gonzales (2007)(30).

Tabla 1. Malformaciones congénitas a nivel del mar y en la altura del Perú.

Evaluando los partos en tres ciudades de altura como Huancayo (3280 m de altitud), Cusco (3400 m de altitud) y Juliaca (3800 m de altitud), el peso del recién nacido se hace menor con respecto a Lima (150 m de altitud) a partir de las 34 semanas de gestación⁽⁶²⁾. Estos datos indican que la restricción del crecimiento se hace evidente desde el segundo trimestre y continúa en el tercer trimestre del embarazo.

Recientemente, se ha demostrado que un incremento en los niveles de hemoglobina por encima de 13,5 g/dL y, más aun, sobre 14,5 g/dL (eritrocitos) reduce el crecimiento fetal tanto a nivel del mar como en moderada o gran altitud^(61,62).

Mortalidad fetal tardía y mortalidad neonatal

La mortalidad fetal tardía es la muerte después de 28 semanas o más [81]. Según la literatura científica, el riesgo es 4,82 veces mayor en la altura que a nivel del mar⁽³⁹⁾.

En la Tabla 2 se observan datos obtenidos por Passano (1983) en Puno a 3800 m de altitud. Se calculó la tasa de mortalidad fetal tardía (por mil nacidos vivos) y la tasa de mortalidad neonatal (antes de los 28 días de edad). La población fue clasificada como migrantes de altitudes menores a 3000 m (nacionales o extranjeras), nativos de Puno de zonas urbanas, nativos rurales aimaras y nativos rurales quechuas [57].

Origen	Tasa de mortalidad fetal tardía x 1000 NV	Tasa de mortalidad neonatal x 1000 NV
Migrantes de alturas <3000 m	51,52	39,39
Nativas de zonas urbanas de Puno	32,21	13,70
Nativas de zonas rurales aimaras	21,69	16,93
Nativas de zonas rurales quechuanas	28,63	15,85
Total	29,29	16,33

Fuente: Passano, 1983 [57]

Tabla 2. Tasa de mortalidad fetal tardía y mortalidad neonatal en Puno (3800 m de altitud) en 7408 partos de acuerdo con el lugar de origen de la madre.

Las tasas más altas de mortalidad fetal tardía y mortalidad neonatal ocurrieron en mujeres migrantes de zonas de baja altitud que tuvieron su embarazo en Puno (3800 m de altitud). Estos datos sugieren, conforme refieren las crónicas de la conquista, que la migración de mujeres de una zona de menor a mayor altitud puede llevar a un resultado fatal ⁽³⁰⁾.

La mortalidad fetal tardía está fuertemente asociada con hipoxia y restricción del crecimiento intrauterino ^(82,83), dos factores que cohabitan en las madres expuestas temporalmente o que tienen pocas generaciones residentes en la altura.

La mortalidad perinatal (hasta los siete días de nacido) y neonatal (primeros 28 días de nacido) es elevada en la altura. Este efecto es conocido desde hace muchos años y sus altas tasas se mantienen hasta la actualidad ⁽⁸⁴⁾. Siendo evidente que las poblaciones rurales son de menor nivel socioeconómico que las de zonas urbanas, el estudio de Passano demuestra que la tasa de mortalidad fetal tardía es mayor en nativos de zonas urbanas de Puno que en aimaras de zonas rurales (Tabla 2) ⁽⁵⁷⁾.

Cuando se estudia la mortalidad infantil (muertes hasta el año de vida) en poblaciones con necesidades básicas insatisfechas, se observa que la tasa de mortalidad infantil es mayor en medio rural que en urbano, incrementándose a medida que aumenta la altitud de residencia ⁽³⁰⁾.

Malformaciones congénitas

Según una investigación realizada en 41 ciudades de Sudamérica, se encontró un mayor número de malformaciones congénitas en tres ciudades por encima de los 2000 m de altitud. Las más frecuentes fueron: labio leporino; microtia (oreja pequeña); apéndice preauricular; anomalía de los arcos branquiales; síndrome de banda de constricción congénita y atresia anal ⁽⁸⁵⁾. Cabe destacar que estas anomalías se desarrollan en el primer trimestre de gestación ^(86,87). La vida en las grandes alturas está asociada con deformidad amniótica, adhesión

y mutilación (síndrome ADAM), que puede deberse al defecto de las células germinales, disrupción vascular y alteraciones en los morfógenos durante la gastrulación temprana, conduciendo a anomalías congénitas⁽⁸⁸⁾.

Durante los años ochenta, se reportaron varios casos de craniosinostosis en las comunidades residentes en las alturas del estado de Colorado (EE. UU.). Esta es una alteración donde se produce el cierre prematuro de una o más de las suturas que separan los huesos del cráneo de un bebé. El riesgo de esta malformación fue 1,4 veces mayor en alturas superiores a los 2000 m de altitud. El riesgo es 6,4 veces mayor cuando la gestante es expuesta a la altura en el segundo trimestre⁽¹⁷⁾.

Las malformaciones más frecuentes ocurren en órganos locomotores (29%), en la zona facial (16%) y en el sistema cardiovascular (12%). El labio leporino y el paladar hendido son las anomalías faciales más frecuentes [89, 90]. En estudios a gran escala se ha demostrado que el riesgo de labio leporino y paladar hendido está fuertemente asociado con la altura⁽⁹¹⁾. En las poblaciones del sur del Perú, que parecen estar más adaptadas a la altura⁽³⁰⁾, la tasa de malformaciones congénitas es menor⁽⁵⁷⁾.

La persistencia del conducto arterioso es otra anomalía frecuente a gran altitud. Se considera que la hipoxemia al nacer es la causa de esta anomalía⁽⁹²⁾, la cual es 15 a 18 veces mayor en la altura⁽⁹³⁾. La prevalencia de esta enfermedad aumenta conforme aumenta la altitud de residencia⁽⁹⁴⁾.

En el ámbito fetal, la presión sanguínea de la arteria pulmonar es mayor que en la aorta, de tal manera que la sangre fluye de derecha a izquierda a través del ducto. Al nacer, la presión de la arteria pulmonar cae y se eleva la presión de la circulación sistémica y, con ello, la sangre oxigenada fluye en sentido inverso, de izquierda a derecha, generando el cierre del ducto. Este cierre se inhibe cuando la hipoxemia es exagerada, como es el caso de muchos recién nacidos en la altura⁽⁹⁵⁾.

El hecho de que el 20% de los recién nacidos presenten muy baja saturación de oxígeno al primer minuto de vida en Cerro de Pasco (4320 m de altitud) implicaría un mayor riesgo de padecer hipertensión arterial pulmonar, persistencia del ducto arterioso, mal de montaña crónica, entre otros⁽⁹⁵⁾. Este efecto, además del Perú, se ha observado en China, donde aumenta la tasa conforme aumenta la altitud⁽⁹⁶⁾. También se han observado defectos del septum auricular y ventricular^(96,97).

Preeclampsia

La preeclampsia, o aumento de la presión arterial inducida por el embarazo asociado con proteinuria ($>0,3$ g/24 h), es otro factor que puede conducir a muerte fetal tardía [98]. El riesgo aumenta con niveles de hemoglobina mayores a 14,5 g/dL y según aumenta la altitud: a menos de 2000 m de altitud (OR: 1,73; IC95%: 1,06-2,81); entre 2000 y 3000 m de altitud (OR: 1,95; IC95%: 1,44-2,64); y más de 3000 m de altitud (OR: 1,42; IC95%: 1,17-1,73) [46].

Es importante recalcar que estos estudios demuestran que tanto la elevación de la hemoglobina como la altura per se son factores que, en forma individual, pueden afectar la salud fetal [46, 99]. Por cada 1000 metros de aumento de altitud, la concentración de hemoglobina aumenta en 1,52 g/dL y el peso al nacer disminuye en 117 g⁽¹⁰⁰⁾.

La frecuencia de muerte perinatal, bajo peso al nacer y parto pretérmino fue mayor en aquellas gestantes con valores de hemoglobina mayores a 13,2 g/dL en comparación con las que presentaron valores intermedios (10,4-13,2 g/dL) entre las 13 y 19 semanas de gestación a nivel del mar⁽¹⁰¹⁾. Esto indicaría que valores altos, como se encuentran en las gestantes en la altura o luego de la exposición aguda a la altura, afectarían negativamente el resultado del embarazo.

De manera fisiológica, la gestante, tanto a nivel del mar como en la altura, reduce sus niveles de hemoglobina en el segundo y tercer trimestre y retorna a valores previos del embarazo al terminar este⁽⁴⁶⁾. Esta disminución de la hemoglobina o hematocrito es debida a una expansión del volumen vascular⁽⁴⁶⁾ con la finalidad de disminuir la viscosidad sanguínea y mejorar el flujo arterial uteroplacentario.

Un aumento en los niveles de hemoglobina en el embarazo puede resultar en mayor viscosidad sanguínea; disminución del flujo uteroplacentario y retardo en el crecimiento intrauterino^(46,99). A ello se asocia el efecto de la hipoxia propia de la altura^(46,99).

Anemia y gestación en la altura

La gestante en HA en comparación con la de nivel del mar presenta significativamente menos leucocitos ($p < 0,01$), asociado a parámetros más altos de los hematíes, excepto para el volumen corpuscular medio (VCM), que no fue diferente con la de nivel del mar ($p > 0,05$). Las plaquetas y el volumen medio

de plaquetas (VPM) fueron mayores ($p < 0,01$), y el ancho de distribución plaquetaria (PDW) fue menor en HA que en LA ($p < 0,01$).

Los valores de ferritina sérica ($p < 0,01$), testosterona ($p < 0,05$) y hepcidina ($p < 0,01$) fueron mayores en la altura (HA), mientras que la concentración del receptor soluble de transferrina (sTfR) fue menor en la altura (HA) que en la gestante de nivel del mar ($p < 0,01$). En gestantes residentes de nivel del mar, los neutrófilos aumentaron en el tercer trimestre ($p < 0,05$).

Los parámetros de glóbulos rojos disminuyeron con el avance de la gestación, excepto el RDW-CV, que aumentó. El recuento de plaquetas disminuyó, y el VPM y el PDW fueron significativamente mayores en el tercer trimestre. La ferritina sérica, la hepcidina y la testosterona sérica disminuyeron, mientras que la sTfR y el estradiol sérico aumentaron durante la gestación.

En la altura (HA), los leucocitos, el coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW-CV), PCT e IL-6 sérica no cambiaron con los trimestres gestacionales. Los glóbulos rojos, la hemoglobina (Hb), el hematocrito (Hct), la concentración media de hemoglobina corporcular (MCHC) y el recuento de plaquetas disminuyeron a medida que avanzaba la gestación. El VCM, el VPM y el PDW aumentaron en el tercer trimestre ⁽⁶⁹⁾.

La ferritina sérica, la testosterona y la hepcidina fueron más bajas en el tercer trimestre. El estradiol, la eritropoyetina y la sTfR séricos aumentaron a medida que avanzaba la gestación. Se observaron correlaciones directas o inversas entre los parámetros de glóbulos rojos y plaquetarios y la residencia a nivel del mar y en la altura. Se observó un mejor número de correlaciones significativas en HA.

Hb, Hct y RDW-CV mostraron una correlación significativa con la ferritina sérica en baja y gran altitud. De estos parámetros, RDW-CV y PDW mostraron una asociación inversamente significativa con la ferritina ($p < 0,05$).

En conclusión, se observó un patrón diferente en los marcadores hematológicos, así como en los marcadores del estado de hierro, entre las gestantes a nivel del mar y en la altura.

En mujeres embarazadas, también se observó una correlación significativa entre varios parámetros de glóbulos rojos y parámetros marcadores plaquetarios. Los datos sugieren que las mujeres embarazadas en la altura tienen un estado adecuado de hierro durante el embarazo, como se refleja en niveles más altos de ferritina sérica, niveles más bajos de sTfR y valores más altos de hepcidina que las mujeres embarazadas a nivel del mar ⁽⁶⁹⁾.

Es importante hacer notar que el aumento del hierro sérico se asocia significativamente con un mayor riesgo de hipertensión durante el embarazo (odds ratio [OR] 1,20, preeclampsia (OR 1,23, IC del 95%: 1,03-1,47) y preeclampsia o eclampsia (OR 1,29, IC del 95%: 1,08-1,53). El nivel de saturación de transferrina se relacionó inversamente con la diabetes gestacional (OR 0,91, IC del 95%: 0,83-0,99) y la placenta previa (OR 0,78, IC del 95%: 0,61-0,99). Además, la capacidad total de fijación de hierro predicha genéticamente puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo (OR 1,14, IC del 95%: 1,06-1,23), embarazo ectópico (OR 1,17, IC del 95%: 1,01-1,35) y colestasis intrahepática del embarazo (OR 1,39, IC del 95%: 1,02-1,90). El análisis de aleatorización mendeliana permitió identificar un vínculo causal entre el estado del hierro y los resultados adversos del embarazo, ofreciendo nuevos conocimientos a la investigación clínica sobre los resultados del embarazo relacionados con el estado del hierro ⁽⁷⁴⁾.

Conclusión

La gestación en una mujer que se encuentra constantemente en altitudes elevadas conlleva un incremento en los riesgos de complicaciones en comparación con aquellos que se experimentan cuando el embarazo ocurre a nivel del mar. Asimismo, se sugiere no administrar suplementos de hierro a mujeres que presentan niveles elevados de hemoglobina en condiciones de altura (>14,5 g/dL).

Bibliografía

1. Harris MD, Terrio J, Miser WF, Yetter JF 3rd. High-altitude medicine. *Am Fam Physician*. 1998 Apr 15;57(8):1907-14, 1924-6. Erratum in: *Am Fam Physician* 1998 Sep 15;58(4):866. PMID: 9575328.
2. Gonzales GF, Villena A, Aparicio R. Acute mountain sickness: Is there a lag period before symptoms? *Am J Hum Biol*. 1998;10(5):669-677. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(1998)10:5<669::AID-AJHB13>3.0.CO;2-6. PMID: 28561547.
3. Richalet JP, Hermand E, Lhuissier FJ. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Feb;21(2):75-88. doi: 10.1038/s41569-023-00924-9.
4. Adam-Raileanu A, Miron I, Lupu A, Bozomitu L, Sasaran MO, Russu R, Rosu ST, Nedelcu AH, Salaru DL, Baciu G, Mihai CM, Chisnou T, Beser OF, Lupu VV. Fetal Growth Restriction and Its Metabolism-Related Long-Term Outcomes-Underlying Mechanisms and Clinical Implications. *Nutrients*. 2025 Jan 31;17(3):555. doi: 10.3390/nu17030555. PMID: 39940412; PMCID: PMC11819745.
5. Seifu WD, Bekele-Alemu A, Zeng C. Genomic and physiological mechanisms of high-altitude adaptation in Ethiopian highlanders: a comparative perspective. *Front Genet*. 2025 Jan 7; 15:1510932. doi: 10.3389/fgene.2024.1510932. PMID: 39840284; PMCID: PMC11747213.
6. O'Brien KA, Gu W, Houck JA, Holzner LMW, Yung HW, Armstrong JL, y col., Genomic Selection Signals in Andean Highlanders Reveal Adaptive Placental Metabolic Phenotypes That Are Disrupted in Preeclampsia. *Hypertension*. 2024 Feb;81(2):319-329. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21748.
7. Moore LG. Hypoxia and reproductive health: Reproductive challenges at high altitude: fertility, pregnancy and neonatal well-being. *Reproduction*. 2021 Jan;161(1):F81-F90. doi: 10.1530/REP-20-0349. PMID: 33112770.
8. Monge-Medrano C. Sobre un caso de Enfermedad de Vaquéz. Comunicación presentada a la Academia Nacional de Medicina. 1925
9. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Penalosa D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubietá-Castillo G, Zubietá-Calleja G. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005 Summer;6(2):147-57. doi: 10.1089/ham.2005.6.147. PMID: 16060849.
10. Brown ER, Giussani DA. Cause of fetal growth restriction during high-altitude pregnancy. *iScience*. 2024 Apr 8;27(5):109702. doi: 10.1016/j.isci.2024.109702. PMID: 38694168; PMCID: PMC11061758.
11. Beall CM. Optimal birthweights in Peruvian populations at high and low altitudes. *Am J Phys Anthropol*. 1981 Nov;56(3):209-16. doi: 10.1002/ajpa.1330560302. PMID: 7325220.
12. Ahrens S, Singer D. Placental Adaptation to Hypoxia: The Case of High-Altitude Pregnancies. *Int J Environ Res Public Health*. 2025 Feb 4;22(2):214. doi: 10.3390/ijerph22020214. PMID: 40003440; PMCID: PMC11855801.
13. Harris DN, Song W, Shetty AC, Levano KS, Cáceres O, Padilla C, Borda V, Tarazona D, Trujillo O, Sanchez C, Kessler MD, Galarza M, Capristano S, Montejano H, Flores-Villanueva PO, Tarazona-Santos E, O'Connor TD, Guio H. Evolutionary genomic dynamics of Peruvians before, during, and after the Inca Empire. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jul 10;115(28):E6526-E6535. doi: 10.1073/pnas.1720798115.
14. Praetorius SK, Alder JR, Condon A, Mix AC, Walczak MH, Caissie BE, Erlandson JM. Ice and ocean constraints on early human migrations into North America along the Pacific coast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Feb 14;120(7):e2208738120. doi: 10.1073/pnas.2208738120.
15. Waters MR. Late Pleistocene exploration and settlement of the Americas

- by modern humans. *Science*. 2019 Jul 12;365(6449):eaat5447. doi: 10.1126/science.aat5447. PMID: 31296740.
16. Willerslev E, Meltzer DJ. Peopling of the Americas as inferred from ancient genomics. *Nature*. 2021;594(7863):356-364. doi: 10.1038/s41586-021-03499-y.
 17. Alderman BW, Zamudio S, Barón AE, Joshua SC, Fernbach SK, Greene C, et al. Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude. *Int J Epidemiol*. 1995;24(2):420-6.
 18. Brandini S, Bergamaschi P, Cerna MF, Gandini F, Bastaroli F, Bertolini E, Cereda C, Ferretti L, Gómez-Carballa A, Battaglia V, Salas A, Semino O, Achilli A, Olivieri A, Torroni A. The Paleo-Indian Entry into South America According to Mitogenomes. *Mol Biol Evol*. 2018 Feb 1;35(2):299-311. doi: 10.1093/molbev/msx267. PMID: 29099937; PMCID: PMC5850732.
 19. Rothhammer F, Llop E, Carvallo P, Morga M. Origin and evolutionary relationships of native Andean populations. *High Alt Med Biol*. 2001 Summer;2(2):227-33. doi: 10.1089/152702901750265323. PMID: 11443003.
 20. Rademaker K, Hodgins G, Moore K, Zarrillo S, Miller C, Bromley GR, Leach P, Reid DA, Alvarez WY, Sandweiss DH. Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes. *Science*. 2014 Oct 24;346(6208):466-9. doi: 10.1126/science.1258260. PMID: 25342802.
 21. Dillehay TD, Bonavia D, Goodbred SL, Pino M, Vásquez V, Thám TR. A late Pleistocene human presence at Huaca Prieta, Peru, and early Pacific Coastal adaptations. *Quat Res*. 2012; 77: 418-4.
 22. Sandweiss DH. Quebrada Jaguay: Early South American Maritime Adaptations. *Science*. 1998. pp. 1830-1832.
 23. Dillehay TD, Ramírez C, Pino M, Collins MB, Rossen J, Pino-Navarro JD. Monte Verde: seaweed, food, medicine, and the peopling of South America. *Science*. 2008 May 9;320(5877):784-6. doi: 10.1126/science.1156533. PMID: 18467586.
 24. Dillehay TD, Ocampo C, Saavedra J, Sawakuchi AO, Vega RM, Pino M, Collins MB, Scott Cummings L, Arregui I, Villagrán XS, Hartmann GA, Mella M, González A, Dix G. New Archaeological Evidence for an Early Human Presence at Monte Verde, Chile. *PLoS One*. 2015 Nov 18;10(11):e0141923. doi: 10.1371/journal.pone.0141923. Erratum in: *PLoS One*. 2015 Dec 23;10(12):e0145471. doi: 10.1371/journal.pone.0145471. PMID: 26580202; PMCID: PMC4651426.
 25. Núñez L, Grosjean M, Cartajena I. Human occupations and climate change in the Puna de Atacama, Chile. *Science*. 2002 Oct 25;298(5594):821-4. doi: 10.1126/science.1076449. PMID: 12399589.
 26. Karakostis FA, Reyes-Centeno H, Franken M, Hotz G, Rademaker K, Harvati K. Biocultural evidence of precise manual activities in an Early Holocene individual of the high-altitude Peruvian Andes. *Am J Phys Anthropol*. 2021 Jan;174(1):35-48. doi: 10.1002/ajpa.24160.
 27. Macneish RS, Berger R, Protscha R. Megafauna and man from ayacucho, highland peru. *Science*. 1970 May 22;168(3934):975-7. doi: 10.1126/science.168.3934.975. PMID: 17844189.
 28. Fehren-Schmitz L, Llamas B, Lindauer S, Tomasto-Cagigao E, Kuzminsky S, Rohland N, Santos FR, Kaulicke P, Valverde G, Richards SM, Nordenfelt S, Seidenberg V, Mallick S, Cooper A, Reich D, Haak W. A Re-Appraisal of the Early Andean Human Remains from Lauricocha in Peru. *PLoS One*. 2015 Jun 10;10(6):e0127141. doi: 10.1371/journal.pone.0127141. PMID: 26061688; PMCID: PMC4464891.
 29. Mayer-Oakes WJ, Bell RE. Early Man Site Found in Highland Ecuador. *Science*. 1960 Jun 17;131(3416):1805-6. doi: 10.1126/science.131.3416.1805. PMID: 17753208.
 30. Gonzales GF. Peruvian contributions to the study on human reproduction at high altitude: from the chronicles of the Spanish conquest to the present. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;158(2-3):172-9.
 31. McAuliffe F, Kametas N, Krampl E, Ernsting J, Nicolaides K. Blood gases in pregnancy at sea level and at high altitude. *BJOG*. 2001;108(9):980-5.
 32. Sandoval JR, Lacerda DR, Jota MS, Salazar-Granara A, Vieira PP, Acosta O, Cuellar C, Revollo S, Fujita R, Santos FR;

- Genographic Project Consortium. The genetic history of indigenous populations of the Peruvian and Bolivian Altiplano: the legacy of the Uros. *PLoS One.* 2013 Sep 11;8(9):e73006. doi: 10.1371/journal.pone.0073006. PMID: 24039843; PMCID: PMC3770642.
33. Zhang JF, Dennell R. The last of Asia conquered by *Homo sapiens*. *Science.* 2018 Nov 30;362(6418):992-993. doi: 10.1126/science. aav6863. PMID: 30498110.
 34. Zhang P, Zhang X, Zhang X, Gao X, Huerta-Sánchez E, Zwyns N. Denisovans and *Homo sapiens* on the Tibetan Plateau: dispersals and adaptations. *Trends Ecol Evol.* 2022 Mar;37(3):257-267. doi: 10.1016/j.tree.2021.11.004.
 35. Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, Liang Y, Yi X, He M, Somel M, Ni P, Wang B, Ou X, Huasang, Luosang J, Cuo ZX, Li K, Gao G, Yin Y, Wang W, Zhang X, Xu X, Yang H, Li Y, Wang J, Wang J, Nielsen R. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature.* 2014 Aug 14;512(7513):194-7. doi: 10.1038/nature13408.
 36. Zhang X, Witt KE, Bañuelos MM, Ko A, Yuan K, Xu S, Nielsen R, Huerta-Sánchez E. The history and evolution of the Denisovan-EPAS1 haplotype in Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jun 1;118(22):e2020803118. doi: 10.1073/pnas.2020803118. PMID: 34050022; PMCID: PMC8179186.
 37. Bonfante B, Faux P, Navarro N, Mendoza-Revilla J, Dubied M, Montillot C, y col. A GWAS in Latin Americans identifies novel face shape loci, implicating VPS13B and a Denisovan introgressed region in facial variation. *Sci Adv.* 2021 Feb 5;7(6):eabc6160. doi: 10.1126/sciadv. abc6160. PMID: 33547071; PMCID: PMC7864580.
 38. Gonzales GF, Villena A. Biomedical factors associated to high fertility at high altitude. *Acta Andin.* 1995;4(2):95-101.
 39. Gonzales GF, Tapia V, Carrillo CE. Stillbirth rates in Peruvian populations at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Mar;100(3):221-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.08.009.
 40. Levine LD, Gonzales GF, Tapia VL, Gasco M, Sammel MD, Srinivas SK, Ludmir J. Preterm birth risk at high altitude in Peru. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Feb;212(2): 210 .e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.024.
 41. Gonzales GF, Villena A, Ubilluz M. Age at menarche in Peruvian girls at sea level and at high altitude: Effect of ethnic background and socioeconomic status. *Am J Hum Biol.* 1996;8(4):457-63.
 42. Gonzales GF, Villena A. Age at menopause in Central Andean Peruvian Women. *Menopause.* 1997; 4:32-8.
 43. Escudero F, Gonzales GF, Goñez C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55(1):49-58.
 44. Gonzales GF, Carrillo C. Low serum prolactin levels in women at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993;43(2):169-75
 45. Gonzales GF, Goñez C. High serum follicle stimulating hormone (FSH) during perimenopause at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;68(2):159-61.
 46. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE, Fort AL. Association of hemoglobin values at booking with adverse maternal outcomes among Peruvian populations living at different altitudes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 May;117(2):134-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.024.
 47. Blom DE, Buikstra JE, Keng L, Tomczak PD, Shoreman E, Stevens-Tuttle D. Anemia and childhood mortality: latitudinal patterning along the coast of pre-Columbian Peru. *Am J Phys Anthropol.* 2005 Jun;127(2):152-69. doi: 10.1002/ajpa.10431. PMID: 15558829.
 48. Rivera F, Mirazón Lahr M. New evidence suggesting a dissociated etiology for cribra orbitalia and porotic hyperostosis. *Am J Phys Anthropol.* 2017 Sep;164(1):76-96. doi: 10.1002/ajpa.23258.
 49. Zuckerman MK, Garofalo EM, Frohlich B, Ortner DJ. Anemia or scurvy: A pilot study on differential diagnosis of porous and hyperostotic lesions using differential cranial vault thickness in subadult humans. *Int J Paleopathol.* 2014 Jun;5:27-33. doi: 10.1016/j.ijpp.2014.02.001.

50. Choque-Quispe BM, Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. Evaluation of dietary composition between hemoglobin categories, total body iron content and adherence to multi-micronutrients in preschooler residents of the highlands of Puno, Peru. *BMC Nutr.* 2024 Feb 12;10(1):28. doi: 10.1186/s40795-024-00837-x. PMID: 38347656; PMCID: PMC10860272.
51. Alberts A, Moldoveanu ET, Niculescu AG, Grumezescu AM. Vitamin C: A Comprehensive Review of Its Role in Health, Disease Prevention, and Therapeutic Potential. *Molecules.* 2025 Feb 6;30(3):748. doi: 10.3390/molecules30030748. PMID: 39942850; PMCID: PMC11820684.
52. Pan X, Küberle M, Ghashghaeinia M. Vitamin C-Dependent Uptake of Non-Heme Iron by Enterocytes, Its Impact on Erythropoiesis and Redox Capacity of Human Erythrocytes. *Antioxidants (Basel).* 2024 Aug 9;13(8):968. doi: 10.3390/antiox13080968. PMID: 39199214; PMCID: PMC11352176.
53. Klaus HD. Metabolic diseases in Andean paleopathology: Retrospect and prospect. *Int J Paleopathol.* 2020 Jun;29:54-64. doi: 10.1016/j.ijpp.2019.06.008.
54. Alarcón-Yaquetto D.E., Figueroa-Mujica R., Valverde-Bruffau V., Vásquez-Velásquez C., Sánchez-Huamán J.J., Jimenez-Troncoso L., Rozas-Gamarra R., Gonzales G.F. Hematological Parameters and Iron Status in Adult Men and Women Using Altitude Adjusted and Unadjusted Hemoglobin Values for Anemia Diagnosis in Cusco, Peru (3400 MASL) *Physiologia.* 2022;2:1-19. doi: 10.3390/physiologia2010001.
55. De La Calancha A. Crónica Moralizadora de la Orden de San Agustín. Barcelona: Imprenta Pedro Lacaballería; 1639.
56. Martinez Vela B. Anales de la Villa Imperial de Potosí. Archivos Bolivianos - Vicente Ballivian y Rosas. Paris: Imprenta A. Franck; 1872.
57. Passano S. Características de las gestantes y de los recién nacidos en Puno a 3812 m [tesis doctoral]. Lima, Perú. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1983.
58. Cobo B. Historia del Nuevo Mundo. Madrid: Ediciones Atlas; 1964.
59. Julian CG. High altitude during pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32(1):21-31.
60. Krampf E. Pregnancy at high altitude. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(6):535-9.
61. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Carrillo CE. Maternal hemoglobin concentration and adverse pregnancy outcomes at low and moderate altitudes in Peru. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012a Jul;25(7):1105-10. doi: 10.3109/14767058.2011.623200.
62. Gonzales GF, Tapia V. Birth weight charts for gestational age in 63,620 healthy infants born in Peruvian public hospitals at low and at high altitude. *Acta Paediatr.* 2009;98(3):454-8.
63. Kametas, N. A., Krampf, E., McAuliffe, F., Rampling, M. W., & Nicolaides, K. H. (2004). Pregnancy at high altitude: a hyperviscosity state. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,* 83(7), 637-642. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00434.x>
64. Zamudio, S., Torricos, T., Fik, E., Oyala, M., Echalar, L., Pullockaran, J., Tutino, E., Martin, B., Belliappa, S., Balanza, E., & Illsley, N. P. (2010). Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *PLoS ONE,* 5(1), e8551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008551>
65. Gonzales, G. F. (2012). Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública,* 29(2), 242-249.
66. Eastman NJ. Mount Everest in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1954 Apr;67(4):701-11. doi: 10.1016/0002-9378(54)90098-8. PMID: 13148241.
67. Martin DS, Khosravi M, Grocott MP, Mythen MG. Concepts in hypoxia reborn. *Crit Care.* 2010;14(4):315. doi: 10.1186/cc9078.
68. Postigo L, Heredia G, Illsley NP, Torricos T, Dolan C, Echalar L, et al. Where the O₂ goes to: preservation of human fetal oxygen delivery and consumption at high altitude. *J Physiol.* 2009;587(Pt 3):693-708.

69. Figueroa-Mujica R, Ccahuantico LA, Ccorahua-Rios MS, Sanchez-Huaman JJ, Vásquez-Velasquez C, Ponce-Huarancca JM, Rozas-Gamarra RE, Gonzales GF. A Critical Analysis of the Automated Hematology Assessment in Pregnant Women at Low and at High Altitude: Association between Red Blood Cells, Platelet Parameters, and Iron Status. *Life (Basel)*. 2022 May 13;12(5):727. doi: 10.3390/life 12050727. PMID: 35629394; PMCID: PMC9143551.
70. Julian CG, Wilson MJ, Lopez M, Yamashiro H, Tellez W, Rodriguez A, et al. Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(5):R1564-75.
71. Giussani DA, Phillips PS, Anstee S, Barker DJ. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr Res*. 2001;49(4):490-4.
72. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, Skepper JN, Jauniaux E. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2954-9.
73. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester--- a review. *Placenta*. 2001;22 Suppl A:S70-7
74. Wu Y, He L, Liu C, Xia F, Li Z, Chen L, Wang T. Iron as a Modifiable Factor for Adverse Pregnancy Outcomes: Refining and Understanding Causal Estimates Using Mendelian Randomization. *Biol Trace Elem Res*. 2025 Mar 19. doi: 10.1007/s12011-025-04576-3.
75. Moore LG, Charles SM, Julian CG. Human at high altitude: hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;178(1):181-90.
76. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2004;114(6):744-54.
77. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress: a possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2111-22.
78. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070542; PMCID: PMC5701706.
79. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(6):342-52.
80. Krampl E, Lees C, Bland JM, Espinoza Dorado J, Moscoso G, Campbell S. Fetal biometry at 4300 m compared to sea level in Peru. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(1):9-18.
81. Zacharias N. Perinatal mortality [Internet]. Walthman, MA: UpToDate; 2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
82. Huiza L, Pacora P, Ayala M, Buzzio Y. La muerte fetal y la muerte neonatal tienen origen multifactorial. *An Fac Med Lima*. 2003;64(1):13-20.
83. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal deaths rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ*. 1998;316(7143):1483-7.
84. Hartinger S, Tapia V, Carrillo C, Bejarano L, Gonzales GF. Birth weight at high altitudes in Peru. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;93(3):275-81.
85. Castilla EE, López-Camelo JJ, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;86(1):9-14.
86. López-Camelo JS, Orioli IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genet Epidemiol*. 1996;13(5):469-81.
87. Webster WS, Howe AM, Abela D, Oakes DJ. The relationship between cleft lip, maxillary hypoplasia, hypoxia and phenytoin. *Curr Pharm Des*. 2006;12(12):1431-48.
88. Orioli IM, Riberiro MG, Castilla EE. Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation

- (ADAM) sequence in a South American (ECLAM) population. *Am J Med Genet A.* 2003;118A(2):135-45.
89. Herrera R, Li Lora JA, Ingalls TH, Marticorena E. Malformaciones congénitas del recién nacido en la altura. *Arch Biol Andina* 1977;7(2):94-101.
90. Silva G. Congenital malformations at high altitude: Cerro de Pasco [resumen]. Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura. Cerro de Pasco, Perú. Octubre 1985, pp 97.
91. Poletta FA, Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS. Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(24):3216-27.
92. Alzamora Castro V, Battilana G, Abugattas R, Sialer S. Patent ductus arteriosus and high altitude. *Am J Cardiol.* 1960;5:761-3.
93. Gamboa R, Marticorena E, Peñaloza D. The ductus arteriosus in the newborn infant at high altitude. *Vasa.* 1972;1(3):192-5.
94. Peñaloza D, Arias-Stella J, Sime F, Recavarren S, Marticorena E. The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes: physiological, anatomical and clinical observations. *Pediatrics.* 1964;34:568-82.
95. Peñaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chron-
- ic mountain sickness. *Circulation.* 2007;115(9):1132-46.
96. Miao CY, Zuberbuhler JS, Zuberbuhler JR. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(1):224-8.
97. Jin XH, Chen QH, Tong YF, Zhu CK, Qu Y, Zhao GQ, et al. [Study on the epidemiology of congenital heart disease in Tibetan ethnic children aged from 4 to 18 living at different altitudes in Qinghai province]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2008;29(4):317-320.
98. Facchinetto F, Alberico S, Benedetto C, Cetin I, Cozzolino S, Di Renzo GC, et al. A multicenter, case-control study on risk factors for antepartum stillbirth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(3):407-10.
99. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(5):R1477-85.
100. Nahum GG, Stanislaw H. Hemoglobin, altitude and Birth weight: does maternal anemia during pregnancy influence fetal growth? *J Reprod Med.* 2004;49(4):297-305.
101. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet.* 1986;1(8488):992-5.

Capítulo 25

Salud reproductiva masculina en la altura

**Dra. Carla Gonzales Arimborgo,
Académico de Número Dr. Gustavo F. Gonzales Rengifo**

Introducción

Las funciones reproductivas masculinas, que incluyen la esteroidogénesis testicular, la espermatogénesis y las funciones sexuales/eréctiles, son clave en la fertilidad masculina, pero pueden verse alteradas negativamente por varios factores, incluida la hipoxia ⁽¹⁾.

La infertilidad masculina es un problema de salud generalizado que afecta aproximadamente del 6 al 8% de la población masculina, y la hipoxia puede ser un factor causal. En los mamíferos se conocen dos tipos de hipoxia, incluida la hipoxia ambiental y la hipoxia patológica. Los estudios que analizan los efectos de la hipoxia en la infertilidad masculina han relacionado ambos tipos con la mala calidad del esperma y los resultados del embarazo. La hipoxia daña directamente el túbulos seminíferos testiculares, lo que provoca el trastorno del epitelio seminífero y el desprendimiento de células espermatogénicas. La hipoxia también puede alterar el equilibrio entre la fosforilación oxidativa y la glucólisis de las células espermatogénicas, lo que resulta en un deterioro de la autorrenovación y diferenciación de las espermatogonias, y una falla de la meiosis. Además, interrumpe la secreción de hormonas reproductivas, causando la detención espermatogénica y la disfunción eréctil. Los posibles mecanismos implicados en la hipoxia sobre la toxicidad reproductiva masculina incluyen, principalmente, el estrés oxidativo excesivo mediado por ROS, la apoptosis de células germinales mediada por HIF-1 α y la inhibición de la proliferación, la inflamación sistemática y los cambios epigenéticos ⁽²⁾.

El impacto de la hipoxia sobre la función reproductiva masculina depende del tipo de exposición; esta puede ser aguda, intermitente, crónica, y la observada en el individuo que nace y vive por generaciones en zonas de grandes alturas.

La hipoxia puede actuar directamente en el testículo afectando la espermato-génesis o a través del sistema hipotálamo-hipófiso- testicular.

La presente revisión analizará la asociación entre la hipoxia y la infertilidad masculina con base en estudios en animales, en humanos y en diferentes modelos de exposición a la altura.

Es de hacer notar que el efecto de la hipoxia sobre los parámetros seminales es transitorio y reversible, tanto en altura como al retornar al nivel del mar. Esta reversibilidad es observada tanto en animales como en humanos^(3,4).

Efectos de la hipoxia en la función testicular: exposición aguda e intermitente a la altura

Las primeras observaciones sobre los efectos de la altura sobre la fertilidad surgieron de estudios en animales trasladados desde regiones costeras y de experiencias humanas en migraciones coloniales hacia los Andes sudamericanos⁽⁵⁾. Antonio de la Calancha, en 1638, documentó una prolongada disminución en la fertilidad de los conquistadores españoles en Potosí (4267 m), comparada con una fertilidad total en la población indígena, así como una baja en la reproducción de animales importados en Jauja (3962 m)⁽⁶⁾. Posteriormente, Carlos Monge observó en carneros trasladados a gran altitud, que solo el 60% lograban reproducirse el primer año, aumentando gradualmente hasta una recuperación completa de su función reproductiva. También reportó alteraciones similares en otras especies y en humanos, comparables a condiciones como el criptorquidismo⁽⁷⁾.

Monge y Mori-Chávez, en su estudio sobre la fertilidad de gatos y conejos expuestos a grandes alturas (4000 m), revelaron cambios histológicos en los testículos, destacando una inhibición de la espermato-génesis, aunque no en todos los animales. En los gatos, observaron reemplazo de las células de los túbulos seminíferos por sincitios de Sertoli, ausencia de espermatogonias y aumento de células de Leydig, similar al período de reposo en animales con espermato-génesis periódica. En los conejos también hubo inhibición, limitada a la fase de espermatogonias, con presencia de núcleos de Sertoli en las células germinales. Sin embargo, Monge y Mori-Chávez señalaron que estos efectos fueron reversibles, ya que tras la aclimatación se logró una recuperación completa de la función testicular⁽⁸⁾.

Por otra parte, Saxena et al. estudiaron las características del semen y la morfología testicular de monos Rhesus expuestos a una altitud simulada de 4411

m durante 21 días, observando una disminución parcialmente reversible en el volumen de semen, el conteo espermático y la motilidad de los espermatozoides, junto con un aumento en el pH y en la concentración de fructosa, un componente de las vesículas seminales. Estos cambios se asociaron con la degeneración del epitelio germinal y el arresto espermatogénico al final de la tercera semana de exposición, sin evidencia de recuperación incluso tres semanas después de finalizar la exposición ⁽⁹⁾.

El estudio de Farías et al. evaluó los efectos de la exposición a hipoxia crónica hipobárica continua (CCHH) e intermitente (ICHH) en la histología testicular y el metabolismo de las células espermatogénicas en ratas macho. Tras 60 días de exposición a una altitud simulada de 4600 m, ambos grupos mostraron una disminución significativa de la masa testicular, un aumento del espacio intersticial, una reducción en la altura del epitelio seminífero y la pérdida de células espermatogénicas en varias etapas del ciclo. Las espermátidas redondas de las ratas CCHH mostraron alteraciones en su metabolismo, incluyendo cambios en la forma celular dependientes de energía y un alto consumo de oxígeno insensible a la inhibición por cianuro, lo que sugiere un fuerte estrés metabólico y una posible relación con la lipoperoxidación ⁽¹⁰⁾.

En otro estudio, se determinó el efecto de la exposición a gran altitud sobre la espermatogénesis utilizando la técnica de transiluminación y conteo de espermatozoides en ratas. Estos animales fueron llevados a Cerro de Pasco (Perú) a 4340 m durante 3, 7, 14, 21, 28, 35 y 42 días, lo que resultó en una modificación del patrón de las etapas de los túbulos seminíferos. En el día 3, las etapas I, IV-V, VI, VII y IX-XI del epitelio seminífero fueron relativamente más cortas a gran altitud que al nivel del mar. A los 7 días se redujeron las etapas VIII (espermación), IX-XI (inicio de la mitosis), XII y XIII-XIV. A los 14 días se redujeron los estadios VII, VIII y IX-XI. En los días 21 y 28, las etapas VIII, XII y XIII-XIV se incrementaron significativamente a gran altitud. A los 35 días se observó un aumento en los estadios XIII-XIV. A los 42 días, las etapas II-III, IX-XI y XII se incrementaron significativamente a gran altitud. El recuento de espermatozoides del epidídimo se redujo significativamente en el día 7 de la exposición a gran altitud y se mantuvo bajo con respecto al nivel del mar hasta los 42 días que duró el estudio. En esta investigación, la exposición a gran altitud afectó la espermatogénesis, particularmente el inicio de la mitosis y la espermación. Esto, a su vez, afectó el recuento de espermatozoides del epidídimo ⁽¹¹⁾.

Cikutovic et al. demostraron que la exposición a hipoxia hipobárica crónica intermitente (ICHH) provoca alteraciones significativas en la reproducción de ratas. Tras seis ciclos de exposición a 3400 m sobre el nivel del mar, observaron un aumento del hematocrito y la hemoglobina, como respuesta adaptativa a la

hipoxia. Sin embargo, la hipoxia afectó negativamente los parámetros reproductivos: el diámetro de los túbulos seminíferos y la altura del epitelio espermatogénico disminuyeron significativamente, reduciendo el número de espermatozoides epididimarios sin signos de recuperación a los 84 días. Además, la fertilidad también disminuyó, observándose una reducción proporcional en el número de crías nacidas. Estos resultados sugieren que la hipoxia y los cambios en la homeostasis térmica testicular afectan directamente la producción espermática y comprometen la capacidad reproductiva de machos y hembras⁽¹²⁾.

En otro estudio, la hipoxia reduce significativamente la población de espermatocitos primarios en los testículos y altera la proporción de células haploides y diploides. También hay un aumento de células germinales apoptóticas, especialmente espermatogonias y espermatocitos. La hipoxia, al disminuir la celularidad del epitelio seminífero y la degeneración de las células, sugiere una inhibición de la espermatogénesis, principalmente mediante la apoptosis de células espermatogénicas primarias⁽¹³⁾.

Hipoxia, estrés oxidativo y espermatogénesis

Un ser humano adulto produce aproximadamente 45 millones de espermatozoides por día, a una velocidad de unos 1000 espermatozoides por segundo (14). Para sostener esta producción, se requiere una población de células madre con alta capacidad proliferativa y un suministro continuo de oxígeno para la producción de ATP, apoyando así la autorrenovación y diferenciación de las espermatogonias.

La presión parcial de oxígeno en el epitelio seminífero es muy baja, alrededor de 2 mm Hg, debido a la distancia de difusión del oxígeno y al elevado consumo por parte de las espermatogonias (15). Por ello, las células madre espermatogoniales dependen principalmente de la glucólisis para generar ATP, lo que permite su autorrenovación y protege sus componentes celulares del daño por estrés oxidativo⁽¹⁶⁾.

Las mitocondrias producen ATP a través de la respiración y fosforilación oxidativa, generando como subproductos especies reactivas de oxígeno (ROS). A niveles bajos, las ROS tienen funciones celulares beneficiosas, pero su exceso provoca estrés oxidativo, dañando mitocondrias, proteínas, lípidos y ADN. Cuando la producción de ROS supera las defensas antioxidantes celulares, puede iniciarse la apoptosis mitocondrial^(17,18).

Uno de los principales mecanismos asociados con la inhibición de la diferencia-

ción y el aumento de la apoptosis entre las células germinales es un nivel elevado de estrés oxidativo, que se ha asociado estrechamente con la exposición al HH⁽¹⁹⁾.

Factores como la hipoxia aumentan la generación de ROS, debido a la reducción del oxígeno disponible como aceptor final de electrones en la cadena de transporte mitocondrial. Esto agrava la producción de radicales como el superóxido (O_2^{\bullet}) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), desencadenando procesos lesivos como peroxidación lipídica, daño proteico y fragmentación del ADN⁽¹⁷⁾.

La hipoxia es una de las principales causas que producen daños reproductivos masculinos en personas que viven a gran altitud. Esta afirmación se basa en evidencias patológicas observadas tanto en humanos como en modelos animales. La interrupción de la espermatogénesis, el empeoramiento de los parámetros espermáticos, el trastorno hormonal y la disfunción eréctil son emblemáticos de las deficiencias reproductivas masculinas provocadas por la hipoxia. Entre los muchos mecanismos que afectan el sistema reproductivo masculino, se encuentra el estrés oxidativo⁽²⁰⁾.

Es así como, en altitudes elevadas, el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) causado por hipoxia, puede dañar componentes celulares esenciales y provocar apoptosis en células germinales, lo que conduce a una hipoespermatogénesis afectando la fertilidad masculina. El desequilibrio entre las ROS y la capacidad antioxidante total en el líquido seminal es un marcador clave de estrés oxidativo y está estrechamente vinculado con la infertilidad masculina.

Los espermatozoides son especialmente vulnerables al daño por ROS, debido a su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados y a sus limitadas defensas antioxidantes. La exposición a niveles elevados de ROS deteriora las membranas celulares, las proteínas estructurales y el ADN espermático, afectando gravemente la motilidad, viabilidad y capacidad de fertilización de los espermatozoides⁽²¹⁾. En resumen, el estrés oxidativo inducido por el exceso de ROS compromete la integridad y función de los espermatozoides, contribuyendo a la infertilidad masculina.

Wang evaluó el efecto del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS) sobre la espermatogénesis en ratas, comparando dos grupos: uno en normoxia y otro en hipoxia intermitente durante seis semanas. Los resultados de Wang mostraron que la hipoxia provocó una disminución significativa en el conteo total de espermatozoides, así como una reducción de la motilidad. A nivel histológico, se observaron alteraciones estructurales severas en los túbulos seminíferos de las ratas hipóticas, como atrofia y disposición irregular. Además, se detectó un aumento significativo en la expresión de leptina, quinasa

de Janus (JAK) y el transductor y activador de la transcripción (STAT) tanto a nivel de proteína como de ARNm en los testículos de los animales expuestos a hipoxia. Los análisis de redes de interacción indicaron que la oligozoospermia estaba altamente relacionada con la activación de la vía de señalización JAK2/STAT6⁽²²⁾.

Gonzales et al. describieron cómo la hipoxia inducida por la gran altitud afecta negativamente a los estadios espermatogénicos, reduce la espermación, disminuyendo a la mitad la longitud del estadio VIII del epitelio seminífero (donde ocurre la liberación de espermatozoides maduros) después de 7 y 14 días de exposición. Además, disminuye el inicio de la espermatogénesis, reduciendo a una cuarta parte los estadios IX-XI (donde comienza la formación de nuevas células espermáticas). Asimismo, provoca una reducción significativa del recuento espermático epididimario a partir de los 7 días de exposición, manteniéndose esta disminución hasta los 21 días. En general, la hipoxia deteriora el ciclo espermatogénico, interfiriendo tanto en las fases de maduración como en las fases iniciales del proceso⁽²³⁾. Este estudio, además, demostró que el efecto adverso de la exposición aguda a la altura puede ser revertido por la administración simultánea de extractos de hipocótilos de *Lepidium meyenii* (maca), una planta oriunda de los Andes centrales.

También se ha demostrado que la L-carnitina puede administrarse como intervención preventiva para reducir el daño reproductivo causado por ambientes hipobáricos e hipóticos a gran altitud y mejorar la calidad del semen en un modelo de rata⁽²⁴⁾. La carnitina es una molécula vital en el metabolismo humano, involucrada de manera prominente en la β-oxidación de ácidos grasos dentro de las mitocondrias. La carnitina, que se obtiene principalmente de la ingesta dietética, también deriva de la síntesis endógena⁽²⁵⁾. En general, la evidencia respalda que la L-carnitina puede tener un impacto positivo en la fertilidad masculina, incluso a una dosis relativamente baja de 2 g/día. Esta suplementación mejora los parámetros de los espermatozoides, regula los niveles hormonales, reduce los niveles de ROS y, posteriormente, mejora las tasas de fertilidad⁽²⁶⁾.

Cuando las ratas son expuestas prepuberalmente a una hipoxia hipobárica durante 3 semanas a condiciones hipobáricas, causa disminuciones significativas en el peso corporal, peso testicular y niveles de testosterona, además de detener el desarrollo espermatogénico, deformar espermátidas, reducir el número de espermatogonias, células de Sertoli y Leydig, e incrementar la apoptosis de espermatocitos, indicando que la hipoxia prepuberal compromete la espermatogénesis y la fertilidad futura, así como el sistema endocrino⁽²⁷⁾.

La reducción en la población de células germinales se ha atribuido a un aumento en la tasa de apoptosis asociada al estrés oxidativo en espermatogonias y espermatocitos⁽²⁷⁾. Liu *et al.* refuerzan esta idea, al demostrar que la exposición a hipoxia hipobárica (HH) incrementa la apoptosis de espermátidas redondas y alargadas⁽²⁸⁾. Sin embargo, es importante señalar que la apoptosis puede ser desencadenada por diversos estímulos.

Uno de estos mecanismos fisiológicos vinculados con la apoptosis está asociado al eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Se ha observado que la exposición a HH provoca una disminución en el contenido de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en las neuronas hipotalámicas. Esta disminución de GnRH reduce, posteriormente, la síntesis de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Estos cambios afectan la esteroidogénesis en las células de Leydig, lo que resulta en una reducción de la concentración de testosterona plasmática. Esta disminución de testosterona, a su vez, contribuye a un aumento en la tasa de apoptosis entre las células germinales⁽²⁹⁾.

Hipoxia y calidad espermática

El análisis de semen proporciona información importante sobre la contribución del factor masculino a una pareja infértil. El manual de laboratorio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es un documento clave para estandarizar los procedimientos para el examen del semen humano. La OMS establece que la calidad del semen se puede medir evaluando los siguientes parámetros espermáticos: volumen eyaculado, número total de espermatozoides, motilidad total, motilidad progresiva, morfología y espermatozoides viables⁽³⁰⁾. La exposición a hipoxia hipobárica (HH) puede generar consecuencias negativas en estos parámetros seminales, afectando así la capacidad reproductiva.

Saxena estudió las características del semen y la morfología testicular de monos Rhesus expuestos a una altitud simulada de 4411 m durante 21 días, observando una disminución parcialmente reversible en el volumen de semen, el conteo de espermatozoides y la motilidad espermática, así como un aumento del pH y de la concentración de fructosa. Estos cambios se asociaron con la degeneración del epitelio germinal y una detención de la espermatogénesis al final de la tercera semana de exposición, la cual no se había recuperado ni siquiera tres semanas después de finalizar la exposición⁽⁹⁾.

Se evaluaron las funciones reproductivas de miembros de una expedición al Masherbrum, la vigésima cuarta montaña más alta del mundo, y la undécima de Pakistán. Tras su exposición a gran altitud se observó una disminución en la

concentración espermática (-21%) y un aumento en el porcentaje de espermatozoides con morfología anormal (35%)⁽³¹⁾.

Al evaluar los efectos de la exposición a corto plazo a gran altitud (3600 m) sobre la morfología espermática en hombres jóvenes y sanos, los resultados mostraron que, tras 3 meses en altitud, la concentración espermática disminuyó significativamente y se observó un aumento en las malformaciones de la cabeza del espermatozoide, especialmente en el tamaño excesivo de la cabeza, el segmento intermedio alterado y espermatozoides sin cola. Esto demuestra que la exposición a altitudes elevadas por más de un mes puede aumentar la incidencia de deformidades espermáticas, lo que podría afectar la fertilidad⁽³²⁾.

Los espermatozoides son altamente vulnerables al daño por especies reactivas de oxígeno (ROS) debido a su bajo nivel de defensas antioxidantes y alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados. Este estrés oxidativo puede afectar sus membranas, proteínas y ADN⁽³³⁾, reduciendo su motilidad, viabilidad y capacidad de fertilización. La hipoxia puede aumentar el estrés oxidativo testicular, generando fragmentación del ADN en células germinales y activando vías de apoptosis, especialmente en espermatogonias y espermatocitos primarios; el estrés oxidativo es un factor crucial que contribuye a la reducción de la concentración espermática.

Sumado a lo mencionado, una alteración en las rutas metabólicas, en particular el cambio entre glucólisis y fosforilación oxidativa inducido por el incremento del estrés oxidativo, podría estar interfiriendo con la expresión génica esencial para la autorrenovación de las espermatogonias y su consecuente transformación en espermatocitos primarios⁽³⁴⁾. Este desbalance metabólico también podría ser una causa de la disminución en la concentración de espermatozoides observada tras la exposición a hipoxia hipobárica.

Las anomalías en la cabeza del espermatozoide podrían estar asociadas a mutaciones, pérdida de bases nitrogenadas y fallos en el reemplazo de histonas por protaminas, consecuencias del estrés oxidativo inducido por la HH. Estos procesos afectan la condensación del material genético y generan alteraciones epigenéticas, como modificaciones en la metilación de histonas y en el proceso de espermiogénesis, lo que resulta en una menor compactación del ADN y, en consecuencia, en alteraciones en la morfología de la cabeza espermática.

El efecto deletéreo del estrés oxidativo inducido por la HH afecta numerosos parámetros seminales, estando también relacionado con la disminución de la motilidad espermática⁽²⁸⁾. Esta reducción en la motilidad está asociada con una baja síntesis de ATP, producto de alteraciones metabólicas⁽³⁴⁾; en este sentido, la HH estaría incrementando el número de copias de ADN mitocondrial en es-

permatozoides humanos, como un posible mecanismo compensatorio frente a la reducción en la producción de ATP⁽³⁵⁾. Además, se ha observado que altos niveles de estrés oxidativo reducen la actividad de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en el líquido seminal, pudiendo influir aun más en la pérdida de motilidad por deficiencia metabólica.

Las perturbaciones ambientales pueden inducir modificaciones epigenéticas en la línea germinal, alterando así la espermatogénesis y causando infertilidad. La hipoxia altera la expresión de genes testiculares y, por lo tanto, interfiere con la espermatogénesis. Se ha identificado un grupo de genes específicos de la hipoxia hipobárica, lo que ha permitido clarificar la distribución de estos genes dentro de la espermatogénesis y mejorar nuestra comprensión de los mecanismos por los cuales se mantiene la función testicular⁽³⁶⁾. Los hallazgos de Ji podrían aportar información sobre el posible impacto de la hipoxia hipobárica en los testículos humanos, evidenciando que la hipoxia perjudica la espermatogénesis en individuos expuestos a ella⁽²⁷⁾. Los resultados de Ji también mostraron que la hipoxia daña las células mioides peritubulares (PT), detiene a los espermatocitos en la fase S y provoca que las espermátidas elongadas se desplacen hacia la fase G2 a medida que maduran⁽³⁶⁾.

La KIF2C es una kinesina asociada con el centrómero mitótico. Esta proteína motora, dependiente de microtúbulos, promueve la segregación mitótica⁽³⁷⁾, siendo la expresión de KIF2C un posible biomarcador de daño espermático y causante de la formación de focos de daño en el ADN, lo cual podría implicar la migración y agregación de rupturas de doble cadena de ADN⁽³⁸⁾. Asimismo, la cantidad de KIF2C en el espermatozoide está estrechamente relacionada con la fecundación y las primeras etapas de la embriogénesis. Experimentos en animales han demostrado la importancia de esta proteína en la mitosis y en la meiosis espermáticas⁽³⁹⁾. La hipoxia hipobárica regula al alza de KIF2C, aumentando su expresión en las espermátidas elongadas, influyendo así en la mitosis espermática y en el desarrollo normal de las células espermáticas⁽³⁶⁾. Por otra parte, la hipoxia hipobárica reduce la CFAP206 (proteína asociada a cilios y flagelos 206)⁽³⁶⁾, que participa en el ensamblaje del radio axonemal y puede estar implicada en la motilidad de los cilios⁽⁴⁰⁾. Esta proteína es esencial para el ensamblaje y la estabilización del axonema flagelar del espermatozoide. Las mutaciones en estos genes pueden provocar malformaciones flagelares mediante defectos morfológicos y funcionales del flagelo espermático y, por ende, displasia embrionaria temprana e infertilidad en ratones macho⁽⁴¹⁾. Por lo tanto, la CFAP206 es vital para el mantenimiento de la estructura y función del flagelo espermático; es sensible a los efectos de la hipoxia hipobárica.

Un estudio en 2024 en ratas mostró que la hipoxia conduce a la disfunción

reproductiva masculina a través de la inducción de la ferroptosis de células de Leydig ⁽⁴²⁾. Este hallazgo es importante, teniendo en cuenta particularmente las zonas altas del Perú, donde hay una normativa legal de suplementar con hierro a todas las poblaciones, sean o no anémicas.

La ferroptosis es una forma de muerte celular programada dependiente del hierro, desencadenada por la acumulación excesiva de peróxidos lipídicos en la membrana celular. Estudios recientes han encontrado que la ferroptosis puede ser inducida por la exposición del tejido testicular y las células germinales a algunos factores de alto riesgo, acompañados de varias lesiones características del sistema reproductivo, incluyendo cambios en la morfología celular, indicadores fisicoquímicos relacionados con la ferroptosis y expresiones génicas ⁽⁴³⁾.

Calidad espermática y regulación endocrina en el nativo de altura

Como se ha visto en otros capítulos de este libro, la mayoría de las poblaciones que viven permanentemente en zonas montañosas se encuentran en Asia, África Oriental, América Latina y América del Norte. Estas poblaciones difieren según la antigüedad de la vida en las tierras altas y los patrones de adaptación. Las poblaciones más antiguas que viven en zonas altitudinales son los tibetanos y los etíopes. Los tibetanos han residido en grandes altitudes HA durante más de 40 000 años y constituyen las únicas poblaciones en el mundo con mayor antigüedad viviendo en zonas altitudinales. En Perú, las poblaciones generacionalmente más antiguas que residen en la altura son las del Altiplano en los Andes del Sur. La antigüedad del hombre peruano en la altura no es de más de 14 000 años ⁽⁴⁴⁾.

La respuesta de la testosterona sérica a la hormona hipotalámica, la hormona liberadora de gonadotropina, se ha estudiado en hombres nativos a altitudes de 2600 m ⁽⁴⁵⁾, 3400 m ⁽⁴⁶⁾ y 4340 m ⁽⁴⁷⁾. Los niveles séricos de testosterona en HA permanecen altos a los 180 min después de la inyección, mientras que, a nivel del mar, sus valores volvieron a los niveles basales. Esta respuesta de testosterona alta ocurrió a pesar del hecho de que los niveles séricos de hormona luteinizante aumentan en magnitudes similares a nivel del mar y en HA ⁽⁴⁶⁾.

Estos autores sugieren una mayor sensibilidad de las células de Leydig a la hormona luteinizante en el nativo de la altura. Sin embargo, también es posible que los niveles más altos de testosterona sérica se deban a una reducción en la tasa catabólica en lugar de una mayor tasa de producción de testosterona. Estudios recientes también han demostrado que la exposición prolongada a la hipoxia a gran altitud (3-4 días a 4350 m) no afecta la respuesta hipofisaria a

las hormonas hipotalámicas ⁽⁴⁸⁾.

La hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) actúa sobre las células de Leydig en los receptores de la hormona luteinizante. En HA (4340 m), se ha observado una baja excreción urinaria de testosterona después de la inyección intramuscular de 2500 UI de hCG ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, se ha observado un aumento similar de la testosterona sérica con respecto a los valores basales después de la inyección de 1000 UI de hCG a los 3400 m, mientras que a los 4340 m se reportó una mayor respuesta ⁽⁵⁰⁾. Esto ha sido confirmado en un estudio reciente ⁽⁵¹⁾. La baja excreción de testosterona urinaria en HA parece ser un efecto de un bajo catabolismo. Esto sugiere que la alta disponibilidad de testosterona sérica después de la estimulación con hCG puede deberse a la reducción de la conversión en estradiol o a la conversión elevada de androstenediona o DHEAS en testosterona.

La exposición crónica a hipoxia normobárica en ciclistas muestra un incremento en los niveles de testosterona y de la proporción testosterona/cortisol ⁽⁵²⁾.

Las poblaciones que viven en alturas (HA), particularmente en los Andes centrales peruanos, se caracterizan por presentar sujetos con eritrocitosis y otros con eritrocitosis excesiva (EE)(Hb>21 g/dl). La EE se asocia con el mal crónico de montaña (MMC), o falta de adaptación a la altura. La testosterona es una hormona eritropoyética y puede desempeñar un papel en la EE en la altura. Los hombres en la altura sin EE tienen niveles más altos de androstenediona y una baja proporción de androstenediona/testosterona que los hombres con EE, lo que sugiere una baja actividad de la 17beta-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa (17beta-HSD), y esto podría ser un mecanismo de adaptación a la altura. Una mayor conversión de dehidroepiandrosterona en testosterona en hombres con EE sugiere una mayor actividad de 17beta-HSD. Los hombres con MMC en los Andes Centrales Peruanos tienen dos genes, SENP1 y ANP32D, con mayor respuesta transcripcional a la hipoxia en relación con los que no la tienen. La proteasa 1 específica de SUMO (SENP1) es un regulador de la eritropoyesis, que es esencial para la estabilidad y la actividad del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1 α) en condiciones de hipoxia. SENP1 revierte la SUMOilación aumentada por hormonas del receptor de andrógenos (AR) aumentando la actividad de transcripción de AR. Estos datos permiten concluir que el aumento de la actividad de andrógenos se relaciona con CMS ⁽⁴⁴⁾.

En tres grupos, uno a baja altitud y dos grupos a gran altitud, uno con valores de hemoglobina >16-21 g/dL y el segundo con Hb >=21 g/dL o eritrocitosis excesiva (EE) fueron evaluados de manera basal y luego de la administración intramuscular de hormona coriónica gonadotropa (hCG) en una dosis única de

1000 UI. Los nativos de la altura presentan niveles similares de gonadotropinas y hormonas tiroideas, pero niveles más bajos de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) ($P < 0,01$) y mayores niveles de Epo ($P < 0,01$), 17alfa-hidroxiprogesterona ($P < 0,01$) y testosterona ($P < 0,01$) que los residentes a bajas altitudes. Los niveles séricos de testosterona (524 +/- 56 µg/dL vs. 328 +/- 53 ng/dL, medias +/- EE; $P < 0,05$) y las proporciones testosterona/DHEAS son mayores (98 +/- 1 vs. 4 +/- 1; $P < 0,01$) y los niveles de DHEAS disminuyeron en el grupo de EE (84 +/- 15 ug/dL vs. 149 +/- 19 µg/dL; $P < 0,05$), mientras que la Epo no se vio más afectada. Los niveles de testosterona fueron más altos y los niveles de DHEAS más bajos en el grupo de EE en todo momento después de la estimulación con hCG. Este estudio permite concluir que, la alta actividad androgénica podría estar involucrada en la etiopatogenia del MMC⁽⁵¹⁾.

Los varones que viven a gran altitud tienen puntajes más altos en la prueba del CMS ($P < 0,001$), T sérica ($P < 0,05$) y E(2) sérica ($P < 0,04$) y niveles séricos más bajos de hormona luteinizante ($P < 0,005$) que los varones residentes a nivel del mar. A gran altitud, el grupo con mayor puntuación de CMS (≥ 10) mostró mayor edad cronológica, SpO(2), T sérica y relación T/E(2) que el grupo con puntuación CMS de ≤ 4 . Algunos síntomas del SMC, como los trastornos del sueño y la parestesia, se relacionaron más con un nivel sérico alto de T; la cianosis se relacionó más con valores más altos de hemoglobina. Esto revelaría que niveles más altos de T sérica estarían asociados a una menor adaptación a la altura⁽⁵³⁾.

La motilidad progresiva de los espermatozoides en los hombres con EE fue menor que en el grupo con Hb >16-21 g/dL y la hombres de nivel del mar. El pH seminal, los niveles de zinc y la morfología normal de los espermatozoides en los hombres altoandinos fueron más bajos que en el SL. En la altura, se observó una relación inversa significativa entre la hemoglobina y la motilidad progresiva de los espermatozoides ($p < 0,01$). En el varón residente a nivel del mar, los niveles séricos de testosterona se relacionaron directamente con la motilidad progresiva de los espermatozoides, mientras que en el nativo altoandino no se observó asociación ($p > 0,05$). No se observó asociación entre los niveles de testosterona y la fructosa seminal corregida en los hombres con EE. En conclusión, se observó una baja motilidad de los espermatozoides en los hombres con EE, a pesar de los niveles elevados de testosterona sérica, lo que sugiere una resistencia de la motilidad de los espermatozoides⁽⁵⁴⁾.

Se estudió el semen de nueve varones adultos sanos del nivel del mar (150 m), entre los 19 y los 32 años, y 15 varones sanos de altura (NA), nueve de Cerro de Pasco (4300 m) y seis de Morococha (4540 m), con edades entre los 19 y los 45 años. También se estudiaron cinco pacientes con mal crónico de montaña

(MMC), entre los 23 y los 52 años. El volumen y la motilidad fueron similares en NA y MMC; sin embargo, ambos estuvieron por debajo del nivel del mar, pero aún en el rango normal. El número de espermatozoides por 1 mL fue menor a nivel del mar que en NA y MMC, aunque el número total fue mayor a nivel del mar debido al mayor volumen de semen. La fructosa a nivel del mar fue de 356 +/- 53 mg/100 mL (media +/- EE), que es similar a NA (237 +/- 45), mientras que en el MMC fue significativamente menor (142 +/- 60). El ácido cítrico fue menor a nivel del mar que en NA y MMC. El Na, K y Cl fueron similares entre los tres grupos. La menor concentración de fructosa en la MMC es paralela a la disminución de la función testicular ya encontrada en estos grupos. Sin embargo, cabe señalar que la fertilidad se conserva en todos los grupos. La función reproductiva normal en el MMC va en contra del concepto de que este proceso ocurre como consecuencia de la desadaptación ambiental⁽⁵⁶⁾.

Patologías como el varicocele también se han encontrado en mayor proporción a gran altitud. El número de casos por encima de los 4500 m también aumenta con la gravedad del varicocele, y la altitud de los tipos clínicos fue mayor que la de los tipos subclínicos de varicocele, especialmente por encima de los 4500 m. La severidad del varicocele se correlacionó positivamente con el tiempo de residencia en el área de meseta. En comparación con los 3650 m, los pacientes con varicocele a 4500 m también tienen una peor calidad de semen. Tanto la altitud como el tiempo de residencia se relacionan positivamente con la gravedad y la tasa de incidencia de varicocele en las áreas de meseta⁽⁵⁷⁾.

El HIF-1 es esencial para la adaptación a la altitud. La hipoxia desencadena la activación de HIF-1, que conduce a la transcripción de genes relacionados con la hipoxia⁽⁵⁸⁾. Igualmente, se ha demostrado que la hipoxia puede aumentar el nivel de autofagia de los espermatozoides y reducir su vitalidad a través de la vía de señalización HIF-1 y la vía de señalización de glucólisis/gluconeogénesis. Además, las proteínas histona H4, catepsina L, glutatión sintetasa y ENO1 se proponen como potenciales biomarcadores de autofagia y vitalidad en espermatozoides de astenozoospermia⁽⁵⁹⁾.

Estudios en animales nativos de la altitud, como el carnero tibetano, han mostrado que estos se adaptan al entorno hipódico mediante la regulación de los genes de la vía de señalización de AMPc como ADCY y PRKACA, así como metabolitos como la adenosina y la prostaglandina I2, para mantener la función del epidídimo y la motilidad de los espermatozoides. Estos genes y metabolitos cumplen una función importante en el mantenimiento de la función normal del epidídimo y la motilidad de los espermatozoides a grandes altitudes⁽⁶⁰⁾.

En resumen, la hipoxia puede tener efectos directos e indirectos en la biología

molecular y la bioquímica de las células germinales, incluidos cambios en la expresión génica, el metabolismo, el estrés oxidativo y el entorno endocrino. La hipoxia también tiene efectos que a menudo se pasan por alto en el epidídimo, como la alteración de la composición y la expresión génica de las células epiteliales, con efectos en cadena sobre la maduración de los espermatozoides, incluida la capacidad de reaccionar con el acrosoma. La evidencia de las especies modelo muestra que la exposición a la hipoxia paterna resulta en un desarrollo embrionario interrumpido y efectos transgeneracionales en la fertilidad masculina y la fisiología de la descendencia. En general, la hipoxia induce un fenotipo de subfertilidad complejo y multifacético que es reversible con la resolución de la exposición, en parte debido a una población de células madre testiculares resistentes que prosperan en la hipoxia. Sin embargo, el potencial de efectos transgeneracionales merece una mayor exploración, particularmente al considerar la supuesta disminución en el recuento de espermatozoides en los últimos 50 años ⁽⁶¹⁾.

Sería importante conocer si este declive en el conteo de espermatozoides a través del tiempo es mayor en la altura que a nivel del mar.

Bibliografía

1. Oyedokun PA, Akhigbe RE, Ajayi LO, Ajayi AF. Impact of hypoxia on male reproductive functions. *Mol Cell Biochem.* 2023 Apr;478(4):875-885. doi: 10.1007/s11010-022-04559-1. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36107286.
2. Li Z, Wang S, Gong C, Hu Y, Liu J, Wang W, Chen Y, Liao Q, He B, Huang Y, Luo Q, Zhao Y, Xiao Y. Effects of Environmental and Pathological Hypoxia on Male Fertility. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Sep 13;9:725933. doi: 10.3389/fcell.2021.725933. PMID: 34589489; PMCID: PMC8473802.
3. He J, Cui J, Wang R, Gao L, Gao X, Yang L, Zhang Q, Cao J, Yu W. Exposure to Hypoxia at High Altitude (5380 m) for 1 Year Induces Reversible Effects on Semen Quality and Serum Reproductive Hormone Levels in Young Male Adults. *High Alt Med Biol.* 2015 Sep;16(3):216-22. doi: 10.1089/ham.2014.1046. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26288097.
4. Mohammed HM. Low altitude return ameliorates semen parameters after high altitude exposure. *J Family Med Prim Care.* 2022 Jun;11(6):2811-2815. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2141_21. Epub 2022 Jun 30. PMID: 36119295; PMCID: PMC9480702.
5. Cassinelli LM. Biology of fertility; acclimatization of the ovine animals to various altitudes. *An Univ Nac Mayor San Marcos Fac Med.* 1953;36:419-446.
6. Calancha A. Crónicas Agustinianas del Perú. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 1972.
7. Monge C. Life in the Andes and Chronic Mountain Sickness. *Science.* 1942;95:79-84. doi: 10.1126/science.95.2456.79.
8. Monge C, Mori-Chávez P. Fisiología de la reproducción en la altura-La espermatogénesis en la altura. *An Fac Med (Lima).* 1942;25:34-40. doi: 10.15381/anales.v25i1.9704.
9. Saxena DK. Effect of hypoxia by intermittent altitude exposure on semen characteristics and testicular morphology of male rhesus monkeys. *Int J Biomedol.* 1995;38(3):137-40. doi: 10.1007/BF01208490.
10. Farias JG, Bustos-Obregon E, Orellana R, Bucarey JL, Quiroz E, Reyes JG. Effects of chronic hypobaric hypoxia on testis histology and round spermatid oxidative metabolism. *Andrologia.* 2005;37:47-52. doi: 10.1111/j.1439-0272.2004.00651.x.
11. Gasco M, Rubio J, Chung A, Villegas L, Gonzales GF. Effect of high-altitude exposure on spermatogenesis and epididymal sperm count in male rats. *Andrologia.* 2003 Dec;35(6):368-74. doi: 10.1046/j.0303-4569.2003.00593.x. PMID: 15018139.
12. Cikutovic M, Fuentes N, Bustos-Obregon E. Effect of intermittent hypoxia on the reproduction of rats exposed to high altitude in the Chilean Altiplano. *High Alt Med Biol.* 2009;10:357-363. doi: 10.1089/ham.2009.1035.
13. Liao W, Cai M, Chen J, Huang J, Liu F, Jiang C, Gao Y. Hypobaric hypoxia causes deleterious effects on spermatogenesis in rats. *Reproduction.* 2010; 139:1031-1038. doi: 10.1530/REP-09-0557.
14. Griswold MD. Spermatogenesis: The Commitment to Meiosis. *Physiol Rev.* 2016; 96:1-17. doi: 10.1152/physrev.00013.2015.
15. Wenger RH, Katschinski DM. The hypoxic testis and post-meiotic expression of PAS domain proteins. *Semin Cell Dev Biol.* 2005;16(5):547-53. doi: 10.1016/j.semcdb.2005.03.008.
16. Voigt AL, Thiageswaran S, de Lima EMLN, Dobrinski I. Metabolic requirements for spermatogonial stem cell establishment and maintenance in vivo and in vitro. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1998. doi: 10.3390/ijms22041998.
17. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol.* 2014;24(10): R453-62. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034.
18. Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JQ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med.* 2019;51(1):1-13. doi: 10.1038/

- s12276-019-0355-7.
19. Cornejo-Guerra C, Salazar-Ardiles C, Morales P, Andrade DC. Consequences of Exposure to Hypobaric Hypoxia Associated with High Altitude on Spermatogenesis and Seminal Parameters: A Literature Review. *Cells*. 2024 Mar 29;13(7):592. doi: 10.3390/cells13070592. PMID: 38607031; PMCID: PMC11011536.
 20. Li S, Liu W, Chen X, Chen Z, Shi J, Hua J. From Hypoxia to Oxidative Stress: Antioxidants' Role to Reduce Male Reproductive Damage. *Reprod Sci*. 2025 Feb;32(2):261-277. doi: 10.1007/s43032-024-01746-x. Epub 2024 Nov 18. PMID: 39557807.
 21. Wood GJA, Cardoso JPG, Paluello DV, Nunes TF, Cocuzza M. Varicocele-associated infertility and the role of oxidative stress on sperm DNA fragmentation. *Front Reprod Health*. 2021;3:695992. doi: 10.3389/frph.2021.695992.
 22. Wang J, Gong X, Meng F, Deng S, Dai H, Bao B, Feng J, Li H, Wang B. Biological network model of effect of chronic intermittent hypoxia on spermatogenesis in rats. *Med Sci Monit*. 2020;26:e925579. doi: 10.12659/MSM.925579.
 23. Gonzales GF, Gasco M, Córdova A, Chung A, Rubio J, Villegas L. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on spermatogenesis in male rats acutely exposed to high altitude (4340 m). *J Endocrinol*. 2004; 180:87–95. doi: 10.1677/joe.0.1800087.
 24. Chang D, Kong F, Jiang W, Li F, Zhang C, Ding H, Kang Y, Li W, Huang C, Zhou X, Zhang X, Jiao H, Kang Y, Shang X, Zhang B. Effects of L-carnitine Administration on Sperm and Sex Hormone Levels in a Male Wistar Rat Reproductive System Injury Model in a High-Altitude Hypobaric Hypoxic Environment. *Reprod Sci*. 2023 Jul;30(7):2231-2247. doi: 10.1007/s43032-022-00948-5. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36633830; PMCID: PMC10310634.
 25. Mazza T, Scalise M, Console L, Galluccio M, Giangregorio N, Tonazzi A, Pochini L, Indiveri C. Carnitine traffic and human fertility. *Biochem Pharmacol*. 2024 Dec;230(Pt 1):116565. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116565. Epub 2024 Oct 3. PMID: 39368751.
 26. Mateus FG, Moreira S, Martins AD, Oliveira PF, Alves MG, Pereira ML. L-Carnitine and Male Fertility: Is Supplementation Beneficial? *J Clin Med*. 2023 Sep 6;12(18):5796. doi: 10.3390/jcm12185796. PMID: 37762736; PMCID: PMC10531648.
 27. Bai G, Yang B, Tong W, Li H. Hypobaric hypoxia causes impairment of spermatogenesis in developing rats at pre-puberty. *Andrologia*. 2018;50:e13000. doi: 10.1111/and.13000.
 28. Liu X, Liu S, Xu C. Effects of leptin on HPG axis and reproductive function in male rat in simulated altitude of 5500 m hypoxia environment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 529:104–111. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.194.
 29. Farias JG, Bustos-Obregon E, Tapia PJ, Gutierrez E, Zepeda A, Juantok C, Cruz G, Soto G, Benites J, Reyes JG. Time course of endocrine changes in the hypophysis-gonad axis induced by hypobaric hypoxia in male rats. *J Reprod Dev*. 2008; 54:18–21. doi: 10.1262/jrd.19046.
 30. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: WHO Press; 2021 [accessed 2021 Dec 3]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240030787>.
 31. Okumura A, Fuse H, Kawauchi Y, Mizuno I, Akashi T. Changes in male reproductive function after high altitude mountaineering. *High Alt Med Biol*. 2003; 4:349–353. doi: 10.1089/152702903769192304.
 32. Zheng S, Liu Y, Li P, Tian H. Short-term high-altitude exposure (3600 m) alters the type of distribution of sperm deformity. *High Alt Med Biol*. 2019;20(3):198–202. doi: 10.1089/ham.2018.0133.
 33. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot*. 2003; 91:179–194.
 34. Chen W, Zhang Z, Chang C, Yang Z, Wang P, Fu H, Wei X, Chen E, Tan S, Huang W, et al. A bioenergetic shift is required for spermatogonial differentiation. *Cell Discov*. 2020; 6:56. doi: 10.1038/s41421-020-0183-x.

35. Luo Y, Liao W, Chen Y, Cui J, Liu F, Jiang C, Gao W, Gao Y. Altitude can alter the mtDNA copy number and nDNA integrity in sperm. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28:951–956. doi: 10.1007/s10815-011-9620-y.
36. Ji YH, Wang LM, Zhang FX, Hou HZ, Luo ZR, Xue Q, Shi MM, Jiao Y, Cui D, He DL, Xue W, Wen YQ, Tang QS, Zhang B. Cascading effects of hypobaric hypoxia on the testis: insights from a single-cell RNA sequencing analysis. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Nov 15; 11:1282119. doi: 10.3389/fcell.2023.1282119. PMID: 38033870; PMCID: PMC10684926.
37. Harima R, Kishinami M, Hara K, Tanemura K. KIF2C is essential for meiosis and manchette dynamics in male mice. *Front Cell Dev Biol.* 2025 Mar 27; 13:1523593. doi: 10.3389/fcell.2025.1523593. PMID: 40213390; PMCID: PMC11983436.
38. Aten JA, Ståp J, Krawczyk PM, van Oven CH, Hoebe RA, Essers J, Kanaar R. Dynamics of DNA double-strand breaks revealed by clustering of damaged chromosome domains. *Science.* 2004; 303:92–95. doi: 10.1126/science.1088845.
39. He T, Guo H, Xia L, Shen X, Huang Y, Wu X, et al. Alterations of RNA modification in mouse germ cell-2 spermatids under hypoxic stress. *Front Mol Biosci.* 2022; 9:871737. doi: 10.3389/fmols.2022.871737.
40. Paronetto MP, Messina V, Barchi M, Geremia R, Richard S, Sette C. Sam68 marks the transcriptionally active stages of spermatogenesis and modulates alternative splicing in male germ cells. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(12):4961–74. doi: 10.1093/nar/gkr085.
41. Wang Y, Zhu X, Lian S, Li Y, Hu N, Hu X, et al. Functional characterization of Cfap206 for bivalve ciliogenesis by RNAi and CRISPR/Cas9 technologies. *Front Mar Sci.* 2022; 9:864037. doi: 10.3389/fmars.2022.864037.
42. Chai J, Liu S, Tian X, Wang J, Wen J, Xu C. Hypoxia impairs male reproductive functions via inducing rat Leydig cell ferroptosis under simulated environment at altitude of 5000 m. *Life Sci.* 2024 Nov 15;357:123076. doi: 10.1016/j.lfs.2024.123076. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39332487.
43. Peng AJ, Tang X, Jiang GF, Zhou X. Ferroptosis in male reproductive system diseases: Progress in research. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2024 Feb;30(2):174–179. Chinese. PMID: 39177353.
44. Gonzales GF, Chaupis D. Higher androgen bioactivity is associated with excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness in Andean Highlanders: a review. *Andrologia.* 2015 Sep;47(7):729–43. doi: 10.1111/and.12359. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25277225.
45. Ramírez G, Herrera R, Pineda D, Bittle PA, Rabb HA, et al. The effects of high altitude on hypothalamic-pituitary secretory dynamics in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):11–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01887.x.
46. Garmendia F, Castillo O, Valdivia H, Ugarte N, Garmendia A. Sensibilidad hipófiso-testicular del nativo normal de altura a la administración de hormona liberadora de gonadotropinas. *Arch Biol And.* 1984; 13:207–11. Spanish.
47. Coyotupa JL, Llerena L, Guerra-García R. Respuesta a LH-RH en hombres normales de altura y de nivel del mar. VI Jornadas Peruanas de Endocrinología, Iea Perú, Oct. 29-Nov.2, 1977. p. 70. Resumen 42.
48. Richalet JP, Letourneau M, Souberbielle JC. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(6):R1685–92. doi: 10.1152/ajpregu.00484.2010.
49. Guerra-García R, Velasquez A, Coyotupa J. A test of endocrine gonadal function in men: urinary testosterone after the injection of hCG. II. A different response at high altitude natives. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969; 29:179–82. doi: 10.1210/jcem-29-2-179.
50. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Gonzales-Castañeda C. Serum testosterone levels and score of chronic mountain sickness in Peruvian men natives at 4340 m. *Andrologia.* 2011 Jun;43(3):189–95. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01046.x. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21486396.
51. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonza-

- les-Castañeda C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Jun;296(6):E1319-25. doi: 10.1152/ajpendo.90940.2008. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318512; PMCID: PMC2692401.
52. Czuba M, Płoszczyca K, Kaczmarczyk K, Langfort J, Gajda R. Chronic Exposure to Normobaric Hypoxia Increases Testosterone Levels and Testosterone/Cortisol Ratio in Cyclists. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 26;19(9):5246. doi: 10.3390/ijerph19095246. PMID: 35564640; PMCID: PMC9102561.
53. Gonzales GF. Hemoglobin and testosterone: importance on high altitude acclimatization and adaptation. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28:92 100. Spanish.
54. Gonzales GF, Lozano-Hernández R, Gasco M, Gonzales-Castañeda C, Tapia V. Resistance of sperm motility to serum testosterone in men with excessive erythrocytosis at high altitude. *Horm Metab Res.* 2012 Dec;44(13):987-92. doi: 10.1055/s-0032-1321854. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22864905.
55. Gonzales GF. Serum testosterone levels and excessive erythrocytosis during the process of adaptation to high altitudes. *Asian J Androl.* 2013 May;15(3):368-74. doi: 10.1038/aja.2012.170. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23524530; PMCID: PMC3752551.
56. García-Hjarles MA. Espermatograma y bioquímica seminal de nativos de altura y pacientes con mal de montaña crónica [Sperm count and seminal biochemistry of high-altitude inhabitants and patients with chronic altitude sickness]. *Arch Biol Med Exp.* 1989 Apr;22(1):61-7. Spanish. PMID: 2619313.
57. Wang B, Liu X, Xu H, Shang S, Yan D, Deng J, Li Y, Lan W, Tong D. The clinical investigation on varicocele and sperm quality in the Tibetan plateau of China: a prospectively planned retrospective cohort study. *Am J Mens Health.* 2024 Mar-Apr;18(2):15579883241241060. doi: 10.1177/15579883241241060. PMID: 38606758; PMCID: PMC11010762.
58. Kim J, Barsoum IB, Loh H, Paré JF, Siemens DR, Graham CH. Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α accumulation by glyceryl trinitrate and cyclic guanosine monophosphate. *Biosci Rep.* 2020 Jan 31;40(1): BSR20192345. doi: 10.1042/BSR20192345. PMID: 31912870; PMCID: PMC6981098.
59. Hu J, Wu J, Liu X, Zhang Y, Mo L, Liu L, Liu S, Ou C, He Y. Hypoxia enhances autophagy level of human sperms. *Sci Rep.* 2024 Apr 11;14(1):8465. doi: 10.1038/s41598-024-59213-1. PMID: 38605082; PMCID: PMC11009268.
60. Li Y, Yang Y, Yu B, Gao R, Wang X. Transcriptome and Metabolome Analyses Reveal High-Altitude Adaptation Mechanism of Epididymis Sperm Maturation in Tibetan Sheep. *Animals (Basel).* 2024 Oct 29;14(21):3117. doi: 10.3390/ani14213117. PMID: 39518841; PMCID: PMC11544902.
61. Lord T. Pathophysiological effects of hypoxia on testis function and spermatogenesis. *Nat Rev Urol.* 2025 Jan 6. doi: 10.1038/s41585-024-00969-6. Epub ahead of print. PMID: 39762391.

Capítulo 26

Efectos de la contaminación del aire en la salud humana: Radón y cáncer de pulmón en poblaciones de gran altura

**Magister Carol Ordoñez-Aquino
Académico de Número Dr. Gustavo F. Gonzales Rengifo**

Resumen

El radón (^{222}Rn) es un gas contaminante del aire de origen radioactivo natural poco estudiado en nuestro país. Este gas inodoro, invisible e insípido, proviene del suelo y las rocas, y que al migrar hacia la superficie se acumula en espacios cerrados o poco ventilados. El radón es reconocido como la primera causa de cáncer de pulmón en no fumadores, y el segundo después del tabaco, por lo que numerosos países han tomado acciones para reducir su impacto en la salud de la población. Los estudios sobre radón y cáncer de pulmón han sido centrados, principalmente, en poblaciones a nivel del mar, se debe tener en cuenta que en el Perú el 44% de las capitales provinciales se ubican por encima de los 2000 metros sobre el nivel del mar (m s.n.m.), y en ellas residen más de 9 millones de personas; por lo tanto, surgió la necesidad de responder dos preguntas de investigación:

- 1) ¿Cómo influyen las condiciones atmosféricas de la altitud (presión, temperatura, radiación UV) en las concentraciones del radón?
- 2) ¿Existe mayor número de casos de cáncer de pulmón en poblaciones expuestas a radón en ciudades de gran altitud en comparación con regiones a nivel del mar?

El presente estudio, utilizando un enfoque científico en las ciencias ambientales y de la salud, aborda ambas preguntas para investigar la falta de conocimiento sobre el radón en áreas de alta altitud que ha sido poco examinada.

Introducción

La contaminación del aire es un problema de salud pública que afecta a muchas ciudades del mundo, incluso aquellas ubicadas en zonas de altura⁽¹⁻⁴⁾.

Numerosas investigaciones han encontrado evidencia sólida que los contaminantes del aire de origen antropogénico como el material particulado menor de 2,5 micrómetros ($PM_{2,5}$), material particulado menor de 10 micrómetros (PM_{10}) y gases como el dióxido de nitrógeno (NO_2), dióxido de azufre (SO_2), ozono (O_3), monóxido de carbono (CO), por mencionar los contaminantes atmosféricos más estudiados, tienen efectos adversos en la salud humana expresados en morbilidad y mortalidad⁽⁵⁾.

En diversos grupos por edad, sexo y situación económica, se ha notado el efecto del material particulado (PM) en el aire en relación con problemas respiratorios⁽⁶⁾, enfermedades cardiovasculares⁽⁷⁾, enfermedades neurodegenerativas⁽⁸⁾, con la COVID-19⁽⁹⁾ y en diferentes tipos de cáncer e incluso influyen en el recién nacido con bajo peso al nacer, partos prematuros y abortos⁽¹⁰⁾.

Las fuentes naturales de radiactividad son los rayos cósmicos^(11,12) y los radionúclidos presentes en el medioambiente, los alimentos, el cuerpo humano, el agua, el suelo y las rocas^(13,14). Estas fuentes pueden variar de una región a otra. Las áreas con altos niveles de radiación se encuentran en el mundo debido a varios factores como la altitud (la radiación cósmica aumenta con la altitud), el contenido del suelo (mayor concentración de gas radón) y la geología local (presencia de uranio y otros minerales radioactivos)^(15,17).

En este capítulo abordaremos un contaminante del aire de origen radioactivo natural: el radón (222Rn). Este es un gas inodoro, invisible e insípido, proveniente del suelo y las rocas, que al migrar hacia la superficie se acumula en espacios cerrados o poco ventilados. La exposición de los seres humanos a este gas podría tener repercusiones en su salud, siendo especialmente conocido como un factor que contribuye al cáncer de pulmón⁽¹⁸⁾.

Los radionúclidos naturales se clasifican en primordiales, secundarios y cósmicos. Los primordiales han estado presentes en la Tierra desde su formación hace unos 4500 millones de años; se presentan de manera única, como el 40K (potasio) y el 87Rb (rubidio), que son los más importantes desde el punto de vista dosimétrico y ambiental; otros pueden pertenecer a una de las tres series radiactivas naturales: uranio (238U), actinio (235U) y torio (232Th)⁽¹⁹⁾.

El uranio es un elemento natural, con una concentración media de 2,8 partes

por millón en la corteza terrestre⁽²⁰⁾. Mientras tanto, la inhalación constante de partículas de uranio o gas radón, un subproducto de la descomposición del uranio, aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón, especialmente para los mineros expuestos a niveles elevados de uranio y sus partículas de desecho. La ingestión de polvo de uranio puede irritar el sistema respiratorio, lo que provoca tos y dificultad para respirar^(21,22).

En la naturaleza, el radón se presenta como radioisótopos: radón-222 (222Rn), radón-220 o torón (220Rn) y radón-219 o actinon (219Rn). El 222Rn es el más abundante y principal fuente de ionización en el ambiente, es producto de la desintegración del 226Ra en la serie de desintegración del 238U⁽²³⁾.

El radón, al ser un producto de desintegración del uranio 238, se origina en el suelo y es espacialmente variable. Muchos factores ambientales (es decir, geología, tectónica, suelos) y arquitectónicos (es decir, la edad del edificio, el suelo) influyen en su presencia en interiores, lo que hace que sea difícil de predecir. Sin embargo, se han desarrollado y aplicado diferentes métodos para identificar áreas y edificios propensos al radón, desde métodos estadísticos básicos hasta métodos de inteligencia artificial (IA)⁽²⁴⁾.

El radón es un gas ubicuo que se forma a partir de la desintegración del uranio natural⁽²⁵⁾, y puede acumularse a niveles peligrosos en los hogares⁽²⁶⁾. El radón al desintegrarse genera las denominadas «hijas de la progenie», es decir polonio y plomo radiactivos (218Po, 214 Pb, y 214Po) que se adhieren a las partículas presentes en el aire que respiramos⁽²³⁾.

La exposición al radón es reconocida como la segunda causa de cáncer de pulmón después del tabaquismo, y la principal causa en no fumadores⁽²⁷⁾. El radón está presente en todo el mundo y su concentración puede variar de acuerdo con las características de los suelos y del aire^(25,28,29). Su exposición ha generado tal preocupación que en Estados Unidos el monitoreo de radón en interiores es indispensable, por lo que los equipos de bajo costo para su monitoreo son alternativa económica para los residentes de las viviendas⁽³⁰⁾.

El cambio climático plantea un desafío global crítico con impactos significativos en la salud ambiental y la calidad del aire interior, particularmente en lo que respecta a las concentraciones de radón en entornos residenciales. Una de las principales formas en que el cambio climático influye en las concentraciones de radón es a través de las variaciones de temperatura. A medida que aumentan las temperaturas globales, las temperaturas del suelo también aumentan, lo que podría aumentar la liberación de gas radón del suelo. Las temperaturas cálidas del suelo pueden aumentar la velocidad a la que el radón se transporta

del suelo a la atmósfera y, posteriormente, a los edificios⁽³¹⁾.

El radón se acumula en áreas mal ventiladas, infiltrándose en las casas a través de grietas estructurales, juntas de construcción y huecos alrededor de las tuberías de servicio^(32,33). El gas radón que emana del subsuelo puede propagarse a las áreas cerradas adyacentes. Puede concentrarse y alcanzar niveles que representan un riesgo para la salud de las personas, aun en zonas consideradas de bajo riesgo de radón, cuando las edificaciones no cuentan con sistemas de ventilación adecuados⁽³⁴⁾.

En el Perú, en el departamento de San Martín, se encuentra un distrito en Lamas conocido como Waykul la cual es una pequeña localidad habitada por descendientes de la cultura preincaica, los Chancas, cuyas casas carecen de ventanas. (Figura 1). Este patrón cultural según sus habitantes impide la entrada de malos espíritus. ¿Estos hogares tendrán más radón que aquellos con ventanas? Esta es una pregunta que las investigaciones futuras ayudarán a responder.



Figura 1. Casa típica en Lamas, departamento de San Martín. No posee ventanas

La desintegración radiactiva natural del uranio en las rocas y los suelos da lugar a la presencia de radón en las aguas subterráneas. La exposición a niveles elevados de radón en el agua subterránea y potable causa impactos adversos para la salud. El tipo de roca cumple una función clave en la determinación de los niveles de radón. Por ejemplo, las rocas graníticas contribuyen a la elevación de los niveles de radón en las aguas subterráneas debido a su permeabilidad característica como resultado de las fracturas formadas, así como a su incorporación natural de altos niveles de uranio. Algunos de los niveles de radón reportados en el agua subterránea en la literatura son mucho más altos que las pautas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para

el agua potable y el nivel máximo más alto de contaminantes de la EPA de EE. UU (35). Por ello, la importancia de su monitoreo.

En regiones de gran altitud, la exposición al radón puede diferir significativamente en comparación con áreas a nivel del mar debido a factores geológicos y atmosféricos. Sin embargo, los estudios sobre radón y cáncer de pulmón han sido centrados principalmente en poblaciones a nivel del mar, por lo que surge las siguientes preguntas de investigación:

- a) ¿Cómo influyen las condiciones atmosféricas de la altitud (presión, temperatura, radiación UV) en las concentraciones del radón?
- b) ¿Existe mayor número de casos de cáncer de pulmón en poblaciones expuestas a radón en ciudades de gran altitud en comparación con regiones a nivel del mar?

La presente investigación abordará estas dos preguntas de investigación bajo el enfoque científico de las ciencias ambientales y las ciencias de la salud.

Influencia de la altitud

Biología humana en la altitud

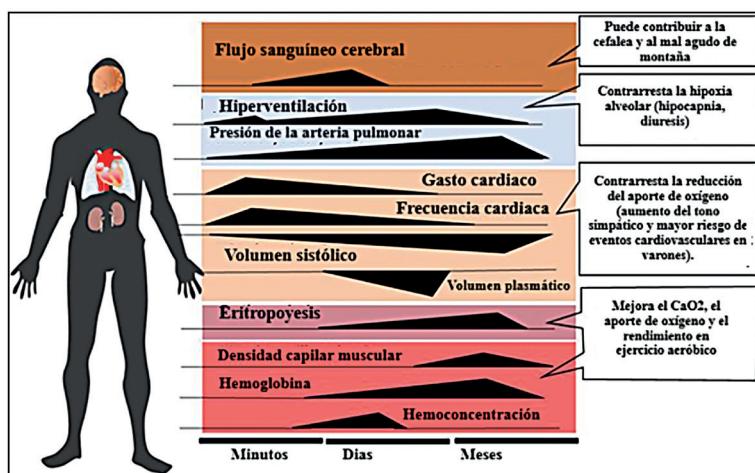
El oxígeno representa el 21% de la composición gaseosa de la atmósfera, y es esencial para la supervivencia humana. La falta de oxígeno durante un periodo de cuatro minutos provoca la muerte de las neuronas en el cerebro ⁽³⁶⁾.

En las zonas de gran altitud, la presión atmosférica es menor y también menor la presión parcial de oxígeno inspirado. Las poblaciones residentes en dichas zonas de gran altitud se han adaptado, proceso que ha ocurrido después de muchas generaciones, por lo que presentan una condición fisiológica estable y pueden realizar actividades físicas y mentales sin esfuerzo en un ambiente hipoxémico ⁽³⁶⁾. Sin embargo, es necesario considerar que la capacidad pulmonar de dichas poblaciones podrían verse alteradas por la exposición a contaminantes del aire, entre otros factores como el tipo de actividad laboral, estilos de vida y comorbilidades ⁽³⁷⁾, lo que podría afectar la deposición de partículas radiactivas en los pulmones.

Si un nativo del nivel del mar se traslada a una zona de gran altitud, su organismo enfrentará la hipoxia y atravesará tres etapas de ajuste: acomodación, aclimatación y adaptación.

Durante la etapa inicial, conocida como «acomodación», su organismo reaccionará de forma instantánea incrementando la ventilación, con el objetivo de captar una mayor cantidad de oxígeno del aire. Asimismo, se elevará la frecuencia cardíaca para facilitar el transporte del oxígeno insaturado con mayor frecuencia por minuto.

En la segunda etapa, denominada «aclimatación», se producirá un incremento en la eritropoyesis, es decir, en la producción de glóbulos rojos y, por ende, de hemoglobina, lo que mejorará el transporte del oxígeno insaturado (% de Hb saturado con oxígeno en la sangre es menor en la altura) y le permitirá tolerar mejor la altura (Figura 2). Finalmente, en la tercera etapa, la «adaptación», que ocurre tras muchas generaciones y está influenciada por factores genéticos, el organismo desarrollará modificaciones fisiológicas que le permitirán nacer, crecer y reproducirse en altitud de manera natural⁽³⁸⁾.

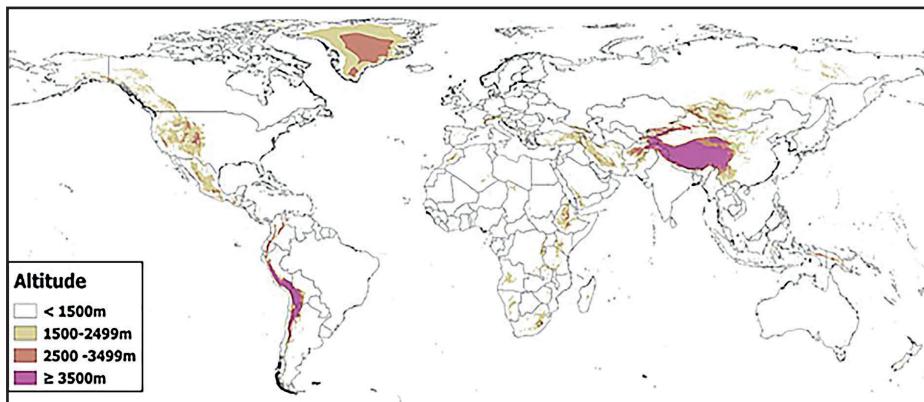


Fuente: Adaptado de Mallet RT, *et al.* (39).

Figura 2. Fases de adaptación del hombre a la altura.

Entonces, si un nativo residente del nivel del mar se traslada por motivos de trabajo o a residir temporalmente a zonas de gran altitud, estará expuesto a la hipoxia. La menor presión de oxígeno en estas zonas hará que sus células pulmonares sean más vulnerables si en el ambiente hay presencia de radón y sus productos de desintegración.

Aproximadamente 81,6 millones de personas viven en zonas de gran altitud (2500 m s.n.m. a \geq 5000 m s.n.m.), lo que representa el 1,07 % de la población mundial total (40)(Figura 3).



Fuente: Tomado de Tremblay JC, et al. (40).

Figura 3. Mapa mundial de la altitud.

La reacción adaptativa a la altitud está relacionada con el gen EGLN1(41), cuya frecuencia alélica T alcanza el nivel más elevado a nivel global en comunidades quechua nativas de Perú, lo que confiere una mayor resistencia a la hipoxia⁽⁴²⁾. Sin embargo, este mismo gen en su variante D4E y C127S, presente en el 80% de tibetanos, predispone a esta población a un mayor riesgo de cáncer de pulmón⁽⁴³⁾. Entonces, para este grupo poblacional el radón sería un factor de riesgo importante.

Radiación ultravioleta (UV) en la altitud: impacto en la salud

Por otro lado, la altitud, la latitud, la nubosidad, la reflexión por el suelo y la altura del sol determinan la intensidad de la radiación UV, lo que genera diferencias notables entre regiones, especialmente en aquellas ciudades con una altitud superior a los 2000 metros sobre el nivel del mar. El SENAMHI clasifica los índices de radiación ultravioleta en bajo (menor a 2), moderado (3 a 5), alto (6 a 7), muy alto (8 a 10) y extremadamente alto (mayor a 11)⁽⁴⁴⁾.

En febrero del 2025, las regiones que se encuentran sobre los 2000 m s.n.m.: Amazonas, Ancash, Abancay, Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huancavelica, Huánuco, Huancayo, Pasco y Puno se encontraban en la clasificación de «extremadamente alto», con índices entre 17 y 18. En tanto que las ciudades como Callao, Ica, La Libertad, Lambayeque, Lima, Loreto, Madre de Dios, Moquegua, Piura, San Martín, Tacna, Tumbes y Piura se encontraban en la clasificación de «extremadamente alto», con índices entre 15 y 16⁽⁴⁵⁾.

La radiación ultravioleta (RUV) se divide en longitudes de onda, cuya unidad son los nanómetros (nm): radiación ultravioleta C (RUV-C) entre los 100 a 280 nm, la radiación ultravioleta B (RUV-B) entre los 280 a 315 nm y la radiación ultravioleta A (RUV-A) entre los 315 a 400 nm. La primera es absorbida totalmente por la capa de ozono estratosférico, en tanto que la RUV-B y la RUV-A son atenuadas y cruzan la capa de ozono ⁽⁴⁶⁾.

La exposición a la radiación ultravioleta B (RUV-B) tiene beneficios comprobados, como la síntesis de vitamina D, la reducción de la presión arterial e incluso su aplicación en la climatoterapia para pacientes con enfermedades alérgicas de la piel ⁽⁴⁶⁾. No obstante, también conlleva perjuicios, entre los cuales se incluyen efectos clínicos agudos como eritemas (quemaduras solares), fotosensibilización, fotodermatosis, fotoenvejecimiento, melanoma y otros tipos de cáncer derivados de las alteraciones o daños en la estructura del ADN ^(47,48).

Existe una correlación positiva entre las tasas de melanoma y la altitud de residencia (49). En Colombia, las tasas de incidencia de melanoma en los habitantes residentes entre los 1801 a 3000 m es más alta que aquellos residentes entre 0 a 400 m, de 17,5/100 mil habitantes y 7,7/100 mil habitantes, respectivamente ⁽⁵⁰⁾.

Los resultados clínicos en una institución educativa situada en los Andes ecuatorianos a una altura de 3580 metros sobre el nivel del mar, donde predominantemente los niños varones indígenas mostraron afecciones cutáneas como la exfoliación en los labios y la decoloración en los contornos labiales ⁽⁵¹⁾, son igualmente relevantes para establecer la influencia de la altitud en estas condiciones patológicas. Asimismo, la asociación entre la radiación y la altitud influye en otras especies que presentan trastornos dérmicos neoplásicos, como es el caso de los équidos ⁽⁵²⁾.

En suma, la exposición crónica a UV puede inducir estrés oxidativo y daño en el ADN, lo que podría interactuar con el daño celular causado por las partículas radiactivas del radón y afectar en mayor medida a las poblaciones situadas a gran altitud.

Concentraciones del radón en la altitud

El gas radón, que pertenece a la familia de gases nobles, es incoloro, inodoro, e insípido con una alta densidad (0 °C y 1 atm) de 9,76 kg/m³, soluble en el agua y otros líquidos; forma una pequeña parte del aire que respiramos por poseer una viscosidad (20 °C y 1 atm) de 229 micropoises. Se origina de la desintegración del uranio y el torio de las rocas y el suelo ⁽⁵³⁾.

Las concentraciones de radón dependen de la geología de la zona, siendo de mayor proporción en suelos con mayor contenido de uranio. Migrar del suelo hacia la superficie a través del aire, pero también puede transportarse a través del agua. Se ha encontrado concentraciones de radón en el agua, especialmente en aguas termales y aguas subterráneas más que en los ríos, lagunas o el mar. En el Perú, los suelos de las zonas de Cerro de Pasco, Macusani en Puno y Bayóvar son ricas en uranio, por tanto, de radón⁽⁵³⁾. Cerro de Pasco y Puno se encuentran a grandes altitudes, mientras que Bayóvar se ubica en el desierto de Sechura en la costa norte del Perú.

Las condiciones atmosféricas también tienen un papel importante en la presencia, distribución y transporte del radón. La presión atmosférica es inversamente proporcional con la altitud, por lo que a menor presión atmosférica, como sucede en zonas de gran altitud, puede favorecer la liberación del radón del suelo y su acumulación en espacios cerrados o poco ventilados. En este contexto, es necesario tener en cuenta la ley de los gases ideales, la cual establece que al incrementar la temperatura (T), el volumen (V) del gas radón se expande ($PV=nRT$). Por lo tanto, al elevar la temperatura, las moléculas del gas obtienen mayor energía cinética y su movimiento se acelera. Lo anterior nos lleva a inferir que el calentamiento global también aumentará la cantidad de radón que emana del suelo (31,54), lo cual afectaría en mayor grado aquellas ciudades ubicadas en zonas de gran altitud.

La cantidad de radón presente es superior en la temporada invernal en comparación con la estival, a causa de las variaciones térmicas entre el interior y exterior de los inmuebles, sumado a la tendencia a mantener los espacios cerrados; lo que resulta en una ventilación reducida. La lluvia cierra los poros del terreno, dificultando la liberación de radón. En la oscuridad, la emisión de radón desde el suelo se reduce como consecuencia de la baja en la temperatura y la presión⁽⁵⁵⁾.

En el territorio indio, los niveles de radón alcanzan su punto más alto durante la temporada de lluvias en comparación con las otras dos épocas del año. La liberación de radón se presenta en su mínima expresión durante las horas nocturnas y en las primeras horas del día, mientras que la liberación de radón se incrementa durante las horas vespertinas, cuando la luminosidad solar es más intensa⁽⁵⁶⁾.

En un estudio en el área del Laboratorio de Medición Nuclear del Departamento de Ciencias Básicas y Aplicadas a la Ingeniería de la Universidad Sapienza de Roma se observa un rápido aumento de la concentración de radón durante la noche, cuando el sistema de ventilación artificial estaba apagado y con puertas y ventanas cerradas. Por la mañana, después de la apertura de puertas y

ventanas, la concentración cae abruptamente. Con el sistema de ventilación artificial en función, la concentración nunca alcanza valores significativos⁽⁵⁷⁾. Por lo anterior, se requiere un seguimiento continuo de 24 h en distintos entornos con el fin de evaluar la variabilidad de la concentración de radón en el aire

Ingreso de radón al organismo

El radón constituye la fuente primordial de radiación terrestre de origen natural. Contribuye aproximadamente al 55% de la exposición a la radiación natural en los seres humanos. Este gas se halla en diversas partes de la atmósfera y se adhiere a los aerosoles presentes en el aire⁽⁵⁸⁾. Los aerosoles que transportan radón y su progenie pueden ser inhalados y depositarse en diversas áreas del sistema respiratorio humano, especialmente en los bronquios de los pulmones⁽⁵⁹⁾.

Los aerosoles radiactivos depositados continúan desintegrándose y la exposición del pulmón a la radiación ionizante puede destruir las células sensibles del pulmón, causando una mutación que se convierte en cancerosa. La Agencia de Protección Ambiental recomienda 148 Bq/m³ de radón como nivel de acción. Por otro lado, la Comisión Internacional para la Protección Radiológica (ICRP) recomienda 200 Bq/m³ de radón como nivel de actuación⁽⁵⁸⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda concentraciones interiores de radón < 100 Bq/m³. En una investigación con pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, el 56% presentaron concentraciones de radón superiores a las recomendadas por la OMS dentro de sus viviendas, con más frecuencia aquellos en sus variantes mutagénicas ALK y BRAF⁽⁶⁰⁾.

A causa de su característica electrostática, los subproductos de la descomposición del radón tienen la capacidad de unirse a partículas sólidas y a aerosoles presentes en la atmósfera. Así, la inhalación y la ingestión constituyen las dos rutas primordiales mediante las cuales las personas pueden estar en contacto con el radón y sus productos de descomposición. Al respirar estos aerosoles radiactivos, se produce una acumulación en diversas áreas del sistema respiratorio humano. Los aerosoles depositados que transportan radón y su progenie sufren una transformación radiactiva continua y exponen el pulmón a la radiación alfa ionizante. Un estudio sobre el radón en interiores en muchos países mostró que la concentración de radón en interiores tiene una variación estacional. Esto se debe a la fluctuación de los parámetros ambientales y a la naturaleza geológica de los edificios. Su concentración es máxima en la estación fría (invierno) y una

concentración mínima en la estación cálida (verano) del año ⁽⁶¹⁾.

La progenie del radón, principalmente el polonio-218 (218Po) y el polonio-214 (214Po), son responsables de la deposición de dosis más altas de radiación alfa en el epitelio bronquial. Estas partículas alfa liberan una gran cantidad de energía en un corto rango de penetración, lo que resulta en un daño severo y complejo en el ADN ⁽⁶²⁾.

La exposición de fibroblastos pulmonares humanos normales a una dosis baja de partículas alfa como las emitidas por la progenie de radón, estimula su proliferación in vitro; esta respuesta también se produce cuando las células no irradiadas se tratan con sobrenadantes de células irradiadas alfa. Se atribuye esta respuesta promitogénica al factor de crecimiento transformante beta1 (TGF-beta1) en los sobrenadantes celulares. El TGF-beta1 induce aumentos en las especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares en las células no irradiadas ⁽⁶³⁾.

Casos de cáncer de pulmón en poblaciones expuestas a radón en zonas de gran altitud en comparación con zonas de nivel del mar

A medida que aumenta la altitud, la presión atmosférica disminuye. En este contexto, es relevante destacar que el 44 % de las capitales de las provincias del Perú se ubican por encima de los 2000 m s.n.m ⁽⁶⁴⁾ por lo que la población de aquellas ciudades podrían encontrarse expuestas a una mayor tasa de emanación de radón del suelo y su posterior acumulación en espacios cerrados o poco ventilados. Esta situación afecta potencialmente a cerca de 9 millones de personas que residen habitualmente en la altura.

En Estados Unidos se ha demostrado que a medida que aumenta la altitud de residencia, la concentración de radón en el aire es mayor ⁽⁶⁵⁾.

Al revisar el comportamiento epidemiológico del cáncer de pulmón en hospitales del Ministerio de Salud registrados en el 2014 al 2018 ⁽⁶⁶⁾, se observa un mayor registro de casos en aquellas ciudades que se encuentran sobre los 2000 m s.n.m (Tabla 1) frente a aquellas ubicadas por debajo de dicha altitud (Tabla 2). En la Tabla 1 también se observa que existe una mayor cantidad de casos de cáncer de pulmón en la región sur de los Andes peruanos.

Aunque Moquegua se encuentra debajo de los 2000 m s.n.m., los casos de cáncer de pulmón podrían estar relacionados con la geología de la zona, en tanto que, en Lima, respondería a que el mayor número de población se encuentra en la capital del país (Tabla 2). Moquegua también se ubica en la zona sur del país.

Estos hallazgos se oponen a una investigación anterior realizada en Estados Unidos, que indicaba que la incidencia del cáncer de pulmón disminuye a medida que se incrementa la altitud(67). Por tal motivo, será fundamental llevar a cabo un análisis por niveles altitudinales de las incidencias y prevalencias de cáncer de pulmón en las diversas altitudes del Perú.

Comentarios finales

El ser humano es un ente biológicamente adaptable a la altura, cuyos mecanismos de adaptación que ha desarrollado demuestran que tiene una increíble capacidad, lo que le ha permitido sobrevivir y desarrollarse en un entorno extremo. Sin embargo, no se encuentra exento a encontrarse expuesto a contaminantes que alterarían su condición saludable, como el radón.

Para abordar la primera pregunta de investigación que formulamos en un principio, y trayendo la evidencia científica de las ciencias ambientales que hemos presentado, se puede concluir que los factores atmosféricos relacionados con la altitud (como la presión, la temperatura y la radiación UV) tienen un impacto en las concentraciones de radón, lo que las convierte en variables significativas que deben ser consideradas en estudios que busquen analizar el radón.

Departamento	Capital de provincia (m s.n.m.)	Casos de cáncer pulmón (%)
Huancavelica	Huancavelica (3679)	4,7
Cusco	Cusco (3414)	4,7
Puno	Puno (3848)	4,5
Arequipa	Arequipa (2337)	4,1
Apurímac	Abancay (2392)	3,9
Amazonas	Chachapoyas (2339)	3,4
Ancash	Huaraz (3038)	2,8
Huancayo	Huancayo (3245)	2,7
Ayacucho	Ayacucho (2760)	2,0
Cajamarca	Cajamarca (2719)	0
Pasco	Cerro de Pasco (4342)	0

Fuente: Elaboración propia. Basado en INEI (64) y Ramos Muñoz W, et al. (66).

Tabla 1. Capitales de provincia sobre los 2000 m s.n.m. y casos de cáncer de pulmón 2014-2018

Departamento	Capital de provincia (m s.n.m)	Casos de cáncer pulmón (%)
Moquegua	Moquegua (1417)	4,6
Lima	Lima (161)	4,1
Tumbes	Tumbes (23)	3,7
Lambayeque	Chiclayo (34)	2,8
Ica	Ica (409)	2,3
Loreto	Iquitos (91)	1,6
Huánuco	Huánuco (1898)	1,2
La Libertad	Trujillo (34)	0
Callao*	Callao (3)	0
Madre de Dios	Puerto Maldonado (205)	0
Piura	Piura (36)	0
San Martín	Moyobamba (878)	0
Tacna	Tacna (585)	0
Piura	Pucallpa (157)	0

*Provincia Constitucional del Callao. Fuente: Elaboración propia. Basado en INEI (64) y Ramos Muñoz W, et al. (66).

Tabla 2. Capitales de provincia por debajo de los 2000 m s.n.m y los casos de cáncer de pulmón 2014-2018

Con respecto a la segunda pregunta de investigación, se podría concluir que los casos de cáncer de pulmón en nuestro país serían mayores en zonas de gran altitud, en particular las ubicadas en los Andes del sur, en comparación con aquellas ubicadas a nivel del mar. En la región sur, concretamente en Puno, están ubicados los depósitos más significativos de uranio y se reporta un 4,5% de incidencia de cáncer de pulmón. Este hallazgo contrasta con los resultados observados en los Estados Unidos, donde se reportan menos incidencias de cáncer de pulmón en altitudes elevadas, lo que indica la necesidad de realizar un estudio con mayor profundidad científica.

Las concentraciones de radón en interiores, además de las características geológicas de la zona, dependen del tipo de estructura, los materiales de construcción y la tecnología utilizada para la construcción. Por lo tanto, el monitoreo del radón en interiores es de primordial importancia para decidir si se deben adoptar medidas correctivas para reducir las concentraciones nocivas. Un diseño inadecuado del edificio puede dar lugar a una mayor acumulación de radón en interiores, incluso en una zona de escasa exhalación de radón ⁽³⁴⁾.

Es evidente que el radón representa un peligro para la salud de la población por lo que muchos países se encuentran orientando acciones basadas en la evidencia científica; sin embargo, en nuestro país, las investigaciones sobre cáncer de pulmón y radón son escasos, y el Ministerio de Salud aún no ha implementado un programa integral de vigilancia de radón en las viviendas (68). Las investigaciones futuras deben enfocarse en determinar cuál es la incidencia y prevalencia de cáncer de pulmón por altitud a nivel distrital. En segundo lugar, cuál es la concentración de radón por nivel altitudinal y, en tercer lugar, la incidencia de cáncer de pulmón en presencia de ambos: alta concentración de radón y mayor altitud geográfica.

Bibliografía

1. Espinoza-Guillen JA, Alderete-Malpartida MB, Cañari-Cancho JH, Pando-Huerta DL, Vargas-La Rosa DF, Bernabé-Meza SJ. Immission levels and identification of sulfur dioxide sources in La Oroya city, Peruvian Andes. Environ Dev Sustain. 5 de agosto de 2022;1-30.
2. Gabrielli P, Wegner A, Sierra-Hernández MR, Beaudon E, Davis M, Barker JD, et al. Early atmospheric contamination on the top of the Himalayas since the onset of the European Industrial Revolution. Proc Natl Acad Sci U S A. 25 de febrero de 2020;117(8):3967-73.
3. Materić D, Ludewig E, Brunner D, Röckmann T, Holzinger R. Nanoplastics transport to the remote, high-altitude Alps. Environ Pollut Barking Essex 1987. 1 de noviembre de 2021;288:117697.
4. Wang CH, Shi GY, Yang SQ, Ni XL, Yang LR, Ji LP. [Effect of Meteorological Elements and Air Pollutants on Ozone in Yinchuan City Park]. Huan Jing Ke Xue Huanjing Kexue. 8 de septiembre de 2024;45(9):5149-56.
5. Wang V, Koutrakis P, Li L, Liu M, Vieira CLZ, Coull BA, et al. Particle radioactivity from radon decay products and reduced pulmonary function among chronic obstructive pulmonary disease patients. Environ Res. 1 de enero de 2023;216(Pt 1):114492.
6. Vu BN, Tapia V, Ebelt S, Gonzales GF, Liu Y, Steenland K. The association between asthma emergency department visits and satellite-derived PM(2.5) in Lima, Peru. Environ Res. agosto de 2021;199:111226.
7. Tapia V, Steenland K, Vu B, Liu Y, Vásquez V, Gonzales GF. PM(2.5) exposure on daily cardio-respiratory mortality in Lima, Peru, from 2010 to 2016. Environ Health Glob Access Sci Source. 5 de junio de 2020;19(1):63.
8. Fano-Sizgorich D, Vásquez-Velásquez C, Ordoñez-Aquino C, Sánchez-Ccoyollo O, Tapia V, Gonzales GF. Iron Trace Elements Concentration in PM(10) and Alzheimer's Disease in Lima, Peru: Ecological Study. Biomedicines. 8 de septiembre de 2024;12(9).
9. Vasquez-Apestegui BV, Parras-Garrido E, Tapia V, Paz-Aparicio VM, Rojas JP, Sanchez-Ccoyollo OR, et al. Association between air pollution in Lima and the high incidence of COVID-19: findings from a post hoc analysis. BMC Public Health. 16 de junio de 2021;21(1):1161.
10. Tapia V, Vasquez BV, Vu B, Liu Y, Steenland K, Gonzales GF. Association between maternal exposure to particulate matter (PM(2.5)) and adverse pregnancy outcomes in Lima, Peru. J Expo Sci Environ Epidemiol. julio de 2020;30(4):689-97.
11. Mishev AL. Contribution of cosmic ray particles to radiation environment at high mountain altitude: Comparison of Monte Carlo simulations with experimental data. J Environ Radioact. marzo de 2016;153:15-22.
12. Mishev AL, Hristova E. Recent gamma background measurements at high mountain altitude. J Environ Radioact. noviembre de 2012;113:77-82.
13. Isam Salih MM, Pettersson HBL, Lund E. Uranium and thorium series radionuclides in drinking water from drilled bedrock wells: correlation to geology and bedrock radioactivity and dose estimation. Radiat Prot Dosimetry. 2002;102(3):249-58.
14. Maged AF. Estimating the radon concentration in water and indoor air. Environ Monit Assess. mayo de 2009;152(1-4):195-201.
15. Fianco ACB, Roisenberg A, Bonotto DM. Radon emissions related to the granitic Precambrian shield in southern Brazil. Isotopes Environ Health Stud. 2013;49(1):122-31.
16. Missimer TM, Teaf C, Maliva RG, Danley-Thomson A, Covert D, Hegy M. Natural Radiation in the Rocks, Soils, and Groundwater of Southern Florida with a Discussion on Potential Health Impacts. Int J Environ Res Public Health. 21 de mayo de 2019;16(10).
17. Pereira A, Lamas R, Miranda M, Domingos F, Neves L, Ferreira N, et al. Estimation of the radon production rate in granite rocks and evaluation of the implications for geo-genic radon potential maps: A case study in Central Portugal. J Environ Radioact. enero de 2017;166(Pt 2):270-7.
18. Subsommwong P, Kranrod C, Sakai Y, Asano

- K, Nakane A, Tokonami S. Impact of intermittent high-dose radon exposures on lung epithelial cells: proteomic analysis and biomarker identification. *J Radiat Res (Tokyo)*. 24 de marzo de 2025;66(2):107-14.
19. Cardoso Takahashi L, de Oliveira Santos T, Marques Pinheiro RM, Gomes Passos R, Rocha Z. Radon dosimetry using Solid State Nuclear Track Detectors in different environments: a review. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med*. agosto de 2022;186:110217.
20. Faqir Y, Li Z, Gul T, Zahoor, Jiang Z, Yu L, et al. Uranium's hazardous effects on humans and recent developments in treatment. *Ecotoxicol Environ Saf*. 15 de marzo de 2025;293:118043.
21. Liu Y, Xu Y, Xu W, He Z, Fu C, Du F. Radon and lung cancer: Current status and future prospects. *Crit Rev Oncol Hematol*. junio de 2024;198:104363.
22. Zhang L, Chu J, Xia B, Xiong Z, Zhang S, Tang W. Health Effects of Particulate Uranium Exposure. *Toxics*. 30 de septiembre de 2022;10(10).
23. Abdo MAS, Arhouni FE, Zaimi M, Boukhair A, Fahad M. Activity concentration of indoor radon and its short-lived progeny ((218)Po, (214)Pb, and (214)Po) and their effect on atmospheric ionization rate in San'a, Yemen. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 1 de octubre de 2024;358:124518.
24. Rey JF, Antignani S, Baumann S, Di Carlo C, Loret N, Gréau C, et al. Systematic review of statistical methods for the identification of buildings and areas with high radon levels. *Front Public Health*. 2024;12:1460295.
25. Hahn EJ, Haneberg WC, Stanifer SR, Rademacher K, Backus J, Rayens MK. Geologic, seasonal, and atmospheric predictors of indoor home radon values. *Environ Res Health ERH*. junio de 2023;1(2):025011.
26. Kang CM, Liu M, Garshick E, Koutrakis P. Indoor Particle Alpha Radioactivity Origins in Occupied Homes. *Aerosol Air Qual Res*. 2020;20(6).
27. Gonzales GF, Ordoñez-Aquino C. Tópicos selectos en Salud Ambiental [Internet]. Lima, Perú: Academia Nacional de Medicina; 2023. 472 p. (1; vol. 1). Disponible en: https://anmperu.org.pe/sites/default/files/topicos_selectos_en_salud_ambien-tal.pdf
28. Barba-Lobo A, Gutiérrez-Álvarez I, Adame JA, San Miguel EG, Bolívar JP. Behavior of (222)Rn, (220)Rn and their progenies along a daily cycle for different meteorological situations: Implications on atmospheric aerosol residence times and Rn daughters' equilibrium factors. *J Hazard Mater*. 15 de febrero de 2024;464:132998.
29. Regassa TN, Raba GA, Kpegle DO. Assessment of radon level and the associated radiological risk from soil samples of quarry area at Hakim Gara, Ethiopia. *Environ Monit Assess*. 27 de diciembre de 2024;197(1):107.
30. Stern RA, Lawrence J, Wolfson JM, Li L, Koutrakis P. Radon sampling methodologies: A case for accurate, accessible measurements using household instruments. *J Air Waste Manag Assoc* 1995. julio de 2023;73(7):519-24.
31. Rathebe PC, Mphaga KV, Masekameni DM. Climate change and environmental radioactivity: a review of studies on climate conditions in variation on indoor radon concentrations. *Environ Monit Assess*. 21 de marzo de 2025;197(4):446.
32. EPA. Radon-Resistant Construction Basics and Techniques [Internet]. US. Environmental Protection Agency; 2025. Disponible en: <https://www.epa.gov/radon/radon-resistant-construction-basics-and-techniques>
33. WHO. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva; 2009. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/pdf/Bookshelf_NBK143216.pdf
34. Orlando P, Trenta R, Bruno M, Orlando C, Ratti A, Ferrari S, et al. A study about remedial measures to reduce 222Rn concentration in an experimental building. *J Environ Radioact*. 2004;73(3):257-66.
35. Manawi Y, Hassan A, Atieh MA, Lawler J. Overview of radon gas in groundwater around the world: Health effects and treatment technologies. *J Environ Manage*. septiembre de 2024;368:122176.
36. Gonzales GF. El futbol y la aclimatación a la altura. 1.a ed. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1998. (1; vol. 1).
37. Gerlich J, Ohlander J, Kromhout H, Ver-

- meulen R, Söhler S, Radon K, et al. Cumulative occupational exposure to gases and fumes is associated with impairment in lung function and disease-related quality of life in a German COPD patient cohort. *Occup Environ Med.* 30 de diciembre de 2023;81(1):26-33.
38. Gonzales GF. Hemoglobina y testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* marzo de 2011;28:92-100.
39. Mallet RT, Burtscher J, Pialoux V, Pasha Q, Ahmad Y, Millet GP, et al. Molecular Mechanisms of High-Altitude Acclimatization. *Int J Mol Sci.* 15 de enero de 2023;24(2).
40. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 de mayo de 2021;118(18).
41. Storz JF. High-Altitude Adaptation: Mechanistic Insights from Integrated Genomics and Physiology. *Mol Biol Evol.* 25 de junio de 2021;38(7):2677-91.
42. Brutsaert TD, Kiyamu M, Elias Revollendo G, Isherwood JL, Lee FS, Rivera-Ch M, et al. Association of EGLN1 gene with high aerobic capacity of Peruvian Quechua at high altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 de noviembre de 2019;116(48):24006-11.
43. Calderón-Gerstein WS, Torres-Samaniego G. High altitude and cancer: An old controversy. *Respir Physiol Neurobiol.* julio de 2021;289:103655.
44. Alfaro L, Llacza A y Sánchez-Ccoylo O. Nota técnica N° 002-2016-SENAMHI. Pronóstico con cobertura nacional del índice de radiación solar ultravioleta [Internet]. Lima, Perú: SENAMHI; 2016. Disponible en: https://www.senamhi.gob.pe/pdf/estudios/meteo_2016_pro_cob_nac_ind_rad_sol_ult.pdf
45. SENAMHI. Pronóstico de radiación UV máximo (cielo despejado y mediodía solar) a nivel nacional [Internet]. Lima, Perú; 2025. Disponible en: <https://www.senamhi.gob.pe/?p=radiacion-uv>
46. Young AR. The adverse consequences of not using sunscreens. *Int J Cosmet Sci.* octubre de 2023;45 Suppl 1:11-9.
47. Mmbando GS, Ngongolo K. Environmental & health impacts of ultraviolet radiation: current trends and mitigation strat-egies. *Discov Sustain.* 26 de noviembre de 2024;5(1):436.
48. Tang X, Yang T, Yu D, Xiong H, Zhang S. Current insights and future perspectives of ultraviolet radiation (UV) exposure: Friends and foes to the skin and beyond the skin. *Environ Int.* 1 de marzo de 2024;185:108535.
49. Del Fiore P, Russo I, Dal Monico A, Tartaglia J, Ferrazzi B, Mazza M, et al. Altitude Effect on Cutaneous Melanoma Epidemiology in the Veneto Region (Northern Italy): A Pilot Study. *Life Basel Switz.* 17 de mayo de 2022;12(5).
50. Oliveros H, Stavoli JU, Proaños NJ, Amador JR, Reyes LF. Incidence and survival of patients with melanoma in Colombia. *Cancer Epidemiol.* 6 de marzo de 2025;96:102784.
51. Cabezas JE, Cabezas M, Ureña-López V, Lafuente LV, Méndez-Flores KM, Luna JF, et al. Dermoscopic Evaluation of Actinic Changes in the Lips of Indigenous Children Living at High Altitude in Ecuador: A Descriptive Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 6 de diciembre de 2023;29:e942554.
52. Ramirez M, Duncan C, Schaffer PA, Wobeser B, Magzamen S. Environmental risk factors for UV-induced cutaneous neoplasia in horses: A GIS approach. *Can Vet J Rev Veterinaire Can.* octubre de 2023;64(10):971-5.
53. Martinez J. Radón en el medio ambiente. En: *Topicos Selectos de Salud Ambiental* [Internet]. 1.a ed. Lima, Perú: Academia Nacional de Medicina; 2023. p. 170-81. (1; vol. 1). Disponible en: https://anmperu.org.pe/sites/default/files/topicos_selectos_en_salud_ambiental.pdf
54. Li H, Li F, Wang S. Measurement and characteristics of radon flow in an extremely arid region based on a closed-system earth-air model. *J Environ Manage.* abril de 2024;356:120675.
55. Nunes LJR, Curado A, Lopes SI. The Relationship between Radon and Geology: Sources, Transport and Indoor Accumulation. *Appl Sci* [Internet]. 2023;13(13). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/13/7460>
56. Sahoo SK, Katlamudi M, Barman C, Lakshmi GU. Identification of earthquake precursors in soil radon-222 data of Kutch, Gujarat,

- India using empirical mode decomposition based Hilbert Huang Transform. *J Environ Radioact.* octubre de 2020;222:106353.
57. Remetti R, Gigante GE. [Experimental study on the influence of natural and artificial ventilation on indoor radon concentration]. *G Ital Med Lav Ergon.* diciembre de 2010;32(4 Suppl):245-7.
58. Degu Belete G, Alemu Anteneh Y. General Overview of Radon Studies in Health Hazard Perspectives. *J Oncol.* 2021;2021:6659795.
59. Rabi R, Oufni L, Kayouh N. Computational analysis of radon progeny deposition patterns in the human respiratory system. *J Environ Radioact.* febrero de 2024;272:107365.
60. Mezquita L, Benito A, Ruano-Raviña A, Zamora J, Olmedo ME, Reguera P, et al. Indoor Radon in EGFR- and BRAF-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Lung Cancer.* julio de 2019;20(4):305-312.e3.
61. Belete GD, Shiferaw AM. A Review of Studies on the Seasonal Variation of Indoor Radon-222 Concentration. *Oncol Rev.* 2022;16:10570.
62. Maier A, Bailey T, Hinrichs A, Lerchl S, Newman RT, Fournier C, et al. Experimental Setups for In Vitro Studies on Radon Exposure in Mammalian Cells-A Critical Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 27 de abril de 2023;20(9).
63. Iyer R, Lehnert BE, Svensson R. Factors underlying the cell growth-related bystander responses to alpha particles. *Cancer Res.* 1 de marzo de 2000;60(5):1290-8.
64. INEI. Perú Síntesis Estadística 2015 [Internet]. Lima, Perú: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2015 [citado 10 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1292/libro.pdf
65. Van Pelt WR. Epidemiological associations among lung cancer, radon exposure and elevation above sea level--a reassessment of Cohen's county level radon study. *Health Phys.* octubre de 2003;85(4):397-403.
66. Ramos Muñoz W, Guerrero Ramírez N. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018 [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades.; 2022. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis/asis_2020_27_120833.pdf
67. Simeonov KP, Himmelstein DS. Lung cancer incidence decreases with elevation: evidence for oxygen as an inhaled carcinogen. *PeerJ.* 2015;3:e705.
68. Ordoñez-Aquino C, Gonzales GF. La exposición al radón en las viviendas: ¿Un problema de salud pública? La necesidad de la implementación de un programa integral de vigilancia de radón. *Rev Soc Peru Med Interna.* 3 de abril de 2023;36(1):e738.

Capítulo 27

Plantas medicinales altoandinas: *Lepidium meyenii* (maca)

Dra. Carla Gonzales Arimborgo

Resumen

El Perú presenta una notable megadiversidad biológica, ya que es hogar de más de 25 000 especies vegetales, entre las cuales 1400 son reconocidas por sus propiedades curativas. Entre estas plantas, una de las más notables es la maca (*Lepidium meyenii*), que ha sido cultivada en los Andes a altitudes superiores a 4000 m sobre el nivel del mar durante más de dos mil años. La maca es valorada por su capacidad de sobrevivir en condiciones severas, además de sus propiedades nutricionales y medicinales. De manera tradicional, la raíz de esta planta se deshidrata al sol antes de su ingesta y posee compuestos bioactivos tales como glucosinolatos, macamidas y macaenos.

Numerosos estudios científicos han corroborado los efectos beneficiosos asociados con la maca: incrementa la fecundidad, la memoria, el bienestar emocional, el desempeño físico y contribuye a la lucha contra la osteoporosis, el síndrome metabólico y la hiperplasia prostática benigna. Específicamente, la maca negra presenta un impacto más favorable en la espermatogénesis, mientras que la roja sobresale en la defensa de la próstata. Asimismo, se ha evidenciado su capacidad neuroprotectora, antioxidante y hepatoprotectora.

La investigación ha facilitado su comercialización internacional, proporcionando beneficios económicos a las comunidades de las regiones altas de los Andes. En el año 2023, Estados Unidos, Nigeria y Malasia se destacaron como los principales países importadores. Sin embargo, a pesar de que los ensayos realizados en animales y en individuos humanos muestran un futuro alentador, se necesitan estudios clínicos adicionales para validar plenamente sus propiedades terapéuticas.

Por último, los componentes de la maca, tales como las macamidas, son responsables de sus numerosos beneficios, estableciéndola como un recurso natural significativo para la salud y el bienestar humano.

Introducción

El Perú es reconocido como uno de los países más biodiversos del mundo, hecho que lo convierte en una enorme fuente de recursos naturales. Este territorio alberga una notable variedad de especies tanto animales como vegetales, muchas de las cuales son endémicas, es decir, no pueden hallarse en ninguna otra parte del mundo.

Perú es hogar de aproximadamente el 10% de las especies conocidas en el mundo, incluyendo miles de especies de plantas, insectos, aves, mamíferos, reptiles y peces. En lo que respecta a la flora, se calcula que hay más de 25 000 variedades de plantas, muchas de las cuales son empleadas tanto en la medicina tradicional como en la alimentación.

La diversidad biológica del Perú influye de manera directa en la economía nacional. La biodiversidad es fundamental, no solo para la agricultura, sino también para el ecoturismo, el cual representa una fuente significativa de ingresos para numerosas comunidades locales.

La investigación científica sobre la flora y fauna peruana también ha dado lugar a descubrimientos significativos en el campo de la medicina y la biotecnología.

Así, podríamos decir que el Perú es un país con una megabiodiversidad que no solo es valiosa, desde el punto de vista ecológico y cultural, sino también económico, ya que esta riqueza natural es fundamental para el bienestar de sus habitantes y el desarrollo sostenible del país.

La diversidad biológica tiene una importancia significativa en la economía de Perú, ya que alrededor del 25% de sus exportaciones se originan en recursos naturales. Asimismo, su empleo es vital para las comunidades locales, las cuales dependen de ella para obtener leña, carne, madera, hierbas medicinales y otros productos fundamentales. Las especies vegetales son de suma importancia, ya que más de 5000 tipos de plantas se emplean en diversas aplicaciones, de las cuales 1400 poseen cualidades medicinales. Entre las 5000 plantas en utilización, 4000 son autóctonas, mientras que solamente 600 han sido traídas de otras regiones. Es importante mencionar que la gran mayoría de las especies nativas que son útiles no se cultivan, ya que apenas 222 de estas

pueden ser clasificadas como domesticadas o semidomesticadas (1).

Una planta altoandina que ha captado el interés, tanto de la comunidad científica como del público en general es la maca, debido a sus significativos y diversos efectos beneficiosos sobre la salud humana.

Maca (*Lepidium meyenii*)

La maca (*Lepidium meyenii*) es un hipocótilo nativo de la región altoandina, cultivada desde hace más de 2000 años. Crece exclusivamente en altitudes de entre 4000 y 4500 m sobre el nivel del mar, en un entorno caracterizado por temperaturas extremadamente frías, alta radiación ultravioleta y fuertes vientos. Su principal zona de cultivo es Carhuamayo, en la provincia de Junín, antiguamente conocida como Chinchaycocha (meseta del Bombón).

Existen documentos históricos que mencionan algunas de las propiedades biológicas de la maca. En 1553, el cronista Cieza de León, al relatar la conquista del Perú, escribió que en las altas tierras peruanas, especialmente en la provincia de Bombón (hoy Carhuamayo, Junín), los nativos utilizaban ciertas raíces como alimento. En 1653, el padre Cobo, en su obra Historia del Nuevo Mundo, fue el primero en describir la maca y sus propiedades. Señaló que esta planta crece en las zonas más inhóspitas y frías de la provincia de Chinchaycocha, donde no es posible cultivar otras plantas comestibles, y destacó su uso en la mejora de la fertilidad.

Tradicionalmente, los hipocótilos de la maca no se consumen frescos, sino que deben secarse de manera natural. Para ello, se exponen al sol durante cuatro a seis días hasta que se deshidratan. Posteriormente, se almacenan en lugares frescos y oscuros antes de ser utilizados. Una vez secos, los hipocótilos pueden conservarse durante varios años.

Además de ser un alimento altamente nutritivo, la raíz de maca contiene compuestos bioactivos como glucosinolatos, alcaloides, polifenoles, taninos, saponinas, macamidas y macaenos, los cuales ofrecen diversos beneficios para la salud⁽²⁾.

La maca aparece en diversos tonos, pero las variantes amarilla, roja y negra son las más comunes, con un porcentaje de 47,8%; 16,5% y 4,2% respectivamente. La maca fresca contiene un 80% de agua, mientras que la maca deshidratada es nutricionalmente similar a otros cereales como el maíz, arroz y trigo, con un contenido de carbohidratos, proteínas, fibra y lípidos de aproximadamente

59%; 10,2%; 8,5% y 2,2%, respectivamente. Además, incluye otros compuestos como aminoácidos esenciales, ácidos grasos, esteroles, alcaloides, calcio, cobre y hierro, presentes en niveles superiores a los de la papa blanca ⁽³⁾.

La composición química de la maca varía entre sus diferentes variedades, pero también lo hace su efecto biológico ⁽⁴⁾. Clement et al. (2010) atribuyen estas diferencias a las concentraciones de metabolitos secundarios presentes en los hipocótilos. En estas estructuras se encuentran altas concentraciones de ma- caenos, macamidas y glucosinolatos, mientras que los niveles de beta-sitosterol y fenoles son considerablemente bajos. Aunque estos metabolitos también están presentes en las hojas, sus concentraciones difieren, y son opuestas a las detectadas en los hipocótilos ⁽⁵⁾. En cuanto a los glucosinolatos, la maca roja presenta los niveles más elevados, mientras que la maca amarilla exhibe los niveles más reducidos ⁽⁶⁾.

La investigación sobre la maca resalta la importancia de validar los conocimientos populares con evidencia científica. Durante mucho tiempo se le atribuyeron a esta planta diversos beneficios para la salud, pero sin respaldo científico, lo que limitaba su consumo. Como consecuencia, las regiones productoras de maca sufrían una economía limitada, debido a las condiciones ambientales adversas que dificultaban el cultivo de otros productos.

Gracias a los estudios científicos realizados sobre la maca y la difusión de sus resultados, ha crecido significativamente el interés por este producto bandera, lo que ha tenido un impacto positivo en la economía de la región.

En 2023, Estados Unidos se consolidó como el principal comprador mundial de maca, concentrando el 18,8% del valor total de las exportaciones, equivalente a US\$ 53,5 millones. Le siguieron Nigeria, con US\$ 35,5 millones y Malasia, con US\$ 21,5 millones. Entre 2019 y 2023, las exportaciones peruanas de maca experimentaron un crecimiento promedio anual del 19,6%, impulsado por un incremento promedio del 4,8% en los volúmenes exportados ⁽⁷⁾.

En 2023, las exportaciones peruanas de maca alcanzaron los US\$ 25,3 millones, lo que representó un aumento interanual del 1,5% en comparación con el 2022. Además, durante ese año, el volumen exportado fue de 3,0 mil toneladas métricas, con un crecimiento interanual del 12,9% ⁽⁷⁾.

Entre los efectos más significativos de la maca se hallan su impacto en la capacidad reproductiva, tanto en hombres como en mujeres; la optimización de la memoria, así como la disminución de la depresión y de la ansiedad ^(8,9). Además, se le reconoce por su acción como energizante ⁽¹⁰⁾ y su capacidad para tratar afecciones como la hiperplasia benigna de próstata, la osteoporosis ^(11,12)

y el síndrome metabólico (Mohamed et al., 2024). También posee efectos neuroprotectores, propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antidepresivas y antiosteoporóticas ⁽¹³⁾.

La maca también presenta propiedades antiinflamatorias, evidenciadas por la reducción de los niveles séricos de IL-6 en una población que consume una mezcla de variedades de maca en zonas de gran altitud (14). Además, se ha demostrado que exhibe efectos hepatoprotectores en modelos de hepatitis aguda, a través de la inhibición de la inflamación y otros mecanismos relacionados ⁽¹⁵⁾. En ensayos con animales, las propiedades de la maca se reflejan en un aumento de la tasa de embarazo, la protección contra la pérdida de masa y densidad ósea, la mejora del balance hormonal y el alivio de los síntomas menopáusicos ⁽¹⁶⁾.

Además, la maca posee propiedades antioxidantes y se ha demostrado que tiene efectos antienvejecimiento, siendo completamente segura para el consumo.

Los estudios experimentales han demostrado que el consumo de maca, tanto a corto como a largo plazo, no presenta toxicidad, ni in vivo ni in vitro. A pesar de los múltiples beneficios evidenciados en estos estudios, aún se requieren más investigaciones clínicas para confirmar de manera definitiva estos resultados.

Espermatogénesis

La espermatogénesis es un proceso finamente regulado de proliferación y diferenciación de células germinales que conduce a la producción de espermatozoides en los túbulos seminíferos. La espermatogénesis se puede dividir en tres etapas: espermatocitogénesis, meiosis y espermiogénesis. Durante la espermatocitogénesis, las células germinales se someten a un ciclo de varias divisiones mitóticas que aumentan el rendimiento de la espermatogénesis, renuevan las células madre y producen espermatogonias y espermatocitos primarios. La meiosis involucra la duplicación y el intercambio de material genético, así como dos divisiones celulares que reducen el número de cromosomas y generan cuatro espermátidas haploides redondas. La espermiogénesis implica la diferenciación de las espermátidas redondas en espermatozoides completamente maduros, que luego se liberan en el lumen de los túbulos seminíferos. El epitelio seminífero está compuesto por varias generaciones de células germinales, ya que las nuevas generaciones de células espermáticas participan en el proceso espermatogénico sin esperar a que las generaciones anteriores hayan completado su evolución y se hayan transformado en espermatozoides para ser liberados en el lumen de los túbulos.

La primera evidencia de que la maca mejora la espermatogénesis fue reportada por Gonzales et al., en un estudio en ratas macho⁽¹⁷⁾. Posteriormente, el mismo equipo demostró que la maca (en dosis de 1,5 o 3,0 g) también incrementaba el conteo de espermatozoides y su motilidad en hombres sanos, sin alterar los niveles séricos de testosterona y estradiol⁽¹⁸⁾.

En el 2005, Chung demostró que el extracto acuoso liofilizado de maca produjo un efecto dosis-respuesta en los estadios del ciclo espermatogénico en ratas, evidenciando un aumento en la duración de los estadios VII-VIII del ciclo espermatogénico. Este incremento estaría relacionado con un mayor conteo de espermatozoide en la dosis de 1,0 g/kg de extracto, en cabeza y cuerpo del epidídimo. Lo que sugiere que la maca, en la primera etapa, aumenta la liberación de espermatozoides hacia el epidídimo o su almacenamiento en este. Sus resultados también demostraron que a dosis mayores de maca (5 g de extracto/kg de peso) no tienen un efecto adicional sobre el conteo de espermatozoides en el epidídimo⁽¹⁹⁾.

La maca se presenta de forma natural en diferentes variedades, que se caracterizan por su color externo⁽²⁰⁾. Gonzales, en el 2006, mostró diferencias en las respuestas biológicas de tres variedades de maca: roja, amarilla y negra. La maca negra pareció tener efectos más beneficiosos sobre el conteo de espermatozoides y la motilidad espermática epididimal después de 42 días de tratamiento⁽²¹⁾.

La producción diaria de espermatozoides (DSP) parece ser un mejor indicador de la producción de espermatozoides que la longitud de los túbulos seminíferos o el conteo de espermatozoides epididimales. Se demostró que el tratamiento con maca negra aumentó el DSP después de 7 y 42 días de tratamiento, mientras que el tratamiento con maca amarilla no incrementó el DSP ni después de 7 ni de 42 días de tratamiento. Los cambios en el número de espermátidas testiculares son modestos en su mayoría; sin embargo, se observan cambios más marcados en el conteo epididimal⁽²¹⁾.

Estos resultados muestran que la maca tuvo efectos biológicos diferentes según la variedad. De las tres variedades estudiadas, solo la maca amarilla y negra aumentaron el conteo de espermatozoides epididimales después de 7 y 42 días de administración. La maca negra aumentó el DSP a los 7 y 42 días. Mientras que la maca roja no tuvo ningún efecto sobre la espermatogénesis. Es decir, se observó mayor eficiencia con maca negra⁽²¹⁾.

Residir a elevadas altitudes conlleva experimentar circunstancias caracterizadas por hipoxia, bajas temperaturas, aridez y niveles elevados de radiación ultravioleta. La exposición a gran altitud (4340 m) provoca alteraciones testi-

culares en hombres⁽²²⁾ como en modelos animales de ratas⁽²³⁾ (Gonzales et al., 1990). Estos cambios incluyeron degeneración del epitelio germinal y el arresto espermatogénico⁽²⁴⁾.

González et al., demostraron que el tratamiento con maca (666,6 mg/día), administrado a ratas macho expuestas a gran altitud, previno la reducción del peso corporal y el conteo de espermatozoides epididimarios inducidos por la altitud. Asimismo, a gran altitud, la maca aumentó el conteo de espermatozoides epididimarios en el día 21 de tratamiento. Las ratas macho tratadas con maca y expuestas a 4340 m mostraron mayores longitudes del estadio VIII (espermiación) y longitudes similares de las etapas IX-XI (inicio de la espermatogénesis), así como conteos de espermatozoides epididimarios similares a los encontrados a nivel del mar, con valores significativamente más altos que los observados en ratas macho no tratadas expuestas a gran altitud. Lo que sugiere que la maca redujo los efectos de la altitud sobre la espermatogénesis al proteger el inicio (etapas IX-XI) y la espermiación (etapa VIII). Este último evita la reducción del conteo de espermatozoides epididimarios observada en el día 7 de la exposición⁽²⁵⁾.

El malatión es un pesticida organofosforado que se utiliza con frecuencia. La aplicación de este producto en animales de laboratorio mostró la presencia de irregularidades en los espermatozoides. A dosis de 2-10 mg/kg en ratones, el malatión no impactó el número total de espermatozoides, pero se detectaron irregularidades en los espermatozoides y efectos genotóxicos (26). La administración de una sola dosis de malatión (240 mg/kg (1/12 LD50)) resultó en atrofia de los túbulos seminíferos en el día 8 posterior a la inyección (un ciclo epitelial seminífero en ratones), medida como altura epitelial y diámetro tubular⁽²⁷⁾.

Bustos-Obregón demostró que una única dosis de malatión (80 mg/kg) inhibía la espermatogénesis, observándose reducciones en la longitud del estadio VII en el día 14, en el estadio VIII (espermiación) en el día 21, y en estadio IX en los días 7 y 14. En el día 14 se evidenció un efecto aun más pronunciado, lo que sugiere un arresto en la espermatogénesis en la etapa donde se observó la disminución en la longitud. Bajo estas condiciones, se encontró que el tratamiento con maca era capaz de aumentar la longitud de los estadios VII y VIII. Además, se observó que la administración del extracto etanólico de maca incrementaba la longitud de los estadios IX-XI. Un segundo punto de acción de la maca fue en el estadio IX, donde comienza la espermatogénesis con la primera mitosis de las espermatogonias A. El efecto positivo de la maca se observó en la mayoría de los estadios después de 7 días de tratamiento (estadios IV-V, VII, VIII, X-XI y XII)⁽²⁸⁾.

Las propiedades médicas de los cannabinoides son ampliamente reconocidas

⁽²⁹⁾. Los tratamientos a base de cannabis han demostrado ser efectivos para aliviar trastornos autoinmunes como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, además de desempeñar una función importante en el tratamiento de ciertas patologías neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica ⁽³⁰⁾. No obstante, los efectos tóxicos crónicos de los cannabinoides en el rendimiento reproductivo han sido igualmente reconocidos ⁽³¹⁾, y se ha demostrado científicamente que Cannabis sativa y Ruta graveolens inducen hipofertilidad ⁽³²⁾. Este hecho cobra relevancia considerando que el uso no medicinal de Cannabis sativa y sus derivados está creciendo, especialmente entre los individuos en edad reproductiva. Diversas investigaciones han demostrado los impactos adversos que la ingesta diaria de cannabis puede tener en la fertilidad masculina, tanto en modelos animales de laboratorio ⁽³³⁾ como en individuos humanos ⁽³⁴⁾. En ambos casos, la exposición frecuente al cannabis induce una reducción en la concentración de espermatozoides (SC) en el eyaculado. Además, la reducción en el número de espermatozoides por eyaculado es dependiente de la dosis ⁽³⁵⁾.

Greco et al. observaron alteraciones leves a moderadas en la citoarquitectura del parénquima y en la espermatogénesis de los grupos experimentales en comparación con los controles. También notaron que la administración de THC afectó principalmente la espermatogénesis durante la etapa de espermación, evidenciando desprendimiento del epitelio germinal, exfoliación de espermatoцитos, un aumento multifocal del diámetro luminal y una ligera reducción en la espermatogénesis. Sin embargo, la administración de maca parece revertir el impacto negativo del THC sobre estos parámetros. El efecto positivo de la maca está relacionado con sus propiedades antioxidantes, que ayudan a reducir el daño en los espermatozoides causado por el estrés oxidativo asociado al THC. El estudio de Greco respalda la idea de que la administración oral de maca previene los efectos perjudiciales del THC sobre la espermatogénesis y las características de los espermatozoides en ratones ⁽³⁶⁾.

Metabolismo

El síndrome metabólico (MetS) es un conjunto de condiciones que ocurren simultáneamente, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipidemia aterogénica y la hipertensión arterial ^(37,38).

Los principales factores fisiopatológicos del MetS parecen ser una variedad de estresores que culminan en un estado de inflamación crónica. La prevalencia del MetS ha aumentado drásticamente en las últimas décadas. Para el 2021, la prevalencia global varió del 12,5% (IC 95%: 10,2–15,0) al 31,4% (29,8–33,0) en

la población mundial, siendo significativamente más alta en la región del Mediterráneo Oriental y en las Américas, y aumenta con el nivel de ingresos del país⁽³⁹⁾. Los cambios en el estilo de vida, así como una mejora en la alimentación y un incremento en la actividad física, son los tratamientos de primera línea para el MetS.

Existen también, productos naturales y componentes dietéticos, conocidos como nutracéuticos, que han demostrado ser útiles en el manejo del MetS^(40,41).

Las dietas con presencia de elementos bioactivos, como los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, hace que estas dietas se consideren saludables. Sin embargo, cuando los ajustes en el estilo de vida no son efectivos, los fitoquímicos pueden ser útiles para mejorar los niveles de lípidos⁽⁴⁰⁾.

Los metabolitos secundarios provenientes de las plantas que pueden controlar los procesos metabólicos se conocen como componentes bioactivos. La evidencia científica en productos naturales sugiere que estos pueden ser útiles como agentes terapéuticos y preventivos para enfermedades como la dislipidemia⁽⁴²⁾, la inflamación⁽¹⁵⁾, el estrés oxidativo⁽⁴³⁾, incluso la resistencia a la insulina⁽⁴¹⁾.

El extracto de maca tiene ingredientes activos como polifenoles, isotiocianatos, alcaloides, glucosinolatos y esteroles, además de componentes nutricionales como aminoácidos, polisacáridos, lípidos, vitaminas y otros elementos traza esenciales⁽⁴⁴⁾.

Numerosos estudios han demostrado que los efectos beneficiosos de la maca sobre las actividades metabólicas clave podrían proporcionar ventajas significativas para el manejo de las complicaciones asociadas a los trastornos metabólicos.

En un estudio con hámsteres dorados inducidos a trastorno metabólico por una dieta alta en grasas, con niveles séricos sustancialmente aumentados de indicadores bioquímicos (incluyendo TG, CHO, LDL-C, entre otros), encontraron que la suplementación con extracto acuoso de maca (1200 mg/kg) no alteró la ingesta de alimentos, pero previno significativamente el aumento de peso corporal, peso hepático y peso graso. Además, la tasa de utilización de alimentos fue marcadamente más baja en los grupos tratados con maca. Estos resultados sugieren que el extracto acuoso de maca podría acelerar el metabolismo en los hámsteres dorados⁽⁴⁵⁾.

La investigación llevada a cabo en hámsteres dorados masculinos de seis semanas de vida, que fueron nutridos con cuatro tipos distintos de alimenta-

ción: una dieta estándar, una dieta alta en grasas, una dieta alta en grasas suplementada con metformina y una dieta alta en grasas suplementada con tres dosis de extracto acuoso de maca (300, 600 o 1200 mg/kg), mostró que los hámsteres que recibieron la suplementación diaria con maca presentaron efectos beneficiosos, mejorando la hiperlipidemia, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática *in vivo*. Este estudio también reveló que 32 compuestos bioactivos presentes en la maca se dirigieron a 16 proteínas relacionadas con el trastorno metabólico. Además, la maca fue capaz de promover la glucólisis e inhibir la gluconeogénesis mediante la regulación de la expresión de genes clave como Gck y Pfkm. Según Wan, la reducción de lípidos inducida por el tratamiento con maca, tanto en suero como en hígado, podría estar parcialmente asociada con la activación de la señalización de PPAR α , lo que incluye la mejora de la β -oxidación de ácidos grasos y la inhibición de la vía de lipogénesis. El estudio de Wan demuestra que la intervención con extracto acuoso de maca mejora significativamente el trastorno del metabolismo de lípidos y glucosa, regulando tanto la glucólisis como la gluconeogénesis, y modulando los niveles de expresión génica involucrados en la vía de señalización de PPAR α ⁽⁴⁵⁾.

Mohamed y colaboradores demostraron que, tras un mes de suplementación con extracto etanólico de maca (con un contenido total de fenoles equivalente a $24,45 \pm 0,96$ μ g de ácido gálico/mg de extracto) en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y carbohidratos, se produjo una disminución significativa de la hiperglicemia y la hiperlipidemia, mejorando tanto la función hepática como la resistencia a la insulina, y revirtiendo con éxito el estado de inflamación y estrés oxidativo. Estos resultados sugieren que la maca puede mejorar el síndrome metabólico (MetS) al reducir la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la inflamación y el estrés oxidativo ⁽⁴¹⁾.

En el trabajo desarrollado por Li *et al.*, los resultados muestran que el extracto etanólico de maca posee cierta capacidad antioxidante; revirtió los trastornos metabólicos tanto en la glucosa como en los lípidos en células HepG2 resistentes a la insulina; asimismo, incrementó significativamente la expresión de mRNA de las quinasas 3-fosfoinosítido (PI3K) y AKT en las células HepG2 resistentes a la insulina de manera dosis dependiente. Este estudio sugiere que la subfracción del extracto etanólico con mayor contenido de glucosinolatos modula la resistencia a la insulina a través de la activación de PI3K/AKT en células HepG2 resistentes a la insulina y podría tener efectos potencialmente beneficiosos para mejorar o tratar los trastornos metabólicos de la glucosa y los lípidos ⁽⁴²⁾.

Efecto neuroprotector

Existe evidencia científica que muestra que los compuestos naturales son capaces de mejorar la función cognitiva en pacientes con accidente cerebrovascular. Los datos revelan que una dieta rica en alimentos fitoquímicos puede mejorar los déficits en la función cognitiva tanto en humanos como en animales.

Nguyen *et al.* demostraron la actividad neuroprotectora de los extractos de maca in vitro en neuronas sometidas a estrés oxidativo con H₂O₂⁽⁴⁶⁾. Si bien, el efecto neuroprotector de estas sustancias se ha atribuido históricamente a su acción antioxidante, hoy se sabe que la acción antioxidante no es la única responsable de la capacidad para prevenir o revertir la disfunción neuronal y los déficits cognitivos.

Se han investigado los potenciales efectos neuroprotectores de la maca en modelos experimentales tanto de laboratorio como en organismos vivos, los cuales muestran un efecto protector considerable que depende de la concentración de la maca en las neuronas de cangrejo de río expuestas a H₂O₂⁽⁴⁷⁾. La disminución del estrés oxidativo mediante el uso del extracto de maca indica propiedades potencialmente neuroprotectoras.

En otro modelo de accidente cerebrovascular en ratas, el extracto pentanoico de maca a dosis bajas (3 mg/kg por inyección) redujo los volúmenes de infarto, mientras que dosis más altas (10 y 30 mg/kg por inyección) aumentaron los volúmenes de infarto en comparación con los controles⁽⁴⁷⁾. Estudios previos también han mostrado que la maca podría mejorar el aprendizaje y la memoria en algunos modelos experimentales de animales, como la alteración de la memoria inducida por etanol, escopolamina u ovariectomía^(8,9,48).

Los estudios de Rendeiro *et al.* apuntan a varios otros mecanismos potenciales, como la acción antiinflamatoria, la regulación de factores de transcripción y la inhibición de proteínas⁽⁴⁹⁾. Por otra parte, se cree que las macamidas presentes en los extractos de maca son los compuestos activos responsables del efecto neuroprotector a través de la inhibición de la ácido graso amida hidrolasa⁽²⁶⁾. La enzima ácido graso amida hidrolasa, inhibe la degradación de la anandamida, un endocannabinoide involucrado en la proliferación celular de las células progenitoras neuronales, involucrando los receptores CB1 y CB2 en este proceso⁽²⁹⁾.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) (en las formas de superóxido, radical hidroxilo, peroxilo, H₂O₂ y peroxinitrito) están implicadas en la etiología de trastornos degenerativos debido a la producción y liberación

excesiva de neurotransmisores excitatorios. La maca podría prevenir indirectamente la formación de ROS/RNS mediante un mecanismo modulador de la liberación de neurotransmisores, ayudando así a proteger las células de los cambios patológicos. Además, un marcador inflamatorio, la citoquina IL-6, en un nivel severo, se redujo en los usuarios de maca, y esto se asoció con una mejor calidad de vida, lo que podría indicar una propiedad antiinflamatoria de la maca ⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, la disminución de la función mitocondrial y el declive en la señalización de la autofagia podrían estar involucrados en el proceso de deterioro cognitivo relacionado con la edad. Con el envejecimiento, los cambios en la morfología mitocondrial y en la función respiratoria pueden aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que afecta negativamente la homeostasis celular ⁽³⁰⁾.

Un estudio realizado con ratones macho ICR de 14 meses que recibieron polvo de maca administrado por sonda durante cinco semanas, demostró que la maca mejora la función cognitiva, la coordinación motora y la capacidad de resistencia en estos ratones de mediana edad. Además, este efecto se acompañó de un aumento en la función respiratoria mitocondrial y una regulación positiva de las proteínas relacionadas con la autofagia en la corteza cerebral. Estos hallazgos sugieren que la maca podría mejorar la función mitocondrial y favorecer la regulación al alza de las proteínas asociadas con la autofagia, lo que la convierte en un alimento funcional prometedor para ralentizar el deterioro cognitivo relacionado con la edad ⁽⁵⁰⁾.

Numerosos estudios han señalado a las macamidas presentes en los extractos de maca como los compuestos activos responsables de su efecto neuroprotector. Las macamidas son amidas secundarias compuestas por benzilamina y ácidos grasos que varían en cuanto a la longitud de la cadena de hidrocarburos y el grado de insaturación. El núcleo estructural de todas las macamidas es la benzilamina o la m-metoxibenzilamina, que se une mediante un enlace amida al grupo alquilo de ácidos grasos como los ácidos oleico, linoleico y linolénico. Se han identificado 26 macamidas en las raíces de la maca ⁽⁵¹⁾. Los efectos biológicos de las macamidas dependen en gran medida de sus propiedades químicas, estructurales y topológicas ⁽³³⁾. Además, las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas de las macamidas pueden eliminar los radicales libres debido a la presencia de enlaces de hidrógeno donadores ⁽³³⁾. Las macamidas también son responsables de inhibir la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH), y al ser análogos estructurales de la anandamida, pueden unirse al receptor CB1 y prevenir la neurotoxicidad ⁽³³⁾.

Actividad física

La ciencia ha estudiado los efectos de las plantas y frutas en el rendimiento físico, tanto los que ocurren de forma natural como los sintetizados. La maca ha ganado popularidad como ayuda nutricional ergogénica en todo el mundo⁽¹⁶⁾.

Investigaciones en animales, tanto *in vitro* como *in vivo*, han mostrado que la suplementación con maca reduce la fatiga, aumenta el rendimiento físico y mejora la capacidad antioxidante⁽¹⁰⁾, según lo indicado por parámetros bioquímicos asociados con el ejercicio físico^(53,54). Algunas investigaciones en humanos han mostrado efectos positivos de la suplementación con maca en pruebas físicas específicas, como la resistencia cardiovascular⁽⁵⁵⁾. Además, estudios previos han demostrado que una dosis mayor de maca tiene un mayor efecto sobre el estrés oxidativo celular⁽¹⁰⁾.

Diferentes estudios han demostraron que la suplementación con maca, independientemente del tipo y formato utilizado, aumenta el tiempo hasta el agotamiento, siguiendo un patrón dependiente de la dosis. En el estudio de Choi et al. demostraron que solo el uso de una dosis alta de extracto de maca sin lípidos (0,1 g 10 mL/kg) aumentó el tiempo hasta la fatiga⁽⁵³⁾.

Otros estudios mostraron que la ingestión tanto de maca como N-benzyloc-tadecenamida y benzilglucosinato, en dosis medias y altas, incrementa significativamente en el tiempo hasta el agotamiento en la prueba de nado forzado^(15,53,54,56,57,58,59). Además, Chen et al. mostraron que los grupos de ratones suplementados con polisacáridos solubles en agua de maca tuvieron un tiempo significativamente mayor hasta la fatiga para todas las dosis, en comparación con los ratones que recibieron placebo⁽⁵⁹⁾. Esto implicaría que los polisacáridos de maca serían más efectivos en retrasar la aparición de la fatiga y, en consecuencia, aumentar el rendimiento físico, cuanto mayor sea la dosis administrada.

Choi et al. investigaron el efecto del extracto liposoluble de maca (*Lepidium meyenii*), que contiene macamidas, sobre la capacidad de resistencia en un modelo de nado forzado en ratas, como un indicador de fatiga. Los tiempos de resistencia hasta el agotamiento en las ratas suplementadas durante 3 semanas con 30 y 100 mg/kg de extracto de maca, aumentaron en un 25% y un 41%, respectivamente; en tanto que la suplementación con 100 mg/kg de extracto de maca redujo la actividad de lactato deshidrogenasa en suero y la peroxidación lipídica en los músculos, e incrementó el glutatión total en el hígado y los músculos en comparación con los valores de los controles. Asimismo, encontró que los niveles de fuentes de energía y lactato en suero permanecie-

ron sin cambios, a pesar del mayor tiempo de natación en las ratas suplementadas en comparación con las del grupo control. Estos resultados sugieren que la suplementación con extracto liposoluble de maca mejoró la capacidad de resistencia en natación y este efecto puede explicarse en parte por la atenuación del estrés oxidativo inducido por el ejercicio⁽⁵³⁾.

Desde una perspectiva fisiológica, la contracción muscular induce estrés oxidativo, especialmente cuando se realiza o evalúa ejercicio extenuante hasta el agotamiento. Los mecanismos descritos para estos eventos intracelulares implican un aumento en la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel intracelular, lo que provoca una disminución del pH, generando alteraciones en la transcripción y estabilidad del ARNm y una alteración en la transducción de señales dentro de la célula. Esta serie de eventos intracelulares culmina en una disfunción contráctil, que se manifiesta como debilidad y fatiga muscular en la célula. Los estudios de Ojeda, han demostrado que la suplementación con maca podría reducir la concentración de ROS durante la contracción muscular, principalmente mediante el aumento en la secreción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx), el glutatión reducido (GSH) y la catalasa (CAT)⁽¹⁰⁾. Otro mecanismo que podría ser responsable del aumento en la fuerza muscular tras la suplementación con maca es el incremento en el diámetro muscular y el área de los miotubos. Yi et al. sugieren que estas adaptaciones mejorarían la tasa de diferenciación y la multinucleación de las células musculoesqueléticas, principalmente a través del aumento en la fosforilación de Akt y mTOR⁽⁶⁰⁾, vías que contribuyen al desarrollo y crecimiento de la masa muscular.

Es bien sabido que la testosterona desempeña un papel fundamental en la producción de fuerza muscular, principalmente debido a sus potentes efectos anabólicos sobre el tejido musculoesquelético. Estos efectos anabólicos ocurren a través de la regulación positiva de los receptores de andrógenos (AR), lo que aumenta la producción local del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), promoviendo así la hipertrofia muscular. Un estudio realizado por Zhang et al. demostraron que el tratamiento con maca mejora la viabilidad de las células de Leydig de ratón bajo condiciones de estrés oxidativo, aumentando así los niveles de testosterona en ratones. Sin embargo, es necesario investigar más a fondo los posibles mecanismos de acción de la maca sobre los niveles de testosterona y la fuerza muscular en humanos⁽⁶¹⁾.

Osteoporosis

La osteoporosis, descrita como una reducción de la masa ósea y una alteración en la microestructura del hueso, es el resultado – entre otras condiciones – de la disminución de los niveles séricos de estrógeno durante y después de la

menopausia. En mujeres posmenopáusicas, la pérdida de estrógenos se asocia con una mayor producción de citocinas que no solo incrementan la formación de precursores de osteoclastos y su diferenciación en osteoclastos, sino que también disminuyen el desarrollo y la función de los osteoblastos. Esto da lugar a un aumento en la fragilidad ósea y en el riesgo de fracturas.

La mayor parte de la actividad biológica de los estrógenos puede explicarse por su acción sobre los receptores de estrógenos (RE). La terapia estrogénica es una de las terapias más efectivas para prevenir la osteoporosis⁽⁶²⁾; por lo tanto, los receptores de estrógenos (RE) proporcionan objetivos proteicos clave para la exploración de compuestos activos antiosteoporóticos presentes en la maca.

Zhang et al. encontraron que el extracto etanólico de maca fue beneficioso en la prevención de la osteoporosis, sin efectos adversos⁽¹²⁾; en este estudio se identificaron los componentes efectivos de la maca con actividad antiosteoporótica. Por otra parte, Liu encontró que la N-bencil-palmitamida es un constituyente activo de la maca en la prevención de la osteoporosis. Asimismo, la N-bencil-palmitamida promueve la proliferación, diferenciación y mineralización de los osteoblastos, además de favorecer la formación ósea mediante el aumento en la expresión de genes relacionados con la osteogénesis, como la proteína morfogenética ósea-2 (BMP-2), el factor de unión central alfa 1 (Cbfa1), el colágeno tipo 1 y la fosfatasa alcalina. Los efectos de la N-bencil-palmitamida sobre el aumento de la formación ósea probablemente se producen a través de la vía del receptor de estrógeno, ya que también incrementa la expresión de los genes ER α y ER β ⁽⁶³⁾.

Diversos estudios han demostrado los efectos del extracto etanólico de maca sobre los niveles hormonales endocrinos en ratas ovariectomizadas, cuyos resultados indican que dicho extracto aumenta ligeramente los niveles séricos de estradiol y reduce los niveles de hormona folículo estimulante (FSH)⁽⁶⁴⁾, lo que sugiere que podrían presentar un efecto protector sobre la osteoporosis por deficiencia de estrógenos.

Gonzales et al. demostraron que la maca negra y la maca roja revirtieron los efectos perjudiciales de la ovariectomía sobre la pérdida ósea, y que ambas tienen efectos beneficiosos similares al estradiol sobre la masa ósea, pero sin afectar el peso uterino⁽¹¹⁾. Aunque la regulación estrogénica puede ser necesaria para la remodelación ósea, estos resultados respaldan la hipótesis de que la maca actúa sin ningún efecto estrogénico, como han sugerido otros autores. La maca contiene polifenoles, aunque las cantidades varían entre variedades, con el contenido más alto en la maca roja y uno menor en la maca negra. Los compuestos polifenólicos que se encuentran de manera natural poseen

un potencial antioxidante; concretamente, la maca incluye flavonoides, como los flavonoles y la quercetina, así como antocianinas. Diversos estudios han evidenciado que estos compuestos presentan propiedades antioxidantes en numerosos sistemas, lo cual podría brindar una explicación a los efectos de la maca.

La masa ósea está regulada por un proceso dinámico y complejo llamado remodelación, caracterizado por un equilibrio entre la resorción ósea osteoclástica y la formación ósea osteoblástica. Los compuestos polifenólicos desempeñan un papel protector del hueso, tanto al reducir la resorción osteoclástica como al aumentar la actividad osteoblástica^(65,66). Esta acción puede estar relacionada con la capacidad antioxidante de los polifenoles. La quercetina dietética, un flavonoide polifenólico que también está presente en la maca, inhibe la pérdida ósea sin afectar el útero en ratones ovariectomizados y no actúa como un inhibidor potente de la osteoclastogénesis ni como un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) en vivo⁽⁶⁷⁾. Las observaciones de Gonzales et al. sugieren que la maca roja y negra inhiben la pérdida ósea sin afectar el peso uterino. Por tanto, es probable que la maca actúe como un modulador selectivo de los receptores de estrógenos y no como un fitoestrógeno⁽¹¹⁾.

Hiperplasia prostática benigna

Una serie de estudios han demostrado que la maca roja (MR) posee un efecto beneficioso superior, en comparación con las variedades amarilla y negra, sobre el peso prostático en ratas normales y tratadas con enantato de testosterona (ET)⁽¹⁶⁾.

En el estudio de Gonzales del 2012, se demostró que la MR, administrada desde el día 1, revirtió el efecto del tratamiento con ET sobre el peso prostático, sin afectar el peso de las vesículas seminales; mientras tanto, el finasteride (FN) redujo tanto el peso prostático como el de las vesículas seminales⁽⁶⁸⁾. Estos resultados coinciden con estudios previos^(69,70). Aunque el FN es un medicamento de elección para la hiperplasia prostática benigna (HPB), se asocia con algunos efectos secundarios relacionados con la disminución de la función sexual en hombres y mujeres (por ejemplo, disfunción eréctil y disminución de la libido), ginecomastia y depresión⁽⁷¹⁾. Por ello, la MR podría convertirse en una alternativa importante para el tratamiento de la HPB.

Estudios previos han demostrado que los niveles de zinc prostático aumentaron tras la administración de ET, un modelo experimental utilizado para inducir hiperplasia prostática⁽⁶⁹⁾. Los resultados del estudio de Gonzales, revelaron que la MR fue capaz de reducir los niveles de zinc en ratas tratadas con ET. El zinc

evita la oxidación del citrato para regular la proliferación de las células prostáticas. Además, otros autores han reportado una relación entre la alteración del metabolismo androgénico y los altos niveles de zinc en pacientes con HPB⁽⁷²⁾.

El crecimiento prostático es un fenómeno mediado por hormonas, regulado tanto por andrógenos como por estrógenos (73). Aunque la MR fue capaz de revertir el efecto de la administración de ET sobre el peso prostático y los niveles de zinc, no se observó ningún efecto en el peso de las vesículas seminales, otro órgano dependiente de los andrógenos. Mientras que el FN reduce tanto el peso prostático como el de las vesículas seminales, pero no reduce completamente los niveles de zinc, lo que sugeriría que la MR y el FN podrían actuar mediante mecanismos de acción diferentes⁽⁶⁸⁾.

Estos estudios respaldan la hipótesis de que el efecto de la MR se da a un nivel posterior a la acción del receptor androgénico⁽⁷⁰⁾ o que la MR ejerce un efecto inhibitorio a un nivel posterior a la conversión de DHT⁽⁶⁹⁾.

Un estudio cuyo objetivo fue evaluar los efectos biológicos del extracto metanólico de maca roja y sus fracciones n-butanólica (alcaloidea) y acuosa sobre la hiperplasia prostática benigna (HPB) inducida por enantato de testosterona en ratas, demostró que tanto el extracto de maca roja como su fracción n-butanólica, pero no la fracción acuosa, lograron reducir el peso prostático de manera comparable al finasteride. Además, todos los grupos tratados con maca restauraron la expresión del receptor de estrógeno beta (ER β); sin embargo, solo la fracción acuosa incrementó la expresión de los receptores androgénicos y de estrógeno alfa (ER α). Estos hallazgos indican que la fracción butanólica de la maca roja reduce el tamaño prostático en la HPB mediante la restauración de ER β , sin modificar los niveles de receptores androgénicos ni de ER α ⁽⁷⁴⁾.

El efecto beneficioso de la maca roja en la reducción del peso prostático en la HPB ya había sido demostrado previamente⁽¹⁶⁾. Posteriormente, se observó que la inflamación contribuye al desarrollo de la HPB y que la maca roja posee propiedades antiinflamatorias⁽⁷⁵⁾. Wu et al., en 2012, establecieron que la inflamación prostática está relacionada con un aumento en los niveles de expresión del receptor androgénico (AR), cuya activación interfiere en los procesos apotóticos y promueve el reclutamiento de infiltrados de macrófagos⁽⁷⁶⁾.

Durante el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna (HPB), ocurre una serie de respuestas inmunológicas relacionadas con la inflamación leucocitaria, las cuales expresan citocinas proinflamatorias⁽⁷⁷⁾, lo que conduce a un crecimiento irregular de la próstata a nivel del estroma. Los hallazgos de Vásquez-Velásquez sugieren que el tratamiento con ET induce inflamación pros-

tática mediante un aumento del TNF- α y una disminución adicional de IL-4 e IFN- γ ⁽⁷⁸⁾.

La HPB está asociada con la invasión de infiltrados inflamatorios compuestos por neutrófilos, linfocitos y mastocitos, correlacionados positivamente con niveles elevados de la citocina proinflamatoria TNF- α , e inversamente con las citocinas antiinflamatorias IFN- γ e IL-4 (79). El IFN- γ estimula la vía inmunológica Th1 o inmunidad celular, mientras que la IL-4 activa la vía Th2 o inmunidad sistémica. Las alteraciones en los niveles de TNF- α , IL-4 e IFN- γ debidas a la administración de testosterona coinciden con las observadas en otros estudios⁽⁸⁰⁾.

Así mismo, los resultados de Vásquez-Velásquez revelan que en la próstata, la administración de ET incrementa los niveles de TNF- α acompañada de una disminución en la respuesta Th1 y Th2 (78). El hecho de que el IFN- γ disminuya junto con un mayor número de células inflamatorias indica una reducción en la respuesta inmune Th1. La inflamación inducida por la testosterona estimula la acción del TNF- α en la próstata. Este mecanismo podría verse potenciado debido a que la IL-4 regula negativamente esta citocina altamente proinflamatoria. La RM aumenta los niveles de IFN- γ significativamente más que el finasteride, el aumento inicial de esta citocina activa la respuesta inmune de los linfocitos Th1, inhibiendo así la HPB.

En conclusión, la maca roja ha demostrado ser una alternativa prometedora al finasteride en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, al reducir eficazmente el peso prostático sin afectar negativamente otras estructuras andrógeno-dependientes ni alterar los niveles hormonales de manera significativa. Su acción parece estar mediada por mecanismos distintos a los del finasteride, probablemente a través de la modulación del receptor de estrógeno beta (ER β) y de su efecto antiinflamatorio, evidenciado por la regulación de citocinas como el TNF- α , IFN- γ e IL-4. Estos hallazgos respaldan el potencial terapéutico de la maca roja como una opción natural y menos invasiva para el manejo de la HPB, con un perfil de efectos secundarios considerablemente más favorable.

Bibliografía

- Brack Egg A. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. Cusco: Centro Bartolomé de las Casas; 1999.
- Da Silva N, Cabrera L, Medeiros L, Formigoni M, Fuchs R, Droval A, et al. Medicinal effects of Peruvian maca (*Lepidium meyenii*): A review. *Food Funct.* 2020;11(1):83–92.
- Hermann M, Heller J. Maca (*Lepidium Meyenii* Walp.). In: Andean Roots and Tubers: Ahipa, Arracacha, Maca and Yacon. Rome: IPGR; 1997. p. 256.
- Gonzales GF, Villaorduna L, Gasco M, Rubio J, Gonzales C. (Maca (*Lepidium meyenii* Walp), a review of its biological properties). Rev per med exp sal pub. 2014;31(1):100–10. Maca (*Lepidium meyenii* Walp), una revisión sobre sus propiedades biológicas.
- Clement C, Diaz Grados DA, Avula B, Khan IA, Mayer AC, Ponce Aguirre DD, et al. Influence of colour type and previous cultivation on secondary metabolites in hypocotyls and leaves of maca (*Lepidium meyenii* Walpers). *Journal of the science of food and agriculture.* 2010;90(5):861–9.
- Meissner HO, Mscisz A, Mrozikiewicz M, Baraniak M, Mielcarek S, Kedzia B, et al. Peruvian Maca (*Lepidium peruvianum*): (I) Phytochemical and Genetic Differences in Three Maca Phenotypes. *International journal of biomedical science : IJBS.* 2015;11(3):131–45.
- ADEX. CIEN NSIM3: Reporte de mercado sobre la maca peruana (Internet). Lima: Asociación de Exportadores; 2024 (citado 2025 mayo 14). Disponible en: https://www.cien.adexperu.org.pe/wp-content/uploads/2024/09/CIEN_NSIM3_Agosto_Maca.pdf
- Rubio J, Qiong W, Liu X, Jiang Z, Dang H, Chen SL, Gonzales GF. Aqueous extract of black maca (*Lepidium meyenii*) on memory impairment induced by ovariectomy in mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:253958. doi:10.1093/ecam/nen063
- Rubio S, Yucra M, Gasco M, Gonzales GF. Dose-response effect of black maca (*Lepidium meyenii*) in mice with memory impairment induced by ethanol. *Toxicol Mech Methods.* 2011;21(8):628–634.
- Huerta Ojeda Á, Rodríguez Rojas J, Cancino-López J, Barahona-Fuentes G, Pavéz L, Yeomans-Cabrera MM, Jorquera-Aguilera C. Effects of Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) on Physical Performance in Animals and Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024 Dec 30;17(1):107. doi: 10.3390/nu17010107. PMID: 39796542; PMCID: PMC11723211.
- Gonzales C, Cárdenas-Valencia I, Leiva-Revilla J, Anza-Ramirez C, Rubio J, Gonzales GF. Effects of different varieties of Maca (*Lepidium meyenii*) on bone structure in ovariectomized rats. *Forsch Komplementmed.* 2010;17(3):137–43.
- Zhang Y, Yu L, Ao M, Jin W. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. *J Ethnopharmacol.* 2006;105(1-2):274–9. doi:10.1016/j.jep.2005.10.020.
- Zhu H, Hu B, Hua H, Liu C, Cheng Y, Guo Y et al. Macamides: A review of structures, isolation, therapeutics and prospects. *Food Res Int.* 2020;138:1–21.
- Gonzales GF, Gasco M, Lozada-Requena I. Role of maca (*Lepidium meyenii*) consumption on serum interleukin-6 levels and health status in populations living in the Peruvian Central Andes over 4000 m of altitude. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013 Dec;68(4):347–51. doi: 10.1007/s11130-013-0378-5. PMID: 23934543; PMCID: PMC3856628.
- Zheng W, Du S, Tian M, Xu W, Tian Y, Li T, et al. *Lepidium meyenii* Walp Exhibits Anti-Inflammatory Activity against ConA-Induced Acute Hepatitis. *Mediat Inflamm.* 2018; 2018(1): 1–11. 16;2018:8982756. doi: 10.1155/2018/8982756. PMID: 30647537; PMCID: PMC6311815.
- Wang S, Zhu F. (2019). Chemical composition and health effects of maca (*Lepidium meyenii*). *Food Chem.* 2019;288: 422–43.
- Gonzales, GF., Ruiz, A., Gonzales, C., Villegas, L., Cordova, A., 2001a. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) roots on spermatogenesis of male rats. *Asian Journal of Andrology* 3, 231–233.

18. Gonzales, GF., Cordova, A., Gonzales, C., Chung, A., Vega, K., Villena, A., 2001b. Improved sperm count after administration of *Lepidium meyenii* (Maca) in adult men. *Asian Journal of Andrology* 3, 301–304.
19. 19. Chung F, Rubio J, Gonzales C, Gasco M, Gonzales GF. Dose-response effects of *Lepidium meyenii* (Maca) aqueous extract on testicular function and weight of different organs in adult rats. *J Ethnopharmacol.* 2005 Apr 8;98(1-2):143-7. doi: 10.1016/j.jep.2005.01.028. PMID: 15763375.
20. Valerio LG, Jr, Gonzales GF (2005) Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*): a critical synopsis. *Toxicol Rev* 24:11–35.
21. Gonzales C, Rubio J, Gasco M, Nieto J, Yucra S, Gonzales GF (2006) Effect of short-term and long-term treatments with three ecotypes of *Lepidium meyenii* (MACA) on spermatogenesis in rats. *J Ethnopharmacol* 103: 448–454. doi: 10.1016/j.jep.2005.08.035. Epub 2005 Sep 19. PMID: 16174556.
22. Okumura A, Fuse H, Kawauchi Y, Mizuno I, Akashi T. Changes in male reproductive function after high altitude mountaineering. *High Alt Med Biol.* 2003 Fall;4(3):349–53. doi: 10.1089/152702903769192304. PMID: 14561240.
23. Gasco Tantachuco ME. Efecto de la exposición aguda a la altura sobre la espermatogénesis y recuento de espermatozoides en ratas machos en edad reproductiva (tesis de licenciatura).
24. Saxena DK. Effect of hypoxia by intermittent altitude exposure on semen characteristics and testicular morphology of male rhesus monkeys. *Int J Biometeorol.* 1995;38(3):137–140. doi:10.1007/BF01208490. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2002 (citado 2025 may 14). Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12866/15999>.
25. Gonzales GF, Gasco M, Córdova A, Chung A, Rubio J, Villegas L. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on spermatogenesis in male rats acutely exposed to high altitude (4340 m). *J Endocrinol.* 2004 Jan;180(1):87–95. doi: 10.1677/joe.0.1800087. PMID: 14709147.
26. Giri S, Prasad SB, Giri A, Sharma GD. Genotoxic effects of malathion: an organophosphorus insecticide, using three mammalian bioassays in vivo. *Mutat Res* 2002; 514: 223–31.
27. Bustos-Obregon E, Gonzalez-Hormazabal P. Effect of a single dose of malathion on spermatogenesis in mice. *Asian J Androl.* 2003; 5: 105–7.
28. Bustos-Obregon E, Yucra S, Gonzales GF. *Lepidium meyenii* (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice. *Asian J Androl.* 2005 Mar;7(1):71-6. doi: 10.1111/j.1745-7262.2005.00006.x. PMID: 15685355.
29. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA.* 2015;313(24):2474–83. doi: 10.1001/jama.2015.6199.
30. Solimini R, Rotolo MC, Pichini S, Pacifici R. Neurological disorders in medical use of Cannabis: an update. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(5):527–33. doi: 10.2174/1871527316666170413105421.
31. Ilnitsky S, Van Uum S. Marijuana and fertility. *CMAJ.* 2019 Jun 10;191(23):E638. doi: 10.1503/cmaj.181577. PMID: 31182459; PMCID: PMC6565391.
32. Sailani MR, Moeini H. Effect of *Ruta graveolens* and *Cannabis sativa* alcoholic extract on spermatogenesis in the adult Wistar male rats. *Indian J Urol.* 2007;23(3):257–60. doi: 10.4103/0970-1591.33720.
33. Park B, McPartland JM, Glass M. Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004;70(2):189–97. doi: 10.1016/j.plefa.2003.04.00.
34. Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and male fertility: a systematic review. *J Urol.* 2019 Oct;202(4):674–81. doi: 10.1097/JU.0000000000000248. PMID: 30916627; PMCID: PMC7385722.
35. Hsiao P, Clavijo RI. Adverse effects of cannabis on male reproduction. *Eur Urol Focus.* (2018) 4:324–8. doi: 10.1016/j.euf.2018.08.006.
36. Greco A, Del Prete C, De Biase D, Palumbo V, Albanese S, Bruzzese D, et al. Effects of oral administration of *Lepidium meyenii* on morphology of mice testis and

- motility of epididymal sperm cells after tetrahydrocannabinol exposure. *Front Vet Sci.* 2021 Dec 9;8:692874. doi: 10.3389/fvets.2021.692874. PMID: 34957272; PMCID: PMC8697607.
37. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2409–17.
38. Mohamed M, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chem Adv.* 2023;3:100335.
39. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: a meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;188:109924. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109924.
40. Francini-Pesenti F, Spinella P, Calò LA. Potential role of phytochemicals in metabolic syndrome prevention and therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Oct 1;12:1987–2002. doi: 10.2147/DMSO.S214550. PMID: 31632110; PMCID: PMC6778731.
41. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, Bakr AF, Kamel S, Emam SR, El-Banna HA. Maca roots: A potential therapeutic in the management of metabolic disorders through the modulation of metabolic biochemical markers in rats fed high-fat high-carbohydrate diet. *J Ethnopharmacol.* 2024 Mar 1;321:117533. doi: 10.1016/j.jep.2023.117533. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38056538.
42. Li A, Liu J, Ding F, Wu X, Pan C, Wang Q, Gao M, Duan S, Han X, Xia K, Liu S, Wu Y, Zhou Z, Zhang X, Gao XD. Maca extracts regulate glucose and lipid metabolism in insulin-resistant HepG2 cells via the PI3K/AKT signalling pathway. *Food Sci Nutr.* 2021 Mar 29;9(6):2894–2907. doi: 10.1002/fsn3.2246. PMID: 34136157; PMCID: PMC8194906.
43. Rodríguez-Huamán Á, Casimiro-Gonzales S, Chávez-Pérez JA, Gonzales-Arimborgo C, Cisneros-Fernández R, Aguiar-Mendoza LÁ, Gonzales GF. Antioxidant and neuroprotector effect of *Lepidium meyenii* (maca) methanol leaf extract against 6-hydroxy dopamine (6-OHDA)-induced toxicity in PC12 cells. *Toxicol Mech Methods.* 2017 May;27(4):279–85. doi: 10.1080/15376516.2016.1275908. Epub 2017 Jan 8. PMID: 28007001.
44. Chen R, Wei J, Gao Y. A review of the study of active components and their pharmacology value in *Lepidium meyenii* (Macá). *Phytother Res.* 2021 Dec;35(12):6706–6719. doi: 10.1002/ptr.7257. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34533247.
45. Wan W, Li H, Xiang J, Yi F, Xu L, Jiang B, Xiao P. Aqueous Extract of Black Maca Prevents Metabolism Disorder via Regulating the Glycolysis/Gluconeogenesis-TCA Cycle and PPAR α Signaling Activation in Golden Hamsters Fed a High-Fat, High-Fructose Diet. *Front Pharmacol.* 2018 Apr 6;9:333. doi: 10.3389/fphar.2018.00333. PMID: 29681858; PMCID: PMC5897445.
46. Nguyen D, Pino-Figueroa A and Maher TJ., In vitro evaluation of the neuroprotective effects of *Lepidium meyenii* (maca) in crayfish neuronal and rat neuroblastoma cell lines, *FASEB J.*, 2009, 23, 77–85.
47. Pino-Figueroa A, Nguyen D, Maher TJ. Neuroprotective effects of *Lepidium meyenii* (Macá). *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jun;1199:77–85. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05174.x. PMID: 20633111.
48. Rubio J, Dang H, Gong M, Liu X, Chen SL, and Gonzales GF, "Aqueous and hydroalcoholic extracts of Black Maca(*Lepidium meyenii*) improve scopolamine-induced memory impairment in mice," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 45, no.10, pp. 1882–1890, 2007.
49. Rendeiro C, Guerreiro JD, Williams CM, Spencer JP. Flavonoids as modulators of memory and learning: molecular interactions resulting in behavioural effects. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(2):246–62.
50. Guo SS, Gao XF, Gu YR, Wan ZX, Lu AM, Qin ZH, Luo L. Preservation of cognitive function by *Lepidium meyenii* (Maca) is associated with improvement of mitochondrial activity and upregulation of autophagy-related proteins in middle-aged mouse cortex. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:1–10. doi: 10.1155/2018/1052023. PMID: 30030300; PMCID: PMC6040000.

- Alternat Med. 2016;2016:4394261. doi: 10.1155/2016/4394261. PMID: 27648102; PMCID: PMC5018343.
51. Zhu H, Wang R, Hua H, Cheng Y, Guo Y, Qian H, Du P. The macamide relieves fatigue by acting as inhibitor of inflammatory response in exercising mice: From central to peripheral. Eur J Pharmacol. 2022 Feb 15;917:174758. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174758. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026191.
52. Alasmari M, Böhlke M, Kelley C, Maher T, Pino-Figueroa A. Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) by Macamides. Mol Neurobiol. 2019 Mar;56(3):1770–1781. doi: 10.1007/s12035-018-1115-8. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29926378.
53. Choi EH, Kang JI, Cho JY, Lee SH, Kim TS, Yeo IH, Chun HS. Supplementation of standardized lipid-soluble extract from maca (*Lepidium meyenii*) increases swimming endurance capacity in rats. J Funct Foods. 2012;4(2):568–73. doi: 10.1016/j.jff.2012.03.002.
54. Ikeuchi M, Koyama T, Takei S, Kino T, Yazawa K. Effects of benzylglucosinolate on endurance capacity in mice. J Health Sci. 2009;55(2):178–82.
55. Lee, E.; Park, M.; Kim, B.; Kang, S. Effect of Black Maca Supplementation on Inflammatory Markers and Physical Fitness in Male Elite Athletes. Nutrients 2023, 15, 1618.
56. Liu T, Peng Z, Lai W, Shao Y, Gao Q, He M, et al. The efficient synthesis and anti-fatigue activity evaluation of macamides: the unique bioactive compounds in maca. Molecules. 2023;28(9):3943.
57. Orhan C, Gencoglu H, Tuzcu M, Sahin N, Ojalvo SP, Sylla S, et al. Maca could improve endurance capacity possibly by increasing mitochondrial biogenesis pathways and antioxidant response in exercised rats. J Food Biochem. 2022;46(6):e14159.
58. Yang Q, Jin W, Lv X, Dai P, Ao Y, Wu M, et al. Effects of macamides on endurance capacity and anti-fatigue property in prolonged swimming mice. Pharm Biol. 2016;54(5):827–34.
59. Chen XF, Liu YY, Cao MJ, Zhang LJ, Sun LC, Su WJ, Liu GM. Hypoxia tolerance and fatigue relief produced by *Lepidium meyenii* and its water-soluble polysaccharide in mice. Food Sci Technol Res. 2016;22(5):611–21.
60. Yi, D.; Yoshikawa, M.; Sugimoto, T.; Tomoo, K.; Okada, Y.; Hashimoto, T. Effects of Maca on Muscle Hypertrophy in C2C12 Skeletal Muscle Cells. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 6825.
61. Zhang, K.Y.; Li, C.N.; Zhang, N.X.; Gao, X.C.; Shen, J.M.; Cheng, D.D.; Wang, Y.L.; Zhang, H.; Lv, J.W.; Sun, J.M. UPLC-QEOrbitrap-Based Cell Metabolomics and Network Pharmacology to Reveal the Mechanism of N-Benzylhexadecanamide Isolated from Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) against Testicular Dysfunction. Molecules 2023, 28, 4064.
62. Nelson ER, Wardell SE, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: implications for the treatment and prevention of osteoporosis. Bone. 2013 Jan;53(1):42–50. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.047.
63. Liu H, Jin W, Fu C, Dai P, Yu Y, Huo Q, Yu L. Discovering anti-osteoporosis constituents of maca (*Lepidium meyenii*) by combined virtual screening and activity verification. Food Res Int. 2015;77(Pt 2):215–20. doi: 10.1016/j.foodres.2015.06.023.
64. Zhang Y, Yu L, Jin W, Ao M. Effect of ethanolic extract of *Lepidium meyenii* Walp on serum hormone levels in ovariectomized rats. Indian J Pharmacol. 2014;46(4):416–9. doi: 10.4103/0253-7613.137297.
65. Wattel A, Kamel S, Prouillet C, Petit JP, Lorget F, Offord E, Brazier M. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF-κB and AP-1. J Cell Biochem. 2004;92(2):285–95.
66. Prouillet C, Mazière JC, Mazière C, Wattel A, Brazier M, Kamel S. Stimulatory effect of naturally occurring flavonols quercetin and kaempferol on alkaline phosphatase activity in MG-63 human osteoblasts through ERK and estrogen receptor pathway. Biochem Pharmacol. 2004;67(7):1307–13.
67. Tsuji M, Yamamoto H, Sato T, Mizuha Y, Kawai Y, Taketani Y, et al. Dietary quercetin inhibits bone loss without effect on the uterus in ovariectomized mice. J Bone Miner Metab. 2009;27(6):673–81.

68. Gonzales C, Leiva-Revilla J, Rubio J, Gasco M, Gonzales GF. Effect of red maca (*Lepidium meyenii*) on prostate zinc levels in rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Andrologia*. 2012 May;44 Suppl 1:362–9. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01190.x. PMID: 21762188.
69. 69. Gasco M, Villegas L, Yucra S, Rubio J, Gonzales GF. Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate. *Phytomedicine*. 2007 Aug;14(7-8):460-4. doi: 10.1016/j.phymed.2006.12.003. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17289361.
70. Gonzales C. Efecto dosis respuesta del extracto hidroalcohólico de maca roja (*Lepidium meyenii*) sobre la próstata en ratas tratadas con andrógenos y estrógenos exógenos (tesis de maestría). Lima: Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2007.
71. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med*. 2011;8(3):872–84.
72. Wong YC, Wang YZ, Lee JS, Tam NN, Lee D. Changes in serum and tissue zinc levels in sex hormone-induced prostatic carcinogenesis in the noble rat. *Tumour Biol*. 2000;21(5):328–36.
73. Lund TD, Munson DJ, Adlercreutz H, Handa RJ, Lephart ED. Androgen receptor expression in the rat prostate is down-regulated by dietary phytoestrogens. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2:5.
74. Fano D, Vásquez-Velásquez C, Gonzales-Castañeda C, Guajardo-Correa E, Orihuela PA, Gonzales GF. N-Butanol and Aqueous Fractions of Red Maca Methanolic Extract Exerts Opposite Effects on Androgen and Oestrogens Receptors (Alpha and Beta) in Rats with Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:9124240. doi: 10.1155/2017/9124240. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29375645; PMCID: PMC5742461.
75. Gasco M. Efecto diferencial de *Lepidium meyenii* (Maca roja) y finasteride sobre los procesos inflamatorios en la hiperplasia prostática benigna inducida con enantato de testosterona en ratas de la cepa Holtzman (tesis doctoral). Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2014.
76. Wu C-T, Chen M-F, Chen W-C, Hsieh C-C. The role of androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian Journal of Urology*. 2017;4(3):195–200.
77. Rick, F. G., Schally, A. V., Block, N. L., Halim, G., Perez, R., Fernandez, J. B., Szalontay, L. (2011). LHRH antagonist Cetrorelix reduces prostate size and gene expression of proinflammatory cytokines and growth factor s in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 71(7), 736–747. <https://doi.org/10.1002/pros.21289>
78. Vásquez-Velásquez C, Gasco M, Fano-Sizgorich D, Gonzales GF. Inflammatory pathway employed by Red Maca to treat induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*. 2020 Apr;52(3):e13516. doi: 10.1111/and.13516. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31989657.
79. Szymanowski K, et al. Inflammatory cell infiltration in benign prostatic hyperplasia and its relationship to pro- and anti-inflammatory cytokines. *Journal of Inflammation*. 2013;10:24.
80. Kim, H. J., Park, J. W., Cho, Y. S., Cho, C. H., Kim, J. S., Shin, H. W., Chun, Y. S. (2013). Pathogenic role of HIF-1 α in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1832 (1), 183 –194

Capítulo 28

El Papapa

Una semblanza familiar de Carlos Monge Medrano

Para sus 13 nietos y nietas, el eminentе científico Carlos Monge Medrano era un cariñoso abuelo al que llamábamos, y seguimos llamando, Papapa. Para su esposa Cristina --nuestra Mamama China— y para el resto de la familia Monge y la familia Cassinelli, era el Negro. Pero, para nosotros, Papapa, o a veces Papapa Negro.

Nacimiento, familia, niñez, escuela, universidad

El padre de Papapa fue José María Mercedes Monje Patiño, piurano. Su madre fue Manuela Eleodora Medrano Ascoytia, iqueña. En los registros existentes nuestro bisabuelo José María Mercedes figura como Monje, al igual que el hermano mayor de Papapa. Pero Papapa y los siguientes ya figuran como Monge. Cuentan que la iniciativa del cambio fue del tío Juvenal, hermano menor del Papapa, para no ser molestados como "hijos de cura".

Papapa nació en el distrito de Frías, provincia de Ayabaca, Piura. Fallecido su padre, su madre se trasladó al Rímac, donde Manuela Eleodora se ganó la vida como profesora de piano. Papapa contaba haber cruzado el Puente de Piedra para ir de su casa al Colegio Nacional Guadalupe, donde realizó sus estudios escolares gracias a una beca. Luego de sus estudios de medicina en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, fue médico asimilado del Ejército Peruano y profesor nombrado de su universidad, desarrollando una larga carrera como médico, investigador científico y autoridad universitaria.

Un hombre de muchos mundos

Papapa fue una eminencia médica y científica, reconocido nacional e internacionalmente. También ocupó cargos de importancia en su universidad, San Marcos, en la Beneficencia Pública de Lima, en el Instituto Indigenista Peruano y representó al Perú en debates internacionales, como los de las Naciones Unidas sobre la hoja de coca. Desarrolló además relaciones de trabajo y de amistad con historiadores como Luis E. Valcárcel, arqueólogos como Julio C. Tello e intelectuales indigenistas como José María Arguedas. Una anécdota que habla del respeto y la confianza profesional y personal que inspiraba, es que fue al mismo tiempo médico personal de enemigos mortales como el presidente Oscar R. Benavides y el líder del APRA Víctor Raúl Haya de la Torre, cuando el primero perseguía al segundo, que vivía en la clandestinidad.

Un hombre de familia

Papapa disfrutaba también de una intensa vida familiar.

Como se ha mencionado, tuvo 4 hermanos y 1 hermana. Y se casó con Cristina Cassinelli Bacigalupo, la que tenía por su parte 5 hermanas y 3 hermanos menores. Se conocieron porque el Papapa fue médico personal de Nino Cassinelli Favale, padre de Cristina. Con el tiempo, la relación de Papapa con la familia Cassinelli fue muy cercana. Por ejemplo, llevó al que después sería su suegro a buscar tratamiento médico en Estados Unidos, viaje en el que también participó Catalina, hermana de Cristina. Después, habiendo ya fallecido Nino, Papapa fue quien entregó a Inés Cassinelli cuando se casó.



Foto 1. Matrimonio de Carlos Monge Medrano con Cristina Cassinelli Bacigalupo

La casa familiar de Emilio Fernández, en Santa Beatriz, Lima, era el centro de una intensa vida familiar. Colindante con la casa Monge/Cassinelli estaba la casa de la familia Cassinelli, en la que quedó viviendo Inés, cuando se casó con Luis Peschiera. Las hermanas Catalina y María Cassinelli (solteras) construyeron su casa en terrenos entre la casa de Monge Medrano y la casa de los Cassinelli. Su hija Cristina Monge, casada con Roberto Temple y con quien tuvo 1 hijo, también construyó su casa en el terreno de la familia Monge/Cassinelli, esta vez mirando a la calle Carlos Arrieta, transversal de Emilio Fernández. Cruzando esa misma calle, se instaló su hijo Carlos, casado con Olga Salgado, con quien tuvo 2 hijos. Su hijo mayor, Luis, casado con Rosa Rivero, vivía en Chorrillos cuando estaban en Lima, aunque por largos períodos trabajó y vivió en Huancayo, Trujillo, Piura, Loja y Quito (Ecuador). Pero eso no impidió una relación igualmente intensa.

En la misma manzana, pero en otra transversal de Emilio Fernández llamada Torres Paz, vivió Eleodora, la mamá del Papapa. Ella lo crió, y él la tuvo cerca hasta el final de sus días. Su respeto y admiración por su madre eran enormes, como le mencionó a su hijo Carlos en una carta fechada en marzo de 1949.

Esta extensa familia se visitaba con frecuencia y la casa de Papapa fue durante años el centro de una intensa vida social. Para sus nietos Roberto Temple Mon-

ge y Carlos y Eduardo Monge Salgado, bastaba con cruzar una puerta o cruzar la calle para estar en casa del Papapa. Para los Monge Rivero, la casa de Emilio Fernández tanto como la de Ancón fueron un punto de llegada cuando estaban en Lima por vacaciones escolares y después por razones de estudio universitario y de trabajo. Además, cada vez que fue posible, Papapa y Mamama visitaron a Luis Monge y familia en donde estuviesen viviendo. De hecho, Mamama tenía "su" caballo en la hacienda que Luis Monge tuvo en Piura.

Su casa de Ancón, en una esquina del Parque Central, fue también una casa abierta y punto de encuentro para toda la familia y para las amistades de cada quien. Además, la familia Cassinelli tenía una casa al lado. En los domingos el almuerzo era concurrido y la sobremesa larga. El Country Club El Bosque, en Chosica, era otro lugar a cuál a Papapa le gustaba llevarnos a pasar fines de semana, que incluía parrilladas, baños en la piscina, partidos de fulbito, y demás.



Foto 2. Cristina Cassinelli Bacigalupo con Luis, Carlos y Cristina Monge Cassinelli

¹ Carlos Monge Medrano a Carlos Monge Cassinelli, Lima, marzo 31, 1949, ACMM, en Marcos Cueto, Excelencia científica en la periferia: actividades científicas e investigación biomédica en el Perú 1890-1950, Lima: GRADE-CONCYTEC, 1989

Un papá siempre cercano y un abuelo cariñoso, divertido y de avanzada

Papapa fue muy cercano a sus hijos e hija.

Cristina –la Bebe—vivía en la casa de al lado y veía a su papá y su mamá casi a diario.

Carlos –Choclo—vivía cruzando la calle y cruzaba a diario a ver a su papá y después a su mamá. Luis –Luchito—vivía en Chorrillos o fuera de Lima, pero el Papapa siempre estuvo al tanto y apoyó a la familia a la distancia cuando hubo necesidad, y además siempre acogió en casa a sus nietos Monge Rivero.



Foto 3. Carlos Monge Medrano, esposa, hijos e hijos políticos

Sus nietos y nietas lo conocimos ya en el último tramo de su vida. Conocimos a un tipo bajito, cada vez más bajito con los años, que iba siempre bien vestido, con su traje de tres piezas y su reloj de bolsillo visible. Podía parecer muy serio así vestido, y dicen que era muy exigente con sus colegas y sus discípulos. Pero era de frente amplia y mirada bonachona. Y mientras la abuela Cristina nos parecía severa, el abuelo era siempre juguetón. Nada de regaños, nunca nos gritó, ni siquiera cuando le reventábamos a pelotazos los vidrios del escritorio en el que trabajaba, cuando usábamos la mesa del comedor como mesa de ping pong, o cuando alguno le llenó la pared del escritorio con dibujos a crayola de todos los colores.

Nada de eso, con nosotros, el Papapa, fue sencillo, alegre, cariñoso. Lejos de sus logros y reconocimientos académicos de los que seguramente a nuestra temprana edad poco sabíamos --y de la seriedad con que aparecía en eventos públicos, revistas y periódicos-- sabíamos que podíamos jugar con él y aprender mucho de él.

Era divertido. En Lima –cuando la conversación familiar en la mesa se ponía muy intensa-- solía apagar el volumen de sus audífonos para comer tranquilo mientras fingía estar atento a la charla en la que las demás personas participaban. Eso hasta que Mamama se daba cuenta. En Ancón se escapaba a almorzar al chifa del Parque Central si los parientes demás se atrasaban en la playa, inventando algún pretexto o simplemente porque le provocaba. Organizaba expediciones –Papapa en carro y los nietos y nietas en bicicletas—hacia playas cercanas como Miramar y El Polvorín e incluso playas más lejanas como Santa Rosa.

Cuando ya tenía dificultad para caminar en el malecón de Ancón, su playa de toda la vida, se mandó a hacer una Anconeta, un triciclo con amplio asiento adelante donde el chofer era casi siempre alguno de los nietos. Competíamos por hacerlo, era un lujo poder pasearlo.



Foto 4. Carlos Monge Medrano con sobrina, nietas y nieto en Ancón

Y su cariño por los niños no se limitaba a los nietos. Pese a que contaba que jamás había sido deportista, disfrutaba organizando competencias junto con los amiguitos, vernos hacer deporte y gozaba con nuestros juegos. Lo recordamos en la puerta de su casa en Ancón, repartiendo helados a los niñas y niñas que pasaban por ahí, solo por el placer de hacerlo.

Pero, así como era divertido, era un maestro del que aprendíamos. Por ejemplo, a mirar con dificultad al cielo gris de Lima buscando y enseñando cuerpos celestes y constelaciones; que tomar te caliente es la mejor manera de combatir el calor del verano, pues aumenta la temperatura interna y baja la sensación térmica en la piel; que había que darle a la pelota con ambos pies para ser jugadores completos; que había que pedalear más fuerte y rápido para no caerse con la bicicleta; que había que competir bien y sin trampas. Nos enseñó que las cosas se ganan con esfuerzo, que para recibir una propina había que completar una tarea.



Foto 5. Carlos Monge Medrano, esposa y nietos

Y cuando nietos, nietas, sobrinos y sobrinas fuimos creciendo, fue un abuelo y tío que nos apoyó en todo. Algunos y algunas vivimos en su casa en nuestros años universitarios, y se daba el tiempo para interesarse en nuestros estudios, conseguirnos libros que nos pudiesen ser útiles y cosas así. Acompañó y – cuando fue necesario – reemplazó a papá y mamás en ceremonias escolares y graduaciones universitarias.

Pero no solo apoyó nuestras opciones de estudio, también opciones personales de vida que las familias de la época hubiesen sin duda cuestionado.

Para comenzar, en una época en que a las hijas de las familias acomodadas se les preparaba para casarse, ser madres y desempeñarse como amas de casa, apoyó a su hija Cristina en su decisión de ingresar a la Universidad de San Marcos a estudiar química.

Además, dio contactos de trabajo a una sobrina de 22 años que quería irse a vivir sola a Nueva York. Lo normal en esos tiempos es que la familia se hubiese opuesto firmemente a tal idea, pero Papapa buscó más bien como ayudarla. Y visitaba con frecuencia y escuchaba con atención a otra sobrina que había op-

tado por un activismo político radical, opción que la mayor parte de las familias de su tiempo también hubiesen condenado sin atenuantes.

Papapa se fue en verano un febrero de 1970, en la casa de Ancón, de golpe, sin molestar a nadie. Después de almorzar rico y preparándose para jugar un juego de mesa con su hija Cristina. Hasta para eso fue bueno.



Foto 5. Monge Medrano en la memoria de sus nietos y nietas

Hoy día que se celebran 100 años de la publicación de su primer trabajo sobre el Mal de Altura, la Enfermedad de Monge, sus nietos y nietas celebramos haberlo tenido en nuestras vidas.

Los nietos y las nietas de Carlos Monge Medrano

Junio de 2025



Dr. Roberto Alfonso Accinelli Tanaka

<https://orcid.org/0000-0002-9773-8778>

Médico Neumólogo y Magister en Salud Pública.

Investigador honorario del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

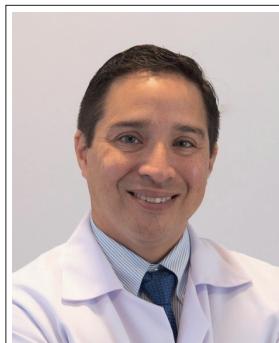
Maestro de la Medicina Latino Americana. Buenos Aires, Argentina (1992).

Honorary Member Award of the European Respiratory Society.

Ex Profesor Principal de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Ex Jefe del Programa de Control de la Tuberculosis del Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Premio The World Lung Health Award, otorgado por American Thoracic Society (2011).



Dr. Eduardo Bazán Lavanda

<https://orcid.org/0009-0005-4870-9232>

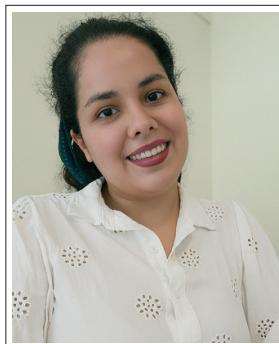
Médico Cirujano especializado en Medicina Interna y Medicina del Sueño

El Dr. Eduardo Bazán Lavanda es Médico Cirujano egresado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Realizó en los Estados Unidos su residencia en Medicina Interna en el Henry Ford Hospital de Detroit y completó su subespecialidad en Medicina del Sueño en el Rush University Medical Center de Chicago.

Con más de una década de experiencia en el campo de la Medicina del Sueño, el Dr. Bazán ha orientado su práctica hacia la evaluación clínica integral, la investigación aplicada y el desarrollo de estrategias de gestión de riesgos asociados a los trastornos del sueño y la somnolencia laboral en poblaciones de alto riesgo. Su enfoque combina la atención individualizada del paciente con una perspectiva de salud pública y medicina ocupacional.

Es cofundador y Director Médico de Rest Perú, institución pionera dedicada exclusivamente al diagnóstico, tratamiento y manejo de los trastornos del sueño, así como a la asesoría médica en gestión de fatiga para empresas e industrias con requerimientos de alto desempeño.

El Dr. Bazán es miembro activo de la American Academy of Sleep Medicine (AASM) y de la Asociación Latinoamericana de Sueño (ALADS). Actualmente, forma parte de los equipos médicos de Medicina del Sueño en la Clínica Médica Cayetano Heredia, el Centro Médico Jockey Salud, la Clínica CREO de la UPCH y la Clínica El Golf SANNA.



Lic. Daniela Inés Bermudez Pumasunco

<https://orcid.org/0000-0001-7879-0485>

La Lic. Daniela Bermudez es bióloga con experiencia en investigación en la fisiología de adaptación a la altura. Obtuvo su licenciatura en Biología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), donde se desempeña como Asistente de Investigación en el Laboratorio de Fisiología del Transporte de Oxígeno y Adaptación a la Altura en los Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID) de la Facultad de Ciencias e Ingeniería, UPCH. Además, cuenta con experiencia en docencia universitaria, siendo Jefe de Prácticas en el Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas de la misma facultad.

Es autora de múltiples publicaciones científicas con enfoque en la fisiología de la adaptación a la vida en hipoxia crónica, especialmente en la población andina. Adicionalmente, ha participado activamente en congresos y eventos académicos, compartiendo su trabajo y experticia con la comunidad científica, demostrando un compromiso sólido con la investigación.

Actualmente, forma parte del programa de Maestría en Investigación Clínica de la UPCH, y es fellow de las “Marie Skłodowska-Curie Actions” en la Universidad de Saarland, Alemania.

La Lic. Bermúdez ha realizado diversos cursos de educación continua, destacando la “Improving Global Health: Focusing on Quality and Safety” impartido por la Universidad de Harvard, lo que muestra su compromiso con la actualización y perfeccionamiento constante de sus conocimientos.



Dr. Walter S. Calderón Gerstein

<https://orcid.org/0000-0002-5187-7705>

El Dr. Walter S. Calderón Gerstein es médico especialista en Medicina Interna, egresado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Cuenta con una Maestría en Medicina y una Maestría en Gerencia de Servicios de Salud por la Universidad Peruana Cayetano Heredia, así como un Doctorado en Medicina otorgado por la Universidad Nacional Federico Villarreal. Actualmente, se desempeña como médico asistente del Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Essalud en Huancayo.

Reconocido por el RENACYT, el Dr. Calderón Gerstein posee una prolífica trayectoria científica con 23 publicaciones en revistas indexadas, abarcando diversos temas de su especialidad. Su labor investigativa ha sido distinguida con 21 premios nacionales y 8 premios internacionales, así como con la “Medalla de Honor al Mérito Extraordinario” otorgada por el Colegio Médico del Perú en 2019.

En el ámbito académico, es docente contratado de pregrado en la Universidad Continental y de postgrado en la Universidad Nacional del Centro del Perú. Actualmente, preside el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Continental y ha ejercido funciones como Coordinador de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de dicha casa de estudios.

Ha sido Presidente y fundador de la Sociedad Peruana de Medicina Interna – Filial Huancayo, Decano del Colegio Médico del Perú – Consejo Regional IV (Junín) , Secretario del mismo consejo regional y Presidente del Cuerpo Médico del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé .

Es miembro titular de la Sociedad Peruana de Medicina Interna y de Medicina Intensiva, y forma parte de reconocidas organizaciones científicas internacionales como el American College of Physicians, American Diabetes Association, European Society of Respiratory Diseases, Society of Hospital Medicine, International Society of Mountain Medicine, American Geriatrics Society, y la New York Academy of Sciences.



Dr. Oscar Alejandro Castillo Sayán

<https://orcid.org/0000-0003-4257-7898>

El Dr. Oscar Alejandro Castillo Sayán es médico cirujano egresado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), donde obtuvo el título de Bachiller en Medicina y Médico Cirujano en 1976. Es especialista en Endocrinología, título conferido también por la UNMSM en 1983. Cuenta con más de cuatro décadas de trayectoria en el ámbito clínico, docente e investigativo.

Fue becario de la Fundación Alexander von Humboldt en dos ocasiones (1980–1982 y 1993–1994), realizando estancias de investigación en la Universidad de Ulm, Alemania, bajo la mentoría del Prof. Dr. Ernst Pfeiffer. Ha ocupado cargos directivos en instituciones científicas nacionales, como la presidencia de la Asociación Peruana de Diabetes (1990–1992) y de la Sociedad Peruana de Endocrinología (2004–2006), así como miembro activo de diversas sociedades científicas: APOA, la Sociedad Peruana de Medicina Interna, entre otras.

En el ámbito asistencial, laboró en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) desde 1983 hasta 2018. Asimismo, desarrolló actividad profesional en la práctica privada en la Clínica Stella Maris (1983–2015). Actualmente, se desempeña como Asesor Docente Libre en el Servicio de Endocrinología del HNAL.

En el campo académico, ha ejercido docencia en pre y posgrado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos durante cuatro décadas (1983–2023), destacando su compromiso con la formación de nuevas generaciones de médicos y especialistas.

El Dr. Castillo Sayán es autor de 113 publicaciones científicas, entre artículos, capítulos de libros y presentaciones en congresos nacionales e internacionales. Su producción científica abarca desde 1975 hasta la actualidad.



Dra. Carla Gonzales Arimborgo

<https://orcid.org/0000-0002-6419-3345>

Profesora principal de la Facultad de Ciencias e Ingeniería, y Directora del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima, Perú.

Bióloga con maestría en fisiología (2007) y doctorado en Ciencias con mención en Fisiología (2013), ambos obtenidos en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Su tesis doctoral fue ganadora del primer puesto del concurso nacional de tesis otorgado por la Asamblea Nacional de Rectores del Perú.

Actualmente es Directora del Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) de la UPCH.

Es Miembro de Número de la Academia Nacional de Ciencias del Perú, siendo la Académica de número más joven. Así mismo, es Miembro titular del Programa latinoamericano para la Estandarización del Análisis Seminal (PLEAS), Miembro de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana (ALIRH) e Investigadora del Laboratorio de Endocrinología y Reproducción en los Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID) de la UPCH.

Es la representante académica por la República del Perú del Consejo Superior de La Universidad Andina Simón Bolívar, órgano del Sistema Andino de Integración de la Comunidad Andina.

Su campo de investigación está orientado a la Fisiología Endocrinológica y la

Reproducción, con énfasis en el uso de plantas medicinales.

Participa en un proyecto colaborativo con la Academia Nacional de Ciencias y el Ministerio de Educación con la finalidad de potenciar la enseñanza de ciencias en el Perú a nivel escolar, capacitando docentes de Ciencias de la Vida con el objetivo de incrementar la motivación de sus estudiantes en las diferentes áreas de las ciencias.

Es conductora del Programa de divulgación científica: Soy Cayetano (Youtube).

A la fecha ha publicado más de 20 artículos científicos en revistas indexadas, y ha presentado más de 30 trabajos en encuentros científicos nacionales e internacionales, tanto en posters como en presentaciones orales.



Dr. Gustavo F. González Rengifo

<https://orcid.org/0000-0003-1611-2894>

Biólogo y médico endocrinólogo, Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud de la USIL. Ha sido por 45 años profesor del Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas y director del Laboratorio de Endocrinología y Reproducción de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Magister en Ciencias con mención de Fisiología (1978), especialidad en endocrinología (1992), doctorado en ciencias con mención en fisiología (1985) y doctorado en medicina (1999).

Fue director del Instituto de Investigaciones de la Altura, electo en seis oportunidades, Vicedecano de la Facultad de Ciencias y Filosofía en dos oportunidades (1999-2002; 2002-2005) y una vez electo Decano (2005-2008). Rector (e) en 2021.

Actualmente, es presidente de la Academia Nacional de Medicina y Pas-presidente de la Academia Nacional de Ciencias. Es miembro activo en la Academia Mundial de Ciencias (TWAS). Ha asesorado más 42 tesis de bachiller/licenciatura, 26 tesis de maestría y 10 de doctorado. Sus artículos han sido citados 15149 veces y tiene un índice H de acuerdo con Google Scholar de 64. Es RENACYT distinguido y autor de 421 artículos científicos y ha recibido 88 premios y honores durante su carrera profesional; y tiene aprobado cuatro patentes.



Dr. Abdías Nicanor Hurtado Aréstegui

<https://orcid.org/0000-0001-8850-7903>

Nacido en Arequipa, Perú. Realizó sus estudios universitarios y de posgrado en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, donde se especializó en Nefrología.

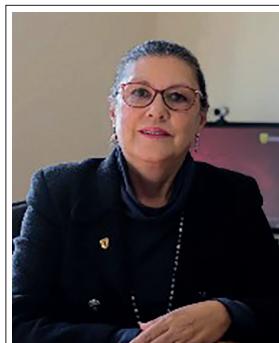
Se ha desempeñado como Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde 1990 hasta 2020, además de ejercer en la Clínica San Borja.

Es miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Sociedad Peruana de Nefrología, en esta última fue presidente (Past President).

Ha sido docente en la Universidad Peruana Cayetano Heredia y en la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

Cuenta con múltiples publicaciones en libros y revistas científicas en el área de Nefrología y en investigaciones sobre fisiología en altura, destacando la primera descripción del "Síndrome Renal de Altura".

Actualmente es revisor de la revista High Altitude Medicine & Biology.



Dra. Fabiola León-Velarde Servetto

<https://orcid.org/0000-0001-8398-2406>

La Dra. Fabiola León-Velarde Servetto es bióloga y fisióloga, con el grado de Doctora en Ciencias (Fisiología) por la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), institución en la que ha desarrollado una destacada trayectoria académica, científica y de gestión durante más de cuatro décadas. Inició su labor docente en la UPCH en 1981 y actualmente se desempeña como Directora de la Escuela de Posgrado. Es además Docente e Investigadora Principal del Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas de la Facultad de Ciencias, así como del Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA), una de las principales unidades de investigación en fisiología de altura en América Latina.

Su campo de especialización es la fisiología de la adaptación humana a la hipoxia crónica en altura. Ha contribuido significativamente al conocimiento científico en este ámbito, con más de 200 publicaciones en revistas científicas internacionales arbitradas, así como libros, capítulos y artículos especializados. Ha liderado y participado en proyectos de investigación colaborativos con instituciones de alto prestigio, como la Universidad de París XIII (1995–2005) y el Queen's College de la Universidad de Oxford, donde fue fellow visitante.

En el ámbito de la gestión universitaria, fue Rectora de la UPCH entre 2008 y 2017, y previamente se desempeñó como Vicerrectora de Investigación (2004–2008), impulsando políticas institucionales de investigación e innovación. Entre 2017 y 2020 presidió el Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC), desde donde promovió una agenda nacional para el fortalecimiento del ecosistema científico y tecnológico del país.

Ha integrado múltiples consejos directivos de instituciones relevantes, como el Consejo Nacional de Educación, el Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana, SINEACE, SUNEDU, CEPLAN y diversos programas de innovación del Ministerio de la Producción y el CONCYTEC. A nivel internacional, participó en el comité consultivo del Programa CYTED (España) y desde 2008 formó parte del Consejo de Orientación Estratégica del IRD – Francia, el cual presidió entre 2020 y 2023.

Actualmente es miembro del Consejo Directivo de la Comisión Fulbright en Perú y del CETEMIN, Presidenta del Consejo Académico de IAC-CINDA y de la Asociación Cultural Alianza Francesa de Lima, así como Vicepresidenta de la Asociación Civil Transparencia.



Dr. Félix Álvaro Medina Palomino

[https://orcid.org/0000-0002 - 5854- 1032](https://orcid.org/0000-0002-5854-1032)

El Dr. Félix Álvaro Medina Palomino es médico cirujano egresado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), donde también obtuvo las especialidades de Medicina Interna y Cardiología Clínica, así como grados académicos de Maestría y Doctorado en Medicina. Completó formación de posgrado en el Baylor College of Medicine en Houston, Texas (1992-1993).

Actualmente se desempeña como jefe del Servicio de Cardiología de la Clínica Médica Cayetano Heredia, y es médico adscrito a la Clínica Internacional y Clínica Delgado. En el ámbito académico, es docente ordinario asociado de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado (UPCH) desde 1998, donde también ha ejercido diversos cargos de gestión como miembro del Consejo de Facultad, Jefe de Capacitación del personal docente y no docente, y actualmente como Vicedecano (2023-2026).

Es Fellow del American College of Cardiology y de la European Society of Cardiology, además de miembro titular de múltiples sociedades científicas peruanas e internacionales, entre ellas la Sociedad Peruana de Cardiología, Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial (de la cual fue presidente entre 2022 y 2023), y la Sociedad Interamericana de Cardiología.

Ha sido responsable de la elaboración de la Guía de Manejo en Hipertensión Arterial (2015) del Ministerio de Salud del Perú (MINSA), y se desempeña como consultor actual del MINSA en temas de enfermedad hipertensiva.

En el campo de la investigación, es jefe de la Unidad de Investigación Clínica de la Clínica Médica Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Cayetano Here-

dia. Ha liderado como investigador principal en el Perú una amplia variedad de ensayos clínicos internacionales de gran escala, incluyendo ELITE I-II, HEAL, IMPROVE-IT, ENGAGE AF, ROCKET, ARISTOTLE, SOCRATES, ATMOSPHERE, PEGASUS, ALTITUDE, SAVOR, ACTELION, THEMIS, CANTOS, GEMINIS, VICTORIA y VICTOR, entre otros. Cuenta con publicaciones en hipertensión arterial, dislipidemia, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad coronaria y síndrome metabólico.

Ha sido distinguido con la Medalla de Honor al Mérito y la Medalla a la Labor Extraordinaria por el Colegio Médico del Perú, además de ser miembro honorario de varias organizaciones científicas, incluyendo la Sociedad de Aterosclerosis de Guayaquil y la Asociación Peruana de Obesidad y Aterosclerosis. Ha recibido la Orden de Caballero de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.



Magíster Carol Geimmy Ordóñez Aquino

<https://orcid.org/0000-0002-3586-2044>

Candidata a Doctora en Ciencias de la Salud por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), becaria del Programa de Doctorado de Excelencia financiado por PROCIENCIA - CONCYTEC.

Magister en Ciencias Ambientales con mención en Salud Ambiental por la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y egresada de la Maestría en Meteorología Aplicada de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM). Con diversas capacitaciones en prestigiosas universidades internacionales.

Titulada de Ingeniera Ambiental y de Recursos Naturales (CIP:122103) de la Universidad Nacional del Callao (UNAC).

Con amplia experiencia laboral en instituciones públicas y privadas en gestión ambiental, evaluaciones ambientales, fiscalización ambiental, monitoreo ambiental, seguridad y salud en el trabajo, pronósticos de calidad del aire con modelos numéricos y vigilancia en salud ambiental.

Autora de diversos artículos en revistas indexadas a nivel nacional e internacional, además de editora del Libro Tópicos selectos en Salud Ambiental de la Academia Nacional de Medicina (ANM). Asimismo, es docente y asesora de tesis de universidades públicas y privadas en el país.

Formó parte del Comité Temporal de Expertos en salud ambiental de la Academia Nacional de Medicina. Con su investigación sobre radón y el cáncer, obtuvo el primer lugar en la Categoría Salud del Congreso Internacional de Energía Nuclear 2025 (CIEN 2025), realizado en el marco del 50° aniversario del Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN).



Wilbert Jorgam Ramos Mamani

<https://orcid.org/0009-0000-4727-6686>

Estudiante de Medicina en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, próximo a obtener el título de Médico Cirujano.

Galardonado con el Primer Lugar en el Concurso de Investigación Científica 2024 de la Sociedad Peruana de Medicina Interna por su trabajo de tesis, reconocimiento otorgado durante el XXIII Congreso Peruano y XLVI Curso Internacional de Medicina Interna.

Investigador emergente con especial interés en la Medicina de Altura, con énfasis en el estudio descriptivo, análisis fisiopatológico y el desarrollo de soluciones clínicas para poblaciones presentes en entornos de altitud en el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.



Dr. Kevin Jesús Salas Espinoza

<https://orcid.org/0009-0003-7477-2417>

El Dr. Kevin Jesús Salas Espinoza es médico cirujano egresado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), con formación complementaria en salud pública, oncología clínica, salud ocupacional y auditoría médica. Posee interés académico y profesional en las áreas quirúrgicas, medicina oncológica y gestión de servicios de salud.

Durante su formación, realizó su internado en el Hospital Cayetano Heredia y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), donde participó activamente en procedimientos clínicos especializados como punciones lumbares, biopsias de médula ósea y administración de quimioterapia intratecal. Ha desarrollado experiencia investigadora en oncología, con énfasis en salud reproductiva en pacientes oncológicos, siendo autor principal de una publicación en *Annals of Oncology* y de una tesis sobre la recuperación ovárica en mujeres con cáncer de mama post-tratamiento.

Cuenta con experiencia como tutor académico y expositor institucional en actividades de promoción de la carrera de medicina. Ha ejercido funciones médicas en contextos rurales como SERUMS en Puerto Mayro (Oxapampa, Pasco), y se desempeñó como jefe de la Unidad de Febris en la microred Palcazú. Actualmente, es médico hospitalario en la Clínica Oncosalud – AUNA y cursa la maestría en Gerencia de los Servicios de Salud en la Universidad San Martín de Porres.

Ha completado diversos diplomados y cursos certificados por instituciones nacionales e internacionales en áreas como emergencias médicas, ética profesio-

nal, cuidados paliativos, psiquiatría, dengue, vacunación segura y redes integradas de salud. Habla inglés y portugués a nivel intermedio, y posee sólidos conocimientos en herramientas informáticas aplicadas a la gestión y análisis de datos clínicos.



Dr. Juan Amílcar Tinoco Solórzano

<https://orcid.org/0002-4609-3455>

Afiliación actual:

Medico Investigador. Universidad de San Martin de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Medicina en la Altitud. Lima – Perú.

Médico Asistente en Medicina Intensiva. Servicio de Cuidados Intensivos e Intermedios, Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé – EsSalud, Huancayo, Perú.

Formación Académica

Médico Cirujano, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres (USMP), Perú (1998).

Médico Especialista en Medicina Intensiva, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres – Sede Hospital Naval del Perú (2006).

Egresado de Maestría en Investigación Clínica, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres (2018).

Diplomados en Gestión de Servicios de Salud, Auditoría Médica y Gerencia de Calidad.

Cargos Académicos y Docencia

Docente de Fisiología Humana, Facultad de Medicina Humana. Universidad Peruana Los Andes (UPLA), Huancayo.

Docente de Medicina de Altitud, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión, Pasco.

Investigador del Centro de Investigación en Medicina de la Altitud – Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres. Huancayo

Actividad Profesional

Médico especialista en Medicina intensiva con más de 25 años de experiencia.

Ex jefe del Servicio de Emergencia y Cuidados Intensivos. Hospital II Pasco -EsSalud, Pasco.

Ex Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos e Intermedios. Hospital Nacional Ramiro Priale Priale – Essalud. Huancayo.

Ex Jefe del Departamento de Emergencia y Cuidados Intensivos. Hospital Nacional Ramiro Priale Priale – Essalud. Huancayo.

Investigación y Publicaciones

El Dr. Amilcar Tinoco-Solorzano es autor y coautor de más de 20 publicaciones científicas, centradas en temas de fisiología, medicina crítica y salud en la altitud. Ha publicado en revistas indexadas nacionales e internacionales como Archivos de Bronconeumología, Horizonte Médico, Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, entre otras. .

Participación Científica

Ponente en congresos internacionales en Ecuador, Chile, Colombia y Bolivia.

Evaluador par en revistas científicas peruanas como Horizonte Médico y Revista de la Facultad de Medicina Humana de la URP. Editor invitado de la Revista Intensivos de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva (SOPEMI).

Afiliaciones y Liderazgo

Coordinador del Capítulo de Medicina Crítica en la Altitud – Sociedad Peruana de Medicina Intensiva. SOPEMI.

Secretario del Comité de Expertos de Medicina Crítica de la Altitud – Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

Jefe Editor de la Revista Intensivos de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.

Miembro titular habilitado de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva (desde 2006).

Premios y Condecoraciones

Reconocimiento por labor asistencial destacada en la atención de pacientes críticos durante la pandemia de COVID-19 – Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, EsSalud (2021).

Distinción académica por trayectoria docente en la Universidad Peruana Los Andes – Facultad de Medicina Humana (2022).

Reconocimiento institucional como investigador activo en Medicina de Altura por la Universidad de San Martín de Porres – sede Huancayo (2020).

Condecoración honorífica por contribuciones científicas en congresos internacionales de Medicina Crítica – Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica (2023).



Dr. Francisco Carlos Villafuerte Castrillón

<https://orcid.org/0000-0003-0731-8911>

El Dr. Francisco Villafuerte es fisiólogo e investigador especializado en hipoxia ambiental y fisiología de altura. Es Profesor Principal y jefe del Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas en la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), donde también dirige los Laboratorios de Investigación y Desarrollo “Abraham Vaisberg Wolach”. Asimismo, es investigador titular del Instituto de Investigaciones de la Altura de la misma universidad.

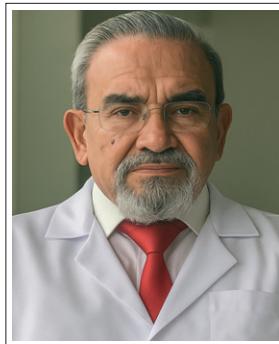
Se graduó en la UPCH bajo la tutela del Dr. Carlos Monge Cassinelli, y posteriormente obtuvo el grado de Doctor (DPhil) en Fisiología por la Universidad de Oxford (Reino Unido). Realizó entrenamientos predoctorales en la Université Sorbonne Paris Nord (Francia) y en el Nora Eccles Harrison Cardiovascular Research and Training Institute (CVRTI) de la Universidad de Utah (EE.UU.). Asimismo, realizó su postdoctorado en el Departamento de Fisiología, Anatomía, y Genética de la División de Ciencias Médicas de la Universidad de Oxford.

El Dr. Villafuerte ha sido Wellcome Trust Fellow entre 2012 y 2021, es miembro de la Academia Nacional de Ciencias del Perú, de la American Physiological Society, de la American Thoracic Society, del comité consultivo del Hypoxia International Symposia, y del comité editorial de High Altitude Medicine and Biology. Cuenta con más de 70 publicaciones científicas revisadas por pares y capítulos de libro, enfocadas en fisiología y fisiopatología de la exposición a hipoxia en grandes altitudes, especialmente en poblaciones andinas. Sus investigaciones abordan la regulación de la eritropoyesis, las respuestas respiratorias, cardio-

vasculares y hematológicas a la hipoxia aguda y crónica, así como la fisiología del ejercicio.

Ha liderado y colaborado en múltiples proyectos financiados por entidades como el Wellcome Trust (Reino Unido), NIH (EE.UU.), y otras agencias internacionales, incluyendo estudios sobre mal de montaña crónico, eritrocitosis excesiva, adaptación genética en poblaciones andinas y la performance física en condiciones de hipoxia crónica.

Su trabajo combina investigación biomédica de vanguardia con un fuerte compromiso hacia la salud de las poblaciones que habitan en zonas de altura.



Dr. Arturo Eduardo Villena Pacheco

<https://orcid.org/0000-0003-4159-626>

El Dr. Arturo Eduardo Villena Pacheco es un médico endocrinólogo e investigador peruano con amplia trayectoria en el ámbito clínico, académico y de políticas de salud. Cuenta con el Registro RENACYT P0318250, Nivel II, y es doctor en Medicina "Magna Cum Laude" por la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH, 2022), institución donde también obtuvo su especialización en Endocrinología en 1993.

Actualmente se desempeña como profesor principal de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma Altoandina de Tarma, donde además ejerce como responsable de la Escuela Profesional de Medicina Humana, contribuyendo a la formación médica en un contexto andino de gran complejidad sanitaria y social. Asimismo, es médico asistente del Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, hospital de referencia nacional en Lima.

A lo largo de su carrera, ha ocupado importantes cargos de liderazgo en instituciones académicas y del sector salud. Fue director adjunto del Hospital Cayetano Heredia (2012–2016) y director del Programa Sectorial III del Ministerio de Salud del Perú (2007–2013), desempeñando un papel estratégico en el fortalecimiento de los recursos humanos en salud a nivel nacional.

En el ámbito académico, ha sido profesor principal de la Facultad de Medicina "Alberto Hurtado" de la UPCH, así como profesor adjunto en la Facultad de Ciencias y Filosofía "Alberto Cazorla" y docente de la Maestría en Epidemiología Clínica en la misma universidad. También fue director de la Escuela de Tecnología Médica de la UPCH.

El Dr. Villena ha contribuido activamente al desarrollo de la educación médica especializada como expresidente del Consejo Nacional de Residentado Médico (CONAREME), y como miembro del Comité Directivo del Instituto de Investigaciones de la Altura de la UPCH. Su experiencia clínica y científica en fisiología de altura, diabetes y reproducción humana lo posiciona como referente en la medicina de altura en el Perú.

Fue presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología (2000–2004) y actualmente es miembro honorario de dicha sociedad. También presidió la Comisión de Enfermedades No Transmisibles del Consejo Nacional de Salud, promoviendo políticas preventivas frente a enfermedades crónicas.

En el ámbito editorial, ha sido editor de la revista Acta Andina (1992–2003) y editor en jefe de la Revista Acta Médica Peruana (2021), órgano oficial del Colegio Médico del Perú. Es académico asociado de la Academia Nacional de Medicina.

En cuanto a producción científica, es autor de los libros: Impacto devastador del COVID-19 y Cosmovisión andina de la salud, y coautor de más de 30 artículos indizados en Scopus, centrados en la fisiología de la altura, endocrinología y salud reproductiva. El Dr. Villena combina una sólida formación biomédica con una visión humanista y andina de la medicina, contribuyendo significativamente a la mejora del sistema de salud peruano, la formación de nuevas generaciones de médicos y el conocimiento científico desde contextos de altura.



*Adaptación Humana
a la Altura: Perspectivas
Fisiológicas y Biomédicas*

- Tomo II -

