

Adaptación Humana a la Altura: Perspectivas Fisiológicas y Biomédicas



**ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA**

Editores

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

- Tomo I -

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. Gonzáles Rengifo

- Tomo I -

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 I. Primera Edición, agosto 2025.

Tiraje: 1000 ejemplares.

Fecha de diagramación: agosto 2025.

Fecha de publicación: agosto 2025.

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2025-09033.

ISBN Tomo I: 978-612-49216-6-7

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

Telf.: 994630406

RUC N.º 20516090775 - agosto 2025.

Academia Nacional de Medicina Perú

Junta Directiva 2023 -2025

Presidente

AN Dr. Gustavo Francisco Gonzáles Rengifo

Vicepresidente

AN Dr. Oscar Guillermo Pamo Reyna

Secretario Permanente

AN Dr. Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas

Secretarios Bienales

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	11
Prólogo	13
Capítulo 1: Carlos Monge Medrano, antes y después de la expedición a los Andes de 1927	
Académico de Número Dr. Oscar G. Pamo Reyna	15
Capítulo 2: Contribución francesa al desarrollo de la fisiología y medicina de altura en el país	
Académico Asociado Dr. Arturo Eduardo Villena Pacheco.....	39
Capítulo 3: Perspectiva histórica de la expedición científica de 1927 a los Andes	
Académico Emérito Dr. Agustín Iza Stoll.....	55
Capítulo 4: De la enfermedad de Vaquez al síndrome de Monge: Un legado andino en la medicina de altura	
Académico Emérito Dr. Patricio Wagner Grau.....	87
Capítulo 5: La expedición científica franco-peruana a la Rinconada, la ciudad más alta del mundo: Expedition 5300	
Dr. Samuel Vergès	91
Capítulo 6: Ancestralidad (Ancestry) y adaptación a la altura	
Melisa Kiyamu Tsuchiya, PhD.....	112
Capítulo 7: Metabolismo y homeostasis del hierro en la altura	
Académico de Número Dr. Gustavo F. Gonzáles	131

Capítulo 8: Cambios del sistema hematológico en la altitud Dr. Ricardo Amaru, Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia.	157
Capítulo 9: El sistema cardiovascular en el habitante andino Dr. Francisco C. Villafuerte, Alexa Ku Paredes, Daniela Zamalloa-Bustanza, Lic. Daniela Bermúdez	190
Capítulo 10: El aparato respiratorio en el residente de los Andes Dr. Roberto Alfonso Accinelli, Wilbert Ramos Mamani, Dr. Kevin Salas Espinoza.....	216
Capítulo 11: Hormonas y adaptación a la altura Académico de Número Dr. Gustavo F. Gonzáles	254
Capítulo 12: Cambios metabólicos en el habitante de altura Académico Honorario Dr. Fausto Garmendia Lorena	274
Capítulo 13: Función tiroidea en habitantes de la altura. Efecto del ambiente físico y la deficiencia de yodo en el proceso de aclimatación y adaptación Académico Honorario Dr. Eduardo A. Pretell, Académico Asociado Dr. Arturo Villena Pacheco, Académico de Número Dr. Jaime E. Villena Chávez	288
Capítulo 14: El sistema nervioso central en la altura Académico Asociado Dr. Alberto Arregui López	314
Reseña biográfica de los autores.....	336

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 solo 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 también 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, asimismo, 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 I

Carlos Monge Medrano

Antes y después de la expedición a los Andes de 1927

Académico de Número Dr. Oscar G. Pamo Reyna

Hace cien años, el médico e investigador Carlos Monge Medrano presentó en la Academia Nacional de Medicina una ponencia liminar sobre los males experimentados por un individuo expuesto a las alturas y el desarrollo de un síndrome eritrémico.

Poco después, en 1927, Monge llevó a cabo una expedición a los Andes para el estudio de la fisiología y patología del habitante de las grandes alturas, en contraposición a aquella realizada por el fisiólogo británico Joseph Barcroft, a finales de 1921 y principios de 1922, y de cuyas conclusiones estuvo en desacuerdo. Esta experiencia de Monge marcó un hito en la historia de la medicina nacional y dio origen a una de las principales líneas de investigación científica médica en las siguientes décadas.

Como el año de 1925 es un parteaguas en la vida y obra de Carlos Monge, veamos la primera parte de ella.

Carlos Monge, médico internista y tropicalista

Nació el 13 de diciembre de 1884, en Lima, Perú, y sus padres fueron José Mercedes Monge, comerciante piurano, y Eleodora Medrano, profesora de piano.

Hizo estudios primarios en el Colegio Francés y secundarios en el Colegio de Nuestra Señora de Guadalupe, en Lima.

Ingresó a la Facultad de Ciencias Biológicas y Naturales de la Universidad Mayor de San Marcos de Lima (1902-1903) y a la Facultad de Medicina de dicha universidad en 1904.

En 1909, siendo interno, ingresó a la Sanidad del Hospital Militar de San Bartolomé, Lima, y en 1910, como teniente de sanidad militar, fue designado jefe del laboratorio de dicho hospital.

Se graduó de bachiller en Medicina el 15 de enero de 1911, con la tesis «Algunos puntos de la hematología de la enfermedad de Carrión».

En 1912, becado por el gobierno del Perú, viajó a Inglaterra, donde se especializó en la Escuela de Medicina Tropical e Higiene de Londres. Después se trasladó a la Facultad de Medicina de París.

Regresó al Perú en 1913 y se graduó de doctor en Medicina con la tesis: «La leishmaniasis del dermis en Perú» en 1914.

Continuó su carrera como jefe del Laboratorio de la Sanidad Militar y en 1914 fue médico del Hospital de Santa Ana, en Lima.

En 1915, ocupó la cátedra de bacteriología de la Facultad de Medicina.

En 1918, fue incorporado a la Academia Nacional de Medicina. En 1919, continuó la carrera en la sanidad militar y fue catedrático de nosografía médica.

Cuando estuvo en el valle de Urubamba, entre 1919 y 1921, describió el bocio endémico como un problema de salud, aunque sin determinar su causa.

En 1924, fue catedrático de patología interna de la escuela sanfernandina⁽¹⁾. En 1925, fue jefe del Servicio de Medicina del recientemente inaugurado Hospital Arzobispo Loayza, que pasó a reemplazar al antiguo Hospital de Santa Ana.

En 1927, organizó la primera expedición médica a La Oroya y Morococha para estudiar la fisiología y patología del habitante de las alturas.

En esta primera etapa de su vida profesional, Monge se desempeñó como médico internista con especial dedicación a las enfermedades infecciosas y tropicales de nuestro país. Este período va desde su graduación como médico hasta

1927, y a partir de entonces se dedicó casi exclusivamente a los problemas de la vida en las alturas.

¹ La Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Marcos de Lima suele retrotraerse a su origen en el Colegio de Medicina y Cirugía de San Fernando, inaugurado por el virrey Fernando de Abascal en 1811. De allí la denominación de escuela sanfernandina o de San Fernando.

Si revisamos la bibliografía de Monge, hallamos lo siguiente⁽²⁾:

Año de publicación		Título
1908	1	Algunas consideraciones sobre un caso de estómago bilocular ^a
1910	1	Dos casos de meningitis cerebro-espinal
1912	6	Algunos puntos sobre la hematología de la enfermedad de Carrión ^b
		Carrion's disease, or verruga peruana
		Cuerpos endoglobulares x encontrados en la sangre verrucosa, enfermedad de Carrión, notas preliminares
		El mastocito basófilo homogéneo en la enfermedad de Carrión
		La lepra, notas sobre su etiología, bacteriología y tratamiento
		La intervención de los similitíficos en la enfermedad de Carrión
1913	10	The haemoleucocytic formula in Carrion's disease, o verruga peruana
		Las enfermedades tropicales del Perú y la historia natural médica
		La espundia es una leishmaniasis de la piel
		El tiacc araña, nota preliminar a un estudio sobre la leishmaniasis del dermis
		La leishmaniasis del dermis en el Perú: algunos datos sobre la biología de la <i>Leishmania tropica</i> . Formas clínicas de la enfermedad (el tiacc-araña, la jucuya y el quecpo)
		La leishmaniasis del dermis en el Perú
		La uta es una leishmaniasis del dermis ^c
		La leishmaiasis del dermis en el Perú. Las formas clínicas
		Hematología de la enfermedad de Carrión
		La leishmaniasis del dermis en el Perú. Leishmania americana(espundia, uta, jucuya, quecpo y tiacc-araña) ^d
1915	4	Lesihmaniasis y blastomicosis en el Perú
		Una plaga de moscas chupadoras de sangre en el valle de la Convención (Cusco)
		Un caso de mal de Bright hidropígeno
		El tártaro emético y su rehabilitación farmacológica ^e
1919	3	Consideración acerca de la pandemia gripal en Lima (1)
		Hepatitis intersticial amebiana
		Distrofia hipofisiaria adiposo genital (síndrome de Froelich)
1920	3	Encefalitis letárgica
		Patología interna. Dietética
		El bocio endémico en la hoya del Urubamba
1921	6	Síndromes basedowianos y cretinismo observados en el bocio endémico de la hoya del Urubamba
		Las hepatopatías inflamatorias -su clasificación- sobre una forma de reacción intersticial del hígado (no descrita) en la disentería amebiana
		Un caso de giardiasis (Lambliia) intestinal, su localización duodenal
1922	3	Frecuencia de la giardiasis intestinal -demostración del <i>Chilodon dentatus</i>
		Sobre clasificación de las hepatitis inflamatorias con motivo de un caso de hepatitis intersticial amebiana
		Endocarditis subaguda estreptocócica
1923	2	La diabetes y su tratamiento
		El síndrome de hipertonia del vago gástrico en las aortitis silenciosas y lesiones cardioaórticas
1924	2	Los síndromes funcionales del mal de Bright
		La lepra en el Perú
1925	2	El metabolismo básico como medio diagnóstico diferencial entre los estados hipertiroides, las neurosis cardíacas y la disfunción vagosimpática
		Verruga peruana o enfermedad de Carrión
1926	1	La enfermedad y la muerte de Carrión
1927	2	Sobre hematología de la verruga peruana
		Disfunción vagosimpática en el aparato digestivo

a En colaboración con Constantino J. Carvallo.

b Tesis de Bachillerato.

c En colaboración con Lizardo Vélez López.

d Tesis de Doctorado.

e En colaboración con Carlos Enrique Paz Soldán.

² Concytec. Carlos Monge, Obras. Tomo I. Lima: Fondo Editorial de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1988.

Del total de 46 publicaciones en este primer período, tenemos que 10 artículos (21,7%) fueron relacionados con la enfermedad de Carrión y 8 (17,4%) con leishmaniasis; en total, ambos temas y otros sumaron 29 artículos (63,0%) relacionados con la Infectología y la Medicina Tropical.

La expedición de Barcroft

En febrero de 1920, el fisiólogo británico Joseph Barcroft llevó a cabo su famoso experimento de la caja de vidrio completamente sellada, en la que se introdujo y permaneció durante seis días. Hizo mediciones en reposo y en ejercicio. Para determinar el contenido de oxígeno en la sangre, usó el método directo aerotonométrico con la sangre obtenida por punción arterial y midió la concentración de oxígeno alveolar en el aire exhalado en espiración máxima. Así, pudo determinar el gradiente de oxígeno alveolar-arterial. Al consumir el oxígeno del ambiente interno, la frecuencia de su pulso se incrementó, presentó cefalea y una manifiesta incapacidad para concentrarse. El oxígeno ambiental disminuyó a medida que lo consumía, hasta 84 mm Hg, correspondiente a una altitud de 18 000 pies (aprox. 5486 m sobre el nivel del mar⁽³⁾). Sus mediciones mostraron que la sangre arterial contenía menos oxígeno, en reposo y en actividad, que el aire alveolar a temperatura corporal. Con esto demostró que el pulmón no secretaba oxígeno, como había sido sostenido por Ludwig-Bohr-Haldane, y respaldaba la tesis de Fick-Krogh. Cuando Barcroft presentó estos resultados ante la Sociedad de Fisiología, Haldane contestó más tarde, publicando que Barcroft «no se había aclimatado» y cuestionó sus resultados por no haber utilizado su método para medir el oxígeno arterial.

En agosto de 1920, en el Congreso de la Asociación Británica, en Cardiff, Barcroft dio su conferencia sobre anoxemia, indicando que en casos extremos de anoxemia aguda ocurriría un daño variable del sistema nervioso. Con respecto a la anoxemia crónica, sostuvo que, por encima de los 18 000 pies, donde vive y trabaja cierta gente, ocurría un proceso de compensación conocido como aclimatación, que se conseguía a expensas de la reserva funcional corporal y que la respiración en reposo se asemejaba a la del ejercicio a menor altura. Mientras que la anoxemia aguda simulaba la intoxicación alcohólica, la anoxemia crónica simulaba la fatiga.

Entonces, Barcroft, para verificar sus hallazgos, decidió emprender una expedición a una zona de altura y eligió los Andes peruanos.

³ A nivel del mar, la presión de oxígeno ambiental es de 157 mm Hg.

Entre el 28 de noviembre de 1921 y el 14 de enero de 1922, Barcroft llevó a cabo la Expedición Angloamericana a los Andes con el objetivo de investigar las alteraciones, reales o supuestas, en el organismo que le permitían acomodarse a las condiciones de vida en las grandes alturas. Con la subvención y apoyo de instituciones académicas británicas y estadounidenses, de los gobiernos peruano y británico y de empresas privadas, y sin que se comunicara a institución médica peruana alguna, la expedición llegó a Lima y se dirigió a la sierra central del país⁽⁴⁾. Realizaron diversos ensayos y observaciones, cuyos resultados fueron publicados en 1923 en Londres⁽⁵⁾.

La conclusión fue:

...la principal contribución que hemos hecho es la observación de que, en nuestro equipo de trabajo, la propensión al soroche corresponde muy cercanamente al valor del coeficiente de difusión; aquellas personas que tenían un coeficiente de difusión bajo fueron las que más sufrieron ^(6,7).

En las sucesivas conferencias que Barcroft dio en 1922, sostuvo que había una enfermedad debida a la menor concentración de oxígeno en los tejidos, la cual mejoraba inmediatamente con el descenso. Que la adaptación de los nativos se debía a: 1) un incremento total de la ventilación pulmonar que elevaba la presión parcial de oxígeno y disminuía la presión parcial del dióxido de carbono; 2) una marcada expansión de la caja torácica, muy evidente en los nativos, leve en los norteamericanos (los expedicionarios) y ausente en los visitantes; 3) un incremento de la masa globular roja y de la hemoglobina; y 4) una afinidad incrementada de la sangre por el oxígeno. Que la importancia relativa de estos cuatro factores estaba por ser determinada y que la susceptibilidad a contraer el mal de montaña dependía de la variación individual en la constante de difusión, como había sido sugerido por Krogh. Que concentrarse fue muy difícil en Cerro de Pasco y que los empleados mineros podían sostener escasa actividad mental por períodos largos a 14 000 pies⁽⁸⁾. Que ningún miembro de la expedición pudo dormir bien en las grandes alturas. Que al final del mes, todos ellos se sintieron mentalmente exhaustos.

En su libro: *Lessons from high altitude*, publicado en 1925, Barcroft resumió sus investigaciones sobre los efectos de la altitud en los seres humanos, en parti-

⁴ Pamo, Oscar G. Joseph Barcroft y la expedición anglo-americana a los Andes Peruanos (1921-1922). An Fac Med Lima 2005; 66(2): 159-173.

⁵ Barcroft J, Binger CA, Bock AV, Doggart JH, Forbes HS, Harrop G, Meakins JC, Redfield AC. Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. Philos Trans Roy Soc Lond Biol Sci. 1923;211:351-454.

⁶ Barcroft J et al; 453.

⁷ El coeficiente de difusión es la cantidad de oxígeno absorbido por la diferencia de presiones alveolo-capilar.

⁸ Equivale a aprox. a 4267 m sobre el nivel del mar.

cular los resultados de su expedición a Cerro de Pasco, en Perú. Fue allí donde Barcroft hizo el comentario de que *«El hombre aclimatado no es aquel que ha logrado un poder físico y mental, tanto en Cerro de Pasco como lo sería en Cambridge (sea Massachusetts o Inglaterra). Tal hombre no existe. Todos los habitantes de las grandes alturas son personas con poderes físicos y mentales disminuidos»*⁽⁹⁾.

Como se dijo, Barcroft no tuvo comunicación alguna con los profesores y/o autoridades de la Facultad de Medicina. Es de suponer que se conjugaron dos motivos:

1. La Universidad de San Marcos, y por ende la Facultad de Medicina, se hallaba en receso.

Hacia 1919, el ambiente universitario se encontraba en un estado convulso. La Universidad de San Marcos recogió tempranamente los principios de la Reforma Universitaria que propugnara Alfredo Palacios, en Córdoba, Argentina, en 1918. Palacios estuvo en Lima en 1919 y dio conferencias en la Facultad de Ciencias.

La Reforma Universitaria de 1919 en el Perú posibilitó que el Gobierno del presidente Augusto B. Leguía adoptara leyes inclusivas como la participación estudiantil en las decisiones para el ingreso de docentes, la cátedra libre y la renovación docente⁽¹⁰⁾. Sin embargo, estas concesiones no complacieron los requerimientos de los estudiantes.

En la noche del 22 de marzo de 1921 ocurrió un incidente: luego de una accidentada conferencia del doctor Víctor Andrés Belaúnde, destacado personaje del civilismo, partido opositor al presidente Leguía, en la Universidad de San Marcos, en la llamada Casona, un grupo de docentes se declaró en receso⁽¹¹⁾. Tras este incidente, el Gobierno del presidente Leguía intervino el campus, decretó la vacancia del rectorado y de las cátedras, y dispuso la reorganización de la universidad. Un año más tarde, el 22 de marzo de 1922, la universidad reanudó sus actividades⁽¹²⁾.

⁹ Barcroft, Joseph. The respiratory function of the blood Part I. Lessons from high altitude. Cambridge, University Press, 1925: 176. (Op. cit. por Monge).

¹⁰ Casalino Sen, Carlota, Rivas Huaracaya, José Carlos, & Toche, Carla Lucía. (2018). La Reforma Universitaria y el movimiento universitario en el Perú de 1919. Análisis de sus dimensiones institucionales, sociales y políticas. Estudios - Centro de Estudios Avanzados. Universidad Nacional de Córdoba, 2018;(40):33-55. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-15682018000200003&lng=es&tlng=es.

¹¹ La decisión fue tomada por 46 catedráticos en una asamblea porque consideraron que hubo una protesta de estudiantes partidarios del gobierno de Leguía contra Víctor Andrés Belaúnde, cuando este daba una conferencia sobre el conflicto entre el Gobierno y el Poder Judicial. Esta protesta terminó en la conformación de un Comité Revolucionario de Reforma Universitaria. El conflicto se profundizó y el Gobierno dio medidas favorables a los estudiantes, pero los catedráticos permanecieron intransigentes y el receso se prolongó hasta 1922.

¹² Guadalupe Inga, Martín. La universidad como campo de batalla: el receso de 1921-1922. En líneas generales. 2018; 1(2): 130-142. doi: 10.26439/en.lineas.generales2018.n002.2673

2. Por otro lado, en la Facultad de Medicina no había un fisiólogo que investigara y publicara a la altura de lo que hacían Barcroft, sus discípulos y fisiólogos de la talla de Haldane, entre otros, ya que el desarrollo de la escuela médica peruana era principalmente de tipo clínico y no experimental.

No hay prueba alguna de que Monge se hubiera enterado de la expedición angloamericana hacia fines de 1921 y principios de 1922, cuando aquella se encontraba en los Andes peruanos. Es también poco probable que Monge haya tenido conocimiento de las conclusiones de Barcroft, entre 1923 y 1924.

Según el propio Monge, él empezó a enseñar el problema de la desadaptación en las grandes alturas, basado en su experiencia, en el curso de nosografía médica, en 1924, y después presentó un informe ante la Academia Nacional de Medicina en 1925⁽¹³⁾.

Entonces, Monge debió tener conocimiento del trabajo de Barcroft y sus publicaciones durante o después de 1925, y consideró que tendría que refutarlo. Es decir, el trabajo de Monge fue reactivo a los comentarios de Barcroft.

Monge y el inicio de la medicina de altura

El Dr. Carlos Monge Medrano, quien estuvo interesado en otros temas de la medicina nacional, inició propiamente sus trabajos sobre el habitante de las alturas en 1927⁽¹⁴⁾. Como se mencionó antes, en 1925, Monge presentó un informe a la Academia Nacional de Medicina titulado «Sobre un caso de enfermedad de Váquez (síndrome eritrémico)».

Dicho reporte trata sobre un ingeniero de 38 años, atendido en diciembre de 1923 y con un tiempo de enfermedad de 18 años, quien refería que cada vez que se trasladaba a la altura padecía de intensos dolores osteócopos, «titulados reumáticos», que persistían al descender, además de insomnio, dolor lumbar, cansancio y un tinte amoratado de los labios. El examen físico lo mostró con cianosis de mucosas y congestión venosa, ausencia de compromiso osteoarticular y un estudio hematológico básico que reveló una hemoglobina de 21,1 g/dL. Por la poliglobulia⁽¹⁵⁾, Monge sospechó de la enfermedad de Váquez; además, concluyó que:

¹³ Monge Medrano, Carlos. La enfermedad de los Andes. Anales de la Facultad de Medicina. 1928:XI(1-2):1-5.

¹⁴ Monge C. La Enfermedad de los Andes. An Fac Med Lima. 1928;XI(1-2):1-13.

¹⁵ Poliglobulia se refiere al incremento del número de glóbulos rojos o eritrocitos por unidad de volumen en la sangre. Poliglobulia, policitemia y eritemia son sinónimos y se les usa indistintamente aunque actualmente prevalece el uso de policitemia.

«La Academia, en vista de las perturbaciones que sobre la salud puede ocasionar la permanencia en las alturas, recomienda al cuerpo médico de esas localidades, á las instituciones científicas, el estudio de los síndromes policitémicos á fin de apreciar la gravedad el daño que pueden ocasionar y recomendar entonces la providencias á que haya lugar» (sic)⁽¹⁶⁾.

En el caso reportado por Monge hay dos aspectos que él relaciona con la permanencia en las alturas: dolores óseos y poliglobulia. Sin embargo, el caso relatado es muy curioso porque los dolores óseos no son característicos del mal de altura agudo (soroche) ni de la permanencia en las alturas. Más bien, los dolores óseos en la exposición a la altura nos sugerirían que el individuo era portador heterocigoto de la drepanocitosis o anemia de células falciformes (*sickle cell anemia*), donde los dolores osteoarticulares se explican por los microinfartos óseos. Sin embargo, se carece de mayor información para confirmar este diagnóstico y/o descartar otros cuadros reumatológicos. En sus escritos posteriores, Monge no considera que los dolores osteoarticulares sean importantes ante la exposición a las alturas, sea esta aguda o crónica.

Por otro lado, la poliglobulia o eritremia de Váquez, «maladie de Váquez», fue descrita por primera vez por Louis Henri Váquez (1860-1936), médico francés, en 1892. Dicha poliglobulia o eritremia recibió después la denominación de policitemia vera. En 1951, William Dameshek (1900-1969) incluyó la policitemia vera en su clasificación conceptual de los trastornos mieloproliferativos, ahora denominados «neoplasias mieloproliferativas».

Si bien, inicialmente, Monge asoció la policitemia de altura con la enfermedad de Váquez, y dado que esta tiene un cuadro clínico muy diferente, después corrigió y en adelante hablaría tan solo de la policitemia de altura.

En 1927, Monge, haciendo caso a las conclusiones que presentó en su exposición liminar ante la Academia Nacional de Medicina, decidió emprender una expedición científica a los Andes centrales, tal como Barcroft lo hiciera cinco años antes.

Desde antaño solo se conocía el soroche o enfermedad aguda de las alturas. El mal de montaña o soroche ocurre cuando un habitante asciende a las grandes alturas; se caracteriza por cefalea, mareos, palpitaciones, disnea, dolor abdominal, náuseas, entre otras manifestaciones. Dependiendo de la sensibilidad del individuo, de las comorbilidades y de la altura alcanzada, la intensidad de los síntomas puede variar entre leves hasta marcada insuficiencia respiratoria

¹⁶ Monge M, Carlos. Sobre un caso de enfermedad de Váquez (síndrome eritrémico). Informe a la Academia Nacional de Medicina, Lima; 1925. Reimpreso en La Crónica Médica 1928;45: 73-77.

y coma. Hay varios testimonios históricos del soroche que sufrieron los que se trasladaron a las grandes alturas. Aunque la definición de gran altura es relativa y convencional, se acepta como aquella por encima de los 2500 m sobre el nivel del mar (m s.n.m.).

En abril de 1927, los doctores Carlos Monge Medrano, Alberto Hurtado, Enrique Encinas, César Heraud y ocho estudiantes de Medicina (Tomás Escajadillo, Miguel Cervelli, Daniel Fosalba, José López, Antonio Morey, Víctor Núñez, Enrique Rondón y Enrique Rosa Medina), con el auspicio de la Universidad Mayor de San Marcos, iniciaron la primera expedición científica peruana hacia el área andina (La Oroya, Ticlio y Morococha). El objetivo era determinar los efectos de la altura sobre el organismo humano⁽¹⁷⁾.

Los resultados de dicha expedición se publicaron en los *Anales de la Facultad de Medicina* y demostraron la gran capacidad física y la normalidad mental de los nativos, adaptados por milenios al ambiente de la altura; por otra parte, ampliaron las observaciones iniciales de Monge respecto a lo que después él denominaría la enfermedad de los Andes o mal de montaña crónico. El informe de la expedición se presentó a la Universidad Mayor de San Marcos, a la Academia Nacional de Medicina, y también en la VII Conferencia Sanitaria Panamericana que se realizó en Lima en 1928.

En 1928, Monge publicó su libro clásico, resultado de la expedición al Cerro de Pasco en el año anterior, titulado *La Enfermedad de los Andes*, donde se encuentra la descripción del mal de montaña crónico. Esta afección puede aparecer en cualquier edad y sexo y ocurre por encima de los 3000 metros de altitud sobre el nivel del mar. Se caracteriza por disminución de la capacidad física y mental. Estos últimos síntomas suelen ser leves e incluyen cambios en el carácter con tendencia a la depresión e irritabilidad, pero pueden causar actitud agresiva, conducta maníaca, alucinaciones y reacciones paranoides. Los principales síntomas neurológicos son cefalea, que es más frecuente, de tipo variado, especialmente el migrañoso; también mareos, vértigos, parestesias y calambres. Los síntomas cardiovasculares pueden ser disnea y manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha. Hay manifestaciones respiratorias como disnea, tos, cianosis y policitemia. En los hallazgos físicos tenemos el tinte azul oscuro de la piel, cianosis de las mucosas, tórax en barril, desdoblamiento del segundo ruido cardíaco y edemas de miembros inferiores. Hay disminución de la saturación de oxígeno, aumento de la presión parcial de CO² y aumento de la presión de la arteria pulmonar.

¹⁷ La Oroya, 3 745 m s.n.m.; Ticlio, 4 818 m s.n.m.; y, Morococha, 4 540 m s.n.m.

El tratamiento consistía en bajar al enfermo a niveles inferiores de altitud. Los síntomas de descompensación, según Monge, podían aparecer después de 20 años o más de permanencia en las alturas⁽¹⁸⁾.

En 1929, Monge publicó su experiencia en la obra *Las eritemias de la altura*, publicada en francés, cuyo prefacio fue escrito por el Dr. G.E.H. Roger⁽¹⁹⁾, quien escribió:

Il fera conaitre dans tous ses détails l'important syndrome de l'Erythémie des altitudes, qu'il serat juste de dénommer, á l'avenir, la Maladie de Carlos Monge (sic)⁽²⁰⁾.

De esta manera, Monge se ganó el epónimo de la enfermedad que denominó mal de montaña crónico, un justo reconocimiento a su labor realizada. Ella se definió como «la pérdida de la aclimatización debida a la hipoventilación en ausencia de enfermedad pulmonar». Este es uno de los puntos más importantes que resaltar en la obra de Monge.

En un primer momento, Monge distinguió el mal de montaña agudo o soroche, una forma subaguda no muy bien definida, y la forma crónica que fue tomando cuerpo hasta constituir la entidad que pasó a tenerlo como epónimo. Algunos años después, como consecuencia de sus estudios, ya no menciona la forma subaguda, sino tan solo la forma crónica o mal de montaña crónica⁽²¹⁾.

Monge distinguió una forma primaria, por llamarlo así, de la enfermedad de montaña crónica debido a una falla del centro respiratorio, congénita o adquirida, que produce hipoventilación pulmonar con la consiguiente hipoxemia y, por ende, la poliglobulia, tolerable hasta que se descompense. En tanto que la forma secundaria sería en el caso de que esta hipoxemia sea causada por enfermedad pulmonar, cardíaca u otra condición en el habitante de la altura y que, llegado el momento en que se descompense, devendría en hipoxemia, poliglobulia y todo el cortejo sucesivo de la enfermedad⁽²²⁾.

¹⁸ Monge M, Carlos, and Monge, C, Carlos, Chapter V. High altitude diseases. In: High altitude diseases, Mechanism and Management. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Publisher; 1966: 32-60.

¹⁹ Georges Eugène Henri Roger (1860 - 1946) fue un fisiólogo francés. Estudió Medicina en París, donde más tarde fue profesor de patología experimental y fisiología. En 1930 fue nombrado decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de París, también conocida como La Sorbona. Entre sus obras figuran artículos sobre enfermedades del hígado, el tracto gastrointestinal y la médula espinal. Fue coautor, junto con Georges-Fernand Vidal (1862-1929) y Pierre Teissier (1864-1932), del *Nouveau traité de médecine*, compendio de anatomía y patología en 22 volúmenes.

²⁰ Les érythémies de l'altitude, Leurs rapports avec la maladie de Vaquez. Etude physiologique et pathologique. Paris: Masson et Cie, éditeurs. 1929: XI.

²¹ Monge M, Carlos. Biología Andina y de Altitud. Informe presentado a la Facultad de Medicina. Lima, 28 de abril de 1947: 15-23.

²² Monge M, C. and Monge C, C. Op cit; 44-46.

Actualmente, aquella forma primaria de enfermedad crónica de la altura, o enfermedad de Monge, debida a una hipoventilación central (depresión del centro respiratorio), congénita o adquirida, es muy rara y cuestionada por algunos autores; en cambio, se reconoce la forma secundaria, aquella donde un individuo portador de enfermedad pulmonar (enfermedad intersticial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, etc.) o enfermedad cardíaca (cardiopatía congénita, cardiopatía reumática, cardiopatía coronaria, cardiopatía hipertensiva, etc.) se descompensa de tal modo que la hipoxemia es seguida de poliglobulia y de todo el cortejo de síntomas y signos que se reconocen como la desadaptación crónica a la altura o enfermedad de Monge⁽²³⁾.

La idea de que la hipoventilación en personas con la enfermedad crónica de altura (la $p\text{CO}_2$ arterial es de 2 a 4 mm Hg más alta en comparación con la observada en personas a la misma altitud sin la enfermedad) puede ser de hecho causal en la patogénesis de dicha enfermedad y estar relacionada con respuestas ventilatorias alteradas.

El desarrollo de la enfermedad crónica de la altura parece no depender de desadaptación en la altura en el curso de las variantes de presión selectiva que no han alcanzado su máxima frecuencia. La hipoxia ambiental y la hipoxemia arterial conducen a una mayor producción de eritropoyetina, eritrocitosis (o poliglobulia) y, en última instancia, al mal de montaña crónico. A falta de estudios longitudinales, esta teoría sigue siendo plausible, pero requiere de mediciones del intercambio gaseoso, la ventilación, el control ventilatorio y estudios genéticos en las personas antes de que experimenten el mal de montaña crónico en comparación con otros grupos de control apropiados.⁽²⁴⁾

Una hipótesis predominante es que el mal de montaña crónico es el resultado de una «inadaptación» específica de la población a las condiciones hipóxicas de la altitud. Por el contrario, su prevalencia es muy baja en otras poblaciones de gran altitud (por ejemplo, tibetanos y etíopes), que están aparentemente bien adaptadas a la hipoxia ambiental. En los últimos años, coincidiendo con el advenimiento de las tecnologías genómicas, algunos estudios han investigado la base genética de la adaptación a la altura. Estos estudios han identificado varios genes candidatos que pueden subyacer a la adaptación o a la inadaptación⁽²⁵⁾. Se ha reconocido algunos genes como AEP2, CAST y MCTP2 en una

²³ Garrido E, Botella de Maglia J, Castillo O. Acute, subacute and chronic mountain sickness. *Rev Clin Esp.* 2020 Mar 17;S0014-2565(20)30064-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.013. Epub ahead of print. PMID: 32197780.

²⁴ Swenson ER. Chronic Mountain Sickness Evolving Over Time: New Data From on High. *Chest.* 2022 May;161(5):1136-1137. doi: 10.1016/j.chest.2022.01.024. PMID: 35526884.

²⁵ Ronen R, Zhou D, Bafna V, Haddad GG. The genetic basis of chronic mountain sickness. *Physiology (Bethesda).* 2014 Nov;29(6):403-12. doi: 10.1152/physiol.00008.2014. PMID: 25362634; PMCID: PMC4280153.

muestra de individuos peruanos con el diagnóstico de enfermedad crónica de la altura⁽²⁶⁾.

En condiciones de hipoxemia crónica y altitud mayor a 2500 m s.n.m., la circulación pulmonar y el corazón derecho muestran cambios que sugieren ser las manifestaciones del proceso de evolución hacia la adaptación a la altura. Así, desarrollan hipertensión pulmonar y el engrosamiento de la pared del ventrículo derecho. La hipertensión pulmonar asociada a las grandes alturas y el mal de montaña crónico comparten características clínicas; sin embargo, el nivel de hemoglobina define el diagnóstico final entre ellos, ya que la policitemia es característica de esta última⁽²⁷⁾.

Algunos autores consideran que la enfermedad crónica de altura o enfermedad de Monge no debería denominarse enfermedad, sino síndrome, debido a que el cortejo de manifestaciones clínicas y de laboratorio suele corresponder a residentes en la altura que se han desadaptado, toda vez que son portadores de alguna anomalía cardíaca, pulmonar, hemoglobinopatía, etc.⁽²⁸⁾.

El proceso de adaptación a la altura es muy complejo e incluye componentes morfológicos, fisiológicos y bioquímicos, y cada componente está interrelacionado con los otros. Parece que los cambios morfológicos y fisiológicos no explican completamente la adaptación a la altura, y aunque nuestros conocimientos sobre los cambios bioquímicos son superficiales, es evidente que los cambios más importantes para la adaptación están a nivel subcelular⁽²⁹⁾.

La prevalencia del mal de montaña crónico o enfermedad de Monge varía del 1% hasta el 30%, dependiendo de la altura, región, edad, tiempo de exposición, genética, comorbilidades, entre otras variables.

Monge hizo diversos estudios, pero no encaró la evaluación de las funciones intelectuales con pruebas psicométricas apropiadas. Al final, la famosa afirmación de Barcroft de que las personas a gran altitud tienen mermadas sus facultades físicas y mentales ha resultado ser correcta. También es cierta la

²⁶ Gazal S, Espinoza JR, Austerlitz F, Marchant D, Macarlupu JL, Rodríguez J, et al. The Genetic Architecture of Chronic Mountain Sickness in Peru. *Front Genet.* 2019 Jul 30;10:690. doi: 10.3389/fgene.2019.00690. PMID: 31417607; PMCID: PMC6682665.

²⁷ Santos-Martínez LE, Gómez-Tejada RA, Murillo-Jauregui CX, Hoyos-Paladines RA, Poyares-Jardim CV, Orozco-Levi M. Exposición crónica a la altura. Características clínicas y diagnóstico [Chronic exposure to altitude. Clinical characteristics and diagnosis]. *Arch Cardiol Mex.* 2021 Nov 1;91(4):500-507. Spanish. doi: 10.24875/ACM.20000447. PMID: 33765369; PMCID: PMC8641469.

²⁸ Zubieta-Calleja G. Redefining chronic mountain sickness: insights from high-altitude research and clinical experience. *Med Rev (2021).* 2024 Aug 27;5(1):44-65. doi: 10.1515/mr-2024-0036. PMID: 39974561; PMCID: PMC11834750.

²⁹ Lenfant, Claude. High altitude adaptations in mammals. *Am Zool.* 1973;13(2): 447-456. <https://doi.org/10.1093/icb/13.2.447>

afirmación de Monge de que se debe a la «agresión climática», es decir, a la hipoxia ambiental en dichas altitudes. Sin embargo, con la tecnología moderna se puede hacer mucho para combatir la agresión y mejorar las condiciones de las personas que se encuentran a gran altitud, como son los ambientes enriquecidos con oxígeno o el uso de balones portátiles⁽³⁰⁾.

El estudio de la exposición a la altura antes de Monge

Hacia 1925, cuando Monge empezó a interesarse por los problemas de vivir en las alturas, ya existían ciertas experiencias desarrolladas de manera aislada por algunos investigadores.

- En 1861, el científico francés Dennis Jourdanet, residente en la ciudad de México, publicó *Les Altitudes de l'Amérique Tropicale*, en el que presentaba sus conclusiones y postulaba su teoría de la *anoxhiemia barométrica*. Jourdanet sostuvo que, debido a la baja presión (585 mm Hg) y a la alta elevación (2277 m s.n.m.), los habitantes del valle de Anáhuac respiraban un tipo de aire enrarecido con una menor concentración de oxígeno, por lo cual tienen un menor rendimiento físico y mental debido a la *anoxihemia* o *anemia cerebral* que se produce al respirar dicho aire⁽³¹⁾.
- En 1878, el fisiólogo francés Paul Bert (1833-1886), quien nunca viajó a zonas de altura, realizó estudios con animales sometidos a condiciones de baja presión, con hombres durante ascensiones en globos aerostáticos y con hombres en cámaras de baja presión. En su obra *La pression barométrique. Recherches de physiologie expérimentale* (1875) concluyó que los síntomas producidos por la exposición a baja presión se debían a la reducida cantidad de oxígeno.
- Angelo Mosso (1846-1910), médico y fisiólogo italiano, estudioso de la fisiología en la altura, publicó el libro *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi* (1898). Defendió su teoría de la acapnia, producto de la incrementada eliminación del dióxido de carbono de la sangre a los pulmones como causante de la enfermedad de las alturas, lo que sería corregido después por Haldane, Douglas y Barcroft.
- El investigador médico mexicano Daniel Vergara Lope (1865-1938) se interesó por la fisiología de la altura cuando era estudiante al conocer la teoría

³⁰ West JB. Barcroft's bold assertion: All dwellers at high altitudes are persons of impaired physical and mental powers. *J Physiol*. 2016 Mar 1;594(5):1127-34. doi: 10.1113/JP270284. Epub 2015 Jun 26. PMID: 25962370; PMCID: PMC4771797.

³¹ West JB, Richalet JP. Denis Jourdanet (1815-1892) and the early recognition of the role of hypoxia at high altitude. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Sep;305(5):L333-40. doi: 10.1152/ajplung.00128.2013. Epub 2013 May 31. PMID: 23729487.

de Jourdanet. Durante sus primeros años, Vergara Lope se sintió atraído por la fisiología experimental, especialmente con estudios relacionados con la respiración, la sangre y los gases. En 1890, con su tesis pretendió refutar a Jourdanet. En sus últimos años se dedicó más al aspecto antropométrico, realizando numerosas y prolijas mediciones de adultos y niños. En estudios posteriores, Vergara Lope y sus adjuntos escalaron volcanes, realizaron análisis de sangre y del aire que respiraban las personas y de su consumo de oxígeno, y así completaron todos los parámetros que consideraban necesarios para demostrar que los habitantes del altiplano mexicano desarrollaban mecanismos anatómicos y fisiológicos conducentes a la adaptación y, en consecuencia, tener una vida normal. Según Vergara Lope, la teoría de la *anoxihemia* de altura era totalmente errónea, negando la teoría de la degeneración o patología debida a los efectos de la altitud. En consecuencia, los habitantes de las zonas elevadas, lejos de ser inferiores, estaban dotados de una gran capacidad de adaptación^(32,33).

- En 1889, el médico francés François-Gilbert Viault, discípulo de Bert, viajó a Morococha, en la sierra central de Perú, a 4540 m s.n.m. y 445 mm Hg de presión barométrica. Allí observó que en las personas que ascendían o vivían a grandes alturas aumentaba el número de glóbulos rojos en la sangre, y entonces consideró que esto era un mecanismo que compensaba los cambios en el organismo debido a la altitud. Por tanto, se le atribuye a Viault haber descubierto la poliglobulia o policitemia de la altura.
- El francés Henry Marie Joseph Vallot (1854-1925) estableció en 1892 un observatorio en los Alpes, a 4362 m s.n.m.
- El observatorio refugio Capanna Regina Margherita, construido por el Club Alpino Italiano en 1893, en los Alpes italianos, a 4554 m s.n.m.
- En 1910, la expedición a Tenerife, en las Islas Canarias, organizada por el profesor Gottfried von Pannwitz, de Berlín, con la participación de los profesores Nathan Zuntz y Carl Neuberg, de Berlín; Arnold Durig y Hermann von Schroetter, de Viena; C. Gordon Douglas, de Oxford, y Joseph Barcroft. Estuvieron desde el 21 de marzo hasta el 14 de abril, ascendiendo hasta la cabaña Alta Vista, a 3350 m s.n.m. Este equipo, con sus mediciones, llegó a confirmar lo establecido por Paul Bert: que la disminución parcial del oxígeno en la sangre era la causante de la enfermedad de las alturas.

³² Rodríguez de Romo, A. C. (2002). Daniel Vergara Lope and Carlos Monge Medrano: Two Pioneers of High Altitude Medicine. *High Altitude Medicine & Biology*, 3(3), 299–309. doi:10.1089/15270290232060430

³³ Rodríguez de Romo AC, Pérez Padilla JR. The Mexican response to high altitudes in the 1890s: the case of a physician and his "magic mountain". *Med Hist*. 2003 Oct;47(4):493-516. PMID: 14619637; PMCID: PMC1044666

- En 1911, Claude Gordon Douglas (1882-1963) y John Scott Haldane (1892-1964) ascendieron al Pico Pike, Colorado, EE. UU., a 4300 m s.n.m. y, con sus experimentos, llegaron a la conclusión de que los alvéolos pulmonares secretan oxígeno, lo que luego sería negado por Barcroft.
- Thomas Holmes Ravenhill (1881-1952), médico inglés, quien estuvo en lo que ahora es el norte de Chile, en las zonas mineras en la ruta del ferrocarril Antofagasta-La Paz, entre 1909 y 1911, describió con detalle las manifestaciones de los afectados por el mal de montaña agudo («puna» o «soroche») y, entre las variantes clínicas, el edema pulmonar agudo, que él catalogó de «cardíaco», pero que ahora conocemos como edema pulmonar no cardiogénico de altura, y el compromiso de conciencia que ahora denominamos encefalopatía hipóxica de altura⁽³⁴⁾.
- La Expedición Angloamericana de Barcroft entre 1921 y 1922.

La dificultad para difundir las experiencias en las publicaciones científicas durante las primeras décadas del siglo XX tuvo un rol muy importante para explicar por qué las líneas de investigación mencionadas fueron casi paralelas y se tuvo muy poco o nada de conocimiento entre los investigadores. También, el localismo para publicar fue otro factor, como el caso de Vergara Lope, que nunca publicó en una revista extranjera. En cambio, Monge se preocuparía por publicar sus trabajos en inglés, francés e italiano para difusión internacional.

En sus escritos posteriores, especialmente en las reseñas históricas, Monge reconoce las contribuciones de Bert (1878), Zuntz (1906), Douglas (1913) y Barcroft (1923), aunque no considera que hayan tenido influencia alguna en sus estudios⁽³⁵⁾.

La demografía peruana hacia 1825

Se tiene poca información al respecto. El Censo de 1876 da cuenta de la existencia de 2,7 millones de habitantes, de los cuales el 75% se hallaba concentrado en la sierra (2 025 000 habitantes), el 19% en la costa y tan solo el 6% en la selva. Lima contenía un 6% de la población total del país y un tercio de la ubicada en la costa. De 1890 a 1940, el Perú entró en un período de relativa calma y de recuperación demográfica. La población se incrementó a una tasa anual promedio de 1,6%, pasando de aproximadamente 2,9 a 6,2 millones de

³⁴ Pamo Reyna Oscar. Daniel Vergara Lope y Thomas Holmes Ravenhill: dos figuras olvidadas en la historia de la fisiología de altura. *Rev Med Hered* [Internet]. 2005 Jul;16(3): 208-217. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2005000300009&lng=es.

³⁵ Monge M, C. and Monge C, C. Op cit. Foreword:VIII.

habitantes, en el marco de un país aún fundamentalmente rural, atrasado y pobre⁽³⁶⁾.

La Primera Guerra Mundial fue un suceso importante para el Perú, pues significó un aumento considerable de la demanda por las exportaciones peruanas y un mayor crecimiento del producto bruto interno. Durante el segundo gobierno de Augusto B. Leguía (1919-1930), Lima atravesó su primera gran expansión urbana y demográfica del siglo XX. Los resultados, sin embargo, sugieren que la pobreza en Lima y en el resto del país no se redujo como consecuencia de este *boom* comercial. En los años de la posguerra, las remuneraciones reales aumentaron debido a la caída de los precios de los alimentos. Los obreros varones podían cubrir las necesidades básicas de alimentación de sus familias, pero las obreras tenían serias dificultades para lograr lo mismo⁽³⁷⁾.

La planificación urbana de la Gran Lima de 1926 fue el primer proyecto científico pensado para la ciudad por el presidente Augusto B. Leguía con el fin de convertir la capital del país en una ciudad moderna. Se realizó el primer período de expansión y desarrollo de la capital del siglo XX, y para ello se contrató directamente de Alemania al arquitecto e ingeniero Werner Benno Lange, especialista en ensanche de ciudades⁽³⁸⁾, en tanto que el resto del país tuvo que esperar para su desarrollo urbano e industrialización de las actividades económicas.

El indigenismo en el Perú

Cuando Monge decidió estudiar la biología del hombre andino, el Perú vivía un movimiento sociocultural denominado indigenismo. En el Perú, el indigenismo fue un movimiento literario y artístico que tuvo su origen en Cusco y Puno en las primeras décadas del siglo XX. Sus principales exponentes fueron Uriel García Ochoa, Federico More, Gamaliel Churata, Luis E. Valcárcel y José María Arguedas (en literatura); Martín Chambi (fotografía); José Sabogal (pintura) y Daniel Alomía Robles (música).

En 1909, el filósofo Pedro Zulen, la periodista Dora Mayer y el ingeniero civil y sociólogo Joaquín Capelo crearon la Asociación Proindígena para la defensa de los derechos de las comunidades andinas y amazónicas.

³⁶ Población en la República. En: La Población en el Perú. Serie Apuntes de Demografía NO. 6. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Sociales, Escuela de Historia. Agosto, 1995:11-13. https://www.flacsoandes.edu.ec/sites/default/files/agora/files/1368834797.apuntes_de_demografia_6.pdf

³⁷ Zagarra, Luis Felipe. Línea de pobreza y salarios, 1918- 1925. Una primera aproximación. *conomía* Vol. XXXIV, N.º 67, semestre enero-junio 2011, pp. 39-56 / ISSN 0254-4415

³⁸ Quispe, Fredy. La gran Lima y la planificación urbana de 1926. *Arquitectura PUCP*. 2017(9): 94-99.

El movimiento indigenista coincidió con el surgimiento de la Alianza Popular Revolucionaria (APRA) en 1924 y el Partido Socialista Peruano en 1928, cuyos líderes enarbolaron la reivindicación del campesino y, por ende, del habitante de los Andes.

Es de destacar la solitaria figura del doctor Manuel Núñez Butrón, que con su «Rijcharismo», en Puno, propugnaba, en la década de 1930, la salud y educación de las comunidades indígenas del Altiplano, por lo que se convirtió en un pionero de lo que hoy se denomina la atención primaria en salud. También la del patólogo y salubrista alemán nacionalizado peruano Máxime Kuczynski-Godard, con sus estudios médicos y antropológicos en la serranía y la Amazonía peruana, en la década de 1940.

Debemos mencionar al médico y antropólogo Julio C. Tello Rojas (1880-1947), quien se dedicó a la investigación de las culturas prehispánicas, por lo que sería considerado como el «Padre de la Arqueología Peruana».

Entonces, el interés por la fisiología y la salud del hombre andino que Monge enarbola va a coincidir con la corriente del indigenismo que se había generado y se desarrollaba en el país. De esta manera, la presencia del hombre andino sería considerada y reivindicada en los aspectos sociales, culturales y científicos en las siguientes décadas.

Al comenzar Monge sus estudios, nos encontrábamos en el llamado Oncenio de Leguía, entre 1919 y 1930, el cual fue un gobierno dictatorial y populista. En lo económico, se dio una gran apertura al capital extranjero, especialmente el *estadounidense*. Se fortaleció al Estado, se inició la modernización del país y se llevó a cabo un vasto plan de obras públicas, financiadas mediante *empréstitos*, y se festejó apoteósicamente el *Centenario de la Independencia del Perú* en 1921.

En la geopolítica, el gobierno de Leguía tuvo que afrontar muchos problemas para la delimitación de las fronteras con los países vecinos, especialmente con Colombia y Chile, lo cual le causó muchas críticas. En el aspecto ideológico, se produjo el derrumbe de los partidos tradicionales, en especial el *civilismo*, lo que dio lugar al surgimiento de nuevas corrientes como el *aprismo* y el *socialismo*.

Monge y la vida académica

Desde que se inició su vida profesional como médico, además de sus investigaciones, Monge se dio tiempo para ejercer la docencia en la escuela sanfernandina.

En 1931, fue catedrático principal de Clínica Médica y, en 1932, siendo teniente coronel de sanidad, fue jefe del Departamento de Medicina del Hospital Militar de San Bartolomé.

El Dr. Monge propuso a las autoridades universitarias la creación de un instituto de estudios de biología andina. Respondiendo al Dr. Monge, la Universidad creó el Instituto Nacional de Biología y Patología Andina el 16 de abril de 1931. Cuando dicho instituto entró en funciones en 1934, su primer director fue el Dr. Monge⁽³⁹⁾.

Fue jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Loayza en 1934.

Fue presidente de la Academia Nacional de Medicina en el período 1933-1936.

Participó en muchos eventos nacionales e internacionales (conferencias, congresos). Fue delegado del Perú ante el Congreso Médico Internacional realizado en Londres en 1929; presidente de la delegación del Perú ante la IX Conferencia Sanitaria Panamericana en 1934; delegado del Perú ante la II Conferencia Panamericana de Eugenesia y Homicultura en 1934.

Doctor Honoris Causa de la Universidad de Chicago, EE.UU. de Norteamérica, en 1940.

Fue decano de la escuela sanfernandina en el periodo 1941-1945.

Fue vicerrector y rector interino de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de 1945 a 1946.

Incorporado como miembro de la Sociedad Americana para el Progreso de la Ciencia en 1954.

³⁹ En 1940 la institución fue oficializada como Instituto Nacional de Biología Andina y en 1944 se incorporó definitivamente a la Universidad Mayor de San Marcos. Allí trabajaron Alberto Hurtado, Humberto Aste, Andrés Rotta, César Merino, César Reynafarje, Baltazar Reynafarje, César Faura, Fausto Garmendia, Tulio Velásquez y Emilio Picón, entre otros. En 1961, luego del cisma de la escuela sanfernandina, se fundó la Universidad de Ciencias Médicas y Biológicas (hoy Universidad Peruana Cayetano Heredia) donde de inmediato se creó el Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA), fundada por Alberto Hurtado y con ocho laboratorios de investigación; y, ha sido dirigida por Humberto Aste, Federico Moncloa, Roger Guerra García, Eduardo Pretell, Luis Ruiz y Francisco Sime, etc. Tanto el Instituto Nacional de Biología Andina como el Instituto de Investigaciones de la Altura permanecen activas hoy en día aunque no con la intensidad de investigación de antaño.

Dirigió la Escuela de Altos Estudios de la Universidad Mayor de San Marcos de 1946 a 1957.

Profesor emérito de la Universidad Mayor de San Marcos en 1958.

Designado delegado del Gobierno Peruano ante la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), en México, en el año 1947.

Vicepresidente de la conferencia internacional de estaciones de estudios de las grandes culturas, que se realizó en Suiza en 1948; presidente de la delegación peruana de la II Asamblea General de la UNESCO en Beirut en 1948; delegado del Perú en la Conferencia sobre Drogas Narcóticas de la ONU, Nueva York, en 1950; relator del Congreso Internacional de Medicina en Buenos Aires en 1964, entre otras representaciones.

Profesor honorario de la Facultad de Ciencias Médicas en la Universidad de Cochabamba, Bolivia, en 1947.

Monge también publicó sobre el problema del uso de la coca por los indígenas andinos, específicamente sobre la ancestral práctica del coqueo, y desarrolló actividades en defensa de los derechos del hombre andino.

Recibió numerosas distinciones y condecoraciones en vida; así, la Orden de Mérito de la República de Chile, en el grado de Comendador (1946); la Orden del Cóndor de los Andes de Bolivia, en el grado de Comendador (1947); la Orden de la Legión de Honor de la República Francesa (1950); la Orden del Sol en el Perú, en el grado de Gran Oficial (1950); entre otras.

Ocupó la presidencia de la Benemérita Sociedad de Beneficencia de Lima durante los años 1962-1963.

Miembro del Consejo Ejecutivo de la Comisión Nacional del Perú de Cooperación con la UNESCO y consultor sobre poblaciones indígenas y tribales de la Organización Internacional del Trabajo en 1962.

Profesor honorario de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en 1968.

Falleció el 15 de febrero de 1970, a los 85 años, en Ancón, a 40 km al norte de Lima.

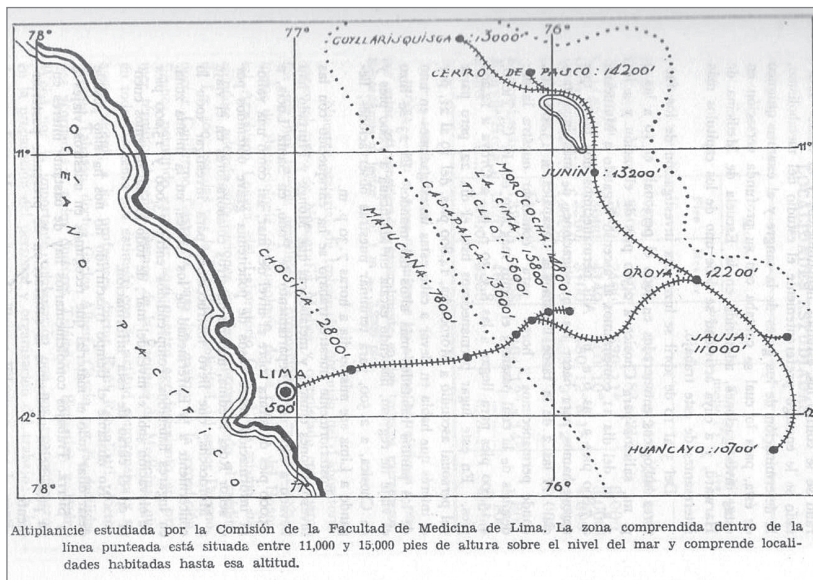
En honor a su memoria y su legado, el 7 de septiembre de 1988 se designó al Hospital de Juliaca, Puno, con el nombre de «Carlos Monge Medrano», según R.M. N.° 329-88SA/DM.

Colofón

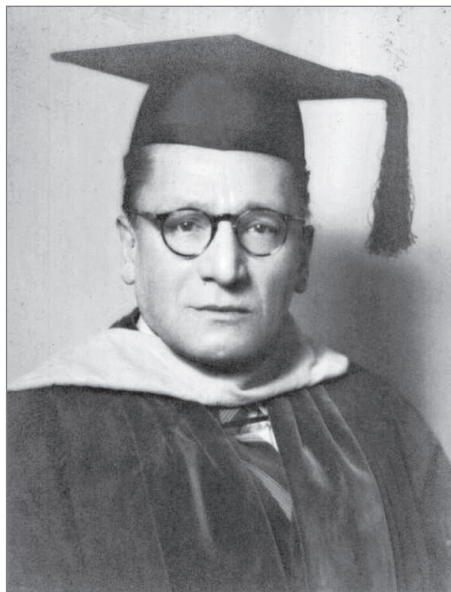
El doctor Carlos Monge Medrano, con sus estudios sobre la fisiología y patología del habitante de las alturas, abrió una línea de investigación en la medicina peruana. Asimismo, desempeñó una intensa actividad con la educación médica. Por toda su obra y vida ejemplar, Carlos Monge Medrano permanece vigente en la memoria de la medicina peruana.



Carlos Monge Medrano. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Marcos, 1915.



Ruta de la expedición del Dr. Carlos Monge Medrano a Morococha, 1927.



Carlos Monge Medrano. Doctor Honoris Causa, Universidad de Chicago, EE.UU., 1940.



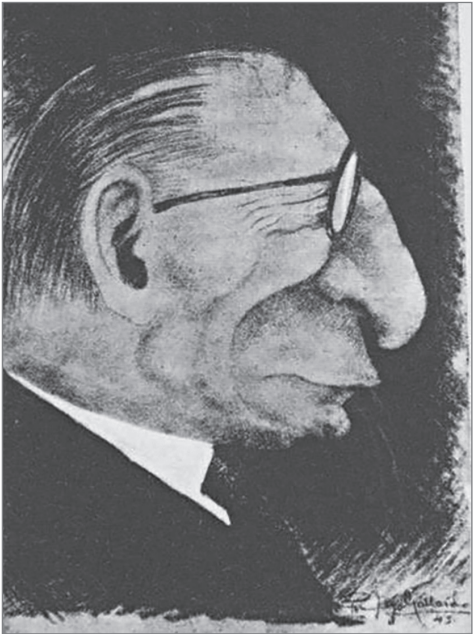
Carlos Monge Medrano, hacia 1960.



Carlos Monge Medrano, hacia 1960.



Carlos Monge Medrano, hacia 1965.



Caricatura del Dr. Carlos Monge Medrano.

Capítulo 2

Contribución francesa al desarrollo de la fisiología y medicina de altura en el país

Académico Asociado Dr. Arturo Eduardo Villena Pacheco

Ascensiones en globo aerostático y su contribución pionera a la fisiología y medicina de altura

Las primeras ascensiones en globo aerostático constituyeron un punto de inflexión en el estudio fisiológico de la exposición humana a la hipoxia hipobárica. Hasta fines del siglo XVIII, el estudio de los efectos de las grandes altitudes estaba limitado a las observaciones realizadas durante la ascensión de montañas, donde el esfuerzo físico asociado dificultaba aislar los efectos puramente ambientales. Esta limitación fue superada cuando, en noviembre de 1783, los hermanos Joseph y Étienne Montgolfier llevaron a cabo en París el primer vuelo público de un globo de aire caliente, evento que marcó el inicio de la era de la aeronáutica⁽¹⁾. Aunque estos globos alcanzaban altitudes modestas, ofrecían una nueva plataforma para observar los efectos fisiológicos del ascenso sin el factor de confusión del ejercicio físico intenso.

Ese mismo año, el físico Jacques Charles logró el primer vuelo exitoso en un globo de hidrógeno, el cual podía ascender a altitudes significativamente mayores. Durante su ascenso, Charles describió un fenómeno fisiológico de interés:

«En medio de este indescriptible rapto de éxtasis contemplativo, fui alarmado por un extraordinario dolor en el interior de mi oído derecho...».

Este episodio fue correctamente interpretado como el resultado de la expansión de gases en el oído medio debido a la disminución de presión con la altitud, una de las primeras descripciones del barotrauma⁽²⁾.

El desarrollo de la fisiología de la altura se profundizó gracias a los trabajos del fisiólogo Paul Bert ⁽²⁾, quien en su tratado enciclopédico *La pression baro-*

métrique (1878) documentó múltiples experiencias y observaciones de globos aerostáticos sobre los efectos de la hipoxia. Relató, por ejemplo, los síntomas descritos por Jean-Baptiste Robertson, quien experimentó una apatía mental severa cuando la presión barométrica descendió a 12,04 pulgadas de Hg, y las observaciones de Joseph Louis Gay-Lussac, quien alcanzó los 7016 metros de altitud en 1804, notando taquicardia, polipnea y sequedad extrema de la garganta que dificultaba la deglución⁽²⁾.

Uno de los relatos más dramáticos provino del meteorólogo británico James Glaisher, jefe del Real Observatorio Meteorológico de Greenwich. En 1862, acompañado del aeronauta Henry Coxwell, alcanzó altitudes estimadas superiores a los 11 000 metros durante un vuelo científico desde Wolverhampton. Glaisher perdió el conocimiento debido a hipoxia severa, mientras que Coxwell, con sus manos paralizadas por el frío y la hipoxia, logró liberar gas del globo mordiendo la válvula con los dientes, evitando un accidente fatal. Este episodio fue uno de los primeros informes detallados de pérdida de conciencia inducida por hipoxia a gran altitud en humanos⁽³⁾.

El ascenso más trágico ocurrió en 1875 con el vuelo del globo «Zenith», tripulado por Gaston Tissandier, Joseph Crocé-Spinelli y Théodore Sivel. Los tres científicos franceses intentaron superar las marcas de altitud previas, pero solo Tissandier sobrevivió. Se estima que alcanzaron entre 8540 m y 8600 m, correspondientes a presiones barométricas entre 204 y 262 mm Hg. Crocé-Spinelli y Sivel murieron por hipoxia aguda, ya que el suministro de oxígeno a bordo era insuficiente, a pesar de que Paul Bert (amigo y mentor de los viajeros) les había advertido la necesidad de transportar al menos cincuenta litros de oxígeno. El retraso en la recepción de su advertencia selló el trágico desenlace⁽²⁾.

Previo al accidente, Bert había expuesto a los mismos aeronautas en su laboratorio a una presión de 304 mm Hg (equivalente a unos 7000 metros), observando deterioro en la visión, audición y capacidad cognitiva, efectos que fueron reversibles con la administración de oxígeno. Estas observaciones lo llevaron a establecer que el oxígeno, más que la presión barométrica en sí misma, era el factor crítico para sostener la vida a grandes alturas, un hallazgo fundamental que influyó en la medicina aeroespacial moderna⁽²⁾.

El conjunto de estas expediciones y estudios sentó las bases de la medicina de altura, al evidenciar empíricamente los efectos fisiológicos de la hipoxia, como la pérdida de conciencia, taquicardia, hiperventilación, alteraciones sensoriales y muerte por anoxia. A través de métodos creativos y con considerable riesgo

personal, estos pioneros delinearon el umbral fisiológico de la vida humana frente a condiciones atmosféricas extremas.

Las cámaras de baja presión en el estudio de la fisiología de altura: un hito experimental en los siglos XIX y XX

La invención y el uso sistemático de las cámaras de baja presión (hipobáricas), constituyeron un punto de inflexión en la investigación fisiológica de la hipoxia. A diferencia de las ascensiones en montañas o en globos aerostáticos, donde múltiples factores como el ejercicio físico, el frío, la deshidratación o los cambios abruptos de presión barométrica complicaban la interpretación de los hallazgos, las cámaras permitieron estudiar los efectos de la altitud bajo condiciones rigurosamente controladas. Esta ventaja experimental facilitó una comprensión más precisa del papel crítico que cumple la presión parcial de oxígeno (PO_2) en los efectos fisiológicos de la altitud.

Uno de los pioneros en este campo fue el científico francés Paul Bert, considerado el padre de la fisiología de altura. En su monumental obra *La Pression Barométrique* 1978 (La presión barométrica 1878)⁽²⁾, Bert demostró experimentalmente que la hipoxia —y no simplemente la baja presión atmosférica— era la causa de los efectos adversos observados a gran altitud. En la sección «*Conditions chimiques de la mort des animaux soumis à diverses pressions barométriques dans des vases clos*» («Condiciones químicas de muerte de animales sometidos a diversas presiones barométricas en recipientes cerrados»), expuso experimentos realizados en animales (gorriones, ranas, cobayos) a los que sometió tanto a baja presión con aire normal como a presión normal con atmósferas empobrecidas en oxígeno. En ambos casos, determinó que los animales morían cuando la PO_2 descendía a niveles similares, probando así que la PO_2 letal es constante, independientemente de la presión atmosférica o concentración relativa de oxígeno⁽²⁾.

Además, en la sección «*Expériences sur les gaz contenus dans le sang à différentes pressions barométriques*» («Experimentos sobre gases contenidos en la sangre a diferentes presiones barométricas»), Bert estudió los contenidos gaseosos de la sangre arterial en perros sometidos a hipoxia experimental. Aunque no llegó a describir completamente la curva sigmoidea de disociación de la oxihemoglobina, fue uno de los primeros en delinear gráficamente las relaciones entre PO_2 , PCO_2 y el transporte gaseoso en sangre⁽⁴⁾.

Bert también fue pionero en demostrar los efectos terapéuticos de la oxigenoterapia. En la sección «*Phénomènes présentés par les animaux soumis à des pressions*

inférieures à l'atmosphère» («Fenómenos que presentan los animales sometidos a presiones inferiores a la atmosférica»), se sometió a sí mismo a una presión equivalente a la cima del Mont Blanc (418 mm Hg) dentro de una cámara hipobárica, experimentando síntomas típicos de hipoxia como náuseas y taquicardia, los cuales se resolvieron luego de la inhalación de oxígeno. Este experimento cimentó la noción del oxígeno como antídoto fisiológico frente a la hipoxia hipobárica⁽²⁾.

Posteriormente, Angelo Mosso, fisiólogo italiano, continuó estos estudios en su laboratorio de Turín. Mosso empleó cámaras hipobáricas para simular alturas extremas, incluso reduciendo la presión hasta 246 mm Hg, equivalente a la cima del Everest. Contrariamente a Bert, Mosso interpretó que los efectos de la altura se debían más a una deficiencia de dióxido de carbono (hipocapnia) que a la hipoxia, lo que lo llevó a proponer el concepto de «acapnia» como mecanismo causal del mal de altura⁽⁵⁾. Esta hipótesis, aunque descartada posteriormente, estimuló una rica controversia científica.

Una contribución relevante al debate sobre el transporte de oxígeno en condiciones hipobáricas la hizo Joseph Barcroft, quien, entre 1919 y 1920, llevó a cabo un experimento de autoexposición prolongada a hipoxia con ejercicio físico en cámara cerrada. Su objetivo era refutar la teoría de J.S. Haldane, quien sostenía que el epitelio pulmonar secretaba activamente oxígeno en la sangre, teoría basada en observaciones durante la expedición al pico Pike en 1911⁽⁶⁾. Barcroft demostró que no había secreción activa, sino una difusión pasiva limitada por el gradiente de presión, afirmando su célebre frase que «*El hombre no es igual en todas las alturas*»⁽⁷⁾. Este experimento consolidó el modelo actual de transporte pasivo de gases respiratorios por difusión a través de la membrana alveolocapilar⁽⁸⁾.

La cumbre experimental de este campo se alcanzó en 1946 con la «Operación Everest», dirigida por Charles Houston y Richard Riley en la estación naval de Pensacola, EE.UU. Cuatro voluntarios fueron sometidos a condiciones hipobáricas equivalentes al Everest (320 mm Hg) durante 32 días. Se registraron variables fisiológicas de forma extensiva durante el descanso y el ejercicio, mostrando alteraciones significativas en el gradiente alveoloarterial de oxígeno y evidenciando la imposibilidad de secreción activa de O₂. Este estudio confirmó la validez del modelo de Bert y Barcroft, y proporcionó las bases fisiológicas para futuras expediciones a gran altura sin oxígeno suplementario⁽⁹⁾.

Expansión histórica de las expediciones fisiológicas en altura y su legado en la medicina de altura

Aunque las cámaras hipobáricas permitieron controlar variables experimentales y estudiar los efectos inmediatos de la hipoxia, su capacidad para replicar los fenómenos de aclimatación prolongada era limitada. Esta restricción impulsó a los fisiólogos a organizar expediciones científicas a gran altitud y a establecer estaciones permanentes en ambientes de baja presión barométrica, donde el cuerpo humano podía ser observado durante largos períodos de exposición.

Uno de los pioneros en esta transición fue el fisiólogo italiano Angelo Mosso, quien propuso y logró la construcción de la estación de altura *Capanna Margherita* en la cima del Monte Rosa (4560 m) en los Alpes italianos en 1893, con el patrocinio de la Reina Margarita de Saboya. Desde esta estación, Mosso realizó observaciones detalladas sobre los efectos de la hipoxia en el sistema nervioso y describió por primera vez la respiración de Cheyne-Stokes en sujetos sanos a gran altitud, así como la caída progresiva del PCO_2 alveolar como parte del proceso de aclimatación⁽⁵⁾.

A comienzos del siglo XX se establecieron varias estaciones científicas en zonas elevadas, como Cold'olen (Monte Rosa, 3050 m), Jungfrauoch (Suiza, 3450 m), Morococha (Perú, 4540 m), Cerro de Pasco (Perú, 4300 m), Pike's Peak (Colorado, EE. UU., 4300 m) y White Mountain (California, 3800–4340 m), convirtiéndose en verdaderos laboratorios naturales para la investigación de la fisiología de altura⁽¹⁰⁾.

La primera expedición científica internacional dedicada exclusivamente a estudiar la fisiología de la altitud fue organizada en 1910 por Nathan Zuntz, quien eligió el Monte Teide en Tenerife (3350 m) como lugar de estudio. Participaron destacados investigadores como Joseph Barcroft y Christian Bohr. Esta expedición puso en duda la hipótesis de Mosso sobre el papel de la hipocapnia en el mal de altura, al observar que Barcroft desarrolló síntomas con una PCO_2 alveolar normal, mientras que Douglas, con una PCO_2 más baja, permaneció asintomático⁽¹¹⁾.

En 1911, otra expedición emblemática liderada por John Scott Haldane y C.G. Douglas, junto con Edward Schneider y Yandell Henderson, se dirigió a Pike's Peak (4300 m). Sus hallazgos, entre ellos una gran diferencia entre la PO_2 alveolar y arterial durante el ejercicio, llevaron a Haldane a plantear la errónea hipótesis de la secreción activa de oxígeno por el epitelio pulmonar⁽⁶⁾, poste-

riormente refutada por Barcroft mediante estudios más rigurosos en cámaras hipobáricas y en el campo.

Entre 1921 y 1922, Barcroft lideró una de las expediciones más influyentes a Cerro de Pasco (4330 m), donde se realizaron estudios pioneros sobre la difusión pulmonar, el gasto cardíaco, la curva de disociación de la oxihemoglobina, la concentración de hemoglobina y las respuestas ventilatorias al ejercicio. Barcroft concluyó que la caída de la saturación arterial de oxígeno durante el ejercicio en altura era el principal factor limitante del consumo máximo de oxígeno, debido a un desequilibrio entre la PO_2 capilar y la alveolar. A pesar de sus valiosas contribuciones, cometió un error de juicio al afirmar que los habitantes permanentes de grandes altitudes sufrían deterioro físico y mental, una afirmación que sería refutada por estudios posteriores de Hurtado⁽¹²⁾ y Monge Medrano⁽¹³⁾.

En 1935, D.B. Dill organizó una expedición a Aucanquilcha, en los Andes chilenos (5800–6100 m), donde se realizaron mediciones exhaustivas de gases arteriales, adaptación cardiopulmonar al ejercicio y deterioro cognitivo, aportando nuevos datos sobre las adaptaciones extremas al estrés hipobárico⁽¹⁴⁾.

Después de la Segunda Guerra Mundial, la investigación continuó con una expedición al Himalaya en 1960–61, dirigida por C.G. Pugh, donde se instaló una cabaña de plata a 5800 m. Durante cinco meses se llevaron a cabo mediciones de VO_2 máximo, capacidad de difusión, control ventilatorio y aclimatación progresiva. Esta expedición fue clave para entender los límites fisiológicos del esfuerzo humano sin oxígeno suplementario, que se evaluaron también durante el intento de ascenso al Makalu (8470 m)⁽¹⁵⁾.

En 1973, la expedición italiana al monte Everest liderada por Paolo Cerretelli realizó mediciones de VO_2 máximo en alpinistas aclimatados a 5350 m que habían ascendido por encima de los 8000 m. De manera sorpresiva, al retornar al nivel del mar y respirar oxígeno al 100%, no lograron recuperar su capacidad máxima de consumo de oxígeno, lo que sugirió alteraciones persistentes no explicadas completamente por la literatura médica⁽¹⁶⁾.

Finalmente, en 1981, se llevó a cabo otra expedición al Everest con el ambicioso objetivo de medir los gases alveolares en la cima. Este estudio, conocido como el proyecto *Caudwell Xtreme Everest*, representó una culminación de más de un siglo de investigación en altitud, demostrando las extraordinarias adaptaciones fisiológicas necesarias para sobrevivir en el «techo del mundo» sin oxígeno suplementario^(10, 17).

Naturalistas franceses en América del Sur en el siglo XVIII y su influencia en la medicina y fisiología de altura

Durante el siglo XVIII, el interés científico europeo por los territorios americanos experimentó un notable auge. En el marco del pensamiento ilustrado, los gobiernos europeos comenzaron a organizar expediciones científico-políticas a las colonias ultramarinas, que combinaron el estudio naturalista con intereses económicos, geográficos y estratégicos. En el Virreinato del Perú, al menos doce de estas misiones llegaron entre principios del siglo XVIII y los primeros años del XIX, seis de ellas promovidas directamente por la monarquía o científicos franceses⁽¹⁸⁾. Estos viajes se insertaron en el impulso ilustrado de clasificar, medir y dominar la naturaleza, integrando el conocimiento botánico, zoológico, mineralógico y geodésico, con levantamientos topográficos, observaciones sociales y evaluaciones políticas y militares.

Una de las expediciones más emblemáticas fue la Misión Geodésica Franco-española (1735–1745), impulsada por la Académie des Sciences de París. La misión, liderada por Charles-Marie de La Condamine, junto a Louis Godin, Pierre Bouguer, y los oficiales navales españoles Jorge Juan y Antonio de Ulloa, tenía como propósito resolver una de las grandes controversias científicas de la época: la verdadera forma de la Tierra. En debate estaban dos teorías opuestas: la inglesa, que proponía un achatamiento polar (Newton), y la francesa, que sostenía una expansión ecuatorial. La elección del Ecuador Andino para estas mediciones llevó a los expedicionarios a interactuar de forma directa con ambientes de altura extrema en los Andes^(19, 20). Si bien el objetivo central era geodésico, sus consecuencias se extendieron al conocimiento físico del entorno de altura, incluyendo aspectos fisiológicos, climáticos y sociales.

La favorable recepción colonial de estas expediciones se explicó en parte por el contexto político de la dinastía borbónica, que unificó bajo una misma casa real a Francia y España a inicios del siglo XVIII. Esta alianza facilitó la circulación de ideas ilustradas y fomentó un espíritu de «modernización» de las colonias a través de la ciencia. No obstante, las misiones científicas francesas no estuvieron exentas de prejuicios. Georges-Louis Leclerc, conde de Buffon, influyente naturalista francés, sostenía que el clima, la geografía y las condiciones ambientales del Nuevo Mundo generaban una «degeneración» biológica de sus habitantes, animales y plantas en comparación con Europa⁽²⁰⁾. Esta teoría, conocida como la «hipótesis degenerativa», fue ampliamente difundida entre los científicos europeos del siglo XVIII y XIX, contribuyendo a una narrativa de inferioridad del continente americano, incluso en términos fisiológicos.

A mediados del siglo XIX, estas ideas se actualizaron bajo nuevas formas científicas. Francia, con intereses militares en América durante la ocupación de México y el efímero imperio de Maximiliano I, financió estudios sobre la aclimatación de tropas a gran altitud. El médico francés Denis Jourdanet, luego de residir en México, desarrolló una teoría que explicaba la supuesta «debilidad» de los habitantes de grandes altitudes como consecuencia de una «anoxemia» crónica⁽²¹⁾. Esta noción anticipó los primeros estudios de hipoxia y oxigenación arterial en altura, aunque revestida de un sesgo racial y colonial que atribuía inferioridad biológica a las poblaciones andinas y mesoamericanas. No obstante, sus trabajos fueron fundamentales para inspirar a Paul Bert quien, posteriormente, estableció las bases de la fisiología moderna de la hipoxia y la presión parcial de oxígeno, lo que marcó un punto de inflexión hacia una comprensión más científica de los efectos fisiológicos de la altura^(2, 10).

En respuesta a estas representaciones negativas, emergieron en el Perú movimientos intelectuales con una visión crítica y nacionalista. Uno de los más importantes fue la creación del Mercurio Peruano en 1791, órgano de difusión de la Sociedad de Amantes del País, un grupo de ilustrados criollos que defendía la riqueza natural y cultural del Perú. Desde sus páginas se promovió una visión reivindicativa del entorno andino, sus habitantes y su fisiología, cuestionando las tesis de Buffon y otros naturalistas europeos. Este proyecto cultural significó una forma de pensamiento científico que valoraba la singularidad de la geografía y la biología andinas, abriendo paso a una tradición de investigación local sobre la fisiología de altura, más tarde desarrollada por científicos como Carlos Monge Medrano en el siglo XX⁽²²⁾.

Denis Jourdanet y el surgimiento de la teoría de la *anoxyhémie* (anoxemia): una etapa fundacional en la medicina de altura

El médico y cirujano francés Denis Jourdanet (1815–1892) desempeñó un papel crucial en la transición del pensamiento especulativo hacia una aproximación fisiológica experimental sobre los efectos de la altitud en la salud humana. Radicado en México entre 1842 y 1860, Jourdanet desarrolló una serie de observaciones clínicas que le llevaron a formular una teoría sobre la influencia de la hipobaría en el organismo. En 1861 publicó su primera obra relevante sobre el tema, en la que defendía dos ideas de gran originalidad para la época: en primer lugar, fue el primero en describir de forma sistemática ciertos signos patológicos asociados con la exposición prolongada a grandes altitudes (cuando aún no se sospechaba del efecto perjudicial del ambiente hipobárico), y en segundo lugar,

introdujo la hipótesis de que la disminución de la presión atmosférica reducía la solubilidad del oxígeno en la sangre, afectando su transporte⁽²³⁾.

Esta concepción entroncaba con la hipótesis fisicoquímica propuesta años antes por Pravaz, quien sostenía que la absorción de oxígeno por la sangre disminuía en proporción directa a la presión barométrica. Sin embargo, otros científicos como Gabarret se opusieron a esta idea, argumentando que la absorción de oxígeno era un fenómeno fundamentalmente químico (no solo físico), y que de ser cierta la hipótesis física, los habitantes de lugares como el Antisana (Ecuador, a 4100 m s.n.m.) no podrían sobrevivir con una fracción tan reducida del oxígeno disponible en el nivel del mar. Más adelante, el farmacólogo Fernet realizó experimentos que aparentemente refutaron las ideas de Jourdanet, demostrando que los volúmenes de oxígeno absorbidos por la sangre permanecían casi constantes, incluso bajo distintas presiones barométricas^(24,25).

Pese a estas críticas, Jourdanet persistió en su hipótesis y, entre 1862 y 1875, publicó cinco obras adicionales que profundizaron en su teoría. En ellas introdujo el concepto de *anoxyhémie* (literalmente, «sangre sin oxígeno»), en la que afirmaba que la escasez de oxígeno disponible en altitud comprometía la capacidad de oxigenación sanguínea, independientemente del número de glóbulos rojos. Así, describía la vida en las montañas como un estado análogo a una forma de anemia ambiental, que podía desencadenar complicaciones severas en condiciones patológicas. Su célebre comparación buscaba explicar, en términos clínicos, la fisiopatología del mal de montaña⁽²¹⁾.

«Una ascensión a 3000 metros equivale a una desoxigenación barométrica, así como una sangría representa una desoxigenación globular»

Sin embargo, estas teorías adquirieron también una carga política. En pleno Segundo Imperio Francés bajo Napoleón III, Francia buscaba consolidar su dominio en México mediante la imposición del emperador Maximiliano I. En ese contexto, la idea de que la altitud requería una aclimatación de varias generaciones (compartida tanto por Jourdanet como por su colaborador y sucesor científico Paul Bert) resultaba políticamente inaceptable. Reconocer la dificultad de aclimatación debilitaba la viabilidad del proyecto imperial francés en el altiplano mexicano.

Para contrarrestar esta visión, el médico militar Coindet publicó en 1863 un panfleto que defendía la posibilidad de una aclimatación rápida de los europeos recién llegados a la altura, subestimando los riesgos fisiológicos del entorno

hipobárico ⁽²⁶⁾. No obstante, los avances metodológicos en fisiología experimental realizados por Paul Bert, especialmente en su obra *La Pression Barométrique* (1878), consolidaron una nueva comprensión de la relación entre presión atmosférica, oxigenación y función orgánica. Bert demostró con precisión que la presión parcial de oxígeno era el verdadero determinante de la hipoxia en altura, estableciendo las bases de la fisiología moderna de la altitud^(2, 10).

La figura de Jourdanet, aunque posteriormente eclipsada por los hallazgos experimentales de Bert, fue determinante en el despertar científico del interés por los efectos de la altitud en la salud. Su lenguaje, cargado de analogías médicas y raciocinios clínicos, reflejaba un esfuerzo genuino por comprender el entorno andino-mexicano, aunque con limitaciones teóricas propias de su tiempo. François-Gilbert Viault, en 1890 aportó una pieza clave en la evolución del campo, al demostrar empíricamente, en el Perú, que los habitantes de la altura presentaban un aumento significativo en la concentración de hemoglobina como mecanismo compensador frente a la hipoxia^(27, 12). Con ello, se cerró el ciclo de debate entre las hipótesis especulativas y la evidencia cuantitativa, consolidando los fundamentos científicos de la medicina de altura.

Paul Bert y la génesis experimental de la fisiología de altura: análisis histórico y científico de *la pression barométrique*

En 1978, Ralph P. Kellogg publicó un artículo conmemorativo titulado *Centennial of Paul Bert's La Pression Barométrique en Respiration Physiology*, resaltando la trascendencia científica y el legado experimental de Paul Bert en el centenario de su obra cumbre publicada originalmente en 1878. Kellogg subraya que esta obra monumental marca el nacimiento de la fisiología de altura moderna, no solo por su sistematización experimental del problema de la hipoxia, sino por su articulación de conceptos fisiológicos que, hasta ese momento, eran especulativos o erráticos⁽²⁸⁾. Bert es, con justicia, considerado el padre de la fisiología de altura.

El tratado *La pression barométrique. Recherches de physiologie expérimentale* (La presión barométrica. Investigaciones en fisiología experimental) se divide en dos partes: una revisión exhaustiva del conocimiento histórico sobre los efectos de la altitud en el cuerpo humano y otra dedicada a la presentación de sus propios experimentos en cámaras hipobáricas e hiperbáricas, muchos de ellos financiados por Denis Jourdanet, médico francés y benefactor de la ciencia⁽²⁹⁾. La metodología de Bert fue rigurosa y cuantitativa, integrando principios físicos (como la Ley de Dalton de presiones parciales) con observaciones biológicas sistemáticas.

La contribución más relevante fue demostrar experimentalmente que el mal de montaña se debe específicamente a la baja presión parcial de oxígeno (PO_2), no simplemente a la presión barométrica reducida o a factores concomitantes como el frío o la fatiga. Este hallazgo, hoy fundamental en fisiología ambiental, fue inicialmente controversial. La noción de que la hipoxia, definida como la insuficiencia de oxígeno a nivel tisular, como causa primaria del mal de altura, fue disputada por varios fisiólogos destacados durante décadas, hasta que los avances en la gasometría y la bioquímica respiratoria confirmaron sus postulados⁽¹⁰⁾.

Antes de las investigaciones de Bert, existía una heterogénea colección de teorías para explicar el mal de altura, muchas sin base experimental. Entre ellas, destacan:

- La teoría barométrica vascular de Albrecht von Haller (1757) y Johann F. Schreiber, quienes postulaban que la presión atmosférica mantenía la integridad de los vasos sanguíneos superficiales y que su descenso causaba hemorragias.
- La teoría del gas intestinal, que sugería que la expansión de gases abdominales comprometía la respiración.
- La supuesta debilidad mecánica de la articulación coxofemoral bajo hipobaria.
- Factores ambientales como frío, sobreesfuerzo, deshidratación o incremento de radiación UV.
- Teorías químicas y tóxicas, como la exposición a gases minerales.
- La hipótesis del déficit de oxígeno, propuesta tempranamente por Saussure (1796) y Humboldt (1803), pero sin la validación empírica de Bert.

Bert nació en Auxerre en 1833 y transitó una carrera intelectual ecléctica: de la ingeniería y el derecho pasó a las ciencias naturales, formándose como médico y zoólogo. Influenciado por Claude Bernard, Bert emergió como una figura destacada de la fisiología experimental francesa. Su trabajo pionero en trasplantes tisulares (parabiosis), reconocido hoy como base conceptual para los estudios de rechazo inmunológico en trasplantes de órganos, también marcó su temprano rigor científico⁽³⁰⁾.

Su incursión en la fisiología de altura se dio en colaboración con Jourdanet. Juntos construyeron cámaras hipobáricas que permitieron realizar estudios

controlados de descompresión en humanos y animales. En estos experimentos, Bert:

1. Aplicó el concepto de presión parcial (PO_2): comprobó que la hipoxia letal se debía a una baja PO_2 , independientemente del porcentaje de oxígeno o presión total, observando muertes en gorriones cuando la PO_2 caía por debajo de 30 mmHg.
2. Probó el efecto protector del oxígeno: alternando la inhalación de oxígeno en gorriones y en sí mismo, demostró que la administración de O_2 podía revertir síntomas agudos de mal de altura.
3. Determinó la hipoxemia arterial: extrajo sangre arterial de perros en cámaras hipobáricas y cuantificó los gases disueltos, demostrando la caída en la concentración de oxígeno arterial a altitudes elevadas.
4. Estableció la utilidad clínica del oxígeno: en su propio cuerpo, Bert simuló el ascenso al Mont Blanc y reportó alivio inmediato al respirar oxígeno puro (2, 31).

El legado de Bert resuena en cada estudio moderno sobre fisiología de altura. Su libro es una enciclopedia experimental, un ejemplo de ciencia meticulosa y visionaria. Como señala John B. West, sin los trabajos de Bert no se habrían comprendido los principios fundamentales que permiten al ser humano sobrevivir y adaptarse en ambientes hipobáricos extremos⁽³²⁾. Su aplicación se extiende hoy a la aviación, la exploración espacial, el alpinismo y la medicina crítica.

Análisis histórico y enriquecimiento del trabajo de François-Gilbert Viault y su contribución a la fisiología de altura

A finales del siglo XIX, el fisiólogo francés Paul Bert (1833–1886), considerado uno de los fundadores de la fisiología de la altura, sentó las bases teóricas para comprender los efectos de la hipoxia en organismos vivos. En su influyente obra *La pression barométrique* (1878), Bert analizó los efectos de la presión atmosférica sobre la vida, en especial en condiciones hipobáricas. En la página 1005 de dicha obra, Bert expone su interés en los animales nativos de altura, observando su notable resistencia frente a especies trasladadas desde el nivel del mar. En particular, menciona a los búfalos del Himalaya y las llamas andinas como ejemplos de adaptación fisiológica, capaces de desempeñar trabajos en altitud que resultarían letales para mulas o caballos. Asimismo, destaca el

vuelo del cóndor, capaz de alcanzar los 7000 m, aunque señala la paradoja de que las aves eran más susceptibles que los mamíferos en sus experimentos de descompresión, sin lograr explicar dicha contradicción ⁽²⁾.

En este contexto, Bert alentó al joven médico François-Gilbert Viault (1849–1918) a emprender investigaciones *in situ* en la cordillera de los Andes. Viajó al Perú en 1889 para estudiar los efectos fisiológicos de la hipoxia en humanos y animales. Solicitó permiso a la Facultad de Medicina de Lima y pidió un asistente, siendo designado el bachiller Juan M. Mayorga. La expedición se dirigió a la Hacienda Mineral de Morococha, situada a 4392 m s.n.m. donde realizaron observaciones durante aproximadamente tres semanas.

En 1890, Viault presentó sus hallazgos a la Academia de Ciencias de París bajo el título *Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang des habitants des régions élevées de l'Amérique du Sud* (Sobre el aumento considerable del número de glóbulos rojos en la sangre de los habitantes de las regiones altas de América del Sur. Comptes Rendu, 111: 917-918, 1890)⁽³³⁾. En esta comunicación, Viault planteó por primera vez que la policitemia (el aumento del número de glóbulos rojos en la sangre) constituía un mecanismo fisiológico adaptativo a la hipoxia de altura. Su propia cifra hematológica aumentó de 5 a 8 millones de eritrocitos/mm³ luego de 23 días en altura, y encontró una concentración aun más alta (16 millones/mm³) en la llama (*Lama glama*), lo que le permitió deducir que la hiperglobulia era una estrategia compensatoria fundamental^(33,34).

En una segunda comunicación a la Academia en 1891, Viault describió estudios sobre la capacidad respiratoria de la sangre arterial de animales de altura (carneros y perros) mediante análisis de gases con bombas de mercurio. Estos experimentos revelaron que la cantidad de oxígeno transportado en la sangre arterial era similar a la observada en animales a nivel del mar, debido al aumento de hemoglobina y glóbulos rojos, contradiciendo la hipótesis de una *anoxyhémie* (anoxemia) crónica en altura ⁽³⁵⁾. Su trabajo fue pionero en demostrar cuantitativamente la aclimatación fisiológica mediante incremento de la masa eritrocitaria.

En paralelo, Juan Mayorga complementó y amplió estos hallazgos. En 1892, realizó una segunda expedición a Casapalca ^(4221 m), donde realizó análisis detallados del volumen urinario, la concentración de hemoglobina mediante el hematímetro de Fleischl y la numeración de glóbulos rojos y blancos. Mayorga reportó un número promedio mayor de eritrocitos respecto a lo comunicado

por Viault en París, y corroboró que, tras la aclimatación, la cantidad de oxígeno absorbida en altura era comparable a la del nivel del mar.

Los hallazgos de Viault y Mayorga fueron fundamentales para consolidar la teoría de que la policitemia es una respuesta adaptativa primaria a la hipoxia crónica. Este concepto, que prevaleció durante décadas, abrió el camino a investigaciones posteriores sobre la fisiopatología de la hipoxia y los mecanismos de aclimatación, como los llevados a cabo por Carlos Monge Medrano y su escuela en el siglo XX^(36, 37).

La trascendencia histórica del trabajo de Viault reside no solo en haber cuantificado por primera vez la hiperglobulia en altura, sino en haber sentado un marco metodológico riguroso, que combinaba la observación clínica con la medición experimental de gases, hemoglobina y funciones vitales en condiciones naturales extremas. Su enfoque integrador anticipó muchas de las preocupaciones de la medicina de montaña y la biología integrativa actuales.

Conclusiones

1. Paul Bert estableció los fundamentos teóricos de la fisiología de altura al demostrar, mediante estudios experimentales con animales en cámaras hipobáricas, que la hipoxia era el principal agente responsable de los trastornos observados en altitud, y no la presión atmosférica baja en sí misma ni la baja temperatura. Su obra *La pression barométrique* (1878) marcó el inicio formal de la fisiología de la altitud como disciplina científica.
2. La influencia de Bert impulsó investigaciones de campo en regiones andinas, en busca de evidencia empírica que complementara sus hallazgos de laboratorio. Reconociendo la necesidad de observar adaptaciones naturales en humanos y animales nativos de altura, alentó estudios directos en los Andes sudamericanos, anticipando un enfoque integrador entre la fisiología experimental y la observación en el terreno.
3. François-Gilbert Viault fue pionero en el estudio cuantitativo de la aclimatación humana a la hipoxia, al demostrar en 1890 que el número de glóbulos rojos se incrementa significativamente en residentes y recién llegados a grandes alturas. Su hallazgo de la *hiperglobulia* como mecanismo compensatorio fue decisivo para comprender la adaptación humana al ambiente hipóxico.
4. Viault integró la observación clínica con técnicas experimentales de vanguardia, como la medición del contenido de oxígeno en sangre arterial me-

dian­te métodos físicos, evidenciando que la capacidad transportadora de oxígeno se mantiene gracias al incremento de hemoglobina. Este enfoque cuantitativo consolidó la fisiología de altura como una ciencia empírica basada en la experimentación.

5. Las expediciones científicas francesas en el Perú marcaron un hito metodológico e histórico, al constituir algunos de los primeros estudios sistemáticos en altura realizados directamente en el entorno natural, anticipando el modelo moderno de investigación en terreno en fisiología ambiental y medicina de montaña.
6. El legado de los fisiólogos franceses se extendió a generaciones posteriores, influyendo en escuelas médicas latinoamericanas, especialmente en Perú y Bolivia. Su trabajo sirvió como base conceptual para investigaciones sobre mal de montaña, aclimatación, policitemia y fisiopatología de la hipoxia crónica.
7. En conjunto, los aportes de Bert y Viault representan una transición clave de la teoría a la evidencia de campo, permitiendo comprender los mecanismos fisiológicos de adaptación a la altura en humanos y animales, y abriendo nuevas vías para la medicina de altitud, la hematología y la biología comparada.

Bibliografía

1. Gillispie CC. The Montgolfier Brothers and the Invention of Aviation, 1783–1784. Princeton: Princeton University Press; 1980.
2. Bert P. La pression barométrique: recherches de physiologie expérimentale. Paris: G. Masson; 1878.
3. Glaisher J. Travels in the Air. London: Macmillan and Co; 1871.
4. West JB. The physiological challenges of ascent to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(6):534–544.
5. Mosso A. Life of Man on the High Alps: Studies of Physical and Mental Life. London: T. Fisher Unwin; 1898.
6. Haldane JS, Priestley JG. The Regulation of the Lung-Ventilation. Oxford: Oxford University Press; 1935.
7. Barcroft J. The Respiratory Function of the Blood, Part II. Cambridge: Cambridge University Press; 1920.
8. West JB. Joseph Barcroft and the crucial role of high-altitude physiology. *J Appl Physiol.* 1998;85(1):340–345.
9. Houston CS, Riley RL. Operation Everest. *Fed Proc.* 1947;6:68–71.
10. West JB. High Life: A History of High-Altitude Physiology and Medicine. New York: Oxford University Press; 1998.
11. West JB. Barcroft's legacy in high-altitude physiology. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;130(3):233–239.
12. Hurtado A. Pathophysiology at High Altitudes. *N Engl J Med.* 1957;257(6):275–282.
13. Monge MC. La Enfermedad de los Andes. Segunda parte. Cap V. Adaptación-Aclimatación-Desadaptación. *An Fac Med Lima.* 1928; XI(1–2): 76–106
14. Dill DB. Life, Heat, and Altitude: Physiological Studies of the Gill Expedition to Aucanquilcha, Chile. Cambridge: Harvard University Press; 1936

15. Pugh LGCE. Muscular exercise on Mount Everest. *J Physiol.* 1962;164(3):294–300
16. Cerretelli P, di Prampero PE. Gas exchange at high altitude. *Annu Rev Physiol.* 1976; 38:383–403
17. Grocott MPW, Martin DS, Levett DZH, Mc-Morrow R, Windsor J, Montgomery HE. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med.* 2009;360(2):140–149.
18. de la Peña Alarco M. Apuntes sobre las Misiones Científicas Francesas al Perú. Lima: Imprenta Gil; 1939.
19. La Fuente JC, Delgado J. La Misión Geodésica al Ecuador: Historia de una Expedición Científica Franco-española. Quito: Editorial Universitaria; 1984.
20. Gerbi A. La Disputa del Nuevo Mundo: Historia de una polémica, 1750–1900. México: Fondo de Cultura Económica; 1955.
21. Jourdanet D. De l'anoxémie produite par la raréfaction de l'air. Paris: G. Baillière; 1863.
22. Saldaña JJ. Science in Latin America: A History. Austin: University of Texas Press; 2006.
23. Jourdanet D. Essai sur la pathologie de la vie à haute altitude. Paris: Baillière; 1861
24. Fernet F. Études physiologiques sur la respiration. Paris: J.B. Baillière; 1857.
25. Gerabek WE. Jourdanet, Denis. In: *Complete Dictionary of Scientific Biography.* Detroit: Charles Scribner's Sons; 2005.
26. Coindet A. Quelques réflexions sur l'acclimatement au Mexique des troupes françaises. Paris; 1863.
27. Viault FG. Sur la richesse du sang en globules rouges chez les habitants des hautes altitudes du Pérou. *C R Acad Sci.* 1890; 110:537–539
28. Kellogg RP. Centennial of Paul Bert's *La Pression Barométrique.* *Respir Physiol.* 1978;35(1):1–11.
29. Hitchcock FA, Hitchcock MA, translators. *Barometric Pressure: Researches in Experimental Physiology.* Columbus: College Book Company; 1943.
30. Hearn JP. The Parabiosis Experiments of Paul Bert and Their Influence on Transplantation Biology. *Transplant Proc.* 1990;22(5):2050–2053.
31. Hitchcock FA, Hitchcock MA, translators. *Barometric Pressure: Researches in Experimental Physiology.* Columbus: College Book Company; 1943
32. West JB. Paul Bert and the discovery of the physiological role of oxygen. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;310(1): L1–L4.
33. Viault FG. Sur la richesse du sang en globules rouges chez les habitants des hautes altitudes du Pérou. *C R Acad Sci.* 1890; 110:537–539.
34. Winslow, R.M., & Monge, C. (1987). *Hypoxia, polycythemia and chronic mountain sickness.* Baltimore: Johns Hopkins University Press
35. Viault FG. Sur la quantité d'oxygène contenue dans le sang des animaux des hautes régions de l'Amérique du Sud. *C R Acad Sci.* 1891; 112:630–633.
36. Monge C, León-Velarde F. Physiological adaptation to high altitude: oxygen transport in mammals and birds. *Physiol Rev.* 1991;71(4):1135–1172.
37. Anales de la Facultad de Medicina de Lima. (1957). Reseña en conmemoración de François-Gilbert Viault. *Anales,* 40(2), 121–125.

Capítulo 3

Perspectiva histórica de la expedición científica de 1927 a los Andes

Académico Emérito Dr. Agustín Iza Stoll

Carlos Monge Medrano (nacido el 15 de diciembre de 1884 y fallecido el 15 de febrero de 1970) ha sido uno de los importantes médicos peruanos, clínico, investigador y profesor, que en las primeras décadas del siglo XX contribuyó a la investigación biomédica en el Perú, lo que se evidencia en sus observaciones clínicas de alteraciones en la salud de quienes, no siendo nativos de las grandes alturas, acceden a ella y, de otro lado, los nativos que se desadaptan a esa altitud.

Monge fue reconocido nacional e internacionalmente como el pionero peruano en los estudios de biología andina y fisiología de la altura. Fue el primero en describir el mal de montaña crónico, que se conoció después como enfermedad de Monge. Esto fue gracias a la sugerencia del Dr. Vázquez y ratificado por el decano de la Facultad de Medicina en París, Henri Roger.

Monge, ya en 1924, había comunicado a sus alumnos sobre sus observaciones de un tipo de desadaptación del hombre en las alturas, que denominó «la eritemia de la altura», cuyos síntomas desaparecen cuando el habitante desciende a nivel del mar, pero, al regresar a las grandes alturas, presenta nuevamente los síntomas de gravedad.

En 1925, Carlos Monge M. presentó a la Academia Nacional de Medicina del Perú una comunicación que tituló: «Sobre un caso de enfermedad de Vázquez», con un subtítulo: «Síndrome eritrémico de altura». En ella, Monge describe por primera vez, en residentes de las grandes alturas, un síndrome caracterizado por una excesiva respuesta hematológica a la hipoxia. Esta fue la visión clínica que tenía Carlos Monge M., que se expresa en su afirmación: *Para juzgar la vida en las grandes alturas, uno debe dejar detrás la ortodoxia de los textos y crear una nueva biología humana para los seres adaptados a la vida de los Andes.*

Monge creía indiscutiblemente en la total y definida adaptación del nativo de las grandes alturas y que esta adaptación podría perderse en determinados casos y circunstancias.

El presidente de la Academia Nacional de Medicina, Dr. Juan Voto Bernal, señaló, en el año 1928, que con el descubrimiento de la enfermedad de los Andes se marcaba una etapa distinta en la metodología científica de la medicina peruana; sin embargo, destacó que Monge se apartaba del tradicional sistema de producción personal y de la apreciación unilateral.

Comenzó a interesar al grupo, a buscar una colaboración que era una visión del problema trascendental; entonces inicia la estructuración de una escuela, obra fundamental, cuyas producciones son la bella y honrosa ejecutoria para la medicina peruana y augurales derroteros en la solución de problemas nacionales. Carlos Monge, en su discurso de agradecimiento, señaló: *Sería perfectamente pretencioso suponer que un hombre pudiera atribuirse la obra ejecutada por la escuela médica peruana. Admito que fue posible y necesaria una idea directriz, y que la tuve.*

Sin embargo, su discurso fue más allá de un simple agradecimiento y propuso un programa de desarrollo colectivo de una nueva investigación que esté al servicio del desarrollo del país, que se acompañe de relaciones y colaboraciones con organizaciones internacionales y actores económicos del país. Terminó su discurso con un compromiso: *Ojalá que este homenaje que tanto conmueve, se traduzca en un movimiento arrollador al servicio de las razas autóctonas del altiplano.*

La trascendencia de las investigaciones de Monge Medrano le dio prestigio nacional e internacional. Esta situación personal fue importante para cristalizar la creación del Instituto de Biología y Patología Andina. Esta institución gubernamental se convirtió luego en el Instituto Nacional de Biología Andina y posteriormente fue destinada, con sus rentas, a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Los estudios de altura estuvieron concentrados en un solo centro. Esta concentración facilitó la profesionalización de la investigación en el Instituto de Biología Andina, del que fue su primer director, entre 1934 y 1956; al retirarse, y con su aquiescencia, fue sucedido por Alberto Hurtado⁽¹⁻⁶⁾.

La investigación internacional, europea y norteamericana de las últimas décadas de 1800 y las primeras de 1900 sobre los cambios fisiológicos en la altura estaba justificada por varias situaciones: el alpinismo, cuyos escaladores querían llegar a las cúspides de montañas por encima de 6000 metros; la aparición de la aeronavegación con globos aerostáticos y de la aviación, que producían

problemas y hasta muertes, ya que alteraban la fisiología a nivel del mar. La Primera Guerra Mundial y la aparición de la aviación militar y luego comercial fueron actividades que solventaron recursos a instituciones y universidades para la realización de proyectos de investigación que ayudaran a entender los cambios que se producían en la vida a grandes alturas⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Al tomar conocimiento de que el Dr. Barcroft había dirigido una muy importante expedición al Perú en 1921-1922, específicamente a Cerro de Pasco, y comunicando después que: *Todos los habitantes de la gran altitud son personas con capacidades físicas y mentales disminuidas*, generó un gran rechazo y fue un poderoso estímulo en Monge para la preparación de una expedición peruana que llevó a cabo en 1927, con el auspicio de la Facultad de Medicina de Lima, y que estaba destinada a evaluar la fisiología del nativo de las grandes alturas, asimismo, a refutar la opinión de Barcroft sobre la supuesta limitación física y mental de los nativos de la sierra peruana. Resulta pertinente exponer la expedición angloamericana de Barcroft y colaboradores para luego confrontarla con la expedición de Monge y colaboradores.

Varios autores, entre ellos Velásquez T., Pamo O., Villena A., y otros además de Monge M., han mencionado que, previamente, algunos investigadores europeos realizaron estudios en la altura en las últimas décadas del siglo XIX. Antes de ellos, el jesuita José de Acosta publicó su importante obra «Historia natural y moral de las Indias», la primera descripción del soroche que sufrió en 1570 al pasar por Pariacaca (4500 m s.n.m.) *Cuando subí las escaleras, que llaman, que es más alta de aquella sierra casi súbito me dio una congoja tan mortal que estuve con pensamientos de arrojarme de la cabalgadura al suelo y con esto luego tanta arcadas y vómitos, que pensé dar el alma*, y culmina ese párrafo responsabilizando al aire de las molestias sufridas.

Estos y varios otros autores mencionan que, en cuanto a los investigadores europeos y angloamericanos, resulta pertinente recordar a Paul Bert, que en 1878 describió sus experimentos en animales introducidos en cámaras hipobáricas que él construyó y, además sus estudios que comenzaban con los primeros ascensos en globo. Luego la aparición de la aviación, señalaba, por primera vez, que el factor crucial de las causas de muerte en la exposición a las grandes alturas era la presión parcial de oxígeno. Demostró la importancia del oxígeno para mantener la vida, concluyendo: *La presión del oxígeno es todo, la presión barométrica por ella misma no hace nada o casi nada*; asimismo, definió que la acción fisiológica de los gases depende de su presión parcial.

Jourdanet, 1861, estuvo en México un tiempo y, a su regreso a Francia, publicó un libro sobre sus experiencias; escribió que existía una relación entre el mal de montaña agudo con la cantidad de oxígeno en la sangre arterial. Jourdanet afirmó, de una forma parecida a la que hizo después Barcroft, que los indígenas de las montañas de México eran «una raza con signos de marcada debilidad». Herrera y Vergara (1899), citados por Velásquez, refutaron este concepto, probando que esos nativos no mostraban ninguna deficiencia biológica y que esa afirmación era errada.

F. Viault, biólogo y fisiólogo francés, con el aval de la Facultad de Medicina de Lima, y en compañía del estudiante de medicina Juan Mayorga, llegó al campamento minero de Morococha (Junín, 4500 m s.n.m) para realizar la primera expedición científica a los Andes (1889). Viault pudo demostrar, por primera vez, un aumento considerable del número de glóbulos rojos en las personas que vivían en Morococha (7,5 a 8,5 millones), postulando que la poliglobulia era un mecanismo adaptativo a la altura. Sus estudios de gases en sangre demostraron que la proporción de oxígeno en la sangre de los animales sometidos al ambiente de la altura era la misma que al nivel del mar⁽²⁾.

Viault midió los gases de la sangre de la vena de un hombre y de la sangre arterial en carneros, usando «la bomba neumática de mercurio de Vogel» (1814), que fue la antecesora del aparato de Van Slyke, un instrumento muy usado después en fisiología, y además la jeringa hipodérmica que permitía la extracción anaeróbica de sangre. Mayorga (primer peruano en describir la policitemia) dos años después repitió los experimentos de Viault, agregó observaciones de la hemoglobina, de orina y de frecuencia del pulso y frecuencia respiratoria, y los presentó a la Facultad de Medicina.

Otros investigadores mencionados por Monge fueron Mosso en los Alpes italianos, Cooke en los picos de Tenerife, Zuntz en el mismo lugar, Haldane en Pikes Peak, Colorado, entre otros⁽¹¹⁾.

Las expectativas de la expedición eran las siguientes: a) evaluar la relación entre la presión parcial de oxígeno en el alvéolo y en la sangre arterial (controversia sobre la posible secreción activa de oxígeno en los pulmones); b) la modificación de la curva de disociación de la hemoglobina; c) cambios en la ventilación pulmonar, la capacidad de difusión pulmonar y la concentración de glóbulos rojos; y d) efectos de la altitud sobre las capacidades físicas y cognitivas.

Barcroft tenía experiencia previa, participó en dos breves expediciones anteriores a gran altitud. La primera fue en 1910, cuando fue miembro de una expedición a Tenerife en las islas Canarias dirigida por Nathan Zuntz (1847-1920). Barcroft trabajó principalmente en los factores que afectaban la posición de la curva de disociación del oxígeno⁽¹²⁾.

Sin embargo, también hizo una observación interesante relevante para la afirmación de Mosso de que los efectos nocivos de la gran altitud eran causados por la baja PCO_2 . Durante esta expedición, Barcroft, que tenía una PCO_2 casi normal y, por lo tanto, una PO_2 baja a gran altitud, desarrolló un evidente mal de montaña agudo. Por el contrario, Douglas, otro de los investigadores, que tenía una PCO_2 mucho más baja y una PO_2 más alta, se mantuvo bien. Barcroft señaló que esta observación anecdótica apoyaba la afirmación de Paul Bert de que la hipoxia era el factor más importante⁽¹³⁻¹⁷⁾.

1. La expedición de Barcroft de 1921 a 1922

Barcroft (1872-1947), fisiólogo británico de la Universidad de Cambridge, lideró a finales de 1921 la célebre expedición angloamericana a los Andes peruanos, específicamente a Cerro de Pasco (4300 m s.n.m.), con el objetivo de investigar los mecanismos fisiológicos de la adaptación humana a la hipoxia de gran altitud. La expedición, compuesta por científicos de Cambridge y Harvard, se desarrolló en un contexto de intensa controversia científica sobre la capacidad del organismo humano para adaptarse completamente a la vida en altura y sobre los mecanismos implicados en la oxigenación sanguínea bajo condiciones de hipoxia ambiental⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Figura 1. Laboratorio de la expedición de Barcroft situado en un vagón del tren



Tomado de la publicación original de Barcroft (8).

La expedición se realizó en Cerro de Pasco, a 4300 m, y tuvo la ventaja de usar los vagones del tren, uno como laboratorio y otros como alojamiento (Figura 1). Estudiaron tres grupos poblacionales: a) miembros de la expedición (visitantes, recién llegados a la altura); b) trabajadores e ingenieros estadounidenses residentes en la zona por meses o años (*sojourners*); y c) pobladores nativos de Cerro de Pasco (residentes permanentes).

Se emplearon técnicas novedosas para la época, como la punción arterial para medir la saturación de oxígeno, pruebas neuropsicométricas, espirometría, análisis de la curva de disociación de la hemoglobina y mediciones de la capacidad de difusión pulmonar mediante monóxido de carbono. El relato de la expedición se publicó en la revista *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (Figura 2). Fue un informe largo, descriptivo, narrativo, con un número relativamente pequeño de sujetos de investigación. Sin embargo, según algún autor más contemporáneo (West), en gran medida es irrelevante desde un punto de vista científico. El índice de la primera página, que se muestra a continuación, establece esencialmente todos los objetivos científicos, que ascendían a 16. No obstante, es evidente que un tema central fue la secreción de oxígeno, es decir, la relación entre la PO_2 alveolar y arterial a gran altitud.

Una de sus importantes contribuciones es haber resuelto el problema de cuál era el mecanismo responsable del transporte de oxígeno desde el alveolo a la sangre. Barcroft había investigado este problema desde años atrás. Sus primeras investigaciones (realizadas en 1911 en Tenerife y Monte Rosa) no le permitieron concluir que la difusión era la responsable, por lo que en 1920 repitió las experiencias de Haldane con mejor tecnología y demostró que la saturación arterial tomada de la arteria radial era siempre menor que la saturación de la misma sangre equilibrada con aire alveolar simultáneamente obtenido.

Estos hallazgos fueron confirmados en Cerro de Pasco (1922) y así se descartó la teoría de la secreción activa de oxígeno. Antes, en 1910, August y Mary Krogh, usando la técnica de monóxido de carbono para medir la difusión a través de la membrana alveolar y del óxido nitroso para medir el gasto cardíaco, llegaron a la conclusión de que la difusión sola podría ser responsable de toda la transferencia de oxígeno, aun en el más intenso esfuerzo físico, porque el cociente de difusión y el volumen de expulsión del corazón alcanzan valores suficientemente altos.

Mary Krogh en 1915 prueba definitivamente que la difusión es el único factor responsable del paso del oxígeno a través de la membrana alveolar^(22,23).

Es importante mencionar que existían dos hipótesis: la hipótesis de secreción alveolar de John Scott Haldane, quien proponía que los pulmones podían secretar activamente oxígeno hacia la sangre, en lugar de depender únicamente de la difusión pasiva. Haldane sugirió que ciertos mecanismos celulares facilitaban el transporte de gases, lo que implicaba un papel más dinámico de los pulmones en la oxigenación. La otra hipótesis era la propiciada por Krogh y Barcroft, que, por el contrario, defendieron que el intercambio gaseoso pulmonar dependía de un mero proceso de difusión. Su enfoque se basaba en la ley de difusión de Fick, que establece que los gases se mueven de áreas de alta concentración a baja concentración sin necesidad de mecanismos adicionales, basándose en la primera ley de difusión gaseosa de Fick: la cantidad de gas que por unidad de (V') es transferida por difusión, es directamente proporcional al gradiente de presión entre el alveolo y el capilar ($P_A - P_e$), al área de superficie disponible para el intercambio (q) y a una constante específica para cada gas (D'); e inversamente proporcional al grosor de la membrana (d).

Figura 2. Primera página de la publicación de Barcroft sobre la expedición a Cerro de Pasco.

351	
VIII.— <i>Observations upon the Effect of High Altitude on the Physiological Processes of the Human Body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco.</i>	
Report to the PERU HIGH-ALTITUDE COMMITTEE. Drawn up by the Members of the Expedition, viz.—J. BARCROFT, F.R.S.; C. A. BIRGE (Rockefeller Institute, New York); A. V. BOCK (Massachusetts General Hospital); J. H. DOUGLASS (King's College, Cambridge); H. S. FORD (Harvard Medical School); G. HANCOCK (Presbyterian Hospital, New York); J. C. MARSH (University of Edinburgh); A. C. REDFIELD (Harvard Medical School).	
(Received July 21, 1921—Read January 16, 1923.)	
[PLATES 19 AND 20.]	
CONTENTS.	PAGE
Introduction	352
I.—Acclimatization	353
A. Oxygen Secretion	359
B. External Pulmonary Ventilation	363
C. Movement of Oxygen Dissociation Curve	374
D. Size and Shape of Chest and Lungs	379
E. Vital Capacity	384
F. Residual Tidal Air	384
G. Diffusion Coefficients	385
H. Estimate of Red Blood Corpuscles and Hemoglobin	397
I. The Pulse	395
J. Minute Volume of Blood Flowing toward the Body	401
K. Systolic Output and Size of Heart	411
L. Volume of Blood in the Body	417
M. Relative Importance of some of the observed Factors in Acclimatization	423
II.—Cyanosis	423
III.—Mental Tests	433
IV.—Sweats or Mucous Membranes, and extent to which it may be predicted	432
V.—Summary and Conclusions	450
Appendices—	
I.—Relation of Rectal Temperature to Blood Volume	455
II.—Note on Relative Effects of Carbonic and Hydrochloric Acids on Affinity of Hemoglobin for Oxygen	465
III.—Some Secondary Effects of Increasing the Proportion of Red Corpuscles in Blood	469
IV.—Note on Stigmata of Thrombosis	472
V.—Method of Triple Estimation	476
VI.—Effect of Mucous Membrane Constriction on Blood	478
Bibliography	479
VOL. CXXI.—B. 289	2 A
	(Published, January 22, 1923.)

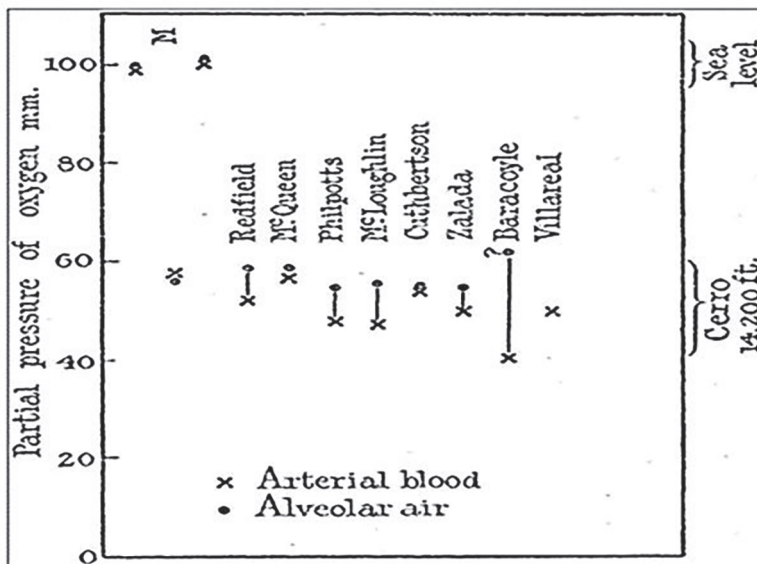
La controversia entre ambas hipótesis llevó a estudios experimentales que, finalmente, favorecieron la teoría de Barcroft, demostrando que la difusión pasiva es el mecanismo predominante en el intercambio gaseoso pulmonar. Sin embargo, investigaciones posteriores exploraron factores adicionales, como la influencia de la velocidad de reacción del oxígeno con la hemoglobina y la estructura de la membrana alvéolo-capilar. El nombre de capacidad de difusión pulmonar respondía a la idea de que la difusión del gas del alvéolo al capilar dependía exclusivamente de la membrana alvéolo-capilar. En la actualidad se sabe que este proceso depende también de la velocidad de reacción del gas con la hemoglobina, respondiendo al concepto de un proceso más complejo que el de simple difusión. Cotes propuso la denominación de factor de transferencia en lugar de capacidad de difusión⁽²³⁾.

Los resultados de las mediciones de PO_2 arterial y alveolar en los ocho investigados, en Lima y Cerro de Pasco, descritos por Barcroft, se ilustran en la Figura 3. Barcroft describe: *En el extremo izquierdo, bajo la M, están los resultados para Meakins, a nivel del mar, en Cerro, y luego al regresar al nivel del mar. Las diferencias alvéolo-arteriales fueron pequeñas y, de hecho, la medición a gran altitud mostró un valor arterial ligeramente por encima del valor alveolar. A la derecha de los valores de Meakins están los de cinco ingenieros. A la derecha de estos están los resultados de tres personas que eran residentes permanentes de gran altitud. Tenga en cuenta que para siete sujetos el valor arterial fue menor que el valor alveolar. En el caso de Villareal, el valor alveolar no estaba disponible.*

Una de las interesantes conclusiones de Joseph Barcroft y la expedición anglo-americana a los Andes Peruanos, 1921-1922, fue: *La principal contribución que hemos hecho es la observación de que, en nuestro equipo de trabajo, la propensión al soroche corresponde muy cercanamente al valor del coeficiente de difusión; aquellas personas que tenían un coeficiente de difusión bajo fueron las que más sufrieron.* Se concluyó que las presiones de oxígeno en sangre arterial son las que se producirían naturalmente por difusión.

Además de las consideraciones sobre la difusión, también se realizaron mediciones de la saturación arterial de oxígeno en cinco miembros de la expedición (81,5 y 91%), en dos miembros de la expedición durante los días de trabajo (79 y 90,5%) y en cuatro ingenieros de minas (86 y 91%) a quienes se les realizaron mediciones en reposo, y se encontró que la saturación varió entre 81,5 y 91%. Las tres personas que residían permanentemente en las montañas presentaron saturaciones entre 82,3 y 86%. Estos últimos valores bajos sorprendieron a los investigadores, ya que indicaban las bajas saturaciones arteriales de oxígeno que estas personas habían experimentado durante toda su vida.

Figura 3. Resultados de las mediciones de la presión parcial de oxígeno a nivel del mar y en Cerro de Pasco. Barcroft



Tomado de West. Referencia 17

Joseph Barcroft defendió la hipótesis de difusión pasiva, argumentando que el intercambio de gases en los pulmones ocurría exclusivamente por gradientes de presión y sin intervención activa de las células alveolares (25). Otras mediciones y hallazgos sobre la respiración y la circulación fueron: el aumento de la ventilación pulmonar a gran altitud, que se estudió midiendo la PCO_2 alveolar en muchas ocasiones; el valor medio fue de ~28 mm Hg en comparación con 40 mm Hg a nivel del mar. West escribe que la discusión de las posibles causas del aumento de la ventilación es bastante tortuosa y recuerda a una discusión similar de Haldane y sus colegas sobre los resultados obtenidos en Pikes Peak. Ahora sabemos que el mecanismo fue la estimulación de los quimiorreceptores periféricos por la baja PO_2 en la sangre arterial, pero los quimiorreceptores no fueron descubiertos sino hasta después de cuatro años⁽²⁶⁾.

En una serie innovadora de estudios, se realizaron mediciones de la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono utilizando la técnica desarrollada por Marie Krogh⁽²²⁾. El equipo para esto había sido proporcionado por el laboratorio de Krogh. Los investigadores concluyeron que no había cambios en la capacidad de difusión en comparación con el nivel del mar. Sin embargo, se argumentó que la tendencia de la saturación arterial de oxígeno a caer con el

ejercicio podría explicarse por la limitación de la difusión a través de la barrera sangre-gas; la suya fue la primera demostración clara de la limitación de la difusión de la captación de oxígeno a gran altitud.

Los estudios también mostraron, respecto a la ventilación pulmonar y a la capacidad de difusión, que la ventilación pulmonar aumentó significativamente en la altura (promedio $p\text{CO}_2$ alveolar de 28 mm Hg frente a 40 mm Hg a nivel del mar), fenómeno atribuido posteriormente a la estimulación de los quimiorreceptores periféricos por la hipoxemia. La capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono no mostró diferencias respecto al nivel del mar, pero se sugirió que la caída de la saturación de oxígeno durante el ejercicio podría deberse a una limitación difusiva en la barrera alvéolo-capilar^(17, 19).

La publicación de la expedición tiene una extensa sección sobre la posición de la curva de disociación del oxígeno a gran altitud y los diversos factores que influyen en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Este fue uno de los principales intereses de Barcroft. Los resultados fueron algo confusos; en parte, se debe, según West, a que los investigadores desconocían la función del 2,3-difosfoglicerato, que se descubrió mucho después. Sin embargo, el consenso fue que la curva de disociación estaba desplazada hacia la izquierda, probablemente debido a la reducción de la $p\text{CO}_2$ arterial⁽²¹⁾.

Se confirmó el aumento en el número de glóbulos rojos en los residentes de altura, fenómeno ya descrito en expediciones previas, y se consideró un mecanismo clave de aclimatación. En cuanto a la morfología torácica, los estudios radiográficos de la forma y el tamaño del tórax de los residentes permanentes de gran altitud mostraron que los residentes permanentes de altura presentaban un tórax más grande en relación con su talla, que generalmente era menor que la de los investigadores. Se interpretaron estas adaptaciones anatómicas como respuesta crónica a la hipoxia.

1.1 Mediciones neuropsicométricas

Uno de los aportes más originales de la expedición de Barcroft fueron las mediciones neuropsicométricas realizadas en Cerro de Pasco. La investigación incluía diversas pruebas cognitivas, como reconocimiento de letras duplicadas, escritura, memorización, operaciones matemáticas y evaluación de la fatiga mental. Los resultados mostraron que se requería más tiempo para ejecutar las pruebas con precisión y se demoraban más tiempo que a nivel del mar; el mismo Barcroft tuvo más dificultades en mantener

la concentración, lo que implicaba una pérdida de eficiencia en el desempeño intelectual⁽¹⁷⁾.

En sus propias palabras (Barcroft *et al.*, 1923): *A juzgar por los estándares habituales de eficiencia en el trabajo de laboratorio, nos encontrábamos en una categoría intelectualmente obviamente inferior en el Cerro que a nivel del mar. [...] Lo que más nos afectaba era la dificultad para mantener la concentración. [...] La realización de la serie de pruebas tardaba casi el doble.* Incluso los ingenieros de minas, residentes de larga data en altitud, pero originalmente provenientes del nivel del mar, reconocieron una merma en su rendimiento físico e intelectual a gran altitud⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, fue un importante error asumir que los efectos agudos del ascenso se replicaban en los resultados de los nativos que se habían adaptado a las condiciones de las grandes alturas.

1.2. La controversia sobre la efectividad de la aclimatación

Barcroft identificó tres factores positivos en la aclimatación a la altitud: (1) aumento de la ventilación total; (2) desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina; y (3) incremento en la concentración de glóbulos rojos. Por el contrario, señaló que otros parámetros como el gasto cardíaco, los volúmenes pulmonares o las propiedades de difusión pulmonar no mostraban mejoras significativas, aunque reconoció limitaciones metodológicas⁽¹⁹⁾.

Su afirmación más controvertida fue que: *Todos los habitantes de grandes altitudes son personas con capacidades físicas y mentales reducidas.* Esta generalización, basada en la observación de su equipo y sin incluir mediciones objetivas en poblaciones nativas, fue cuestionada por diversos investigadores, especialmente por Carlos Monge Medrano.

1.3 La réplica de Monge

Monge y su equipo, durante la expedición peruana de 1927, realizaron un estudio más amplio e inclusivo. En su informe a la Universidad de San Marcos y en la VII Conferencia Sanitaria Panamericana (1928), Monge presentó datos que contradecían directamente las conclusiones de Barcroft. Las pruebas realizadas en nativos de La Oroya, Ticlio y Morococha mostraban una capacidad física robusta y una función cognitiva normal. En palabras del propio Monge: *Demostramos que el profesor Barcroft sufría él mismo un caso*

subagudo de mal de altura sin darse cuenta. Su error sustancial es fácil de explicar como resultado de una generalización incorrecta [...] de lo que él mismo sentía y de la aplicación de sus reacciones al hombre andino en general (Monge, 1928).

1.4. Categorías fisiopatológicas del mal de altura

En su presentación, Monge propuso un marco fisiopatológico del mal de montaña, insistiendo en los casos graves de policitemia crónica, que constituyen la llamada enfermedad de los Andes o enfermedad de Monge (actualmente conocida también como *Chronic Mountain Sickness*).

Monge explicó estas situaciones bajo una fisiopatología común: la eritremia. En su visión, el soroche agudo representa la forma inicial de desadaptación, mientras que la policitemia es su manifestación crónica.

1.5. Comparación de parámetros fisiológicos

Monge también presentó datos precisos sobre la saturación de oxígeno arterial y venosa. En individuos adaptados, los niveles eran aceptables (90–97%), pero en casos de soroche severo (como los de Devoto y Encinas), la saturación venosa descendía por debajo del 40%, correlacionando con síntomas clínicos graves. A continuación, se muestran los datos de saturación de O₂ en sangre venosa registrados por la expedición peruana.

Asimismo, el análisis de dióxido de carbono (CO₂), realizado por Hurtado, confirmó el hallazgo de Barcroft de valores reducidos en altura. Sin embargo, Monge enfatizó que este fenómeno debía entenderse no solo como una cuestión de equilibrio ácido-base, sino como parte de un proceso biológico más amplio de aclimatación.

Si bien Barcroft fue pionero en introducir métodos experimentales rigurosos al estudio de la fisiología en altura, su limitada interacción con poblaciones nativas lo llevó a conclusiones generalizadas y erróneas. Por su parte, Monge, desde un enfoque contextualizado y clínico, integró la fisiología con la realidad andina, desarrollando conceptos como el soroche, la eritremia y la enfermedad crónica de montaña, que hoy forman parte esencial de la medicina de altura.

2. La Expedición de Carlos Monge a los Andes

En abril de 1927, Carlos Monge Medrano, junto con Enrique Encinas, César Heraud, Alberto Hurtado y ocho estudiantes de medicina, emprendió la primera

expedición científica peruana a la región andina (La Oroya, Ticlio y Morococha), auspiciada por la Universidad Mayor de San Marcos. El objetivo principal fue estudiar los efectos de la altitud sobre el organismo humano y refutar las conclusiones del fisiólogo británico Joseph Barcroft respecto a la supuesta inferioridad física y mental de los nativos de gran altitud.

Los resultados, publicados en los *Anales de la Facultad de Medicina*, demostraron que los habitantes nativos de la altura presentaban una notable capacidad física y una normalidad mental, producto de una adaptación milenaria al ambiente hipobárico. Además, se ampliaron las observaciones previas de Monge sobre la enfermedad de los Andes, también conocida como mal de montaña crónico. Este informe fue presentado ante la Facultad de Medicina de San Marcos, la Academia Nacional de Medicina y en la VII Conferencia Sanitaria Panamericana celebrada en Lima en 1928.

En su artículo «La Enfermedad de los Andes», Monge expone sus hallazgos y, como hemos mencionado, refuta elegantemente a Barcroft, interpretando sus observaciones como producto del *soroche* o mal de altura agudo que él y sus colaboradores experimentaron, pero no identificaron. El informe contiene estudios pioneros desde una perspectiva fisiológica sobre la población andina, que Velásquez resume en varios ejes: mediciones del volumen torácico, capacidad vital, metabolismo basal, dinámica hematopoyética, soroche agudo y la descripción de la enfermedad de Monge (enfermedad de los Andes, *Chronic Mountain Sickness* o enfermedad crónica de la altitud (3).

En su presentación a la Facultad de Medicina, Monge distingue cuatro situaciones clínicas:

a) Individuos provenientes del nivel del mar que ascienden a gran altitud y manifiestan molestias leves o síntomas agudos de inadaptación, conocidos como soroche o mal agudo de montaña. En contraste, los nativos de la altura llevan una vida física y mental completamente normal. **b)** Sujetos recién llegados que desarrollan soroche pero logran adaptarse progresivamente en semanas o meses. En casos de inadaptación persistente, el retorno a niveles más bajos o al nivel del mar es la única solución. **c)** Casos en los que tanto visitantes como nativos desarrollan un soroche subagudo o prolongado, caracterizado por síntomas mínimos, pero signos clínicos detectables: eritemia, insomnio, inapetencia, mareos, epistaxis, disnea ligera y coloración cianótica. Monge sugiere que Barcroft y su equipo padecieron esta forma sin advertirlo. **d)** Por último, Monge confirma sus observaciones de 1923, mostrando que existen formas

graves de policitemia. Concluye que las cuatro situaciones clínicas tienen una etiología común: la eritremia.

Según él, el soroche representa la forma aguda de la policitemia, mientras que la policitemia constituye su forma crónica. Entre ambos extremos se sitúan las formas prolongadas de soroche y las eritremias discretas. Estas manifestaciones representan una entidad clínica única, con diversas presentaciones, pero con un mismo mecanismo fisiopatológico. Todas mejoran con el descenso a altitudes menores, motivo por el cual denomina al conjunto como enfermedad de los Andes. En este estadio del conocimiento, Monge atribuye la etiología fundamental a la eritremia, aunque posteriormente considerará que el órgano central en esta patología es el pulmón.

En relación con el debate sobre la secreción versus la difusión alvéolocapilar del oxígeno, aparentemente resuelto por los hallazgos de Barcroft, Monge presenta sus mismos datos en su informe en el que Barcroft estableció que un cociente de difusión de oxígeno inferior a 40 se asocia con hipoxia, mientras que valores superiores permiten una adecuada aclimatación. Monge cita las opiniones de Haldane y, aunque acepta las conclusiones de Barcroft, deja abierta la posibilidad de que la membrana alvéolocapilar tenga un papel relevante en la difusión del oxígeno en el mal de montaña crónico, así como en determinadas condiciones patológicas, como fibrosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía intersticial o neumoconiosis. El tiempo transcurrido parece haberle dado la razón (5)

En cuanto a la saturación de oxígeno arterial y venosa, Monge clasifica a los sujetos estudiados en cuatro grupos:

1. Un grupo con saturación normal del 97% (Hurtado).
2. Un grupo de cinco soldados aclimatados con saturación promedio del 90%.
3. Nativos de La Oroya con adaptación completa.
4. Dos individuos desadaptados con eritremia y signos clínicos de mal crónico de montaña, que mejoraron rápidamente al descender (especialmente el caso de Devoto, por razones de urgencia).

Respecto a la saturación venosa de oxígeno, los individuos con valores inferiores al 40% presentaron síntomas de soroche (como Encinas), mientras que Fosalba y Devoto, con valores por debajo del 30%, mostraron cuadros clínicos más severos.

En relación con el análisis de dióxido de carbono (CO_2), Hurtado reporta que los niveles disminuyen a gran altitud, confirmando los hallazgos de la expedición de Barcroft en 1921. Monge comenta: *En suma, no debe atribuirse la disminución de CO_2 en la altura únicamente a mecanismos tampón, sino que debe buscarse una explicación en los procesos biológicos de la aclimatación, cuyo mecanismo exacto aún desconocemos*⁽⁵⁾.

Finalmente, respecto a la cianosis, los investigadores observaron que los nativos de la altura presentan en reposo una coloración eritrósica, la cual se torna cianótica con el ejercicio. Esta coloración refleja la policitemia y la baja saturación de oxígeno. En los casos de soroche, la cianosis se intensifica, adquiriendo una tonalidad negruzca, la cual mejora notablemente al descender al nivel del mar⁽⁵⁾.

3. Sangre y altura

3.1. Introducción y contexto histórico

Una amplia comunicación de la contribución peruana a la hematología de la altura, publicada por Gonzales, reseña apropiadamente los trabajos con que investigadores peruanos han contribuido al mejor conocimiento de los cambios hematológicos en la altura⁽²⁸⁾.

La relación entre la hipoxia de altura y las alteraciones hematológicas ha sido objeto de estudio desde finales del siglo XIX. El trabajo pionero de Viault en 1889 en Morococha (4540 m s.n.m.) marcó el inicio de una serie de investigaciones que buscaban explicar los mecanismos fisiológicos que permiten la supervivencia y adaptación humana en ambientes de baja presión de oxígeno. Viault, junto con Mayorga, propuso que la atmósfera enrarecida de las alturas inducía un aumento en la frecuencia respiratoria, aceleración del pulso y, principalmente, un incremento en la concentración de glóbulos rojos y hemoglobina como respuesta compensatoria⁽²⁸⁾.

Estos primeros estudios sentaron las bases para la comprensión de la eritrocitosis de altura, fenómeno que posteriormente sería confirmado y ampliado por investigadores sudamericanos y europeos, y que ha sido central en la fisiología de la adaptación humana a la hipoxia⁽²⁸⁾.

3.2. Principales hallazgos hematológicos en la altura

Policitemia y eritrocitosis

Carlos Monge, en 1925, describió por primera vez la enfermedad que lleva su nombre, caracterizada por una policitemia severa (ahora llamada eri-

trocitosis excesiva) con valores de hemoglobina superiores a 20 g/dL. Este hallazgo fue crucial para establecer que el aumento de glóbulos rojos es un mecanismo compensatorio ante la hipoxia, permitiendo a los nativos de altura vivir sin sintomatología, aunque en casos extremos conduzca a patología (mal de montaña crónica).

La expedición peruana de 1927, dirigida por Monge y con la participación de Alberto Hurtado y otros médicos, confirmó que los nativos de altura presentan aumentos significativos en el número de eritrocitos, hemoglobina y reticulocitosis, sugiriendo una mayor actividad eritropoyética inducida por la hipoxia⁽¹⁾.

Estudios comparativos y técnicas hematológicas

Investigadores como Barcroft (expedición al Cerro de Pasco) y Hurtado (introducción de técnicas de punción arterial y análisis de gases en sangre) aportaron evidencia sobre la baja saturación arterial de oxígeno en habitantes de altura, correlacionando la eritrocitosis con la hipoxemia crónica. Hurtado, con formación en Harvard, implementó técnicas avanzadas para determinar volumen sanguíneo, hematocrito y gases arteriales, consolidando la relación inversa entre saturación arterial de oxígeno y concentración de hemoglobina. Estudios posteriores demostraron que el volumen sanguíneo total en altura se debe a una mayor masa eritrocitaria, mientras que el volumen plasmático puede ser normal o estar disminuido. Además, se descubrió que los leucocitos y las plaquetas no presentan cambios significativos en la vida en altura.

Regulación de la eritropoyesis

Con el avance de las técnicas, Merino y Reynafarje, citados por Gonzales, profundizaron en los mecanismos de regulación eritropoyética. Propusieron que la hipoxia de altura incrementa la eritropoyetina y disminuye los factores inhibidores de la eritropoyesis, explicando la policitemia de altura. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que los niveles de eritropoyetina en nativos de altura y del nivel del mar pueden ser similares, sugiriendo un equilibrio entre producción y destrucción eritrocitaria.

La eritropoyetina es la hormona encargada de la producción de glóbulos rojos; sin embargo, no se encuentran diferencias en los niveles de eritropoyetina en varones con eritrocitosis excesiva (MMC) en aquellos con eritrocitosis normal (nativos de altura). Del mismo modo, no se ha observado una relación directa entre la eritropoyetina sérica y la hemoglobina en varones nativos de la altura⁽²⁷⁾.

Eritropoyetina, hipoxia y mal de montaña

Otra hormona eritropoyética es la testosterona. Gonzales comenta que en los sujetos que tienen una exposición aguda a la altura se produce hiperventilación, eliminación de CO_2 y alcalosis respiratoria que puede producir síntomas, y postula que se produce una elevación de la testosterona, que reduce la ventilación y regula el proceso. Además, estimula la eritropoyesis, mejora el transporte de oxígeno y el individuo se aclimata. En cambio, los nativos de altura, hombres y mujeres, tienen cifras más altas de testosterona y también hipoventilación permanente, que estimula la eritropoyesis, al que se añade el estímulo propio de la testosterona. Ambos estímulos conducen a la eritropoyesis excesiva y al mal de montaña crónico. En resumen, la testosterona es buena para la aclimatación, pero mala para la adaptación⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Gonzales y Tapia han demostrado en varones y en mujeres de la altura que la relación testosterona/estradiol en suero se encuentra incrementada en la altura y que este incremento se asocia con una menor saturación arterial de oxígeno y a la eritrocitosis excesiva. La acomodación es la respuesta inicial a la exposición aguda a la hipoxia de altura y se caracteriza por un aumento de la ventilación y de la frecuencia cardíaca. La aclimatación se presenta en los individuos que están temporalmente expuestos a la altura y que, en cierto grado, les permite tolerar la altura. En esta fase hay un incremento en la eritropoyesis, se incrementa la concentración de hemoglobina y mejora la capacidad de transporte de oxígeno. La adaptación es el proceso de aclimatación natural donde entran en juego las variaciones genéticas y la aclimatación que les permiten a los individuos vivir sin dificultad en la altura (31,32).

3.3. Adaptación, patología y mal de montaña crónico (MMC)

Adaptación hematológica

La policitemia es reconocida como uno de los mecanismos clave para la adaptación a la hipoxia crónica de altura. Reynafarje, tras 40 años de experiencia, subraya que la eritrocitosis permite una mayor capacidad de transporte de oxígeno, facilitando la vida en ambientes hipóxicos. Sin embargo, la adaptación no es absoluta: tanto nativos como aclimatados pueden perderla, manifestando síntomas agrupados bajo el término de soroche crónico o mal de montaña crónico (enfermedad de Monge).

Mal de montaña crónico (MMC)

El mal de montaña crónico se presenta cuando los niveles de hemoglobina son más altos que los aceptados para esa altitud. Encima de 4000 metros se acepta que esa cifra es mayor a 21 g de Hb en hombres y más de 19 g en mujeres (eritrocitosis excesiva). Monge, León Velarde y Arregui, en un estudio en mineros en Cerro de Pasco, encontraron que la eritrocitosis excesiva aumenta con la edad, 6,4% en la década de 20 a 29 años y que aumenta con cada década siguiente, a 15,4%, 18,8%, 27,4% y a 33,7% en la década de 60 a 69 años. Este aumento de la eritrosi se asocia a sintomatología, especialmente a la cefalea, en un porcentaje mayor del 70% ⁽³³⁾.

Tulio Velásquez cita que Monge describió la enfermedad con una gran variedad de síntomas, pero precisó que los más frecuentes corresponden a alteraciones del sistema nervioso, y como se ha ratificado, la cefalea tipo migraña ocurre en la mayoría de los casos. Los signos corresponden a la policitemia y a la insaturación arterial, asociada a una acidosis moderada, producto de la hipoventilación, con PCO₂ alta y un pH cerca de los niveles del mar. Más tardíamente se presenta la clínica de la hipertensión pulmonar y los signos clínicos representan la acentuación del nativo normal: cianosis marcada, a veces con coloración casi negra, congestión de piel y mucosas, distensión de venas superficiales, visibles en palmas y plantas de pies, que generan sensación de calor, que es muy frecuente, dedos hipocráticos con uñas en «vidrio de reloj», tórax en forma de barril, baja presión arterial sistémica, presión pulmonar alta, hipertrofia ventricular derecha en el ECG, entre otras manifestaciones.

Esquemáticamente, la secuencia fisiopatológica se inicia con hipoventilación, con una respuesta exagerada del sistema hemático, con hipervolemia, insaturación arterial, aumento de viscosidad y disminución de la velocidad del flujo sanguíneo. Como resultado de estos cambios, se produce una hipoxia tisular que afecta el metabolismo, especialmente en las células nerviosas y, como escribe Monge, la anoxemia es la responsable de afecciones psicológicas como disminución de la memoria, cambios de carácter y hasta conducta delictuosa.

La descripción de Monge sobre el MMC guarda similitudes con la insaturación arterial, la hipertrofia ventricular derecha y la eritremia. Los estudios complementarios de Hurtado revelaron la disminución de la saturación de oxígeno arterial, el aumento del volumen sanguíneo, la viscosidad y el incremento del metabolismo en casos severos. Monge postula que esta

condición es una expresión de la anoxia, identificando un patrón fisiológico característico en poblaciones de altura.

El mal de montaña crónico, descrito inicialmente por Monge, se caracteriza por una eritrocitosis excesiva, hipoxemia severa y síntomas como cefalea, fatiga, cianosis y, en casos avanzados, insuficiencia cardíaca. Investigaciones de Monge y Whitembury en la década de 1970 demostraron que la eritrocitosis excesiva es un signo cardinal del mal de montaña crónico y constituye un problema de salud pública en poblaciones de altura^{34,35}.

Diversos investigadores, en el transcurso de las décadas, han contribuido y siguen haciéndolo, en la mejor comprensión de la fisiopatología de esta entidad, que tiene su fundamento en la «Disminución de la ventilación o a una disfunción pulmonar que resulta en hipoxemia que ocasiona la eritrocitosis excesiva. La ventilación disminuye gradualmente con la edad, más en la altura que a nivel del mar, produce aumento de la hipoxemia y la posterior eritrocitosis. La disminución de la ventilación en la altura, que se produce con el envejecimiento genera más hipoxemia y aumento de los eritrocitos, hecho que concuerda con que la mayoría de los casos del mal de montaña crónica se presentan después de los 40 años de edad»^(36,37).

Debate sobre la adaptación a la altura

En las últimas décadas se ha debatido si la eritrocitosis es realmente un mecanismo adaptativo. Monge, Whitembury *et al.* propusieron que la eritrocitosis excesiva no es adaptativa en términos de capacidad funcional sostenida, sino una manifestación de falta de adaptación, especialmente cuando se asocia a mal de montaña crónico. La eritrocitosis excesiva interfiere con la circulación pulmonar y cerebral, y se desarrolla toda la sintomatología^(38, 39).

León Velarde encontró que en las mujeres la aparición de la enfermedad de Monge depende de sus niveles de progesterona, la cual combinada con estrógeno, aumenta la función ventilatoria. Es por este hecho que, con la menopausia, cuando bajan los niveles de progesterona, las mujeres presentan menores valores de SaO_2 y de flujo espiratorio máximo, y mayores valores de hematocrito y de puntaje de MMC. Adicionalmente, luego de la menopausia, se encuentra una mayor prevalencia de síntomas y signos de MMC (45%) en mujeres nativas y/o residentes a 4300 m, que antes de la menopausia (22%)^(40, 41).

La Figura 4, tomada de los datos de la expedición de Monge de 1927, presenta comparativamente los datos de la ventilación alveolar y pulmonar en la costa, adaptados a la altura y con mal de montaña crónico. Se observa eficiencia en la ventilación alveolar y pulmonar en los nativos de la costa, y los mismos parámetros en los adaptados y en los no adaptados.

Figura 4. Ventilación alveolar y pulmonar en nativos de la costa y en adaptados e inadaptados en la altura(Adaptado de la fuente: La expedición de los Andes de Monge)

Grupo	Ventilación Alveolar	Ventilación Pilmonar
Nativo del nivel del mar	Menor eficiencia en la extracción de oxígeno a grandes alturas	Adaptado a presiones parciales de oxígeno más altas
Nativo adaptado a grandes alturas	Mayor capacidad de ventilación alveolar para compensar la hupoxia	Expansión torácica y mayor volumen pulmonar
Portados del mal de montaña crónica	Ventilación alveolar alterada con hiperventilación compensatoria	Disminución de la capacidad pulmonar funcional

3.4. Perspectivas actuales

El estudio de la sangre y la adaptación a la altura ha evolucionado desde observaciones clínicas hasta análisis fisiológicos y moleculares atractivos. La policitemia sigue siendo el principal marcador de adaptación, aunque su exceso se asocia a patología. El equilibrio entre producción y destrucción eritrocitaria, la regulación de la eritropoyetina y la respuesta individual a la hipoxia son áreas de investigación activa.

Una importante contribución a la Hematología y a la Fisiología de Altura ha sido el reconocimiento del rol del 2,3 DPG dentro del glóbulo rojo sobre la afinidad de la Hb por el oxígeno. Lenfant, Reynafarje y Faura (1968) reportaron un incremento en el 2,3 DPG que ocurre al subir a la altura, y que puede desviar la curva de disociación del oxígeno a la derecha permitiendo mejorar el aporte de O₂ a los tejidos periféricos y actualmente se acepta como uno de los rasgos de aclimatación, especialmente a alturas moderadas (3000 m)⁽⁴⁸⁾.

La eritropoyetina (EPO) y el factor inducible por hipoxia (FIH) desempeñan un papel crucial en la fisiopatología del mal de montaña crónico (MMC), regulando la respuesta del organismo a la hipoxia prolongada.

Eritropoyetina (EPO) y su función en el MMC

La EPO es una hormona producida principalmente en el riñón, cuya función es estimular la eritropoyesis en respuesta a la hipoxia, pero su regulación se altera en el MMC y produce una eritrocitosis excesiva que, asociada al aumento de la viscosidad, afecta la circulación pulmonar y cerebral, alterando la microcirculación y conduciendo a hipoxia tisular. En individuos con MMC, la producción de EPO puede estar descontrolada, contribuyendo a la progresión de la enfermedad.

Shimoda y Semenza describen, en su artículo publicado en *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jan 15;183(2):152-6, el impacto del factor inducible por hipoxia (FIH), que controla la expresión de la EPO y es un regulador clave de la respuesta celular a la hipoxia, modulando su producción según los niveles de oxígeno. En condiciones normales activa genes que mejoran la adaptación a la altura, pero en el MMC su función puede estar comprometida. Además, citan estudios que demuestran que el FIH también influye en la ventilación pulmonar, afectando la capacidad del organismo para compensar la hipoxia. Las amplias acciones del FIH, que interactúa con la angiogénesis y el metabolismo celular, podrían explicar algunas de las complicaciones del MMC.

Implicaciones clínicas

Comprender la relación entre la EPO y el FIH es fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas contra el MMC. Algunas líneas de investigación incluyen la modulación farmacológica de la EPO para evitar la eritrocitosis excesiva y las intervenciones sobre el FIH para mejorar la adaptación a la hipoxia.

Estudios genéticos para identificar variantes que predisponen al MMC

León Velarde, en una revisión, cita que los estudios en el área endocrinológica sugieren una disminución de la función endocrina en los casos del MMC. Cita a Pretell,(1986) quien encontró que los valores de T4 son similares a los del nivel del mar, que disminuyen con la edad y tienen una relación inversa con el hematocrito. Cita también a Guerra García, quien expresa que la hipofunción tiroidea es reversible con el regreso al nivel del mar; asimismo, encontró una menor excreción urinaria de testosterona luego de la administración de HCG y que los niveles de cortisol plasmático se elevaron menos, como respuesta a la ACTH, que en los nativos sanos de

la altura. Villena reportó un menor aumento de la aldosterona sérica, luego de ortostasis, comparado con nativos sanos.

Los hallazgos que hemos presentado, que son los resultados del trabajo de varios investigadores, de sus publicaciones originales o de revisiones, décadas después de la original y pionera presentación de un caso de mal de montaña crónica, son la expresión del interés por la investigación, que perdura, de un problema importante de salud de peruanos que viven en las grandes alturas o de nativos de la costa, nacionales y extranjeros, que viajan a un territorio con hipoxia hipobárica.

Gonzales estudió en detalle la anemia en los niños en las grandes alturas, realizó aportes clave en la investigación sobre indicadores de anemia en niños que viven en grandes alturas y sus datos confrontan los indicadores que la OMS sugiere utilizar en la altura (anemias nutricionales de la infancia-ANM 2021) y opina que la corrección de los puntos de corte de Hb recomendados por la OMS para ajustar la anemia en poblaciones de altura (por ejemplo, sumar 3.1 g/dL para 3800 m en Puno) puede llevar a un sobrediagnóstico de anemia. Tras la corrección, se observa un aumento muy marcado en la prevalencia de anemia, pero muchos niños clasificados como anémicos tienen niveles normales de ferritina, lo que indica que no tienen deficiencia de hierro real. Insiste en que la Hb ontogénicamente disminuye en los primeros meses y luego aumenta, por lo que usar un único punto de corte (11 g/dL) para anemia en niños menores de 5 años no es adecuado y genera sobreestimación; enfatiza que no se debe usar solo la Hb para definir anemia ni para decidir intervenciones con hierro. Es fundamental evaluar otros biomarcadores del estado de hierro (como ferritina), ajustados por inflamación, para distinguir anemia por deficiencia de hierro de otras causas y evitar tratamientos inapropiados. *Este es un serio problema de salud pública y debemos estimular la discusión para que no existan diagnósticos y tratamientos que no coincidan con la realidad (asociando estatus socioeconómico y altitud) y eso pasa por modificar los procesos para diagnosticar anemia en nuestros niños que viven en la altura*⁽²⁸⁾.

Los aportes de investigadores peruanos y extranjeros han sido fundamentales para entender la fisiología de la vida en altura, con implicancias para la Medicina, la Biología Evolutiva y la Salud Pública. El mal de montaña crónico sigue siendo un reto diagnóstico y terapéutico y la comprensión de sus mecanismos subyacentes es crucial para mejorar la calidad de vida de las poblaciones de altura.

4. Circulación y altura

4.1 El Corazón y la circulación pulmonar en grandes altitudes

Contexto epidemiológico

Más de 140 millones de personas viven a más de 2500 metros sobre el nivel del mar: 35 millones en los Andes y 80 millones en Asia. La región andina presenta la mayor densidad poblacional sobre los 3500 m s.n.m. La exposición crónica a hipoxia ambiental genera adaptaciones cardiovasculares específicas, pero también puede conducir a patologías como el mal de montaña crónico⁽⁵¹⁾.

Fisiología cardiopulmonar en nativos de gran altitud (GA)

Los nativos de GA presentan hipertensión pulmonar (HP) leve a moderada persistente, con presión arterial pulmonar media (PAPm) elevada en comparación con residentes a nivel del mar (NM). La resistencia vascular pulmonar (RVP) en nativos de GA es aproximadamente cinco veces mayor que en NM, debido a un aumento del grosor de la capa de células musculares lisas (CML) en las arterias pulmonares pequeñas (Figura 5).

Esta hipertensión pulmonar va acompañada de hipertrofia ventricular derecha (HVD), que persiste desde la infancia hasta la edad adulta, a diferencia de NM, donde la HVD desaparece en los primeros meses de vida ⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Cambios posnatales divergentes

En recién nacidos de GA (4540 m), la HVD es similar a la de NM, pero a diferencia de NM, donde la HVD se normaliza rápidamente, en GA la HVD disminuye lentamente y persiste toda la vida. Estudios anatómicos y electrocardiográficos (ECG) confirman que la relación peso ventrículo derecho/ventrículo izquierdo (VD/VI) es mayor en GA, indicando remodelación cardíaca adaptativa a la hipoxia crónica^(53,54)

Patogénesis de la hipertensión pulmonar en altura

La hipoxia crónica induce vasoconstricción pulmonar y proliferación de células musculares lisas, provocando un aumento de la RVP. La remodelación vascular incluye el engrosamiento de la íntima y media de las arterias pulmonares, disminuyendo el calibre vascular y elevando la presión pulmonar. La persistencia de estas alteraciones desde la infancia explica la hipertrofia ventricular derecha crónica en nativos de GA.

Figura 5. Relación entre altitud, presión pulmonar y saturación de oxígeno

Ciudad	Altitud (m)	PAP (mmHg)	SaO ₂ (%)
Lima	150	12	96
Bogotá	2600	13	90
La Paz	3600	22	90
Morocha	4540	28	78

Adaptado de referencia 51.

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos en nativos de altura (GA) vs. nivel del mar (NM)

	Nativos GA (18-33 años)	Residentes de NM (17-23 años)	P
Hematocrito (%)	43,9 ± 3,87	40,1 ± 2,3	<0,05
Hemoglobina (g/dL)	14,1 ± 0,66	13,2 ± 0,7	<0,05
Saturación arterial de O ₂ (%)	78,2 ± 2,76	97,0 ± 1,5	<0,001
Gasto cardíaco (L/min/m ²)	4,4 ± 0,60	4,8 ± 0,55	NS
Presión pulmonar media (mm Hg)	28 ± 10,5	12 ± 2,2	<0,001
Resistencia vascu-lar pulmonar (din·s·cm ⁻⁵)	320 ± 150	60 ± 20	<0,001

Fuente: Datos resumidos de cateterismos cardíacos en población andina (Referencias 51,53).

4.2. La circulación en el mal de montaña crónico (MMC)

Diversos estudios muestran que en el MMC, la hipertensión pulmonar es mucho más severa la capacidad de adaptación vascular está comprometida y existe una correlación de la altitud con la presión arterial pulmonar, saturación arterial de oxígeno y hemoglobina (Tabla 1).

Los resultados de Peñaloza demuestran que el nivel de altitud tiene una compensación inversa con la SaO₂ y directa con la PAP. El impacto de la altitud en estos parámetros es evidente a partir de los 3000 m s.n.m. A 4540 m s.n.m., la SaO₂ es 78,4 ± 4,93% vs. 94,91 ± 2,12 a nivel del mar (p < 0,001). La Hb tiende a incrementarse a 19,5 ± 1,97 vs. 14,7 ± 0,88 g/dL a nivel del mar (p < 0,001). Es de considerar que la PAP exhibe una variabilidad importante, intersujetos e interespecies. En la HA, la PAP media fue mayor a 25 mmHg, y un 10% fue > 40 mmHg; sin embargo, el 10% tuvo PAP media normal⁽⁵¹⁾

Asimismo, Peñaloza concluye que: *De acuerdo con el estímulo hipóxico, hay sujetos hiporreactivos e hiperreactivos, que parecen estar condicionados por la susceptibilidad genética, por medio de mediadores de vías de señalización intracelular a la hipoxia crónica, como el factor 1 inducido por hipoxia y que esto explicaría por qué algunos recién nacidos y lactantes son hiperreactivos a la hipoxia de la HA y llegan a desarrollar HP severa e insuficiencia cardíaca por el aumento del grosor de la capa de CML en las pequeñas arterias pulmonares.*

Tabla 2. Hemodinámica en MMC vs. nativos sanos

	Nativos Sanos	MMC	p
Hematocrito (%)	43-45	>65	<0,001
Presión media de la arteria pulmonar (mmHg)	25-30	>50	<0,001
Resistencia vascular periférica (din·s·cm ⁻⁵)	Moderada	Muy elevado	<0,001
Hipoxemia	Moderada	Severa	<0,001

Adaptado de referencia 51.

La eritrocitosis excesiva aumenta la viscosidad sanguínea, agravando la resistencia vascular y la carga cardíaca.

Adaptaciones y cambios funcionales

La frecuencia cardíaca en nativos de GA es similar a la de NM, pero el volumen latido (VL) está aumentado para compensar la hipoxia. Tras migrar a NM, los nativos de GA presentan una disminución significativa de PAPm y RVP, con normalización progresiva de la función cardíaca, aunque algunos cambios estructurales persisten.

Conclusiones clínicas y relevancia

Peñaloza y Arias Stella concluyen que:

- La hipertensión pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha son adaptaciones fisiológicas en nativos de gran altitud, pero pueden evolucionar a patologías como MMC cuando la adaptación falla (Tabla 3).
- La comprensión de estos mecanismos es crucial para el manejo clínico de pacientes con enfermedades cardiopulmonares en altura y para diseñar estrategias de prevención y tratamiento.

- c) Los estudios invasivos como el cateterismo cardíaco son fundamentales para evaluar la severidad de la hipertensión pulmonar y guiar el tratamiento.

Tabla 3. Hipertrofia ventricular derecha (HVD) en nativos de altura (GA) y de nivel del mar (NM)

Edad (años)	HVD en GA (°QRS)	HVD en NM (°QRS)
Recién nacido	Alta (similar)	Alta (similar)
1-6 meses	Disminución lenta	Disminución rápida
Adulto	Persistente	Ausente

Adaptado de referencias 51, 53.

Este resumen (Tabla 4) sintetiza los aspectos fisiopatológicos y clínicos clave del corazón y la circulación pulmonar en grandes alturas, con énfasis en las diferencias entre nativos sanos y pacientes con MMC (49-54).

Tabla 4. Valores hemodinámicos en nativos de altura normales en comparación con residentes de nivel del mar estudiados en su respectivo lugar de residencia

	Altitud Niños 1-5 años (n=7)	Altitud Niños 6-14 años (n=32)	Altitud Adultos 18-33 años (n=38)	Nivel del Mar Adultos 17-23 años (n=25)	Adultos Altitud vs Nivel del Mar P
Hct, %	43,9 ± 3,87	48,0 ± 3,25	59,1 ± 7,20	44,1 ± 2,59	< 0,001
Hb, g/dL	14,1 ± 0,66	15,7 ± 1,07	19,5 ± 1,97	14,7 ± 0,88	< 0,001
SaO2, %	78,2 ± 2,76	77,3 ± 5,76	78,4 ± 4,81	95,7 ± 2,07	< 0,001
IC, L • min • m ⁻²	4,4 ± 0,60	4,5 ± 1,39	3,7 ± 1,64	3,9 ± 0,97	NS
PAD, mm Hg	2,8 ± 1,57	1,8 ± 1,46	2,6 ± 1,69	2,6 ± 1,31	NS
PAPm, mm Hg	45 ± 16,6	28 ± 10,2	28 ± 10,5	12 ± 2,2	< 0,001
PWP, mm Hg	6,7 ± 2,21	5,0 ± 1,00	5,4 ± 1,96	6,2 ± 1,71	NS
RVP, din • s • cm ⁻⁵	–	459 ± 273,7	332 ± 212,6	69 ± 25,3	< 0,001

Valores medios ± DE. IC: índice cardíaco. PAD: presión en aurícula derecha. PAP: presión de la arteria pulmonar. PAPm: valor medio de PAP. PWP: presión en cuña pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar. Adaptado de referencia ^{51,52, 53}.

Respuesta a la hipoxia en poblaciones de diferentes áreas geográficas

La atención en los últimos años se ha centrado en estudiar el crucial papel que tienen ciertas variantes genéticas en la adaptación humana a la vida en grandes alturas y se ha encontrado que una variante única del gen

EPAS 1, encontrada en los quechuas y poblaciones del Tibet está asociada a niveles inferiores de hemoglobina, un factor importante en asegurar la supervivencia en condiciones de hipoxia, de las poblaciones que se han asentado en grandes alturas, pero con siglos de diferencia (andinos y tibetanos). La variante de EPAS 1 permite a estas poblaciones adaptarse a la hipoxia, a pesar de que los tibetanos heredaron su variante de los denisovanos, una subespecie humana hace 48 000 años; los andinos, que han vivido más de 10 000 años, tienen una variante distinta, pero que les ha permitido a ambas poblaciones sobrevivir en condiciones de hipoxia^(51, 55,56).

Los genes relacionados con la vía del factor inducible por hipoxia (HIF), que regulan la respuesta celular a la falta de oxígeno, cumplen una función importante en esta adaptación.

Los tibetanos priorizan la ventilación. Los Han, chinos que migran a mayores alturas, tienen respuestas similares a los tibetanos, pero sin una adaptación genética específica. Los etíopes presentan niveles de hemoglobina y saturación de O₂ similares a los de las poblaciones de tierras más bajas^(56,57).

En los andinos, la adaptación se basa, en los andinos, en una mayor producción de hemoglobina regulada por los genes EGLN 1 y SENP 1, que modulan la respuesta a la hipoxia sin la influencia de los genes denisovanos, mientras que en los tibetanos la variante del gen EPAS 1, heredada de los denisovanos, produce menos hemoglobina pero una mayor ventilación, evitando los aumentos de la viscosidad sanguínea. En cuanto a los etíopes muestran una adaptación única con cifras de hemoglobina similares al nivel del mar, pero con genes BHLHE41 y VDR, que regulan la ventilación sin aumento de hemoglobina. Los chinos Han no presentan variaciones genéticas específicas, pero podrían presentar, con el tiempo, respuestas fisiológicas, tales como aumento de la ventilación o incrementos de la eritropoyetina (Tabla 5).

Hao Hi *et al.*, sostienen que los andinos compensan la hipoxia con una mayor concentración de hemoglobina y una ventilación alveolar moderada. Los tibetanos, en cambio, presentan una ventilación alveolar y pulmonar más elevada, lo que les permite mantener una oxigenación eficiente sin aumentar la hemoglobina. Los Han muestran respuestas similares a los tibetanos cuando migran a altitudes elevadas, pero sin una adaptación genética específica. Los etíopes, por su parte, mantienen una oxigenación eficiente con cifras de ventilación^(56,57), (Tabla 6).

Tabla 5. Principales variantes genéticas asociadas a la adaptación a la altura

Población	Genes clave	Función adaptativa	Origen evolutivo
Andinos	EGN1, SENP1	Regulación de eritropoyetina y producción de Hb	Adaptación local sin influencia denisovana
Tibetanos	PTGIS, KCTD12	Menor producción de Hb y mayor ventilación	Variantes heredadas de los denisovanos
Han	Sin variantes	Sin adaptación genética	Sin adaptación genética
Etíopes	BHLHE41, VDR	Regulación de la oxigenación sin variación de la Hb.	Adaptación única aun en estudio

Adaptado de referencia 56.

Tabla 6. Cuadro comparativo de poblaciones y variables fisiológicas y genéticas a diferentes alturas

	Residencia m s.n.m.	Hb g/dL	Sat. de O ₂ %	Ventilación alveolar L/min	Ventilación pulmonar L/min
Andinos	2500 a 4500	16 - 19	88 - 92	4,5 - 5,5	6 - 8
Tibetanos	3500 a 4500	14 - 16	80 - 85	5,0 - 7,0	8 - 10
Han	000 a 3000	13 - 15	75 - 85	5,0 -6,5	7 - 9
Etíopes	2500 a 3500	12 - 14	95 - 98	4,8 - 6,8	6 - 8

Adaptado de referencia 56.

Otros aportes de Monge: indigenismo, filosofía y política científica

Más allá de la biología, Monge incorporó una visión indigenista que reivindicaba al hombre andino como un sujeto activo, adaptado y digno, en contraste con las visiones degeneracionistas o eurocéntricas predominantes. Inspirado en el positivismo, que valoraba la observación empírica y la búsqueda de leyes universales, Monge, sin embargo, rompió con su ortodoxia al proponer un determinismo climático contextualizado, donde el ambiente de altura modelaba una fisiología y cultura específicas⁽⁵⁸⁾.

Su discurso científico, según Cueto: *Se articuló con una filosofía que integraba ciencia, historia y sociedad, buscando dignificar a la población indígena y promover su desarrollo. Esta perspectiva fue clave para la creación del Instituto Indigenista Peruano y para proyectos interdisciplinarios como el Perú-Cornell, que combinaron Antropología y medicina*⁽⁵⁹⁾.

Además, el paradigma de Monge fue influenciado y a la vez limitado por el contexto político-social, incluyendo la Guerra Fría, que afectó la recepción y desarrollo de sus ideas. Por ejemplo, la Comisión de Expertos sobre la hoja de coca en 1950, presidida por Monge, fue superada por enfoques alternativos que criticaban la visión biomédica reduccionista y resaltaban las condiciones sociales y económicas de los indígenas^(59,60).

Desde la expedición y publicaciones iniciales de Monge, el conocimiento sobre la fisiología y patología de altura ha evolucionado considerablemente. Sus descripciones clínicas y fisiológicas sentaron las bases, pero investigaciones posteriores han refinado conceptos como la eritemia, la ventilación pulmonar, la respuesta cardiovascular y la genética de la adaptación⁽⁵⁹⁾.

Por ejemplo, se ha profundizado en las diferencias genéticas entre poblaciones andinas y otras de altura como los tibetanos, y en mecanismos moleculares de la respuesta a la hipoxia. También se ha ampliado el enfoque hacia determinantes sociales y ambientales, reconociendo que la salud en altura no es solo biológica sino también social y política^(59,60).

La obra de Monge, que posicionó la investigación de peruanos en el conocimiento internacional, sigue siendo un referente científico e histórico importante, que debe relacionarse con el momento histórico en que vivió y que, según el contexto político y académico, debe reinterpretarse y valorarse en su magnitud.

Bibliografía

1. Barcroft, J., Binger, C. A., Bock, A. V., Duggart, J. H., Forbes, H. S., Harrop, G., Meakins, J. C., & Redfield, A. C. (1923). Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 211(382–390). <https://doi.org/10.1098/rstb.1923.0008>
2. Monge Medrano, C. (1928). La enfermedad de los Andes. *Anales de la Facultad de Medicina*, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
3. Velasquez MT. El hombre nativo de las grandes alturas. *Estudios fisiológicos en los andes peruanos* (2013) Editado por Institutos Nacionales de Salud pp 133 – 144 y 485-499
4. Monge M., C. Sobre un caso de Enfermedad de Vaquez. Síndrome eritrémico de altura. Comunicación a la Academia Nacional de Medicina, junio 2, 1924
5. Monge M, C., Encinas E, Heraud C, Hurtado A, (y col): La Enfermedad de los Andes.(Síndromes eritrémicos) *Ann. Facult. Med. Univers. Nac. Mayor San Marcos*. Año XI (1-2):1-334.1928 14 (1928):
6. Monge M., C. Les Erythrémiés de l'altitude. Ed. Mason et Cie. Libraires de l'Académie de Médecine. Paris 1929.
7. Bert P. La presión barométrica: investigaciones de fisiología experimental. París: Masson; 1878.
8. Viault F. Sur l'augmentation du globules rouges chez les habitants des hautes altitudes. *C R Acad Sci*. 1891;112:917-918.
9. Vergara Lope D. Estudios sobre la adapta-

- ción fisiológica a la altura en México. *Rev Med Mex.* 1905;10(3):215-230.
10. Ravenhill TH. Observaciones sobre la fisiología de la altura en poblaciones andinas. *J Physiol.* 1913;47(2):89-102.
 11. Villena, AE. La contribución francesa a los estudios de la fisiología de altura. *Acta andina* 1994; 3 (1): 3 – 18.
 12. Arregui A, Barer GR. Chronic hypoxia in rats: alterations of striato-nigral angiotensin converting enzyme, GABA, and glutamic acid decarboxylase. *J Neurochem.* 1980 Mar;34(3):740-3.
 13. Barcroft J. The effect of altitude on the dissociation curve of blood. *J Physiol* 42: 44-63, 1911. Barcroft J. The respiratory function of the blood. Cambridge: Cambridge University Press; 1914.
 14. Barcroft J. The oxygenation of the blood in the lungs. *J Physiol.* 1912;45(3): 241-280.
 15. Barcroft J, Haldane JS. The effects of low atmospheric pressure on respiration. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1902;70(1):1-12.
 16. Barcroft J. The role of hemoglobin in oxygen transport. *Biochem J.* 1918;12 (4): 345-360.
 17. West J B: Joseph Barcroft's studies of high-altitude physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 305: L523-L529, 2013.
 18. Barcroft J, Binger CA, Bock AV, Doggart JH, Forbes HS, Harrop G, Meakins JC, Redfield AC, Davies HW, Duncan Scott JM, Fetter WJ, Murray CD, Keith A. Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 211:351-480, 1923.
 19. Pamo O. Joseph Barcroft y la expedición anglo-americana a los Andes Peruanos (1921-1922). *An. Fac. med.* [online]. 2005, vol.66, n.2, pp.159-173. ISSN 1025-5583.
 20. West J B: Joseph Barcroft's studies of high-altitude physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 305: L523-L529, 2013.
 21. Krogh A. On micro-analysis of gases. *Skand Arch Physiol* 20: 279, 1908.
 22. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol* 49:271-296, 1915.
 23. Peseta R, Gimenoa F. Medida del factor de transferencia (capacidad de difusión pulmonar) con monóxido de carbono según la técnica de la respiración única (single breath). *Archivos de Bronconeumología.* 1974;10 (1) :6-9.
 24. West JB. Joseph Barcroft's studies of high-altitude physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013 Oct 15;305(8):L523-9.
 25. Douglas CG, Haldane JS, Henderson Y, Schneider EC. Physiological observations made on Pike's Peak, Colorado, with special reference to the adaptation to low barometric pressures. *Philos Trans R Soc Lond B BiolSci* 1913; 203: 185-318, .
 26. León Velarde F, Monge C. Mal de Montaña crónico. *Acta Andina* 1998; 7(2): 137-145.
 27. Zanguña-Fonseca, LF y col. Eritropoyetina, hipoxia y mal de montaña. *Revista Ciencias Biomédicas Vol.7, Núm.2, Pag. 265 – 273.*
 28. Gonzales G.:(1998) Contribución peruana a la hematología en poblaciones nativas de altura. *Acta Andina* 1998; 7(2): 105-130
 29. Reynafarge C, Villavicencio D, Faura J, Zúñiga H, Anduaga G. El factor inhibidor de la eritropoyesis en nativos de la altura trasladados a nivel del mar. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1972; 5:91-96.
 30. Gustavo F. Gonzales. Hemoglobina y Testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a la altura *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011; 28(1): 92-100.
 31. González G, Tapia V. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el período de residencia multigeneracional. *Revista Med* 2007: 15(1): 80-93.
 32. Monge CC, León Velarde F, Arregui A. Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners. *N Eng J Med* 1989; 321:1271

33. Sime F, Monge C, Whitembury J. Age as a cause or chronic mountain sickness (Monge's disease). *Int J Biometeor* 1975; 19: 93-98.
34. Whitembury J, Monge C. High altitude haematocrit and age. *Nature (London)* 1972; 238: 278-279.
35. León Velarde F, Monge C. Mal de Montaña crónico *Acta Andina*. 1998; 7(2): 137-145
36. Arregui A, León Velarde F, Monge C, 2014 El riesgo del Mal de Montaña Crónico entre mineros de Cerro de Pasco. *Red Med Hered*.
37. Monge CC, Bonavia D, León Velarde F, Arregui A. Adaptations to hypoxia in high altitude populations that reside in Nepal and the Andes. En: Sutton JR, Coates GC, Remmers JE, eds. *Hypoxia: The adaptations*. Toronto: BC Decker Inc; 1990. p . 53-58.
38. León-Velarde F. Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura. *Bull Inst Fr Etud Andin*. 1990;19(3):105-117.
39. León-Velarde F, Arregui A, Monge CC, Ruiz y Ruiz H. Envejecimiento en grandes altitudes y riesgo de mal de montaña crónico. *J of Wild Med*. 1993;4:183-8.
40. León-Velarde, E, M. Rivera-Chira, R. Tapia y C. Monge C. Efecto de la menopausia en la relación entre las presiones alveolares de O₂ y CO₂ y el Mal de Montaña Crónico. *Acta Andina*. VI(2):167-173, 1997.
41. Sime F, Monge CC, Whitembury J. La edad como causa del mal de montaña crónico (enfermedad de Monge). *Int J Biometeor* 1975J9:93-8.
42. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ri-Li Ge, Hackett P, Kobayashi T, Moore L, Penaloza D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G. Declaración de consenso sobre enfermedades crónicas y subagudas de las alturas. *Biol medio alto* . 2005; 6 : 147-157.
43. Kreutzer F, Termey SM, Mithoefer JC, Renmiers JE. Gradiente de oxígeno alvéoloarterial en nativos andinos a gran altitud. *J Appl Physiol* 1964; 19:13-16.
44. Whitembury J, Lozano R, Torres C, Monge CC, Viscosidad sanguínea en la policitemia de gran altitud. *Acta Physiol Latinoam* 1968; 18:355-359.
45. Whitembury J, Monge CC. Altitud elevada, hematocrito y edad. *Nature (Londres)*. 1972;23 8:278-9.
46. Villena,M y Vargas E 1992 La importancia del estudio de la ventilación durante el sueño. *Acta Andina* 1 (1).
47. C Lenfant , J. Torrance , E Inglés , CA Finch , C Reynafarje , J Ramos , J. Faura Efecto de la altitud sobre la unión del oxígeno a la hemoglobina y sobre los niveles de fosfato orgánico *J Clin Invest* 1968;47(12):2652-6. doi: 10.1172/JCI105948..
48. Lawrence ES, Gu W, Bohlender RJ, Anza-Ramirez C, Cole AM, Yu JJ, y col. Functional EPAS1/HIF2A missense variant is associated with hematocrit in Andean highlanders. *Sci Adv*. 2024 Feb 9;10(6):eadj5661. doi: 10.1126/sciadv.adj5661. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38335297; PMCID: PMC10857371
49. Penaloza 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.
50. Peñaloza D, and Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med* 1971;50: 728-743.
51. Peñaloza D, Arias Stella J. Corazón y circulación pulmonar en grandes alturas: nativos normales y mal de montaña crónico. *Revista Peruana de Cardiología* 2011;37(1):38-56
52. León-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet JP. * Mal de montaña crónico y el corazón- *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 mayo-junio;52(6):540-9. doi: 10.101.
53. Gamboa R, Marticorena E. Presión arterial pulmonar en el recién nacido en las grandes alturas. *Arco Inst Biol Andina* . 1971; 4 : 55-66.
54. Rotta A, Cánepa A, Hurtado A, Velásquez T, Chávez R. Circulación pulmonar a nivel del mar y a gran altitud. *J Appl Physiol* . 1956; 9 : 328-336.

55. West JB, Gill MB, Lahiri S, Milledge JS, Pugh LGCE, Ward MP. Arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *J Appl Physiol.* 1962 Jul; 17:617-21
56. Hao Hu et al. "Evolutionary history of Tibetans inferred from whole-genome sequencing". *PLOS Genetics* 27 de abril de 2017.
57. Xing G, Qualls C, Huicho L, Rivera-Ch M, Stobdan T, Slessarev M, et al. Adaptation and maladaptation to ambient hypoxia; Andean, Ethiopian and Himalayan patterns. *PLoS One.* 2008; 3.
58. Arguedas JM El indigenismo em el Perú. Clásicos y Contemporáneos en Antropología, CIESAS-UAM-UIATlatoani, Vol 18, 1967.
59. Cueto M, (1990) Entre la teoría y la técnica: los inicios de la fisiología de altura en el Perú. *Bull, Inst. fr, étude andines*, 19 N 2 pp 413-441
60. Murillo JP. Entre la aclimatación a la altura, la antropología médica y la utopía civilizatoria. Cartografía de la evolución del pensamiento de Carlos Monge Medrano sobre el proceso salud-enfermedad de poblaciones andinas. *Rev. Perú. med. exp. salud publica* vol.34 no.2 Lima abr./jun. 2017

Capítulo 4

De la enfermedad de Vaquez al síndrome de Monge: un legado andino en la medicina de altura

Académico Emérito Dr. Patricio Wagner Grau

Resumen

A lo largo del siglo XX, el estudio de la fisiología humana en altitudes extremas ha revelado una serie de adaptaciones y desadaptaciones únicas, dando origen a una rama distintiva de la medicina: la biología de altura. En este contexto, el síndrome eritrémico de la altitud, inicialmente descrito como enfermedad de Vaquez en ambientes andinos, evolucionó conceptualmente hasta consolidarse como la enfermedad de Monge, una entidad nosológica que honra el legado del Dr. Carlos Monge Medrano. Este artículo repasa los hitos históricos, clínicos y fisiopatológicos que convirtieron a esta dolencia en un emblema de la medicina peruana con reconocimiento internacional.

Introducción

En 1925, el doctor Carlos Monge Medrano, profesor de la Facultad de Medicina de San Fernando, presentó ante la Academia Nacional de Medicina un caso clínico insólito: un paciente que, habiendo residido largo tiempo en la altitud andina, presentaba una eritremia persistente, manifestaciones dolorosas óseas intensas y síntomas neurológicos vagos, que solo mejoraban al descender a la costa. Monge vinculó este cuadro clínico con la enfermedad de Vaquez, pero intuyó que estaba ante una variante distinta, condicionada por el medio geográfico y fisiológico del altiplano⁽¹⁾.

De la observación clínica al descubrimiento patológico

En su detallado informe clínico, Monge describió el tono vinoso de la piel y de las mucosas, la dilatación venosa superficial, la congestión retiniana, las cifras

elevadas de glóbulos rojos y de hemoglobina, así como los síntomas subjetivos como mareos y fatiga. Con agudeza diagnóstica, dedujo que este síndrome no era exactamente la enfermedad de Vaquez clásica, sino una forma adquirida y reversible inducida por la altura.

Con visión de futuro, concluyó que esta condición requería estudios sistemáticos por parte de los médicos de las zonas andinas, pues su incidencia podía tener profundas implicancias en la salud pública de las poblaciones altoandinas⁽¹⁾.

Los pioneros de la biología de altura: Viault y Mayorga

Sin embargo, antes de Monge ya se habían sembrado las primeras semillas de la fisiología andina. En 1889, el fisiólogo francés François Gilbert Viault, discípulo de Paul Bert, llegó al Perú con el fin de estudiar las respuestas del cuerpo humano a la hipoxia hipobárica. Sus trabajos en Morococha, a 4500 m s.n.m., confirmaron por primera vez un aumento sostenido del número de glóbulos rojos en residentes de altura ⁽²⁾.

Viault fue asistido por el estudiante de medicina peruano Juan Manuel Mayorga, quien en 1892 defendió su tesis de bachiller: «Contribución al estudio de la influencia de la presión atmosférica sobre el organismo», adelantándose con brillantez a su tiempo ⁽⁴⁾.

Estos estudios establecieron la base para lo que más tarde se convertiría en la Escuela Peruana de Biología y Medicina de Altura, con Monge y Alberto Hurtado como sus máximos exponentes ⁽³⁾.

La enfermedad de los Andes se convierte en la enfermedad de Monge

En 1924, Monge propuso formalmente el concepto de «eritremia de la altitud» ⁽⁵⁾. Al año siguiente, presentó su hipótesis ante la Academia Nacional de Medicina del Perú, sugiriendo que la hipoxia crónica podría inducir un síndrome policitémico peculiar, cuyas manifestaciones se revertían al descender al nivel del mar ⁽¹⁾. Bautizó esta entidad como la «enfermedad de los Andes» ^(5, 6).

El reconocimiento internacional no se hizo esperar. En 1929, durante un simposio en la Facultad de Medicina de París, el propio Henri Vaquez elogió el trabajo de Monge. Poco después, el profesor G.H. Roger propuso oficialmente que esta dolencia fuera denominada «enfermedad de Monge» ⁽⁶⁾. Desde entonces, este

síndrome, también conocido como mal de montaña crónico (MMC), ha sido aceptado por la comunidad científica global.

Actualidad: fisiopatología y nuevas perspectivas terapéuticas

El legado de Monge ha inspirado generaciones de investigadores. En el 2008, un estudio conjunto liderado por Carlos Monge Cassinelli, Fabiola León-Velarde y Jean-Paul Richalet, demostró la eficacia de la acetazolamida para tratar esta condición. El fármaco, además de ser útil contra el llamado «soroche agudo», se mostró eficaz para revertir los síntomas del mal de montaña crónico, al mejorar la oxigenación y reducir la hiperviscosidad sanguínea ⁽⁷⁾.

- Los avances más recientes han identificado nuevos actores fisiopatológicos:
- La renalasa, hormona con acción reguladora sobre la eritropoyetina, muestra elevación en altura ⁽⁸⁾.
- El sistema renina-angiotensina-aldosterona, bajo ciertas condiciones, en especial en la presencia de eritropoyetina, puede potenciar la eritropoyesis ⁽⁹⁾.
- Se han encontrado niveles aumentados de factores de transcripción HIF-1 y HIF-2 en altitudes extremas ⁽¹⁰⁾.
- El ascenso también induce un aumento en la actividad de las angiotensinas A y B, reduciendo la angiotensina II y, por ende, la presión arterial ⁽¹¹⁾.
- Paralelamente, se incrementan los niveles de angiotensina A1-7, de efecto vasodilatador e hipotensor ⁽¹²⁾.
- Finalmente, la proteína Klotho, moduladora de múltiples vías metabólicas, también ha sido vinculada con el incremento de eritropoyesis en la altura ^(13,14).

Conclusiones

Lo que comenzó como una aguda observación clínica en el altiplano peruano, devino en uno de los aportes más significativos de la medicina latinoamericana a la fisiología humana. La enfermedad de Monge, no solo es un modelo único de desadaptación a la altura, sino también símbolo del talento, rigor y creatividad científica que floreció en las cumbres andinas. Su historia nos recuerda que la medicina no solo se escribe en laboratorios de vanguardia, sino también a 5000 metros de altitud, entre montañas, pacientes y médicos visionarios, de los cuales

entonces podemos decir, parafraseando al Dr. Monge: «Muchos de ellos no llegan a ser profetas en su tierra».

Bibliografía

1. Monge Medrano C. "Historia clínica de un caso de la Enfermedad de Vaquez observado en el Cerro de Pasco". Anales de la Academia Nacional de Medicina, 1925.
2. León-Velarde F, Richalet JP. "La escuela de fisiología de altura en el Perú: desde Viacat hasta la actualidad". Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2010;27(1):108–115.
3. Hurtado Abadía A. Altura y sangre. Lima: UNMSM; 1941.
4. Mayorga JM. Contribución al estudio de la influencia de la presión atmosférica sobre el organismo. Tesis de bachiller. Facultad de Medicina de San Fernando, UNMSM, 1892.
5. Monge Medrano C. "Eritremia de la altitud: estudio clínico". Rev Med San Fernando. 1924;3(2):45–51.
6. Roger GH. "La maladie de Monge". Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris. 1929;101:156–162.
7. Richalet JP, León-Velarde F, Monge Cassinelli C. "Eficacia de la acetazolamida en el tratamiento del mal de montaña crónico". High Altitude Medicine & Biology. 2008;9(3):219–226.
8. Wang L, et al. "Role of renalase in erythropoiesis and hypoxia". Kidney International. 2016;89(5):934–945.
9. Prchal JT. "Angiotensin and erythropoiesis: a novel axis in hypoxic adaptation". Blood. 2013;122(9):1565–1567.
10. Semenza GL. "HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia". Journal of Applied Physiology. 2000;88(4):1474–1480.
11. Battle D, et al. "The role of angiotensinase activity in blood pressure regulation at high altitude". Hypertension. 2017;69(2):258–264.
12. Ferrario CM. "Angiotensin-(1–7) and antihypertensive mechanisms". Journal of the American Society of Hypertension. 2014;8(8):527–539.
13. Semba RD, et al. "Klotho and its role in aging and erythropoiesis". Advances in Nutrition. 2014;5(1):40–46.
14. Kim JH, et al. "Klotho regulates erythropoiesis via modulation of the hypoxia-inducible factor pathway". PLoS ONE. 2018;13(1):e0190151.

Capítulo 5

La expedición científica franco-peruana a la Rinconada, la ciudad más alta del mundo: Expedition 5300

Dr. Samuel Vergès

Asentamientos humanos permanentes a gran altitud

La evaluación más actualizada sobre el número de personas que residen de forma estable en elevadas altitudes a nivel mundial revela que más de 80 millones de individuos habitan a altitudes superiores a los 2500 m ⁽¹⁾, principalmente en Sudamérica (poblaciones aimaras y quechuas), en Asia central (poblaciones tibetanas y sherpas) y en África oriental (etíopes de las tierras altas) ⁽²⁾. De este modo, la meseta andina representa una de las regiones con mayor población de montañeses, con unos 35 millones de habitantes a altitudes superiores a los 3500 m.

Perú se encuentra entre los países con mayor proporción de su población viviendo a gran altitud, con casi el 25% de sus ciudadanos residiendo por encima de los 2500 m y el 13% por encima de los 3500 m. A 2500 m y 3500 m, la presión parcial de oxígeno inspiratoria es, respectivamente, el 74% y el 65% de los valores a nivel del mar. Esta hipoxia hipobárica impone una carga fisiológica importante a la que los montañeses tienen que hacer frente (cuanto mayor es la altitud, más grave es la reducción inducida de la oxigenación arterial). También induce procesos de adaptación fisiológica que pueden diferir entre las distintas poblaciones de altitud ⁽²⁾.

Se ha sugerido que existe un límite superior de altitud para la residencia humana permanente, que probablemente se sitúa en torno a los 5000-5500 m ⁽³⁾. Se cree que este límite se debe a razones fisiológicas, pero también geográficas y económicas: la hipoxia severa y las difíciles condiciones climáticas pueden limitar la capacidad de desarrollar asentamientos humanos permanentes más allá de estas altitudes; por otro lado, las razones económicas (por ejemplo,

la actividad minera) pueden ser un incentivo importante para fomentar estas condiciones de vida extremas.

La ciudad de La Rinconada en Perú es conocida como la ciudad más alta del mundo con residentes permanentes ⁽³⁾. Situada en el sur de Perú, en la región de Puno, esta ciudad minera de oro se extiende a una altitud de entre 5000 y 5300 m, con minas situadas a altitudes aún mayores (cerca de los 5500 m); (Figura 1).

En la ciudad pueden residir unos 50 000 habitantes, aunque la población exacta es difícil de determinar y probablemente fluctúa en función de la situación socioeconómica. Los habitantes de La Rinconada proceden, en su mayoría, de la cercana región del altiplano. Algunas familias son originarias de la ciudad, ya que las mujeres desarrollan sus embarazos y tienen sus partos en La Rinconada o descienden a clínicas de ciudades situadas a menor altitud (cerca de 4000 m, por ejemplo, Putina y Juliaca).

Los habitantes viven en condiciones precarias; las viviendas no disponen de agua potable ni de sistemas de saneamiento. En esa altitud no hay cultivos y los alimentos se importan de regiones de menor altitud. Toda la actividad económica está vinculada con las minas de oro explotadas por cooperativas locales. Los mineros utilizan técnicas artesanales que imponen una importante exigencia física mientras trabajan en turnos de varias horas (4 a 8 h), 5 a 6 días a la semana.

En 2018, nuestro grupo inició el primer programa científico y médico en La Rinconada, Expedición 5300, con el fin de investigar las adaptaciones fisiológicas y los problemas de salud relacionados con la altitud en esta población única en el mundo. Desde entonces, se han realizado anualmente misiones en las que han participado colaboradores peruanos (Universidad Peruana Cayetano Heredia, Universidad Nacional del Altiplano) e investigadores internacionales con el apoyo de las instituciones francesas en Perú (Embajada de Francia). Este capítulo resume los principales resultados obtenidos en el marco de la Expedición 5300 (véase la Figura 2 para una visión general de los mecanismos investigados).

Eritrocitosis excesiva y mal de montaña crónico en habitantes de grandes altitudes

Se sabe que los montañeses andinos desarrollan adaptaciones únicas a la exposición hipóxica crónica pero también, para algunos de ellos, presentan un

síndrome de inadaptación llamado mal de montaña crónico (CMS por sus siglas en inglés) ⁽²⁾. Este síndrome, que fue inicialmente caracterizado por el profesor Carlos Monge-M ⁽⁴⁾, estableció sus criterios diagnósticos durante un consenso internacional llevado a cabo en Qinghai, China, en el 2005 ⁽⁵⁾.

Su diagnóstico se basa en la presencia de eritrocitosis (EE) excesiva utilizando umbrales de concentración de hemoglobina (Hb) basados en el cálculo a partir de una población joven sana residente en Cerro de Pasco a 4300 m (≥ 21 g/dL para varones o ≥ 19 g/dL para mujeres) ⁽⁶⁾, y una serie de siete síntomas clínicos (disnea y/o palpitaciones, alteraciones del sueño, cianosis, dilatación venosa, parestesia, cefalea y acúfenos).

Desde el consenso de 2005, tanto el diagnóstico de CMS como la evaluación de la gravedad se basan en la puntuación Qinghai CMS, que evalúa la gravedad de cada síntoma entre 0 (ningún síntoma) y 3 (síntoma grave). La puntuación de la gravedad de los síntomas, además de la presencia de EE, que añade tres puntos, permite el diagnóstico de CMS, correspondiente a una puntuación total ≥ 6 .

Una puntuación entre 6 y 10 indica CMS leve, una puntuación entre 11 y 14 CMS moderada y una puntuación >15 CMS grave. Si la presencia de EE suele considerarse obligatoria para el diagnóstico de CMS, la relación exacta entre el aumento de la Hb (o del hematocrito) y la aparición de síntomas, sigue sin estar suficientemente investigada ⁽⁷⁾. Algunos estudios transversales han cuestionado la asociación entre los síntomas y los niveles de Hb ⁽⁸⁾. Por lo tanto, las vías patológicas exactas que conducen a una respuesta eritropoyética ilimitada frente a un aumento normal de la Hb (individuos adaptados a la altura) siguen siendo objeto de debate y son, probablemente, multifactoriales ⁽⁷⁾.

Fundamentándonos en la labor clínica realizada en por el Dr. Iván Hanco en La Rinconada a lo largo de varios años, durante años, en alianza con las cooperativas mineras locales, hemos sido capaces de delinear las características demográficas y clínicas más significativas de una extensa muestra de la población local ⁽⁹⁾.

En esta población específica de altiplánicos relativamente jóvenes recientemente asentados (< 3 años) en La Rinconada, procedentes de otras regiones del altiplano, Hanco *et al.* utilizaron las definiciones actuales de EE y CMS ⁽⁵⁾ y hallaron que la prevalencia de EE y CMS era del 44% y el 14%, respectivamente. Además de este estudio transversal, también pudimos proporcionar datos longitudinales a lo largo de 14 años para una muestra de 90 varones

con residencia permanente en La Rinconada ⁽¹⁰⁾. Este conjunto de datos único mostró en montañeses, inicialmente libres de mal de altura, una tasa de incidencia bruta de EE y CMS de 6,3 (IC95%:5,0-7,8) y 4,4 (IC95%:3,4-5,7) casos por persona-año, respectivamente. El aumento progresivo del hematocrito y de la gravedad del CMS a lo largo del tiempo se asoció de forma significativa e independiente con una reducción de la saturación periférica de oxígeno (SpO_2) y del número de años de seguimiento en La Rinconada. Estos datos subrayan el alto riesgo de CMS en La Rinconada, pero también destacan la importancia de adaptar las definiciones de EE y CMS a la altitud de residencia, hasta la altitud extrema de La Rinconada, donde incluso los montañeses sanos muestran fenotipos muy específicos, detallados a continuación.

Los habitantes de La Rinconada son generalmente de origen quechua y la mayoría de ellos proceden de ciudades y pueblos cercanos de gran altitud del altiplano peruano. La SpO_2 diurna suele ser cercana al 80% en los habitantes adultos, con una presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) de unos 35 mmHg, una presión parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$) de unos 34 mmHg, y un pH normal de 7,41 ⁽¹¹⁾.

Una de las observaciones más llamativas en esta población es la Hb y el hematocrito, ambos excesivamente elevados, con un valor medio en los varones sin CMS de $20,3 \pm 2,4$ g/dL y $62,5 \pm 7,7\%$ ($n = 57$, edad media = 42 ± 10 años), respectivamente, y en aquellos con CMS de $23,1 \pm 1,7$ g/dL y $72,0 \pm 5,6\%$ ($n = 150$, edad media = 45 ± 8 años, puntuación de CMS = $9,3 \pm 2,8$), respectivamente ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Estos valores son sustancialmente superiores a los registrados anteriormente en poblaciones de montañeses que residen en altitudes más bajas, por ejemplo, en Cerro de Pasco a 4300 m en los Andes centrales ⁽¹⁵⁾, o en el altiplano sur peruano, en Puno a 3800 m ⁽¹⁶⁾ y se cree que imponen importantes retos fisiopatológicos a la población de la ciudad más alta del mundo.

Masa de hemoglobina y volúmenes intravasculares

La exposición aguda a la hipoxia a gran altitud induce una contracción precoz del volumen plasmático (VP), asociado con aumentos lentos del volumen total de eritrocitos (RBCV por sus siglas en inglés) y de la masa total de hemoglobina (Hbmass), resultantes de un mayor impulso eritropoyético. Estas dos respuestas opuestas mantienen el volumen sanguíneo sin cambios, pero conducen a un aumento de la concentración de hemoglobina, lo que permite una mayor capacidad de transporte de oxígeno.

La expansión del RBCV y de la masa de Hb, que se observa generalmente tras unas semanas de exposición a la altitud, persiste durante la exposición crónica y se correlaciona positivamente con la gravedad del estímulo hipóxico. En los montañeses sanos que viven en los Andes, los valores de RBCV superan a los de los habitantes de las tierras bajas en un 17-23% a 3600-3800 m de altitud ^(13, 17), y 50-60% a 4300-4500 m ^(18, 19). En un estudio reciente llevado a cabo en La Rinconada, observamos niveles extremadamente altos de RBCV y Hbmass en montañeses sanos, con valores dos veces superiores a los medidos en residentes a nivel del mar ⁽¹³⁾.

Para altitudes comprendidas entre 3600 y 4500 m, la EE en pacientes con CMS coincide con una expansión anormalmente alta del RBCV, frente a montañeses sanos que viven a la misma altitud ⁽¹⁸⁻²¹⁾. Por ello, examinamos si un RBCV anormalmente alta era siempre un signo clínico de CMS a la altitud extrema de La Rinconada. Sorprendentemente, descubrimos que el RBCV era similar entre los CMS y los montañeses sanos ^(13, 22), ya que estos últimos también mostraron EE resultante del estímulo hipóxico severo crónico, pero sin signos clínicos de CMS.

En consecuencia, es posible que solo queden los síntomas clínicos para caracterizar la CMS a altitudes muy elevadas. La pregunta que se plantea a continuación es hasta qué punto esta expansión masiva del RBCV en montañeses sanos puede seguir considerándose adaptativa en condiciones de hipoxia crónica grave, y si la EE hace que los individuos sanos sean más propensos a la progresión de la CMS (es decir, al desarrollo de los síntomas clínicos asociados a la CMS) o a otras condiciones patológicas. El hecho de que la expansión del RBCV haya sido menos pronunciada en los sherpas que en los nativos andinos ⁽²³⁾ pueden explicar la singular adaptación a la gran altitud de los sherpas, aunque aún no se ha establecido una relación causal.

En los montañeses tibetanos se han detectado variantes específicas del gen EGLN1 (que codifica la prolil-hidroxilasa 2) y del gen EPAS1 (que codifica el factor inducible por hipoxia-2 α) ⁽²⁾, entonces se propuso que estas variantes contribuyen a una respuesta hipóxica [Hb] relativamente atenuada en los tibetanos ⁽²⁴⁾, y proporcionan cierta protección contra la CMS en esta población específica.

Por último, se ha demostrado que la contracción exagerada del VP caracteriza la CMS en montañeses andinos que viven a una altitud ≤ 4500 m ^(17-19, 25). Aunque observamos una tendencia similar en La Rinconada ^(13, 22), este fenómeno no fue tan pronunciado como en altitudes más bajas, probablemente debido a

los valores de VP ya muy bajos en montañeses sanos que viven a 5100 m. No obstante, en esos individuos, la contracción de VP no compensó la expansión de RBCV, dando lugar a una gran hipervolemia. Además del cambio en el RBCV, queda por explorar la posible implicación de las variaciones del VP en la adaptación o inadaptación a la vida permanente en altitud, ya que se ha demostrado que desempeña un papel crucial durante la aclimatación de los habitantes de las tierras bajas durante una exposición aguda a la altitud ⁽²⁶⁾.

Reología sanguínea en habitantes de altitudes elevadas

La viscosidad de la sangre depende en gran medida del hematocrito y de la concentración de hemoglobina, que junto con la masa de Hb aumentan con la altitud. Por lo tanto, la viscosidad sanguínea aumenta con la altitud de residencia. Observamos que los montañeses sanos que vivían en La Rinconada (5100 m) presentaban una viscosidad sanguínea mayor que los montañeses sanos que vivían en Puno (3800 m), y ambas poblaciones tenían una viscosidad sanguínea mayor que los habitantes de las tierras bajas ⁽¹⁴⁾.

Entre los montañeses que viven en La Rinconada, observamos que los que padecían las formas más graves de CMS tenían la viscosidad sanguínea más alta ⁽¹⁴⁾. En nuestros estudios se demostró que la viscosidad sanguínea se asociaba de forma independiente con la puntuación de CMS. Para desentrañar el efecto del hematocrito elevado, también medimos la viscosidad sanguínea con el hematocrito corregido (40%) y observamos que seguía siendo más elevada en las personas que padecían las formas más graves de CMS en comparación con las que no las padecían. Este resultado sugiere que el aumento del hematocrito puede no ser el único factor causante de la elevada viscosidad sanguínea en esta población.

De hecho, la viscosidad de la sangre también puede verse afectada por las propiedades reológicas de los glóbulos rojos (es decir, la agregación y la deformabilidad), y la viscosidad del plasma ⁽²⁷⁾. Notamos una ligera disminución de la agregación de glóbulos rojos (GR) en los montañeses con CMS grave, en comparación con los que no la padecían. Estos resultados sugieren que la viscosidad sanguínea podría desempeñar una función clave en la etiología de la CMS y que los valores muy elevados de viscosidad sanguínea podrían no explicarse únicamente por el aumento del hematocrito.

En un estudio posterior, investigamos a montañeses que vivían permanentemente a una altitud de 5100 m y comparamos a sujetos con CMS con habi-

tantes de la zona considerados sanos. Aunque confirmamos diferencias en parámetros sistémicos como el contenido de oxígeno en sangre, el hematocrito, la concentración de hemoglobina y la viscosidad sanguínea, las propiedades mecánicas y reológicas de los glóbulos rojos individuales no difirieron entre los dos grupos investigados ⁽²⁸⁾. Nuestros resultados sugirieron, incluso, que el recuento elevado y saludable de glóbulos rojos de los residentes a gran altitud podría convertirlos en buenos donantes de sangre, reduciendo al mismo tiempo su recuento excesivo de glóbulos rojos. Sin embargo, esto requiere estudios clínicos específicos y apoyo médico.

Hemostasia y coagulación

El sistema hemostático, especialmente la coagulación (es decir, la hemostasia secundaria), se ha estudiado ampliamente en personas de tierras bajas expuestas de forma aguda a grandes altitudes y la bibliografía actual no apoya un estado hipercoagulable inducido por la hipoxia ⁽²⁹⁾. Sin embargo, el patrón de coagulación de los montañeses nativos permanece en gran parte inexplorado, especialmente en los montañeses andinos con CMS y/o EE, para los cuales, las conocidas interacciones entre los GR y los diferentes componentes del sistema hemostático (endotelio, plaquetas, factores de coagulación) podrían promover la trombosis tanto venosa como arterial ⁽³⁰⁾.

A pesar de las suposiciones sobre el riesgo de trombosis en los montañeses andinos con CMS ⁽⁷⁾, ningún estudio epidemiológico apoya realmente la hipótesis de un mayor riesgo de trombosis en este grupo. Los estudios fisiológicos preliminares destinados a evaluar el sistema hemostático en esta población son escasos y muestran conclusiones potencialmente contradictorias ^(31, 32).

Los datos de la expedición Global REACH 2018 en Cerro de Pasco (Perú, 4300 m) no mostraron ningún patrón hipercoagulable ni hipofibrinolítico en la EE de los andinos de altura ⁽³¹⁾. Por el contrario, nuestro estudio preliminar realizado en La Rinconada mostró tiempos de sangría y de coagulación inferiores en los montañeses con EE en comparación con aquellos sin EE. Estos resultados se basaron en mediciones hemostáticas básicas ⁽³²⁾. Recientes estudios de la meseta Qinghai-Tibet sugieren que los montañeses con EE presentan una mayor activación plaquetaria que conduce a la apoptosis y, por tanto, a la trombocitopenia. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos en términos de equilibrio trombótico o hemorrágico, así como su translación a otros grupos étnicos, siguen siendo inciertas ⁽³³⁾.

De forma similar, se ha sugerido recientemente un efecto procoagulante de la expresión aumentada de transferrina en residentes de gran altitud de la meseta tibetana ⁽³⁴⁾, pero nunca se ha explorado en los montañeses con CMS y/o EE. Por ello, hemos evaluado por primera vez los perfiles de coagulación de montañeses andinos de La Rinconada con y sin EE mediante pruebas de tromboelastometría rotacional, prueba de generación de trombina y dosificación de factores e inhibidores de la coagulación ⁽³⁵⁾. Nuestros resultados indican que los montañeses con EE no presentan un perfil hipercoagulable potencialmente favorecedor de trombosis. Sin embargo, es necesario realizar estudios epidemiológicos a gran escala para evaluar específicamente la incidencia de eventos tromboticos venosos y arteriales en la población andina, independientemente de los factores de riesgo asociados.

Homeostasis del hierro

La exposición aguda a elevadas altitudes en personas de zonas bajas está vinculada con una gran movilización de hierro y una reducción de las reservas de este mineral, con el objetivo de sostener la eritropoyesis que se ve impulsada por la hipoxia, en la que participa el sistema eritropoyetina-eritroferrona-hepcidina ⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. Sin embargo, en los montañeses sin CMS, incluidos aquellos con EE, el estado del hierro parece conservarse hasta una altitud de unos 4300 m, a pesar de la creciente demanda de hierro asociada con la eritropoyesis sostenida ^(16, 41). Se dispone de pocos datos sobre la posible adaptación del eje eritropoyetina-eritroferrona-hepcidina en hipoxia grave constante ^(42, 43). El alcanzar niveles de Hbmass muy elevados, como los aquí presentados ⁽¹³⁾, presumiblemente requiere una gran cantidad de hierro que puede inducir alteraciones de la homeostasis del hierro. En un estudio transversal sobre la homeostasis del hierro realizado en tres niveles de altitud diferentes entre Lima (nivel del mar) y La Rinconada (5100 m), confirmamos que los habitantes de altitudes elevadas, incluidos los que padecen CMS, no presentaban reservas de hierro corporal sustancialmente inferiores a las de los habitantes sanos a nivel del mar ⁽²²⁾. Además, los montañeses sanos y con CMS leve mostraron niveles de eritroferrona y hepcidina similares a los de los montañeses de tierras bajas, lo que sugiere que se alcanza un equilibrio entre las necesidades y la disponibilidad de hierro, a pesar de un mayor impulso eritropoyético constante asociado con la exposición hipóxica crónica.

El aumento lento y progresivo del hematocrito a lo largo de los años transcurridos a gran altitud, puede explicar este estado casi estacionario y la ausencia de déficit de hierro ⁽¹⁰⁾. Además, el mantenimiento de reservas elevadas de hierro

podría ser un beneficio adaptativo, ayudando notablemente a proteger contra la hipertensión pulmonar de gran altitud, ya que el agotamiento del hierro puede promover un aumento de la presión arterial pulmonar en los montañeses con CMS ⁽⁴⁴⁾. Curiosamente, en nuestro estudio, el subgrupo más grave de andinos con CMS en La Rinconada mostró una mayor demanda eritropoyética, acompañada de una inducción de eritroferrona y una inhibición de hepcidina, sin ningún cambio posterior en el índice de movilización de hierro, a pesar de que los niveles de Hbmass y los niveles de eritropoyetina eran similares a los de sus homólogos sanos o con CMS menos grave.

Estos hallazgos pueden sugerir que mecanismos adicionales, independientes del eje eritroferrona-hepcidina-ferroportina, pueden contribuir a la absorción y movilización de hierro para mantener la elevada producción de glóbulos rojos en los sujetos con CMS sanos y leves, mientras que un estrés adicional de la eritropoyesis en los sujetos con CMS más graves requiere una activación del eje eritroferrona-hepcidina para hacer frente a una mayor demanda de hierro ⁽²²⁾. Los recientes datos recogidos por nuestro equipo deberían arrojar más luces sobre el metabolismo del hierro en niños y mujeres a gran altitud.

Función vascular

Está bien establecido que el sistema cardiovascular se somete a un estrés significativo con la hipoxia (incluso en reposo). Los cambios fisiológicos incluyen, en particular, un aumento de la frecuencia cardíaca que permite un aumento del gasto cardíaco (GC) tras la exposición a la hipoxia aguda, junto con cambios en los mecanismos cardíacos para contrarrestar la disminución del contenido arterial de oxígeno (CaO_2) y garantizar una oxigenación tisular suficiente ⁽⁴⁵⁾. También se han señalado alteraciones cardiovasculares durante la exposición prolongada a la hipoxia en los habitantes de las tierras bajas o la residencia permanente a gran altitud en los habitantes de las tierras altas, principalmente en poblaciones andinas y tibetanas ⁽⁴⁶⁾.

Estas alteraciones se deben, sobre todo, al aumento de la actividad del sistema nervioso simpático en la exposición a la altitud. También contribuyen a aumentar la presión arterial sistémica diurna y nocturna ⁽⁴⁷⁾, que se observa clásicamente durante la exposición aguda. Con exposiciones más prolongadas y a medida que se desencadenan otros mecanismos más eficientes (p. ej., aumento de la eritropoyesis), la frecuencia cardíaca vuelve a aproximarse a los valores del nivel del mar (pero sigue estando por encima de los valores del nivel del mar), mientras que el volumen sistólico disminuye, lo que en última instancia conduce a un descenso concomitante del GC.

Para dilucidar los mecanismos implicados en las alteraciones hemodinámicas, nuestro equipo estudió las diferencias entre los nativos de altitud, tanto sanos como aquellos con CMS. Curiosamente, no se observó ningún aumento marcado de la presión arterial, ni diurna ni nocturna, en nativos de altitud, incluidos sanos y aquellos con CMS, tras una monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h. Sin embargo, se observó una mayor variabilidad de la presión arterial nocturna en los pacientes con CMS, lo que sugiere una hiperactividad simpática ⁽⁴⁸⁾.

A raíz de lo anterior, cabe preguntarse si estas alteraciones también podrían estar relacionadas con la remodelación estructural de las arterias. Sin embargo, no observamos ninguna modificación clara del grosor íntima-media de la arteria carótida común ni de la rigidez arterial medida mediante la velocidad de la onda del pulso ⁽⁴⁸⁾. También podría plantearse la hipótesis de que, a la altitud extrema de La Rinconada, donde incluso las personas que no padecen EMC presentan, en su mayor parte, hipervolemia (secundaria a la expansión masiva del VGR) asociada con una mayor viscosidad de la sangre (véase más arriba), podría producirse una vasodilatación en reposo como mecanismo compensatorio del volumen y grosor adicionales de la sangre ⁽⁴⁹⁾. La mayor viscosidad de la sangre encontrada en los montañeses con CMS ⁽¹⁴⁾ podría promover la activación de la enzima NO-sintasa endotelial a través de mecanismos dependientes de la tensión de cizallamiento, lo que daría lugar a una mayor producción de NO y a un aumento del diámetro basal de los vasos arteriales ^(50, 51). Esto limitaría la capacidad máxima de vasodilatación, ya que el diámetro de las arterias estaría ya próximo a su máximo.

De hecho, se ha observado que la respuesta de la dilatación mediada por flujo (DMF) está alterada en los pacientes con CMS en comparación con los pacientes sanos ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, cabe señalar que estas conclusiones proceden de Cerro de Pasco, otra ciudad minera, situada a 4300 m. La diferencia de 1000 m de altitud entre estas dos ciudades podría alterar las respuestas fisiológicas y, a su vez, nuestras interpretaciones de la exposición a gran altitud durante toda la vida.

Por ello, hemos realizado un amplio estudio que explora la reactividad macro y microvascular de los habitantes de La Rinconada con y sin CMS, en comparación con los habitantes peruanos de altitudes inferiores. A partir de estas investigaciones, hemos evidenciado que tanto la función microvascular como la macrovascular se ven comprometidas por la exposición prolongada a condiciones de hipoxia, y que esta última se ve agravada por el CMS ⁽⁵²⁾. Nuestros

resultados también sugieren un posible papel del estrés oxidativo/nitrosativo y la inflamación en la disfunción vascular de los habitantes de altitudes elevadas.

Función cerebrovascular

Debido a su elevada tasa metabólica y a sus reservas (extremadamente) limitadas de oxígeno y glucógeno, el cerebro depende en gran medida de un suministro constante de sangre (y de oxígeno). Por lo tanto, la altitud *per se* (es decir, la disminución de la PaO_2), así como las alteraciones antes mencionadas en el RBCV y la viscosidad de la sangre con el aumento de la altitud ^(13, 14) tienen consecuencias en la homeostasis cerebral.

Los estudios realizados en habitantes de las tierras bajas expuestos de forma aguda a grandes altitudes mostraron cambios en el flujo sanguíneo cerebral (FSC), impulsados por cambios en la PaO_2 relacionados con la hipoxia (vasodilatación de las arteriolas cerebrales) y respuestas ventilatorias hipóxicas individuales y reducción de la PaCO_2 (vasoconstricción) ⁽⁵³⁾. En particular, debido a la combinación de un aumento del CaO_2 y de la viscosidad sanguínea en los andinos que viven a gran altitud, el FSC es aproximadamente un 20% inferior al de los habitantes de las tierras bajas ⁽⁵⁴⁾.

Debido a estas adaptaciones, el aporte de oxígeno cerebral (CDO_2) y la reactividad cerebrovascular permanecen esencialmente preservados, hasta una altitud de 5050 m ⁽⁵⁴⁾. Se ha descrito que la reactividad cerebrovascular en los montañeses con y sin CMS se mantiene ⁽⁵⁵⁾ o se deteriora ⁽⁵⁶⁾.

Dentro del programa de la Expedición 5300, comparamos la homeostasis cerebrovascular en residentes a nivel del mar (Lima), 3800 m (Puno) y 5100 m (La Rinconada), así como en montañeses con diferentes severidades de CMS que viven a 5100 m ⁽⁵⁷⁾. En este estudio exhaustivo, observamos una homeostasis cerebral y una CDO_2 preservadas en las tres altitudes durante condiciones de reposo. Esto se debió principalmente a la elevación del CaO_2 inducida por la policitemia o la EE.

En respuesta a un desafío ortostático, los montañeses que vivían a 5100 m y no tenían CMS mostraron una elevada activación del sistema nervioso simpático y mantuvieron la sensibilidad barorreceptora cardíaca, lo que dio lugar a una reactividad cerebrovascular alterada. La gravedad de la CMS en los montañeses que vivían a 5100 m no deterioró la homeostasis cerebrovascular ni redujo la CDO_2 , aunque la CDO_2 solo se mantuvo debido a una eritrocitosis excesiva

que, a su vez, se asoció con una alteración de la regulación de la presión arterial y de la función cardiovascular autónoma y ventilatoria ⁽⁵⁷⁾. En respuesta a un desafío ortostático, la reactividad cerebrovascular era comparable a la de los montañeses sin CMS, aunque la sensibilidad barorrefleja y la actividad simpática/parasimpática estaban alteradas en respuesta a la bipedestación.

Los montañeses pueden desarrollar trastornos neurológicos, como demuestran varios síntomas incluidos en el diagnóstico de CMS (dolor de cabeza, *tinnitus* o acúfenos, etc.) ⁽⁵⁾.

También se ha observado un deterioro del rendimiento cognitivo y un aumento de los síntomas de depresión en los montañeses con CMS ^(56, 58). En los habitantes de La Rinconada se observó una reducción del rendimiento cognitivo mediante el cuestionario de evaluación cognitiva de Montreal en comparación con los habitantes de la sierra de Puno o de Lima, lo que corresponde a un deterioro cognitivo leve, sin diferencias entre los individuos con o sin CMS ⁽⁴⁸⁾.

Se necesitan más estudios para establecer el riesgo de deterioro cognitivo asociado con la exposición crónica a hipoxia grave como en La Rinconada y sus mecanismos subyacentes. En colaboración con la Universidad Peruana Cayetano Heredia, nuestro equipo ha empezado a trabajar en la caracterización del desarrollo cognitivo y la salud cerebral de los niños a gran altitud hasta La Rinconada, lo que pronto nos permitirá establecer el efecto de la hipoxia crónica en el desarrollo cerebral de los niños y el posible impacto del estado de hierro.

Remodelación y función cardíaca

El principal objetivo del sistema cardiovascular es adaptar el GC a la demanda metabólica del organismo. La incapacidad de aumentar adecuadamente el GC define la insuficiencia cardíaca. En los habitantes sanos de las tierras bajas, el GC aumenta de forma aguda con la altitud en respuesta a la contracción del volumen sanguíneo, la estimulación hipóxica del sistema simpático cardíaco y a pesar de un aumento de la poscarga del ventrículo derecho (VD) y del ventrículo izquierdo (VI) ⁽⁵⁹⁾.

Las funciones sistólicas derecha e izquierda permanecen inalteradas, mientras que se describen anomalías reversibles de la relajación ⁽⁶⁰⁾. Todos los parámetros hemodinámicos y funcionales son totalmente reversibles y no se ha descrito ninguna remodelación cardíaca significativa durante la exposición prolongada.

El corazón de los montañeses expuestos permanentemente a un bajo contenido crónico de oxígeno presenta una dilatación progresiva del VD en respuesta a la elevada presión arterial pulmonar (PAP) y a la resistencia vascular pulmonar (PVR). En cambio, las modificaciones del VI son menores. Las funciones sistólicas del VD y el VI no se alteran en reposo ^(61, 62), pero el llenado ventricular izquierdo y derecho son menos eficientes. Estas alteraciones, descritas en personas que viven a la altitud máxima de 4540 m, son mayores en los pacientes con CMS ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

En La Rinconada describimos una gran dilatación del corazón derecho con una función sistólica del VD ligeramente disminuida y, por primera vez, un remodelado concéntrico progresivo y significativo del VI con disfunción diastólica de grado I ⁽⁶⁵⁾. Estas modificaciones se correlacionan con una SpO₂ baja, una viscosidad y un volumen sanguíneos elevados, así como con una tensión hemodinámica pulmonar en reposo y en ejercicio (PAP y PVR elevadas en reposo y en ejercicio). Estas adaptaciones de la dimensión y la función cardíacas se describieron tanto en alpinistas sanos como en sujetos con CMS, pero fueron más frecuentes en estos últimos. Podrían representar una transición progresiva hacia la insuficiencia cardíaca derecha y/o izquierda.

El sueño en los habitantes de lugares a grandes altitudes

Los trastornos del sueño son una característica importante de la fisiopatología de la altitud. Las exposiciones agudas pueden inducir cambios en la arquitectura del sueño y apnea central del sueño (ACS) ⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾. La ACS a gran altitud es una respiración periódica típica, con un patrón repetido tipo racimo de pocas respiraciones aumentadas seguidas de apnea central, con una duración del ciclo de 20 a 30 s ⁽⁶⁶⁾.

La prevalencia del ACS aumenta con la altitud, es frecuente por encima de los 2500 m y afecta prácticamente a toda la población a 6850 m ⁽⁶⁶⁾. Sin embargo, tanto la gravedad como la prevalencia de la ACS a gran altitud disminuyen con la aclimatación ⁽⁷⁰⁾.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) afecta a casi mil millones de personas en todo el mundo ⁽⁷¹⁾. Curiosamente, en la población peruana, se ha demostrado que la AOS es más frecuente en los nativos de las tierras altas (Puno, 3.825 m) que en los nativos de las tierras bajas (77% frente a 54%, respectivamente) ⁽⁷²⁾. En los montañeses con AOS, la hipoxemia diurna se amplifica durante el sueño, debido a la hipoxia intermitente relacionada con el AOS ⁽⁷³⁻⁷⁷⁾. Dado que la

hipoxia es uno de los estímulos para la EE ⁽⁷⁸⁾, una menor saturación nocturna de oxígeno en montañeses con CMS podría estimular la eritropoyesis y podría representar un cofactor para la perpetuación de CMS ^(15, 75, 79).

En estudios anteriores se ha demostrado que los habitantes de las tierras altas, especialmente los que presentan CMS, se caracterizan por una SpO₂ diurna y nocturna más baja ^(15, 74-77) en comparación con sus homólogos sanos. En los montañeses que residen permanentemente a 4380 m, el tiempo que pasan por debajo del 80% es mayor en los que padecen EE que en los controles sanos ⁽⁷⁵⁾. Algunos estudios reportan una mayor incidencia de trastornos respiratorios relacionados con el sueño en montañeses con EE y CMS ^(73, 76, 80).

Basándonos en evaluaciones poligráficas en Lima (150 m), Puno (3800 m) y La Rinconada (5100 m), destacamos que cuanto mayor es la altitud de residencia, menor es la SpO₂ nocturna (mediana de SpO₂ 79% a 5.100 m frente a 84% a 3800 m) ⁽⁴⁸⁾ (Figura 4). Además, cuanto más baja era la SpO₂ nocturna media y la SpO₂ nadir, más grave era el CMS (SpO₂ nocturna media = 74% frente a 79% y SpO₂ nadir = 49% frente a 67% en los montañeses con CMS en comparación con los montañeses sin CMS residentes en La Rinconada, respectivamente).

Los montañeses con CMS en La Rinconada también tendían a presentar un mayor índice de desaturación de oxígeno ⁽⁴⁸⁾. La calidad del sueño, evaluada mediante el índice de calidad del sueño de Pittsburgh, también se vio afectada por la hipoxia crónica a la altitud extrema de La Rinconada, independientemente de la presencia de CMS ⁽⁴⁸⁾. Por lo tanto, aunque estos resultados subrayan que el sueño puede ser importante en relación con la carga hipóxica y el riesgo de CMS en los montañeses, se necesitan más estudios para evaluar mejor los patrones respiratorios nocturnos de los montañeses en relación con la CMS y su impacto en otros parámetros fisiológicos.

Perspectivas

Los residentes en las zonas altitudinales (montañeses) son un modelo único de adaptación humana a entornos extremos, con una sorprendente capacidad para tolerar la hipoxia permanente, que puede llegar al 50% de la presión de oxígeno al nivel del mar, según lo descrito por investigadores y médicos peruanos en particular durante muchos años y como se observó por nuestro grupo en La Rinconada. Sin embargo, a pesar de miles de años de adaptaciones genéticas, los nativos de grandes altitudes también muestran que pueden alcanzar algunos límites fisiológicos que conducen a signos de intolerancia a la hipoxia, con posibles consecuencias potencialmente mortales.

El definir las adaptaciones fisiológicas «saludables» a la residencia permanente a una determinada altitud es un reto debido a las numerosas e importantes consecuencias de la hipoxia crónica en la mayoría de los sistemas y parámetros fisiológicos (Figura 2), así como a las diferencias interindividuales asociadas con la edad, el sexo o la etnia. Por lo tanto, el definir y establecer los procedimientos diagnósticos de las enfermedades de altitud como la EE y la CMS teniendo en cuenta la altitud de residencia, la etnia y otros factores demográficos, requiere más iniciativas de colaboración internacional para proponer una declaración de consenso actualizada en este campo.

La ciudad y la población de La Rinconada ofrecen una oportunidad única para investigar las respuestas humanas a la hipoxia severa crónica, en un entorno único que probablemente esté cerca de la altitud máxima que un ser humano puede tolerar permanentemente sin desarrollar problemas de salud importantes.

Hasta ahora, la Expedición 5300 se ha centrado principalmente en los varones adultos de La Rinconada. Sin embargo, siguen sin explorarse temas importantes relativos a la especificidad de la adaptación y la intolerancia a la hipoxia grave crónica entre las mujeres y los niños. El entorno extremo de La Rinconada y la población relativamente homogénea de la ciudad (por ejemplo, en términos de etnia o estatus socioeconómico) son también oportunidades para combinar enfoques ómicos con fenotipado fisiológico exhaustivo, lo que proporciona, posiblemente, nuevas perspectivas en nuestra comprensión de la (mal) adaptación humana a la hipoxia.

La especificidad de esta ciudad minera también exige investigaciones específicas y probablemente intervenciones preventivas centradas en los problemas de salud laboral asociados con la minería del oro, por ejemplo, la silicosis, la contaminación por mercurio o el trabajo en entornos confinados a altitudes tan elevadas.

Por último, pero no por ello menos importante, más allá del desarrollo de nuestros conocimientos científicos sobre la hipoxia crónica, los habitantes de La Rinconada, así como muchas poblaciones de altiplanos de todo el mundo, merecen nuestro apoyo para ofrecerles una atención médica adecuada con estrategias de prevención y tratamiento adaptadas a sus necesidades específicas.

Bibliografía

1. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(18).
2. Moore LG. Measuring high-altitude adaptation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(5):1371-85.
3. West JB. Highest permanent human habitation. *High Alt Med Biol*. 2002;3(4):401-7.
4. Monge CM. La enfermedad de los Andes: estudios fisiológicos sobre el hombre de los Andes: Americana; 1928.
5. Leon-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.
6. Monge C, Leon-Velarde F, Arregui A. Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners. *N Engl J Med*. 1989;321(18):1271.
7. Villafuerte FC, Simonson TS, Bermudez D, Leon-Velarde F. High-Altitude Erythrocytosis: Mechanisms of Adaptive and Maladaptive Responses. *Physiology (Bethesda)*. 2022;37(4):0.
8. Gonzales GF, Rubio J, Gasco M. Chronic mountain sickness score was related with health status score but not with hemoglobin levels at high altitudes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188(2):152-60.
9. Hanco I, Bailly S, Baillieux S, Doutreleau S, Germain M, Pepin JL, et al. Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in Dwellers of the Highest City in the World. *Frontiers in physiology*. 2020;11:773.
10. Champigneulle B, Hanco I, Hamard E, Doutreleau S, Furian M, Brugniaux JV, et al. Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in the Highest City in the World: A Longitudinal Study. *Chest*. 2022;161(5):1338-42.
11. Tymko MM, Willie CK, Howe CA, Hoiland RL, Stone RM, Tymko K, et al. Acid-base balance at high altitude in lowlanders and indigenous highlanders. *J Appl Physiol* (1985). 2022;132(2):575-80.
12. 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.
13. Oberholzer L, Lundby C, Stauffer E, Ulliel-Roche M, Hanco I, Pichon A, et al. Reevaluation of excessive erythrocytosis in diagnosing chronic mountain sickness in men from the world's highest city. *Blood*. 2020;136(16):1884-8.
14. Stauffer E, Loyrion E, Hanco I, Waltz X, Ulliel-Roche M, Oberholzer L, et al. Blood viscosity and its determinants in the highest city in the world. *J Physiol*. 2020;598(18):4121-30.
15. Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Alt Med Biol*. 2016;17(2):61-9.
16. De Ferrari A, Miranda JJ, Gilman RH, Davila-Roman VG, Leon-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;146(5):1327-36.
17. Schmidt WJ, Wachsmuth N, Jimenez J, Soria R. Hemoglobin Mass and Blood Volume in Patients With Altitude-Related Polycythemia. *Frontiers in physiology*. 2022;13:867108.
18. Hurtado A. Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann Intern Med*. 1960;53:247-58.
19. Lawrence JH, Huff RL, Siri W, Wasserman LR, Hennessy TG. A physiological study in the Peruvian Andes. *Acta Med Scand*. 1952;142(2):117-31.
20. Claydon VE, Norcliffe LJ, Moore JP, Rivera-Ch M, Leon-Velarde F, Appenzeller O, et al. Orthostatic tolerance and blood volumes in Andean high altitude dwellers.

- Exp Physiol. 2004;89(5):565-71.
21. Wachsmuth N, Soria R, Jimenez J, Schmidt W. Modification of the CO-re-breathing method to determine haemoglobin mass and blood volume in patients suffering from chronic mountain sickness. *Exp Physiol*. 2019;104(12):1819-28.
22. Cairo G, Champigneulle B, Correnti M, Gammella E, Recalcati S, Girelli D, et al. Excessive Erythrocytosis Is Not Associated With Altered Iron Homeostasis in Men From the World's Highest City. *Hemisphere*. 2023;7(3):e849.
23. Stemberge M, Williams AM, Gasho C, Dawkins TG, Drane A, Villafuerte FC, et al. The overlooked significance of plasma volume for successful adaptation to high altitude in Sherpa and Andean natives. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(33):16177-9.
24. Song D, Navalsky BE, Guan W, Ingersoll C, Wang T, Loro E, et al. Tibetan PHD2, an allele with loss-of-function properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(22):12230-8.
25. Hansen AB, Morales G, Amin SB, Simpson LL, Hofstaetter F, Anholm JD, et al. Global REACH 2018: the adaptive phenotype to life with chronic mountain sickness and polycythaemia. *J Physiol*. 2021;599(17):4021-44.
26. Siebenmann C, Robach P, Lundby C. Regulation of blood volume in lowlanders exposed to high altitude. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(4):957-66.
27. Nader E, Skinner S, Romana M, Fort R, Lemonne N, Guillot N, et al. Blood Rheology: Key Parameters, Impact on Blood Flow, Role in Sick Cell Disease and Effects of Exercise. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1329.
28. Stauffer E, Pichon AP, Champigneulle B, Furian M, Hanco I, Darras A, et al. Making a virtue out of an evil: Are red blood cells from chronic mountain sickness patients eligible for transfusions? *Am J Hematol*. 2024.
29. Trembl B, Wallner B, Blank C, Fries D, Schoberberger W. The Influence of Environmental Hypoxia on Hemostasis-A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:813550.
30. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood*. 2017;130(16):1795-9.
31. DeSouza NM, Brewster LM, Bain AR, Garcia VP, Stone R, Stockelman KA, et al. Global REACH 2018: Influence of excessive erythrocytosis on coagulation and fibrinolytic factors in Andean highlanders. *Exp Physiol*. 2021;106(6):1335-42.
32. Hanco I, Champigneulle B, Stauffer E, Pichon A, Robach P, Brugniaux JV, et al. Hemostasis in highlanders with excessive erythrocytosis at 5100 m: Preliminary data from the highest city of the world. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;282:103535.
33. Wang Z, Tenzing N, Xu Q, Liu H, Ye Y, Wen Y, et al. Apoptosis is one cause of thrombocytopenia in patients with high-altitude polycythemia. *Platelets*. 2023;34(1):2157381.
34. Cooper S. Transferrin-induced thrombosis in hypoxia. *Blood*. 2022;140(19):2006-8.
35. Champigneulle B, Caton F, Seyve L, Stauffer E, Pichon A, Brugniaux JV, et al. Are coagulation profiles in Andean highlanders with excessive erythrocytosis favouring hypercoagulability? *Exp Physiol*. 2024.
36. Emrich IE, Scheuer A, Wagenpfeil S, Ganz T, Heine GH. Increase of plasma erythroferone levels during high-altitude exposure: A sub-analysis of the TOP OF HOME study. *Am J Hematol*. 2021;96(5):E179-E81.
37. Goetze O, Schmitt J, Spliethoff K, Theurl I, Weiss G, Swinkels DW, et al. Adaptation of iron transport and metabolism to acute high-altitude hypoxia in mountaineers. *Hepatology*. 2013;58(6):2153-62.
38. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, Pelucchi S, Ravasi G, Lombardi C, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: data from the HIGHCARE project. *Blood*. 2011;117(10):2953-9.
39. Robach P, Gammella E, Recalcati S, Girelli D, Castagna A, Roustit M, et al. Induction of erythroferone in healthy humans by

- micro-dose recombinant erythropoietin or high-altitude exposure. *Haematologica*. 2021;106(2):384-90.
40. Willie CK, Patrician A, Hoiland RL, Williams AM, Gasho C, Subedi P, et al. Influence of iron manipulation on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary reactivity during ascent and acclimatization to 5050 m. *J Physiol*. 2021;599(5):1685-708.
 41. Patrician A, Dawkins T, Coombs GB, Stacey B, Gasho C, Gibbons T, et al. Global Research Expedition on Altitude-related Chronic Health 2018 Iron Infusion at High Altitude Reduces Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Equally in Both Lowlanders and Healthy Andean Highlanders. *Chest*. 2022;161(4):1022-35.
 42. Lundgrin EL, Janocha AJ, Koch CD, Gebremedhin A, Di Rienzo A, Alkorta-Aranburu G, et al. Plasma hepcidin of Ethiopian highlanders with steady-state hypoxia. *Blood*. 2013;122(11):1989-91.
 43. Talbot NP, Smith TG, Lakhal-Littleton S, Gulsever C, Rivera-Ch M, Dorrington KL, et al. Suppression of plasma hepcidin by venesection during steady-state hypoxia. *Blood*. 2016;127(9):1206-7.
 44. 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;302(13):1444-50.
 45. Maufrais C, Rupp T, Bouzat P, Doucende G, Verges S, Nottin S, et al. Heart mechanics at high altitude: 6 days on the top of Europe. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1369-77.
 46. Williams AM, Levine BD, Stemberbridge M. A change of heart: Mechanisms of cardiac adaptation to acute and chronic hypoxia. *J Physiol*. 2022;600(18):4089-104.
 47. Bilo G, Caravita S, Torlasco C, Parati G. Blood pressure at high altitude: physiology and clinical implications. *Kardiol Pol*. 2019;77(6):596-603.
 48. Perger E, Baillieux S, Esteve F, Pichon A, Bilo G, Soranna D, et al. Nocturnal hypoxemia, blood pressure, vascular status and chronic mountain sickness in the highest city in the world. *Ann Med*. 2022;54(1):1884-93.
 49. Tremblay JC, Hoiland RL, Howe CA, Coombs GB, Vizcardo-Galindo GA, Figueroa-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;73(6):1327-35.
 50. Salazar Vazquez BY, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1-4):29-36.
 51. Tsai AG, Acero C, Nance PR, Cabrales P, Frangos JA, Buerk DG, et al. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(4):H1730-9.
 52. Savina Y, Pichon A, Lemaire L, Howe C, Ulliel-Roche M, Skinner S, et al. Micro- and macrovascular function in the highest city in the world: a cross sectional study. *Lancet Reg Health*. 2024.
 53. Brugniaux JV, Hodges AN, Hanly PJ, Poulin MJ. Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;158(2-3):212-23.
 54. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(5):R398-413.
 55. Norcliffe LJ, Rivera-Ch M, Claydon VE, Moore JP, Leon-Velarde F, Appenzeller O, et al. Cerebrovascular responses to hypoxia and hypocapnia in high-altitude dwellers. *J Physiol*. 2005;566(Pt 1):287-94.
 56. Bailey DM, Brugniaux JV, Filippini 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. *J Physiol*. 2019;597(2):611-29.
 57. Furian M, Ulliel-Roche M, Howe CA, Zerizer F, Marillier M, Bernard AC, et al. Cere-

- bral homeostasis and orthostatic responses in residents of the highest city in the world. *Sci Rep*. 2024;14(1):17732.
58. Shanjun Z, Shenwei X, Bin X, Huaijun T, Simin Z, Peng L. Individual chronic mountain sickness symptom is an early warning sign of cognitive impairment. *Physiol Behav*. 2020;214:112748.
 59. Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(6):456-66.
 60. Huez S, Retailleau K, Unger P, Pavelescu A, Vachier JL, Derumeaux G, et al. Right and left ventricular adaptation to hypoxia: a tissue Doppler imaging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1391-8.
 61. Brito J, Siques P, Lopez R, Romero R, Leon-Velarde F, Flores K, et al. Long-Term Intermittent Work at High Altitude: Right Heart Functional and Morphological Status and Associated Cardiometabolic Factors. *Frontiers in physiology*. 2018;9:248.
 62. Maignan M, Rivera-Ch M, Privat C, Leon-Velarde F, Richalet JP, Pham I. Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness patients. *Chest*. 2009;135(2):499-504.
 63. Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Exp Physiol*. 2013;98(8):1247-56.
 64. Pratali L, Allemann Y, Rimoldi SF, Fatta F, Hutter D, Rexhaj E, et al. RV contractility and exercise-induced pulmonary hypertension in chronic mountain sickness: a stress echocardiographic and tissue Doppler imaging study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(12):1287-97.
 65. Dautreleau S, Ulliel-Roche M, Hancoco I, Bailly S, Oberholzer L, Robach P, et al. Cardiac remodelling in the highest city in the world: effects of altitude and chronic mountain sickness. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(17):2154-62.
 66. Javaheri S, Badr MS. Central sleep apnea: pathophysiologic classification. *Sleep*. 2023;46(3).
 67. Bloch KE, Buenzli JC, Latshang TD, Ulrich S. Sleep at high altitude: guesses and facts. *J Appl Physiol*. 2015;119(12):1466-80.
 68. Burgess KR, Ainslie PN. Central Sleep Apnea at High Altitude. *Adv Exp Med Biol*. 2016;903:275-83.
 69. Torlasco C, Bilo G, Giuliano A, Soranna D, Ravaro S, Oliverio G, et al. Effects of acute exposure to moderate altitude on blood pressure and sleep breathing patterns. *International journal of cardiology*. 2020;301:173-9.
 70. Furian M, Bitos K, Hartmann SE, Muralt L, Lichtblau M, Bader PR, et al. Acute high altitude exposure, acclimatization and re-exposure on nocturnal breathing. *Frontiers in physiology*. 2022;13:965021.
 71. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-98.
 72. Pham LV, Meinzen C, Arias RS, Schwartz NG, Rattner A, Miele CH, et al. Cross-Sectional Comparison of Sleep-Disordered Breathing in Native Peruvian Highlanders and Lowlanders. *High Alt Med Biol*. 2017;18(1):11-9.
 73. 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*. 1996;81(2):611-8.
 74. 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;1(1):3-17.
 75. 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. *European Respiratory Journal*. 2004;23(1):41-6.
 76. Julian CG, Vargas E, Gonzales M, Davila RD, Ladenburger A, Reardon L, et al. Sleep-disordered breathing and oxidative stress in preclinical chronic mountain sickness (excessive erythrocytosis). *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;186(2):188-96.
 77. Guan W, Ga Q, Li R, Bai Z-Z, Wuren T, Wang J, et al. Sleep disturbances

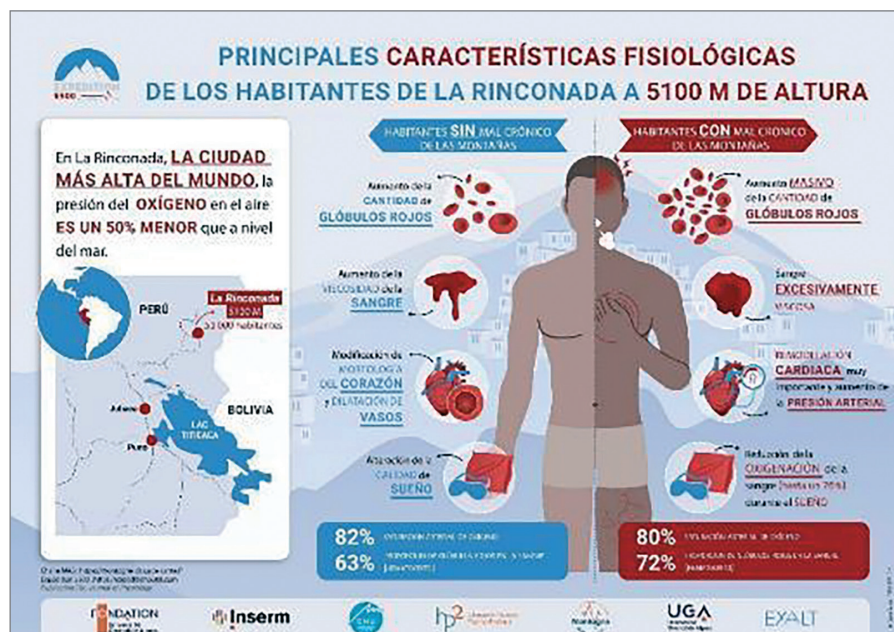
- in long-term immigrants with chronic mountain sickness: a comparison with healthy immigrants at high altitude. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2015;206:4-10.
78. Cohen RA, Miller ME, Garcia JF, Moccia G, Cronkite EP. Regulatory mechanism of erythropoietin production: effects of hypoxemia and hypercarbia. *Exp Hematol*. 1981;9(5):513-21.
 79. 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;172(11):1427-33.
 80. Rexhaj E, Rimoldi SF, Pratali L, Brenner R, Andries D, Soria R, et al. Sleep-Disordered Breathing and Vascular Function in Patients With Chronic Mountain Sickness and Healthy High-Altitude Dwellers. *Chest*. 2016;149(4):991-8.

Figura 1. El pueblo de La Rinconada a 5100-5300 m en Perú, el más alto del mundo



Crédito: A Pittet/Perceptiom.

Figura 2. Resumen de las principales adaptaciones e intolerancias a la hipoxia crónica en los habitantes de La Rinconada.



Capítulo 6

Ancestralidad (Ancestry) y adaptación a la altura

Melisa Kiyamu Tsuchiya, PhD.

PhD en Antropología Biológica

Profesora Asociada del Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas de la Facultad de Ciencias e Ingeniería. Universidad Peruana Cayetano Heredia

Introducción

Las zonas geográficas de grandes alturas son consideradas laboratorios naturales, dado que no han existido medidas culturales o tecnológicas que mitiguen el efecto de la reducción en la presión barométrica. Otros capítulos han profundizado en los estudios pioneros de la medicina de altura en el Perú, así como en expediciones científicas en diversas zonas de altura, particularmente en nuestro país. En la actualidad, existen 81,6 millones de personas que viven en zonas superiores a 2500 m sobre el nivel del mar, incluyendo los Himalayas, el Altiplano andino, las montañas Semien en Etiopía y las Montañas Rocosas en los Estados Unidos. Comparativamente, por encima de los 2500 m s.n.m., tenemos poblaciones en China (el 0,9% de su población total), en Perú (24,79%), en Bolivia (54,44%) y en Etiopía (20,01%). Específicamente en el Perú, más de 1,5 millones de personas, o el 4,84% de la población, viven por encima de los 2500 m⁽¹⁾.

El enfoque del presente capítulo radica en la perspectiva desde la antropología biológica, una rama de la antropología que estudia la variabilidad humana en poblaciones actuales y cómo la evolución ha moldeado las características que distinguen a dichos grupos. En particular, un área de estudio importante ha sido la adaptación de las poblaciones humanas a las grandes alturas. En efecto, nuestro entendimiento sobre los procesos de adaptación se ha visto enriqueci-

do gracias a una larga trayectoria de estudios en poblaciones nativas de este ambiente. Por ejemplo, el «Human Adaptability Project», que formó parte del «International Biological Program», (2) se concentró a nivel global en la adaptabilidad de poblaciones humanas en diferentes ambientes. Uno de los enfoques de dicho programa tuvo como énfasis a los nativos andinos y su adaptación al ambiente. En 1964, el proyecto recolectó datos de la comunidad de Nuñoa en Puno, con el propósito de evaluar la capacidad aeróbica, el crecimiento, los aspectos nutricionales y la función pulmonar, entre otras características en poblaciones andinas. En el presente, existe un interés específico en cuestiones de investigación que se centran en la adaptación a lo largo del proceso de crecimiento y desarrollo en la altura(3-5), mediante adaptaciones genéticas(6,7) y, más recientemente, a través de mecanismos epigenéticos(8,9). Usando un marco evolutivo y gracias a las técnicas moleculares actuales, hoy en día contamos con las herramientas para poder detectar e interpretar las diferencias en las poblaciones nativas de altura, así como las trayectorias evolutivas que se han evaluado en patrones fisiológicos actuales. En el contexto de este capítulo, se explorarán diversos fenotipos, con especial énfasis en el ejercicio, considerando que la capacidad de realizar trabajo físico en un ambiente hipóxico es un componente relevante para sobrellevar un estilo de vida exitoso en altura.

Origen y permanencia de poblaciones en zonas de altura: evidencias arqueológicas y genómicas

Una breve discusión acerca de la antigüedad de la permanencia de estas poblaciones en zonas de altura es relevante en el marco de un análisis evolutivo. Si se asumen procesos de adaptación por selección natural, las evidencias sobre la antigüedad de las poblaciones nos revelan el tiempo requerido para que dichos procesos selectivos se hayan realizado. En ese sentido, las evidencias arqueológicas, así como las genéticas, nos ofrecen información relevante para establecer la antigüedad de estas. Si bien se mencionaron tres poblaciones nativas (las poblaciones andinas, los tibetanos y los amharas), la discusión en las siguientes secciones se concentrará específicamente en las poblaciones andinas.

Los estudios arqueológicos muestran que los humanos han habitado los Andes durante aproximadamente 10 000 años^(10,11). Incluso existen evidencias de grupos de cazadores/recolectores habitando ambientes de altura hace unos 12 000 años ⁽¹⁰⁾, con una ocupación más continua a partir de los 9000 años ⁽¹²⁾. Estudios recientes han reportado ocupaciones en zonas mayores a 4000 m en los sitios llamados Pucuncho y Cuncaicha, en la sierra andina sur del Perú,

solo ~2000 años después del sitio más antiguo de Sudamérica a nivel del mar, Monte Verde en Chile, sugiriendo una rápida colonización de los ambientes de altura en nuestro continente⁽¹⁰⁾.

Asimismo, estudios recientes de paleogenómica han complementado la información arqueológica, analizando ADN antiguo y comparándolo con la diversidad genética de poblaciones actuales para determinar los orígenes de la estructura genética actual andina. Estos reportes han mostrado que los individuos que habitaron las zonas de los Andes centrales y del sur se encuentran más relacionados con las poblaciones andinas actuales, en comparación con otros grupos nativos actuales, como los que habitan en la zona amazónica⁽¹³⁾. Otros reportes han indicado que la estructura genética actual de las poblaciones se inició hace unos 5800 años, con cierto nivel de flujo genético entre zonas andinas del sur y el centro del Perú⁽¹⁴⁾. En términos generales, los estudios genómicos de hoy que utilizan ADN antiguo y ADN de poblaciones actuales indican que los Andes fueron poblados no mucho después de la llegada de los humanos al continente americano y que la ocupación permanente en estos espacios pudo haberse realizado en un periodo relativamente corto⁽¹³⁾. Dichos resultados son congruentes con la visión más actual de los estudios arqueológicos, donde los nuevos descubrimientos de sitios en zonas andinas de gran altura indican que su colonización se realizó en un periodo más rápido del que se había considerado previamente⁽¹⁰⁾.

La pregunta de la adaptación

Como se mencionó en secciones previas, es ampliamente aceptado que las grandes altitudes constituyen un laboratorio natural, regiones que las poblaciones nativas han habitado durante miles de años, encontrándose sujetas a la hipoxia como estresor en diferentes puntos de desarrollo de la vida de estos individuos, tanto en el periodo prenatal como en el posnatal. Un punto relevante es que estas poblaciones han habitado en grandes altitudes el tiempo suficiente para ser sujetas a la selección natural⁽⁶⁾. Actualmente, se sugiere que poblaciones tibetanas (sherpas) en los Himalayas, poblaciones etíopes como los amharas y poblaciones andinas como los quechuas y aimaras han tenido líneas de evolución paralelas, con algunas similitudes en variables fisiológicas⁽⁷⁾.

Las evidencias que sostienen que las poblaciones nativas de altura se encuentran adaptadas a su ambiente están vinculadas con la capacidad de mantener una mayor captación y entrega de oxígeno en condiciones de hipoxia. De hecho, las características sugieren mayores pesos al nacer^(6, 15, 16), una mayor capacidad

de trabajo en altura⁽¹⁷⁾ y una mayor saturación arterial durante el ejercicio⁽⁵⁾ en un ambiente hipóxico, en comparación con poblaciones de nivel del mar. Si asumimos que estas características son únicas de estas poblaciones, se mantiene la pregunta de la relevancia evolutiva de estas diferencias: ¿son producto de una adaptación genética o de la exposición a la hipoxia durante el ambiente de desarrollo en la altura? Esta distinción no ha sido tan sencilla de esclarecer en los primeros estudios que reportaron diferencias entre poblaciones nativas y migrantes.

Para aproximarnos apropiadamente a preguntas evolutivas en estas poblaciones, es necesario considerar una serie de aspectos. En primer lugar, la pregunta de investigación sobre la *adaptación genética* implica la distinción con respecto a procesos que son el resultado de cambios fisiológicos temporales vinculados con la aclimatización. Para referirnos a un proceso de adaptación genética se consideran: a) la determinación de un *fitness* mayor de ese grupo humano en comparación con otros, es decir, una fertilidad y una mortalidad diferencial en un ambiente dado; b) la asociación de características fisiológicas con dichas ventajas de sobrevivencia, ya sea en la fertilidad aumentada o la mortalidad reducida en ambientes hipóxicos, y c) la asociación entre la(s) característica(s) fisiológica(s) que ofrecen la ventaja adaptativa y los genes que codifican para dichas características. En suma, se considera el término de adaptación genética cuando está vinculado al *fitness*⁽¹⁸⁾.

Una alternativa en el análisis de la adaptación ha surgido mediante investigaciones que procuran establecer el efecto de la hipoxia en los fenotipos fisiológicos a lo largo de la existencia de las personas, es decir, durante la fase de desarrollo⁽³⁾. Un diseño de estudio que busca separar los efectos del desarrollo de los efectos genéticos es el diseño migratorio propuesto por Harrison⁽¹⁹⁾. Si bien originalmente se contrastaron poblaciones nativas con migrantes para el registro de diferencias, a lo largo del tiempo los grupos comparativos se han ampliado con el fin de separar los efectos genéticos de los efectos ambientales^(20, 21). Así, por ejemplo, si se desea evaluar aspectos genéticos, se compararían grupos que tengan ancestralidad distinta, pero que hayan nacido y crecido en el mismo ambiente de altura. Por otra parte, si se desea evaluar los efectos del desarrollo, se compararían grupos que compartan la ancestralidad, pero que tengan una exposición a hipoxia distinta (nula versus completa durante el periodo de desarrollo). Estas aproximaciones han sido usadas para controlar uno u otro aspecto en diferentes estudios que buscan comparar las expresiones fenotípicas en ambientes de altura. En la actualidad, también se consideran otros factores que pueden tener un efecto de variable confusora en los es-

tudios comparativos, por ejemplo, diferencias en el estatus socioeconómico de los grupos, aspectos somáticos como la estatura o el peso corporal, o los niveles de estado físico, particularmente en el contexto de estudios andinos, donde otros grupos comparativos de nivel del mar han sido mayoritariamente muestras poblacionales con ancestralidad europea^(20, 21).

En las próximas secciones se realiza un resumen de los principales resultados que evidencian ambas aproximaciones al estudio de la adaptación.

Adaptación a través del proceso de desarrollo

La hipótesis de adaptación a través del proceso de desarrollo en nativos de altura fue planteada en 1980 por Roberto Frisancho⁽²²⁾. De acuerdo con esta hipótesis, los nativos de altura se adaptan a su ambiente a través de la exposición a la hipoxia durante su crecimiento en dicho medio, bajo la premisa de la plasticidad de los organismos durante periodos sensibles, donde algunas características, como el crecimiento somático, los volúmenes pulmonares, la capacidad pulmonar, la capacidad aeróbica y la saturación arterial, se fijan y se mantienen a lo largo de la vida de los individuos, tanto en nativos de altura como en individuos de nivel del mar que nacen y crecen en altura^(22, 17, 20). A continuación, se muestra un resumen de las principales características estudiadas en el contexto del efecto de la hipoxia sobre el desarrollo.

Crecimiento somático

La mayoría de los estudios parecen indicar que la exposición a la hipoxia durante el desarrollo tiene un efecto leve en el crecimiento somático, causando un ligero retraso. Un punto importante que considerar es cómo otros factores ambientales cumplen una función relevante en el crecimiento somático, como el estado nutricional y socioeconómico, así como la variabilidad genética. Uno de los principales desafíos es distinguir el efecto de la hipoxia de la malnutrición y de las enfermedades infecciosas. Si bien es cierto que en varias áreas de altura la prevalencia de la malnutrición es superior a la del nivel del mar⁽²³⁾, también son muy claros los efectos de la urbanización y los cambios sociales que ello conlleva sobre la malnutrición y, por ende, sobre el crecimiento⁽²⁴⁾. Incluso en las investigaciones iniciales en los Andes, los infantes provenientes de un nivel socioeconómico elevado en una comunidad rural de Perú presentaban mayor peso y estatura en comparación con aquellos de un nivel socioeconómico inferior, a pesar de que ambos grupos vivían a 4000 metros de altitud, lo que indica que los elementos relacionados con la nutrición podrían ser más determinantes que la hipoxia⁽²⁵⁾. Al analizar los posibles mecanismos por los

que la hipoxia tiene un efecto (aunque leve) sobre el crecimiento somático, se ha propuesto que puede deberse a una compensación energética entre el crecimiento somático y el sistema de distribución de oxígeno, para asegurar una optimización de actividades que tienen un impacto en la vida cotidiana a gran altitud⁽²⁶⁾. De hecho, la mayoría de los estudios sugieren que, cuando se tiene en cuenta la estatura, los nativos de altura tienen volúmenes pulmonares mayores que los nativos a nivel del mar^(20, 21), y otros estudios han reportado dimensiones anatómicas de la caja torácica mayores en individuos que nacieron y crecieron en altura en comparación con individuos de nivel del mar, vinculados con una mayor ventilación durante el ejercicio⁽²⁷⁾.

Volúmenes pulmonares y capacidad de difusión

Múltiples estudios muestran un claro componente del desarrollo en altura que determina un mejor intercambio pulmonar y capacidad de difusión en aquellos que han tenido una exposición a la hipoxia durante su crecimiento. Se trata de una de las características en las que se ha acumulado la mayor cantidad de evidencias congruentes con la hipótesis de adaptación a través del desarrollo^(28, 29, 30, 31). De hecho, una de las evidencias más importantes que enfatiza el efecto del desarrollo en altura sobre los volúmenes pulmonares es que incluso individuos que tienen ascendencia europea, pero que nacieron y crecieron en altura, muestran volúmenes pulmonares superiores a lo esperado⁽³⁾. Finalmente, es importante considerar que, si bien se han enfatizado particularmente los efectos del desarrollo, también se han reportado estudios que indican una asociación entre la ascendencia quechua y volúmenes residuales mayores en nativos de altura⁽³²⁾. Previamente, también se habría sugerido un componente genético, utilizando otras medidas indirectas de ascendencia quechua⁽³³⁾.

Capacidad aeróbica máxima o consumo máximo de oxígeno (VO₂max)

La mayoría de los estudios muestran una contribución de factores genéticos y del desarrollo sobre esta variable (VO₂max) que integra componentes centrales y periféricos en el transporte y entrega de oxígeno a los tejidos. Hay algunos estudios que apoyan un componente de desarrollo en la capacidad aeróbica⁽⁹⁻¹¹⁾. Por ejemplo, Frisancho et al. realizaron un diseño de estudio de migración completo que incluyó a nativos aimara en ambientes rurales y urbanos, así como a grupos de ascendencia europea expuestos a la altitud desde el nacimiento, tanto como niños y como adultos, y encontraron una relación positiva entre los años de exposición a la hipoxia y el aumento de los valores de VO₂max⁽¹⁷⁾. Otros estudios no encontraron diferencias en la capacidad aeróbica entre aimaras y europeos nacidos y criados en altura, lo que sugiere también un componente

de desarrollo⁽²¹⁾. Finalmente, un estudio que controló las diferencias iniciales en el estado físico de los voluntarios –que constituye una variable confusora en muchos estudios de evaluación de capacidad aeróbica– también reportó efectos del desarrollo sobre el VO_2max , comparando grupos nativos de altura, pero con diferente exposición a la hipoxia durante el desarrollo⁽³⁴⁾.

Por otro lado, es un fenómeno bastante conocido que existe una disminución en la capacidad aeróbica máxima a mayores elevaciones, en comparación con los valores a nivel del mar para el mismo individuo. La variable $\Delta\text{VO}_2\text{max}$ denota esta disminución en altura, es decir, la disminución de los valores de VO_2max medidos en hipoxia versus normoxia. Hay algunos estudios que sugieren una asociación entre la ascendencia quechua y la menor $\Delta\text{VO}_2\text{max}$ en andinos⁽³⁵⁾, donde menores proporciones de ascendencia nativa americana se asociaron con una mayor $\Delta\text{VO}_2\text{max}$ en los nativos quechuas. En general, los pocos estudios que han medido tanto VO_2max a nivel del mar como en altura en los mismos individuos sugieren que no hay un fuerte componente del desarrollo en esta variable⁽³⁴⁾.

Ventilación y respuesta ventilatoria a la hipoxia (HVR)

El patrón ventilatorio en los nativos de altitudes ha mostrado componentes del desarrollo, entre ellos los genéticos. En cuanto a efectos genéticos inferidos, se encontró una menor ventilación alveolar durante el ejercicio en los andinos en comparación con europeos nacidos y criados en altura⁽³⁶⁾. Un equivalente ventilatorio menor (VE/VO_2) durante el ejercicio también fue asociado con la ascendencia quechua⁽³⁷⁾. No obstante, también existe evidencia que sugiere que los factores de desarrollo son relevantes. Por ejemplo, no se encontraron diferencias en VE/VO_2 entre los aimaras y los europeos nacidos y criados en altura, lo que indica que la exposición al desarrollo en hipoxia también es importante⁽³⁶⁾.

La respuesta ventilatoria a la hipoxia es un aumento en la ventilación como consecuencia de una disminución en la PO_2 en sangre arterial. Los componentes del desarrollo genético de la HVR no son evidentes y se han reportado resultados contradictorios. Principalmente, la variabilidad de los resultados ha sido explicada por las diferencias en los protocolos usados (por ejemplo, la exposición al estímulo hipóxico agudo o sostenido) o en las condiciones en las que se han medido, lo cual no permite comparar de manera directa diferentes estudios. Recientemente se ha reportado que las respuestas ventilatorias a la hipoxia aguda en nativos de altura que han migrado al nivel del mar no se diferencian de grupos controles de nivel del mar, sugiriendo que no hay un componente

del desarrollo importante o que esta característica es parcialmente reversible. Esto es importante, teniendo en cuenta los estudios previos que indican una HVR atenuada^(38, 39) en poblaciones andinas. Asimismo, la menor ventilación o la respuesta atenuada a la hipoxia reportada previamente en nativos de altura ha sido asociada con la ascendencia quechua, fortaleciendo la evidencia de que estas características ventilatorias tienen una base principalmente genética⁽³⁷⁾.

Saturación arterial de oxígeno (SaO₂)

La saturación arterial es uno de los factores determinantes del contenido arterial de oxígeno en sangre, mientras que los valores más elevados de SaO₂ reflejan un mayor transporte de oxígeno en nativos de altura en ambientes hipóxicos. La literatura actual indica que el mantenimiento de la saturación arterial (SaO₂) durante el ejercicio en hipoxia está influido por factores genéticos y del desarrollo. Se pone énfasis en esta variable en el ejercicio, ya que en procesos de actividad física se genera una mayor exigencia en la entrega de oxígeno para cubrir las demandas metabólicas del cuerpo, por lo que las diferencias fisiológicas en esta variable entre grupos nativos de altura y controles deberían visibilizarse más ante un factor estresante adicional. De hecho, se ha reportado que poblaciones nativas de altura tienen una mayor SaO₂ durante el ejercicio en comparación con grupos de ascendencia europea que nacieron y crecieron en un ambiente de altura, lo que sugiere la importancia de los efectos genéticos⁽³⁶⁾. No obstante, es importante señalar que no todos los estudios han respaldado un componente genético. Otros reportes no han encontrado diferencias en la SaO₂ submáxima en hipoxia cuando compararon a individuos aimaras con un grupo de individuos totalmente aclimatados de ascendencia europea, sugiriendo que las diferencias poblacionales en esta característica son leves^(31, 40). Por otro lado, son pocos los reportes que evidencian un componente del desarrollo sobre la saturación arterial. Recientemente, un estudio comparó grupos que diferían en la exposición a la hipoxia durante su crecimiento (nula vs. completa) y se encontró que la saturación arterial durante el ejercicio submáximo en hipoxia es mayor en aquellos individuos que nacieron y crecieron en altura, sugiriendo un efecto del desarrollo⁽⁵⁾.

En conclusión, el principio básico de la adaptación a través del desarrollo radica en la plasticidad del organismo durante periodos sensibles de la vida del organismo. Por lo tanto, la exposición al estrés hipóxico podría tener un impacto durante dichos periodos, originando fenotipos irreversibles que se mantienen en la vida adulta de los individuos, incluso si estos migran a otros ambientes o en individuos que no sean pobladores nativos de altura, pero que han sido

expuestos a la hipoxia durante su desarrollo, como se ha visto en secciones previas^(3, 4).

Adaptación genética y la búsqueda de genes que proveen una ventaja en ambientes de altura

En la actualidad, existen diversos estudios que han evaluado la hipótesis de adaptaciones genéticas en poblaciones de altura. La mayor parte de los estudios se han concentrado en poblaciones tibetanas^(41, 42); pero en las últimas décadas, estudios en poblaciones andinas y etíopes han permitido establecer comparaciones e importantes avances en las líneas evolutivas de cada población^(43, 44, 45). Numerosos estudios han brindado alcances sobre las características fisiológicas de las poblaciones de altura, como ya se mencionó en secciones previas, pero un aspecto importante es considerar que los fenotipos mencionados son producto de factores genéticos, ambientales y del proceso de desarrollo. Cuando se considera dicha información, es importante el establecimiento de metodologías que permitan controlar dichos factores cuando se tiene como objetivo determinar la adaptación genética en poblaciones.

A lo largo de los años se han utilizado diferentes métodos para inferir el componente genético de la adaptación. Antes de que existieran técnicas moleculares, se recurría a indicadores de ancestralidad para diferenciar a las poblaciones nativas de altura de aquellas del nivel del mar, bajo la premisa de que las características fisiológicas observadas en los nativos eran el resultado de múltiples generaciones viviendo en ese entorno. Desde la década de 1980⁽⁴⁶⁾, se ha utilizado con frecuencia el análisis de apellidos como una forma de inferir la ascendencia. Más recientemente, se han incorporado otros métodos, como la reflectancia de la piel, también como indicador de ancestralidad⁽¹⁷⁾. Otras perspectivas han utilizado estudios de heredabilidad para determinar la contribución genética en la varianza total fenotípica en características como la saturación arterial y la ventilación⁽⁴⁷⁾; sin embargo, una crítica a este indicador es que las medidas de heredabilidad son específicas para una población solamente en un momento dado y no son comparables entre poblaciones. Debido a que uno de los objetivos en la adaptación a grandes alturas es comparar patrones evolutivos convergentes o divergentes en las poblaciones nativas, no es posible realizar comparaciones directas de estudios de heredabilidad en otras poblaciones nativas o incluso en la misma población, en un punto distinto en el tiempo.

En décadas recientes, los marcadores informativos de ancestralidad o AIM, por sus siglas en inglés, han sido utilizados para cuantificar la proporción de ancestralidad nativo americana en poblaciones andinas^(48, 49). Estos marcadores se refieren a alelos que difieren en sus frecuencias en diferentes poblaciones; así, por ejemplo, la ancestralidad se cuantifica en base a las frecuencias de las muestras que representan la contribución de poblaciones parentales españolas, quechuas y africanas, en el caso de las poblaciones peruanas, debido a la larga historia de colonización y las migraciones de españoles y poblaciones africanas al Perú. Este método permite la estimación del número de subpoblaciones presentes en una muestra y asignar individuos a cada una de esas subpoblaciones, incluyendo estimaciones de ascendencia individual de cada subpoblación⁽⁴⁸⁾. Estudios previos han asociado este indicador de ancestralidad con saturación arterial⁽⁵⁰⁾, volúmenes pulmonares^(21, 32), peso al nacer^(15, 51) y flujo sanguíneo de la arteria uterina⁽⁵²⁾. Así, la estimación de ancestralidad tiene un valor biomédico y antropológico, sobre todo en el contexto de la determinación de patrones de variabilidad en poblaciones de estudio y cómo han sido influidas por fuerzas evolutivas⁽⁵³⁾. En la actualidad, el uso de marcadores de ancestralidad es común para controlar el efecto confusor de la estratificación poblacional en estudios de asociación genética⁽⁵⁴⁾.

Evidencia genómica para procesos de adaptación

Los estudios de asociación de genoma completo o los Genome-Wide Association Studies (GWAS) han encontrado indicadores significativos de selección natural en genes relacionados con la respuesta molecular a la hipoxia, coordinada por la familia de factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF). Esta metodología utiliza SNP (*single nucleotide polymorphisms*) como marcadores, y la mayoría de los GWAS se utilizan para comparar grupos que poseen un fenotipo de interés con respecto a otro grupo de control que no lo tiene, asegurándose de que los grupos comparados sean relativamente similares en otras características. Asimismo, debido a que en estudios de adaptación a la altura se comparan grupos de control de nivel del mar y grupos nativos que difieren en su ancestralidad, se utilizan dichos marcadores en el análisis para controlar estadísticamente por el efecto de la estratificación poblacional, que consiste en las diferencias en la frecuencia de los alelos entre los grupos debido a diferencias en su ancestralidad, en lugar de la asociación de variantes genéticas con un fenotipo dado⁽⁵⁵⁾.

Existe un gran interés en estudiar genes candidatos que median la respuesta a la hipoxia y cuyas vías de activación podrían estar involucradas en la

adaptación a grandes alturas. En poblaciones andinas se han reportado más de 40 genes candidatos de la ruta HIF y/o asociados a la hipoxia, y múltiples revisiones han resumido la lista completa de genes asociados con fenotipos de interés en poblaciones de altura^(56, 44, 57). Entre los que han mostrado evidencia de selección natural, se incluyen genes vinculados con la vasorregulación como PRKAA1. Este gen codifica la subunidad catalítica alfa-1 de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y ha sido vinculado al crecimiento fetal en hipoxia. Asimismo, otros genes han sido relacionados con el crecimiento vascular y la vasodilatación (VEGFB, ELTD1, CBS)^(58, 59, 56), así como a la reducción del estrés oxidativo (FAM213A)⁽⁶⁰⁾.

El gen HIF es reconocido como un regulador importante que media las respuestas ante estímulos hipóxicos, por lo que se ha prestado particular atención a este en los diversos estudios genómicos. Los sistemas de detección de O₂ implican la activación de HIF-1 (factor inducible por hipoxia 1), que es un dímero formado por dos subunidades, α y β . La subunidad HIF-1 α se induce con una disminución en la disponibilidad de oxígeno y la subunidad HIF-1 β siempre está presente, independientemente del estímulo hipóxico. Sin embargo, en condiciones hipóxicas, HIF-1 α se transloca al núcleo, donde se une con HIF-1 β para formar HIF-1. Posteriormente, HIF-1 se une a otros factores sensibles a la hipoxia y promueve la expresión de varios genes relacionados con el sistema de respuesta a la hipoxia: la regulación positiva de la eritropoyesis (a través del gen EPO), la angiogénesis (a través del gen VEGF 1), la vasodilatación (a través del gen NOS/HO-1), la expresión de enzimas glucolíticas y catecolaminas^(61, 62, 63). Entre estos procesos, el aumento de glóbulos rojos y el control vascular son quizás los efectos más conocidos de la regulación molecular debido a una presión parcial de oxígeno reducida.

EPAS-1 (HIF2 α). En estudios recientes tanto en poblaciones himalayas como andinas, se han encontrado una serie de genes con fuertes indicadores de selección natural^(41, 42, 50). Uno de los genes comúnmente reportados en tibetanos es el gen EPAS-1 o HIF2 α , con frecuencias alélicas específicas de los tibetanos, diferentes de las poblaciones de nivel del mar⁽⁶⁴⁾. El gen EPAS-1 codifica para el factor de transcripción HIF-2. Este último regula la eritropoyesis y, por lo tanto, el aumento de la concentración de hemoglobina en la sangre. Debido a los efectos negativos bien conocidos de un hematocrito elevado y su asociación con la enfermedad de mal de montaña crónico, se ha sugerido que EPAS-1 podría conferir a los tibetanos una oxigenación adecuada, sin los efectos perjudiciales de una respuesta policitémica excesiva a la hipoxia⁽⁶⁵⁾. En andinos, estudios recientes también han reportado indicadores de selección positiva en EPAS-1⁽⁶⁶⁾.

Asimismo, estos resultados han sido corroborados posteriormente, donde se reportaron mutaciones en HIF2 α en andinos, que resultan en una disminución de la actividad transcripcional. Incluso en modelos animales donde se evalúa el efecto de dicha mutación, se observó experimentalmente una disminución en el aumento de la presión ventricular derecha estimulada por la hipoxia, lo cual sugeriría un rol protector de esta variante en poblaciones andinas⁽⁶⁵⁾.

Además de actuar sobre EPO, también se ha visto la acción de EPAS-1 sobre genes vasoconstrictores como la endotelina 1 ⁽⁶⁷⁾, en el metabolismo de óxido nítrico y la angiogénesis ^(68, 69). En un estudio reciente se encontró que una variante de HIF-2 α en una muestra de poblaciones andinas estuvo asociada con una mayor concentración fraccional de NO (FeNO) exhalado. FeNo es un indicador de niveles de NO en los pulmones. Los niveles elevados de óxido nítrico han sido sugeridos como una respuesta adaptativa a la hipoxia, al ser un vasodilatador que incrementa la entrega de oxígeno a los tejidos y como regulador de la presión arterial pulmonar ⁽⁷⁰⁾. Algunos estudios en nativos de altura han reportado mayores niveles de NO ⁽⁷⁰⁾, aunque otros han encontrado resultados contradictorios en esta variable, indicando una ausencia de diferencias entre poblaciones nativas de altura e incluso valores mayores en poblaciones control de nivel del mar ⁽⁷¹⁾.

EGLN1. EGLN1 codifica para la enzima proteína 2 del dominio proil hidroxilasa (PHD2) que proil hidroxila a HIF- α en su dominio de degradación dependiente de oxígeno. Esta modificación promueve la unión de la proteína *von Hippel Lindau* (VHL) que normalmente degrada a HIF- α . En condiciones de hipoxia, dicha degradación no se realiza, por lo que HIF- α , en lugar de ser degradado se dimeriza y activa, a su vez, otros genes^(61, 72), PHD2 tiene una importancia particular dada su vinculación a una eritrocitosis aumentada ante mutaciones de pérdida de función⁽⁶⁷⁾.

En estudios recientes, utilizando *Genome Wide Scans*, EGLN1 se ha visto asociado con concentraciones menores de hemoglobina en tibetanos^(42, 41) mientras que en poblaciones andinas no se han encontrado dichas asociaciones⁽⁷³⁾; no obstante, sí se han identificado marcadores genéticos cercanos a EGLN1 en andinos vinculados con una mayor capacidad aeróbica de ejercicio o VO₂max, y que se encuentran en frecuencias más altas en poblaciones quechuas⁽⁷⁴⁾.

Otros estudios en poblaciones como los Colla en Argentina han mostrado SNP vinculados a fenotipos cardiovasculares que también pueden ser importantes en procesos de adaptación, como VEGFB (asociado con la angiogénesis) y

ELTD1 (asociado con la limitación del desarrollo de la hipertrofia ventricular) ⁽⁵⁸⁾. Asimismo, el panel de genes candidatos reportados en este estudio muestra poca superposición con aquellos en otras poblaciones andinas, como los quechuas, los aimara o los tibetanos, a excepción del gen *PRKAA2*, que es un inhibidor de proteasas y cumple un rol importante en el desarrollo de la isquemia ⁽⁵⁰⁾.

En resumen, estudios genéticos más recientes sugieren que las poblaciones nativas de altura muestran variantes genéticas que podrían haber sido seleccionadas al conferir una oxigenación adecuada en su medio. Diversos factores vasculares y hematológicos parecen desempeñar una función importante en el proceso adaptativo. La mayoría de estos estudios muestra consistentemente una fuerte señal de selección natural que refuerza las evidencias de la adaptación genética en nativos de altura.

Consideraciones finales: perspectivas epigenéticas

Actualmente se reconoce que la interacción entre genes y el ambiente para el desarrollo de un fenotipo no solo se da a nivel posnatal, sino que también incluye el ambiente prenatal. En ese sentido, la epigenética provee un marco de estudio para entender cómo el ambiente genera un impacto durante el proceso de desarrollo del individuo, considerando que factores nutricionales y la hipoxia, entre otros, tienen un impacto significativo sobre el epigenoma ^(75, 8, 76).

En secciones previas ya se ha establecido la importancia del proceso de desarrollo y crecimiento en ambientes hipóxicos sobre el fenotipo de poblaciones nativas de altura. Si bien los estudios clásicos se enfocaron en el crecimiento posnatal ⁽⁷⁷⁾, ya es ampliamente conocido que el ambiente prenatal es un periodo crítico donde se da la formación de órganos y sistemas, por lo que estresores ambientales, tales como la nutrición inadecuada, pueden generar una priorización de recursos energéticos a favor de órganos vitales como el encéfalo o el corazón ^(78, 79). Esta hipótesis de Baker o programación fetal está basada en una serie de estudios epidemiológicos donde se encuentra la asociación entre estresores ambientales in útero y el desarrollo de enfermedades crónicas en la vida adulta. Bajo este esquema, la exposición a la hipoxia en el ambiente uterino podría contribuir a la expresión de muchos de los fenotipos previamente mencionados en poblaciones de altura, a través de cambios epigenéticos. Estos no alteran la secuencia del ADN; sin embargo, tienen un efecto permanente en el fenotipo, mediante la alteración de la expresión de los genes, incluyendo la metilación del ADN, la modificación de histonas y mecanismos de modificación a través del ARN. Uno de los mecanismos epigenéticos más estudiados es la

metilación del ADN, que consiste en la adición de un grupo metilo en la cisteína de las islas CpG⁽⁸⁰⁾. Dicho proceso ha cobrado atención debido a su rol de silenciamiento y de control postranscripcional. En particular, la metilación del ADN, así como la estabilización del HIF vía la proteína *Von Hippel Lindau* se han identificado como respuestas moleculares a la hipoxia⁽⁹⁾. Cabe mencionar que no solamente se han estudiado fenotipos adaptativos vinculados al epigenoma. Por ejemplo, analizando reportes de la literatura, Julian indicó la existencia de sitios específicos en la región EGLN1 en andinos con patrones distintos de metilación, específicamente zonas hipermetiladas en el gen que codifica para PHD2, potencialmente reduciendo su expresión y promoviendo la transcripción de genes regulados por HIF, incluyendo a la eritropoyetina, asociada a una eritrocitosis excesiva en andinos⁽⁷⁵⁾. Si bien estos ejercicios necesitan un desarrollo experimental para ser puestos a prueba, son altamente indicativos del potencial de estudios epigenéticos en la investigación de la adaptación a la altura. Los SNP ubicados cerca a los sitios CpG cumplen una función importante en las interacciones entre el genoma y el epigenoma, dando lugar a una respuesta a la hipoxia más compleja que la consideración exclusiva de los genes.

En el caso de poblaciones andinas, los pocos estudios en esta área realizaron comparaciones a nivel del genoma y también en genes específicos para evaluar la metilación del ADN en individuos que nacieron y crecieron en altura, individuos que nacieron en altura pero que migraron a zonas a nivel del mar e individuos sin ningún tipo de exposición a la altura durante el proceso de desarrollo. Encontraron que la exposición a la hipoxia durante el desarrollo tiene un efecto sobre EPAS1 y sobre la metilación de LINE-1⁽⁸¹⁾. Asimismo, también se encontró en un estudio a nivel de todo el genoma, que menciona la existencia de patrones de metilación asociados al crecimiento en grandes altitudes, con potenciales cambios en genes vinculados con la vía HIF⁽⁸²⁾.

En general, estos primeros estudios apuntan a la posibilidad de que cambios epigenéticos, como producto del proceso de crecimiento en la altura y, por ende, de la exposición a la hipoxia durante el desarrollo, traigan como consecuencia cambios en la expresión de genes, y por ende produzcan fenotipos específicos en estas poblaciones. Aunque los resultados son aún prematuros sobre los procesos epigenéticos en hipoxia, es indudable la contribución que estas aproximaciones tendrán en el futuro al entendimiento de la variabilidad y adaptación humana.

Resumen

En el presente capítulo se han descrito las diversas y complementarias aproximaciones al estudio de la adaptación en poblaciones humanas, particularmente en nativos quechuas. Dichos estudios generan un panorama complejo sobre los procesos evolutivos en estos grupos. Un mejor entendimiento de las bases epigenéticas, genéticas y fisiológicas de los fenotipos observados en estas poblaciones, es de un inmenso valor no solo para disciplinas que estudian la variación humana actual, sino también para la potencial aplicación de este conocimiento sobre los mecanismos de una mejor tolerancia a la hipoxia, que sin duda incluye también el ámbito clínico, en condiciones de hipoxemia, y el ámbito de la salud pública, considerando el porcentaje significativo de individuos que habitan zonas de altura.

Bibliografía

1. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(18).
2. Baker PT. Work performance of highland natives. In: Baker PT, Little, M. A, editor. *Man in the Andes: A multidisciplinary study of high-altitude Quechua natives* Hutchinson and Ross; 1976.
3. Frisancho AR. Developmental functional adaptation to high altitude: review. *Am J Hum Biol*. 2013;25(2):151–68.
4. Frisancho AR. Developmental adaptation: where we go from here. *Am J Hum Biol*. 2009;21(5):694–703.
5. Kiyamu M, Leon-Velarde F, Rivera-Chira M, Elias G, Brutsaert TD. Developmental Effects Determine Submaximal Arterial Oxygen Saturation in Peruvian Quechua. *High Alt Med Biol*. 2015;16(2):138–46.
6. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol*. 2001;2(2):257–79.
7. Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104 Suppl 1(Suppl 1):8655–60.
8. Childebayeva A, Goodrich JM, Leon-Velarde F, Rivera-Chira M, Kiyamu M, Brutsaert TD, et al. Genome-Wide Epigenetic Signatures of Adaptive Developmental Plasticity in the Andes. *Genome Biol Evol*. 2021;13(2).
9. Julian CG. An Aptitude for Altitude: Are Epigenomic Processes Involved? *Front Physiol*. 2019;10:1397.
10. Rademaker K, Hodgins G, Moore K, Zarrillo S, Miller C, Bromley GR, et al. Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes. *Science*. 2014;346(6208):466–9.
11. Aldenderfer M, Craig NM, Speakman RJ, Popelka-Filcoff R. Four-thousand-year-old gold artifacts from the Lake Titicaca basin, southern Peru. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(13):5002–5.
12. Rumold CU, Aldenderfer MS. Late Archaic-Early Formative period microbotanical evidence for potato at Jiskairumoko in the Titicaca Basin of southern Peru. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(48):13672–7.
13. Lindo J, Haas R, Hofman C, Apata M, Moraga M, Verdugo RA, et al. The genetic prehistory of the Andean highlands 7000 years BP through European contact. *Sci Adv*. 2018;4(11):eaau4921.
14. Nakatsuka N, Lazaridis I, Barbieri C, Skoglund P, Rohland N, Mallick S, et al. A Paleogenomic Reconstruction of the Deep

- Population History of the Andes. *Cell*. 2020;181(5):1131–45 e21.
15. Julian CG, Vargas E, Armaza JF, Wilson MJ, Niermeyer S, Moore LG. High-altitude ancestry protects against hypoxia-associated reductions in fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(5):F372–7.
 16. 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.
 17. Frisancho AR, Frisancho HG, Milotich M, Brutsaert T, Albalak R, Spielvogel H, et al. Developmental, genetic, and environmental components of aerobic capacity at high altitude. *Am J Phys Anthropol*. 1995;96(4):431–42.
 18. Dobzhansky T. Adaptedness and fitness. In: Lewontin R, editor. *Population Biology and Evolution*. Syracuse, NY, USA: Syracuse University Press; 1968. p. 111.
 19. Harrison G. Human adaptability with reference to the IBP proposals for high altitude research. In: Baker PT, Weiner, J.S, editor. *The Biology of Human Adaptability* Oxford: Clarendon Press; 1966. p. p 509–19.
 20. Frisancho AR, Frisancho HG, Albalak R, Villain M, Vargas E, Soria R. Developmental, genetic, and environmental components of lung volumes at high altitude. *Am J Hum Biol*. 1997;9(2):191–203.
 21. Brutsaert TD, Soria R, Caceres E, Spielvogel H, Haas JD. Effect of developmental and ancestral high altitude exposure on chest morphology and pulmonary function in Andean and European/North American natives. *Am J Hum Biol*. 1999;11(3):383–95.
 22. Frisancho AR. Developmental responses to high altitude hypoxia. *Am J Phys Anthropol*. 1970;32(3):401–7.
 23. Pajuelo Ramírez J, Miranda Cuadros M, Bernui Leo I. Asociación entre altitud de residencia y malnutrición en niños peruanos menores de cinco años. *Acta Médica Peruana*. 2017;34:259–65.
 24. Mendoza-Quispe D, Hernandez-Vasquez A, Miranda JJ, Anza-Ramirez C, Carrillo-Larco RM, Pomati M, et al. Urbanization in Peru is inversely associated with double burden of malnutrition: Pooled analysis of 92,841 mother-child pairs. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(8):1363–74.
 25. Leonard WR. Nutritional determinants of high-altitude growth in Nunua, Peru. *Am J Phys Anthropol*. 1989;80(3):341–52.
 26. Bailey SM, Xu J, Feng JH, Hu X, Zhang C, Qui S. Tradeoffs between oxygen and energy in tibial growth at high altitude. *Am J Hum Biol*. 2007;19(5):662–8.
 27. Callison WE, Kiyamu M, Villafuerte FC, Brutsaert TD, Lieberman DE. Comparing high versus low-altitude populations to test human adaptations for increased ventilation during sustained aerobic activity. *Sci Rep*. 2022;12(1):11148.
 28. Frisancho AR, Martinez C, Velasquez T, Sanchez J, Montoyo H. Influence of developmental adaptation on aerobic capacity at high altitude. *J Appl Physiol*. 1973;34(2):176–80.
 29. Hurtado A. Respiratory adaptation in the Indian natives of the peruvian andes. *Studies at high altitude. Am J Phys Anthropol* 1932;17:137 – 65.
 30. Greksa LP. Effect of altitude on the stature, chest depth and forced vital capacity of low-to-high altitude migrant children of European ancestry. *Hum Biol*. 1988;60(1):23–32.
 31. Wagner PD, Araoz M, Boushel R, Calbet JA, Jessen B, Radegran G, et al. Pulmonary gas exchange and acid-base state at 5,260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92(4):1393–400.
 32. Kiyamu M, Bigham A, Parra E, Leon-Velarde F, Rivera-Chira M, Brutsaert TD. Developmental and genetic components explain enhanced pulmonary volumes of female Peruvian Quechua. *Am J Phys Anthropol*. 2012;148(4):534–42.
 33. Greksa LP. Evidence for a genetic basis to the enhanced total lung capacity of Andean highlanders. *Hum Biol*. 1996;68(1):119–29.
 34. Kiyamu M, Rivera-Chira M, Brutsaert

- TD. Aerobic capacity of Peruvian Quechua: a test of the developmental adaptation hypothesis. *Am J Phys Anthropol.* 2015;156(3):363–73.
35. Brutsaert TD, Parra EJ, Shriver MD, Gamboa A, Palacios JA, Rivera M, et al. Spanish genetic admixture is associated with larger V(O₂) max decrement from sea level to 4338 m in Peruvian Quechua. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(2):519–28.
36. Brutsaert TD, Araoz M, Soria R, Spielvogel H, Haas JD. Higher arterial oxygen saturation during submaximal exercise in Bolivian Aymara compared to European sojourners and Europeans born and raised at high altitude. *Am J Phys Anthropol.* 2000;113(2):169–81.
37. Brutsaert TD, Parra EJ, Shriver MD, Gamboa A, Rivera-Ch M, Leon-Velarde F. Ancestry explains the blunted ventilatory response to sustained hypoxia and lower exercise ventilation of Quechua altitude natives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(1):R225–34.
38. Vargas M, Leon-Velarde F, Monge CC, Palacios JA, Robbins PA. Similar hypoxic ventilatory responses in sea-level natives and high-altitude Andean natives living at sea level. *J Appl Physiol* (1985). 1998;84(3):1024–9.
39. Gamboa A, Leon-Velarde F, Rivera-Ch M, Palacios JA, Pragnell TR, O'Connor DF, et al. Selected contribution: Acute and sustained ventilatory responses to hypoxia in high-altitude natives living at sea level. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(3):1255–62; discussion 3–4.
40. Lundby C, Calbet JA, van Hall G, Saltin B, Sander M. Pulmonary gas exchange at maximal exercise in Danish lowlanders during 8 wk of acclimatization to 4,100 m and in high-altitude Aymara natives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(5):R1202–8.
41. Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(25):11459–64.
42. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science.* 2010;329(5987):72–5.
43. Azad P, Stobdan T, Zhou D, Hartley I, Akbari A, Bafna V, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med (Berl).* 2017;95(12):1269–82.
44. Simonson TS. Altitude Adaptation: A Glimpse Through Various Lenses. *High Alt Med Biol.* 2015;16(2):125–37.
45. Moore LG. Measuring high-altitude adaptation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(5):1371–85.
46. Chakraborty R, Barton SA, Ferrell RE, Schull WJ. Ethnicity determination by names among the Aymara of Chile and Bolivia. *Hum Biol.* 1989;61(2):159–77.
47. Beall CM. Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high-altitude hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 2000;475:63–74.
48. Shriver MD, Parra EJ, Dios S, Bonilla C, Norton H, Jovel C, et al. Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping. *Hum Genet.* 2003;112(4):387–99.
49. Mao X, Bigham AW, Mei R, Gutierrez G, Weiss KM, Brutsaert TD, et al. A genome-wide admixture mapping panel for Hispanic/Latino populations. *Am J Hum Genet.* 2007;80(6):1171–8.
50. Bigham A, Bauchet M, Pinto D, Mao X, Akey JM, Mei R, et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. *PLoS Genet.* 2010;6(9):e1001116.
51. Bennett A, Sain SR, Vargas E, Moore LG. Evidence that parent-of-origin affects birth-weight reductions at high altitude. *Am J Hum Biol.* 2008;20(5):592–7.
52. Wilson MJ, Lopez M, Vargas M, Julian C, Tellez W, Rodriguez A, et al. Greater uterine artery blood flow during pregnancy in multigenerational (Andean) than shorter-term (European) high-altitude residents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(3):R1313–24.
53. Akey JM, Eberle MA, Rieder MJ, Carl-

- son CS, Shriver MD, Nickerson DA, et al. Population history and natural selection shape patterns of genetic variation in 132 genes. *PLoS Biol.* 2004;2(10):e286.
54. Royal CD, Novembre J, Fullerton SM, Goldstein DB, Long JC, Bamshad MJ, et al. Inferring genetic ancestry: opportunities, challenges, and implications. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):661–73.
 55. Freedman ML, Reich D, Penney KL, McDonald GJ, Mignault AA, Patterson N, et al. Assessing the impact of population stratification on genetic association studies. *Nat Genet.* 2004;36(4):388–93.
 56. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev.* 2014;28(20):2189–204.
 57. Julian CG, Moore LG. Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes (Basel).* 2019;10(2).
 58. Eichstaedt CA, Antao T, Pagani L, Cardona A, Kivisild T, Mormina M. The Andean adaptive toolkit to counteract high altitude maladaptation: genome-wide and phenotypic analysis of the Collas. *PLoS One.* 2014;9(3):e93314.
 59. Jacovas VC, Couto-Silva CM, Nunes K, Lemes RB, de Oliveira MZ, Salzano FM, et al. Selection scan reveals three new loci related to high altitude adaptation in Native Andeans. *Sci Rep.* 2018;8(1):12733.
 60. Valverde G, Zhou H, Lippold S, de Filippo C, Tang K, Lopez Herraez D, et al. A novel candidate region for genetic adaptation to high altitude in Andean populations. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125444.
 61. Kaelin WG, Jr., Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell.* 2008;30(4):393–402.
 62. Lahiri S, Di Giulio C, Roy A. Lessons from chronic intermittent and sustained hypoxia at high altitudes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;130(3):223–33.
 63. Lappin TR, Lee FS. Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis. *Blood Rev.* 2019;37:100590.
 64. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZX, Pool JE, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science.* 2010;329(5987):75–8.
 65. Jorgensen K, Song D, Weinstein J, Garcia OA, Pearson LN, Inclan M, et al. High-Altitude Andean H194R HIF2A Allele Is a Hypomorphic Allele. *Mol Biol Evol.* 2023;40(7).
 66. Eichstaedt CA, Pagani L, Antao T, Inchley CE, Cardona A, Morseburg A, et al. Evidence of Early-Stage Selection on EPAS1 and GPR126 Genes in Andean High Altitude Populations. *Sci Rep.* 2017;7(1):13042.
 67. Wang S, Xu Q, Liu W, Zhang N, Qi Y, Tang F, et al. Regulation of PHD2 by HIF-1 α in Erythroid Cells: Insights into Erythropoiesis Under Hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2).
 68. Takeda N, O'Dea EL, Doedens A, Kim JW, Weidemann A, Stockmann C, et al. Differential activation and antagonistic function of HIF- α isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis. *Genes Dev.* 2010;24(5):491–501.
 69. Befani C, Liakos P. The role of hypoxia-inducible factor-2 α in angiogenesis. *J Cell Physiol.* 2018;233(12):9087–98.
 70. Beall CM, Laskowski D, Strohl KP, Soria R, Villena M, Vargas E, et al. Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers. *Nature.* 2001;414(6862):411–2.
 71. Ghosh S, Kiyamu M, Contreras P, Leon-Velarde F, Bigham A, Brutsaert TD. Exhaled nitric oxide in ethnically diverse high-altitude native populations: A comparative study. *Am J Phys Anthropol.* 2019;170(3):451–8.
 72. Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1999;15:551–78.
 73. Bigham AW, Wilson MJ, Julian CG, Kiyamu M, Vargas E, Leon-Velarde F, et al. Andean and Tibetan patterns of adaptation to high altitude. *Am J Hum Biol.* 2013;25(2):190–7.
 74. 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*. 2019;116(48):24006–11.
75. Julian CG. Epigenomics and human adaptation to high altitude. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(5):1362–70.
 76. Maccari S, Krugers HJ, Morley-Fletcher S, Szyf M, Brunton PJ. The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(10):707–23.
 77. Greksa LP. Growth patterns of European and Amerindian high altitude natives. *Curr Anthropol*. 1986;22:72–3.
 78. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311(6998):171–4.
 79. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990;301(6746):259–62.
 80. Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(10):590–607.
 81. Childebayeva A, Jones TR, Goodrich JM, Leon-Velarde F, Rivera-Chira M, Kiyamu M, et al. LINE-1 and EPAS1 DNA methylation associations with high-altitude exposure. *Epigenetics*. 2019;14(1):1–15.
 82. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med*. 2011;365(6):537–47.

Capítulo 7

Metabolismo y homeostasis del hierro en la altura

Académico de número Dr. Gustavo F. Gonzáles

Resumen

El componente que contiene la mayor proporción de hierro es la hemoglobina, que representa el 70% del total en el cuerpo humano. El hierro que no se utiliza se almacena en los tejidos de reserva, donde una acumulación excesiva puede provocar sobrecarga y daño en los tejidos. La concentración de hemoglobina se incrementa a medida que se gana altitud, lo que ha llevado a la necesidad de ajustar su valor en relación con la altura para definir la anemia, resultando en un aumento en la prevalencia de esta condición. Los estudios presentados en esta revisión indican, de hecho, que el estado del hierro en las poblaciones que habitan en altura es adecuado. Esto se fundamenta en que el modelo de crecimiento fetal que ocurre en condiciones de hipoxia, similar a estar a 8800 metros en el Monte Everest, causa la producción de altos niveles de hierro en el momento del nacimiento, tanto al nivel del mar como en altitudes elevadas, de modo que durante los primeros seis meses, no es necesario ningún tipo de suplementación adicional si se realiza una lactancia materna exclusiva.

Para la eritropoyesis se utiliza el hierro reciclado de eritrocitos envejecidos y destruidos por el sistema inmune. En condiciones de sobrecarga de hierro, como la hemocromatosis hereditaria y la talasemia mayor, la entrada no regulada de hierro en el plasma supera la capacidad de carga de la transferrina, lo que da lugar a que exista una cantidad de hierro no unido a transferrina (NTBI), una forma de hierro potencialmente tóxica y redox-activa capaz de generar radicales libres y que puede conducir al daño oxidativo en varios tejidos. Esto puede ocurrir cuando hay exceso de hierro en la ingesta. En conclusión, la homeostasis de hierro tiene mecanismos similares a nivel del mar y en la altura. La vida a altitudes crecientes no correlaciona significativamente con los marcadores de hierro.

Introducción

El oxígeno es esencial para el metabolismo aeróbico normal de los mamíferos. La hipoxia es la presencia de un contenido de oxígeno y una presión inferiores a lo normal en las células. Las causas de la hipoxia incluyen hipoxemia (bajo contenido y presión de oxígeno en la sangre), deterioro del suministro de oxígeno y deterioro de la absorción/utilización de oxígeno celular.

Existen muchos mecanismos compensatorios a nivel global, regional y celular para permitir que las células funcionen en un entorno hipóxico ⁽¹⁾. Lo importante es mantener un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos. Para ello, los organismos emplean diferentes estrategias: algunas con aumento de la concentración de la Hb y desviación a la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina (baja afinidad), otras con valores de Hb similares o cercanos a los de nivel del mar asociadas a un aumento de la afinidad de la Hb al oxígeno (desviación a la izquierda de la curva de oxihemoglobina), y otras emplean un aumento del volumen plasmático con o sin elevación de la masa roja (hemodilución).

La hipoxemia es clasificada como severa cuando la saturación de oxígeno (SaO_2) desciende por debajo del 90%. Aquellos pacientes que padecen el síndrome de hipoventilación por obesidad (SHO) pueden experimentar desaturaciones nocturnas frecuentes y prolongadas, llegando a niveles por debajo del 50% de SaO_2 , mientras que durante el día mantienen una actividad normal. Esta diferencia se debe a que la hipoxemia no es sinónimo de hipoxia en los tejidos.

La hipoxia celular se determina principalmente por el suministro de oxígeno (DO_2), que se calcula multiplicando el gasto cardíaco (GC) y el contenido arterial de oxígeno (CaO_2). El CaO_2 se determina por el producto de SaO_2 y la hemoglobina (Hb) multiplicado por 1,35. A partir de este concepto, se hace evidente que la evaluación de la hipoxemia sin considerar el contenido de oxígeno con frecuencia, será engañosa ⁽²⁾.

Por ello, la sola medición de la concentración de hemoglobina en las poblaciones de altura no puede, de ninguna manera, definir la cantidad de oxígeno que ingresa a las células ⁽³⁾. El organismo humano tiene varias formas posibles de compensación para evitar la hipoxia tisular.

En caso de hipoxemia aguda que evoluciona en cuestión de minutos, por ejemplo, cuando un individuo de nivel del mar es expuesto agudamente a la altura, el organismo puede cambiar la curva de disociación al oxígeno aumentando la actividad eritrocitaria de la 2-3-difosfoglicerato (DGP), lo que resulta en una

disminución de la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el oxígeno a medida que aumenta el tiempo de exposición a la condición hipóxica ⁽⁴⁾.

Además, los sistemas de órganos no vitales podrían reducir su absorción de oxígeno. Durante la hipoxia sostenida (que dura de 2 a 3 días), el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria expresarán isoenzimas resistentes a la hipoxia. La hipoxia de larga duración puede ser compensada por policitemia. La hipoxia aguda a gran altitud aumenta la vía del ácido láctico/aminoácido-piruvato-TCA y la oxidación de los ácidos grasos, pero reduce la glucólisis en el hígado de ratones ⁽⁵⁾. La policitemia podrá ser efectiva en transportar oxígeno en tanto no afecte la viscosidad sanguínea ⁽⁶⁾.

En conjunto, es necesario unir el metabolismo aeróbico con el anaeróbico para lograr la adaptación fisiológica a la hipoxia en el tejido muscular esquelético. Además, el catabolismo de proteínas y la regulación alostérica emergen como factores inesperados en el proceso de remodelación metabólica que ocurre durante la hipoxia ⁽⁷⁾.

Los datos indirectos sugieren que el valor crítico del contenido de oxígeno es bastante bajo y se estima en torno al 33% del valor normal. Estos mecanismos de resistencia a la hipoxia casi nunca se maximizan en los pacientes en las unidades de cuidados intensivos. La falta de conocimiento de los mecanismos descritos anteriormente da lugar con frecuencia a enfermedades como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que se desarrolla debido a presiones ventilatorias excesivas y concentraciones inspiradas excesivas de O₂.

Las poblaciones que residen en las grandes alturas se exponen a baja presión barométrica, aridez, mayor radiación solar y ultravioleta, entre otras. Una característica de estas poblaciones es que presentan mayor concentración de glóbulos rojos y de la hemoglobina que se incrementa conforme aumenta la altitud y, asociado a ello, hay una disminución de la saturación arterial de oxígeno. Es decir, que por cada unidad de Hb hay una menor disposición de oxígeno (insaturación). A nivel del mar, la saturación arterial de oxígeno es del 95-100%; se mantiene en estos valores hasta los 1500 m y luego, a medida que se incrementa la altitud por encima de 2500 m, la saturación cae proporcionalmente.

La hemoglobina desempeña la función de llevar oxígeno a los tejidos y se distingue por ser una proteína que incluye hierro en su estructura. El hierro se enlaza con el grupo hemo de la hemoglobina. Cada litro de sangre alberga entre 4,6 y 6,2 x 10¹² glóbulos rojos y aproximadamente 0,5 g de hierro. Es

importante señalar que un adulto en condiciones estándar tiene alrededor de 5,5 litros de sangre en circulación.

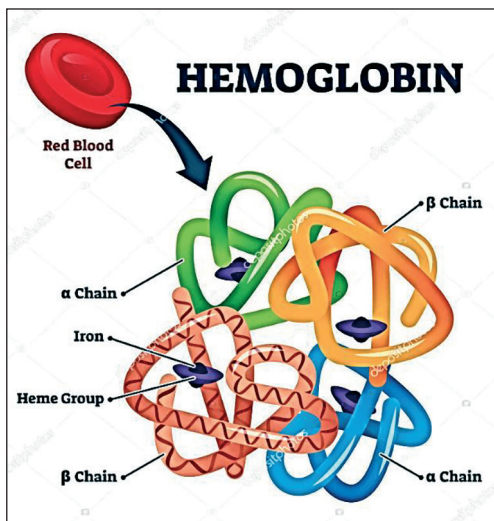


Figura 1. Estructura de la molécula de hemoglobina. Tiene 2 cadenas alfa y 2 cadenas beta. Hay 4 grupos heme y 4 moléculas de hierro.

Ajuste de la hemoglobina por la altura

El primer estudio sobre concentración de hemoglobina en humanos y animales en la altura lo realizó en 1889 el francés François Gilbert Viault, discípulo del afamado fisiólogo francés Paul Bert. Con la colaboración de la Facultad de Medicina de Lima y a través de uno de sus alumnos el señor Juan Manuel Mayorga se hizo la expedición a los Andes centrales la cual demostró que en la altura hay una mayor eritropoyesis.

Esto ha sido confirmado con posteriores estudios en Perú y en el extranjero. Sobre esta base se asume que para poder diagnosticar la anemia en la altura es necesario ajustar el nivel del Hb en la altura con un valor que lo haga referencial al del nivel del mar. Esto ha generado una ecuación desarrollada por la CDC en 1989, y aceptada por OMS desde 2001. El ajuste de la Hb por altura ha sido cuestionado por muchos autores, en particular de la escuela peruana ⁽⁸⁾.

La OMS recomienda ajustar el valor de la Hb por la altura para determinar anemia ⁽⁹⁾. Ello ha determinado que las prevalencias de anemia aumenten significativamente por efecto del ajuste. Varios estudios han objetado la ecuación

utilizada por la OMS para ajustar la Hb por la altura. Por ello, el aumento en la prevalencia de anemia es más bajo a menores alturas y más alta en alturas mayores ⁽¹⁰⁾.

Los resultados de diversas evaluaciones confirman que los ajustes de Hb recomendados por la OMS ⁽⁹⁾ para las poblaciones residentes en las alturas necesitan una actualización, tanto para niños menores de cinco años, niños en edad escolar como para mujeres gestantes.

Los resultados serán fundamentales para la revisión de las pautas globales de la OMS relacionadas con la utilización de los ajustes de la Hb en la evaluación de la anemia, lo que podría conducir a una identificación y tratamiento más eficaz de esta condición ⁽¹¹⁾.

Esto es importante pues, por lo general, se sugiere que la anemia elevada en la altura se debe a mayor deficiencia de hierro y, por ello, se han establecido normas de suplementar universalmente con hierro a todos los niños de 6 a 59 meses, sean o no anémicos. Incluso, hay estrategias de intervención con hierro en gotas en infantes de 4 meses, y la tendencia a reducir la edad de inicio de la suplementación con hierro a partir de los dos meses de edad.

De allí surge la pregunta: ¿el niño nace con bajo hierro y ello motiva su suplementación desde temprana edad?

En el siguiente subcapítulo se tratará de dar respuesta a esta interrogante.

Gestación a baja tensión de oxígeno

El desarrollo del feto humano tiene lugar en un entorno que presenta una hipoxia significativa. Consecuentemente, los fundamentos de nuestra fisiología se establecen en las circunstancias más hipóxicas que seguramente enfrentaremos: el útero.

Esta magnitud de exposición a la hipoxia en el útero rara vez se experimenta en la vida adulta, con pocas excepciones, incluida la fisiopatología grave en la enfermedad crítica y en el mal de montaña crónico.

En realidad, los niveles más reducidos de oxígeno en la sangre que puede experimentar un adulto humano en situaciones extremas son comparables a los de un feto, que se desarrolla en condiciones fisiológicas y se documentan justo por debajo del punto más alto accesible en la Tierra: la cima del monte Everest (8800 m).

El ambiente hipóxico intrauterino ejerce un profundo efecto sobre la tolerancia humana a la hipoxia. Muchos de estos mecanismos actúan modificando el proceso de consumo de oxígeno en lugar de la entrega de oxígeno para mantener una oxigenación adecuada de los tejidos. Las estrategias empleadas para soportar esta hipoxia relativa en el útero pueden proporcionar información para entender el proceso y actuar en el manejo de la hipoxemia grave en la vida adulta ⁽¹²⁾.

Entre los mecanismos para hacer eficiente la entrega de oxígeno al feto y la acumulación de hierro, se encuentran el aumento de la Hb F y de la eritropoyesis. Por ello, la sangre fetal está provista de mecanismos compensatorios (hematocrito y hemoglobina elevados y hemoglobina fetal en específico) que permiten recoger y transportar más oxígeno de la placenta al feto, que la sangre adulta en las mismas condiciones hipóxicas ⁽¹³⁾. Esto determina que la cantidad corporal de hierro en el neonato sea de 75 mg/kg, el doble que en un adulto, y que será suficiente para la eritropoyesis durante los primeros seis meses de vida.

Para un niño nacido a término con peso adecuado para su edad gestacional (AGA), el contenido corporal de hierro elemental es de 250 mg. Más del 80% es adquirido durante el tercer trimestre, donde el feto ostenta, en promedio, 75 mg de hierro elemental por kilogramo de peso corporal ⁽¹⁴⁾. El feto obtiene el hierro de la madre a través de transporte activo, y la madre obtiene hierro de la mayor absorción en el segundo y tercer trimestre del embarazo, al disminuir los niveles maternos de hepcidina sérica ⁽¹⁵⁾.

De los 75 mg de hierro/kg peso corporal, el RN a término con el peso adecuado para edad gestacional (AGA), aproximadamente 55 mg de hierro/kg PC está contenido en la masa eritrocitaria ⁽¹⁴⁾, y parte de este hierro será utilizado para la Hb posnatal.

Ello significa que hay una reserva de 20 mg de hierro/kg PC al nacer. Como el neonato tiene en promedio 18 g Hb/dL y lo que requiere en los primeros 6 meses es de aproximadamente 12 g/dL, el restante del hierro que se libera de la destrucción de la Hb F pasa a ser parte de la reserva tisular o para cumplir las otras funciones del hierro en el organismo.

Ello determina que las necesidades de hierro en los primeros meses sean mínimas y que sea cubierta por la leche materna (promedio 0,27 mg/día).

Un recién nacido a término AGA tiene aproximadamente 12 mg de hierro/kg de peso corporal como reserva en los tejidos. La concentración de ferritina sérica,

que refleja las reservas de hierro, tiene un promedio de 135 ng/mL ($\mu\text{g/L}$) con un valor del quinto percentil de 40 ng/mL ($\mu\text{g/L}$).

El cerebro contine 8 mg/kg. Los órganos que no almacenan hierro, incluidos los glóbulos rojos y el cerebro, no corren el riesgo de sufrir DH hasta que las reservas de hierro en el hígado estén casi agotadas ⁽¹⁶⁾. Este es un aspecto que poco se toma en cuenta.

Anemia en gestantes y anemia en neonatos

Durante muchos años se ha tratado de establecer la relación que hay entre un valor de Hb por debajo de lo normal en la gestante y una concentración de Hb baja en el neonato. Los datos son discordantes.

Una revisión sistemática y metaanálisis demostró que la anemia materna durante el embarazo se asoció con un menor nivel de hemoglobina en el recién nacido (1,38 g/dL; -1,96 g/dL, -0,80 g/dL) ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, este estudio tiene una alta heterogeneidad.

Se sabe que la absorción de hierro en el duodeno de una gestante puede afectarse por su interacción con otros metales divalentes como manganeso, cobre (Cu) y zinc y ello puede tener un impacto en el resultado de la gestación.

En las grandes alturas del Tíbet, el Cu se asoció con un aumento del riesgo de nacido pequeño para edad gestacional (SGA) [OR (IC 95%) = 1,56 (1,23, 1,97); $P < 0,001$]. No hubo asociación conjunta significativa de las mezclas de metales con los resultados al nacer, excepto una asociación positiva entre la mezcla de Cu, magnesio (Mg) y hierro (Fe) con el riesgo de SGA cuando el nivel de exposición estaba por encima de su percentil 80, y el Cu dominó la asociación adversa de manera no lineal.

La altitud de residencia modificó las asociaciones de Cu con SGA y la asociación positiva solo se encontró en los participantes que vivían a gran altitud. En conclusión, el Cu, fue el metal dañino dominante cuando se asoció con SGA en la meseta tibetana.

En nuestra población, donde también coexisten metales en el medio ambiente por la actividad minera en zonas altitudinales, no han sido estudiadas estas interacciones, lo cual es un tema pendiente. El peso del RN es menor en la altura, pero esto es asumido como un efecto de la hipoxia de la altura y/o al nivel más alto de Hb en la altura.

El consumo de diferentes cationes divalentes puede afectar la absorción duodenal de hierro debido a un antagonismo y a un proceso de transporte competitivo ⁽¹⁸⁾. Esto es necesario tener en cuenta cuando los metales esenciales que deben administrarse en traza terminan siendo ingeridos en cantidades mayores a sus requerimientos.

El Cu y el Cd pueden inhibir la absorción de Fe, mientras que el exceso de Fe puede antagonizar el metabolismo del Cu y reducir la ceruloplasmina (Cp). El exceso de Fe puede dificultar la absorción de Zn y la transferrina (Trf) puede unirse tanto al Zn como al Ni. El Pb inhibe competitivamente la distribución de Fe y la absorción elevada de Cd reduce la absorción de Fe. La exposición al Hg se asocia con concentraciones más altas de ferritina y el Ni altera el metabolismo intracelular del Fe. La eliminación de Fe por flebotomía en pacientes con hemocromatosis aumenta los niveles de Cd y Pb y alteran las concentraciones de oligoelementos en algunos tipos de anemia. El Ca es capaz de inhibir el transportador de metales divalentes 1 (DMT1) de forma dependiente de la dosis para reducir la absorción de Fe, en tanto que las concentraciones bajas de Mg pueden exacerbar la deficiencia de Fe ⁽¹⁹⁾.

La adición de calcio redujo la absorción media de hierro en un 18-27%, siendo el efecto más fuerte para el calcio alto añadido ($P < 0,01$). El AA en una proporción molar de 2:1 o 4:1 aumentó la absorción de hierro en un factor de 2-4 y compensó en gran medida el efecto inhibitor del calcio sobre la absorción de hierro de manera dependiente de la dosis ($P < 0,001$) ⁽²⁰⁾.

Policitemia neonatal e ictericia neonatal en la altura

Los niños nacen normalmente con Hb elevada, pero es probable que estos valores sean más altos en los nacidos en las grandes alturas. Al nacer, cuando el feto pasa a un medio aeróbico toda la Hb fetal se destruye y se reemplaza por Hb A. La bilirrubina es una sustancia amarilla que el cuerpo produce cuando reemplaza los glóbulos rojos viejos. Esta bilirrubina es principalmente no conjugada.

Algunos neonatos exceden sus valores de Hb y pueden llegar a la policitemia. La policitemia neonatal se define cuando tiene niveles elevados de hemoglobina (≥ 22 g/L) y el valor del hematocrito $\geq 65\%$. La policitemia neonatal suele representar la adaptación fetal normal a la hipoxemia en lugar de anomalías verdaderas de las células madre hematopoyéticas. Se ha calculado que la tasa de policitemia en neonatos sanos a término es del 0,4 al 5% ⁽²¹⁾.

Los recién nacidos humanos exhiben niveles reducidos de hierro en su suero, el cual actúa como una barrera contra la sepsis bacteriana. En un estudio que incluyó a 278 recién nacidos, se evidenció una disminución temprana del hierro sérico después del nacimiento ($22,7 \pm 7,0 \mu\text{mol/L}$ al momento del parto a $7,3 \pm 4,6 \mu\text{mol/L}$ durante las primeras 6-24 horas postparto) y una caída en la saturación de transferrina ($50,2 \pm 16,7\%$ a $14,4 \pm 6,1\%$). Ambas medidas mostraron un incremento constante hasta llegar a $16,5 \pm 3,9 \mu\text{mol/L}$ y $36,6 \pm 9,2\%$ en el séptimo día.

La hepcidina aumentó rápidamente durante las primeras 24 h de vida ($19,4 \pm 14,4 \text{ ng/mL}$ a $38,9 \pm 23,9 \text{ ng/mL}$) y luego disminuyó ($32,7 \pm 18,4 \text{ ng/mL}$) antes de volver a subir una semana después del nacimiento ($45,2 \pm 19,1 \text{ ng/mL}$). Los marcadores inflamatorios aumentaron durante la primera semana de vida. El aumento del hierro sérico durante la primera semana de vida se produce a pesar de que los niveles muy altos de hepcidina indican una resistencia parcial a su acción ⁽²²⁾.

La ictericia fisiológica es una situación muy frecuente (60% de recién nacidos) en el neonato a término, y se caracteriza por ser monosintomática, fugaz (2.º a 7.º día), leve (bilirrubinemia inferior a $12,9 \text{ mg/dL}$ si recibe lactancia artificial o a 15 mg/dL si recibe lactancia materna), y de predominio indirecto ⁽²³⁾. En Perú, se reporta una prevalencia de 7% ⁽²⁴⁾.

Las comunidades que residen en altitudes elevadas muestran una mayor proporción de hemoglobina, lo que podría conllevar un aumento en la probabilidad de ictericia neonatal. De un total de 164 recién nacidos en regiones a 2000 m s.n.m. en la India, 105 (64%) presentaron ictericia clínica. De este grupo, 68 (64,5%) eran varones y 37 (35,2%) eran mujeres. Se detectó hiperbilirrubinemia sérica en 38 de los casos (23,1%). En 12 (11,4%) no se logró identificar la causa de la ictericia. Se diagnosticó ictericia fisiológica en 67 casos (63,7%). Además, se observó sepsis relacionada con ictericia en 11 casos (10,5%) ⁽²⁵⁾.

La prevalencia de ictericia neonatal en el suroeste de Oromia, Etiopía (2000 m) fue del 20,5% (IC95%: 1,74-1,85). La edad de los neonatos fue de $8,6 \pm 7,8$ días ⁽²⁶⁾. La policitemia ha sido considerada como uno de los factores asociados con ictericia neonatal en la altura ⁽²⁷⁾. Dado que es un estudio en población residente a solo un nivel altitudinal no se pudo establecer relación entre ictericia y diferentes rangos altitudinales.

En Colorado, USA, a 3100 m, la incidencia de hiperbilirrubinemia (bilirrubina total $> 12 \text{ mg/dL}$) en todos los lactantes nacidos en un período de 14 meses a 3100 m de altitud

(32,7%) fue más del doble que en los lactantes nacidos a 1600 m de altitud (13,0%) y cuatro veces la incidencia reportada en la literatura para el nivel del mar ⁽²⁸⁾.

En un estudio prospectivo, el 39% de los recién nacidos a 3100 m de altitud frente al 16% a 1600 m, presentaron hiperbilirrubinemia en el día tres. El aumento de la producción de bilirrubina a 3100 m frente a 1600 m se demostró mediante el aumento de los niveles de carboxihemoglobina corregida. Este hallazgo fue respaldado por el aumento de los valores de eritropoyetina y bilirrubina en la sangre del cordón umbilical y el aumento de los valores de hematocrito en el día 3 entre los lactantes a 3100 m frente a 1600 m. La elevación sostenida de la bilirrubina para los lactantes alimentados con leche materna frente a los alimentados con fórmula a 1600 m se observó para ambos tipos de alimentación a 3100 m ⁽²⁹⁾.

Aunque se han ensayado muchas explicaciones para las observaciones iniciales de la hiperbilirrubinemia e ictericia neonatal, ahora se sabe que debido a que el neonato nace con cantidades elevadas de Hb F, que debe destruir por hemólisis para reemplazarlas por Hb A, es que aumenta la bilirrubina no conjugada y, con ello, el riesgo de ictericia neonatal. Mayormente es ictericia neonatal fisiológica. Igualmente, la Hb F degradada contiene hierro que se almacena como ferritina en los tejidos de reserva. Así, se ha demostrado que la hiperbilirrubinemia hemolítica provoca la acumulación de bilirrubina y hierro no conjugados ⁽³⁰⁾.

El pinzamiento tardío del cordón umbilical (DCC) aumenta el hematocrito y la ferritina sérica en los neonatos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), pero puede haber un riesgo asociado de policitemia e hiperbilirrubinemia neonatal. La DCC aumenta el flujo sanguíneo de la vena cava superior (VCS), el gasto del ventrículo derecho, la velocidad superior del flujo sanguíneo de la arteria mesentérica, el hematocrito venoso y la ferritina sérica en los neonatos con RCIU ⁽³¹⁾.

El pinzamiento tardío del cordón umbilical se asocia con un aumento del hematocrito, hemoglobina y ferritina a las 48 h de vida, así como a un aumento del riesgo de policitemia con síntomas ⁽³²⁾. El pinzamiento tardío del cordón umbilical a los tres minutos aumenta significativamente los niveles de ferritina sérica en lactantes a los 6 meses de edad. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los niveles medios de hemoglobina ⁽³³⁾.

Hierro

El hierro es un elemento esencial para las funciones biológicas críticas, con un margen estrecho de actividad funcional, ya que la deficiencia de hierro (DH)

afecta negativamente el crecimiento y el desarrollo del cerebro, en tanto que el exceso de hierro en los tejidos se asocia con efectos adversos.

El hierro de la leche materna tiene una alta biodisponibilidad, y la leche de vaca no modificada reduce la absorción de hierro. El ácido ascórbico aumenta la absorción de hierro en lactantes y niños nacidos a término ⁽²⁰⁾, La lactoferrina y los prebióticos son candidatos prometedores para mejorar la absorción de hierro, pero requieren más investigación. La evidencia de investigación sobre los mecanismos de absorción de hierro y los factores moduladores en los recién nacidos prematuros es limitada y debe ser una prioridad de investigación ^(34,35).

Las investigaciones más recientes han demostrado que el CCH puede estar disminuido, no porque haya ingestas menores de hierro, sino porque hay sustancias que favorecen su absorción y estas pueden estar disminuidas en la dieta. Por ejemplo, el ácido ascórbico aumenta el CCH aun cuando se ingiera en las mismas cantidades que en un anémico con baja ingesta de ácido ascórbico ⁽³⁵⁾.

Igualmente, los ensayos controlados aleatorios en mujeres embarazadas de países de ingresos bajos y medianos han demostrado efectos beneficiosos de la riboflavina sobre el estado hematológico y la anemia. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la contribución de la deficiencia de riboflavina a la anemia, y las pruebas más sólidas apuntan a un efecto adverso sobre el metabolismo del hierro, dado que los cofactores de riboflavina son necesarios para la liberación de hierro de la ferritina almacenada en la producción de glóbulos rojos⁽³⁶⁾.

Transfusiones

Las transfusiones de glóbulos rojos en lactantes nacidos pretérmino temprano (a las ≤ 30 semanas de gestación) son frecuentes. La terapia con eritropoyetina reduce las transfusiones. La combinación de eritropoyetina, sacarosa parenteral, menos flebotomías durante las primeras 72 h y pinzamiento tardío del cordón umbilical, parecen reducir las necesidades de transfusión de glóbulos rojos. Esto puede ser extremadamente importante en unidades de gran altitud donde es deseable un mayor hematocrito, pero también puede ser valioso a nivel del mar ⁽³⁷⁾.

Hierro no ligado a la transferrina (NTBI)

La mayoría de las células del cuerpo adquieren hierro a través de la endocitosis mediada por receptores de transferrina, de la proteína transportadora de hierro circulante en su forma férrica (hierro férrico unido a la transferrina sérica).

Cuando los niveles celulares de hierro son suficientes, la absorción de transferrina disminuye para limitar una mayor asimilación de hierro y prevenir la acumulación excesiva que puede afectar negativamente a las células, debido al estrés oxidativo o por inflamación.

En condiciones de sobrecarga de hierro, como la hemocromatosis hereditaria y la talasemia mayor, la entrada no regulada de hierro en el plasma supera la capacidad de carga de la transferrina, lo que da lugar a que exista una cantidad de hierro no unido a transferrina (NTBI), una forma de hierro potencialmente tóxica y redox-activa capaz de generar radicales libres que puede conducir al daño oxidativo en varios tejidos.

El NTBI plasmático se elimina rápidamente de la circulación, en varios tejidos principalmente por el hígado y otros órganos (p. ej., páncreas, corazón e hipófisis), donde se acumulan y contribuye significativamente a la sobrecarga de hierro en los tejidos y a la patología relacionada.

Es fundamental cuantificar el NTBI en sangre para garantizar un tratamiento personalizado de la quelación del paciente y prevenir concentraciones elevadas de hierro que pueden provocar toxicidad e insuficiencia orgánica ⁽³⁸⁾.

Si bien el NTBI generalmente no es detectable en el plasma de individuos sanos, parece ser un constituyente normal del líquido intersticial cerebral y, por lo tanto, es probable que sirva como una fuente importante de hierro para la mayoría de los tipos de células en el sistema nervioso central (SNC).

La absorción de NTBI está mediada por transportadores de hierro no unidos a transferrina como ZIP14, canales de calcio tipo L y tipo T, DMT1, ZIP8 y TRPC6⁽³⁹⁾.

Homeostasis del hierro

El organismo requiere principalmente hierro para el proceso de formación de glóbulos rojos. Por esta razón, el 70% del hierro presente en el cuerpo está localizado en la hemoglobina. De este modo, se necesita una ingesta diaria de 25 mg de hierro para la eritropoyesis. Esta cantidad no proviene de la alimentación, sino del reciclaje del hierro procedente de los glóbulos rojos que han cumplido su ciclo de vida. La ingesta dietética de hierro es necesaria para compensar las pérdidas ocasionadas por la descamación, sudoración, orina o en el caso de las mujeres, durante la menstruación. Las necesidades dietéticas de hierro varían entre 1 a 1,5 mg por día en hombres y de 1,5 a 2,0 mg en mujeres.

que experimentan menstruación. Por lo tanto, no es imprescindible consumir grandes cantidades de hierro.

Las gestantes en el segundo trimestre requieren de 6 a 7 mg/día por lo que una dieta que contenga 10 mg de hierro/día puede ser suficiente, siempre y cuando se asocie con una disminución de los niveles de hepcidina sérica.

Cuando el hierro ingresa en exceso por el duodeno, la cantidad que no se usa es almacenada en los tejidos de reserva como el hígado.

Cuando los tejidos de reserva superan un valor ideal de hierro se produce la sobrecarga de hierro que puede ocasionar daño del tejido de reserva.

Homeostasis del hierro en la altura

En la altura hay mayor nivel de hemoglobina y ello podría indicar una mayor necesidad de hierro; sin embargo, ello no es así. Diversos estudios han mostrado que el consumo de hierro en la dieta puede incluso ser mayor en la altura que a nivel del mar, como lo ha demostrado en su tesis doctoral Lidia Sofía Caballero, quien ha estudiado el patrón nutricional en varones y mujeres adultas de Lima, Iquitos, Huancayo, Puno y Cerro de Pasco.

Los niños en la altura nacen con niveles altos de Hb y sus niveles posnatales se mantienen altos desde muy temprano, sin evidencia de ninguna deficiencia de hierro, tal como se muestra en las figuras 3 a 6.

Más aun una serie de evidencias científicas muestran que la Hb no se debería ajustar por la altura ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Este ajuste a sobrevalorado las prevalencias de anemia en la altura.

Población global

En un estudio en 251 niños de 6 a 72 meses de la región Arequipa, se analizó la anemia según las nuevas guías de la OMS ⁽⁴³⁾.

A medida que mayor es la altitud de residencia se observa un mayor nivel de hemoglobina (Figura 2). Los marcadores del estado del hierro como hierro sérico, ferritina sérica y contenido corporal de hierro, no se modifican con el incremento en la altitud de residencia (Figuras 3,4,6).

Cuando se correlaciona la concentración del receptor soluble de transferrina con el nivel de altitud de residencia, se encuentra una asociación directa aunque con una pendiente bastante baja (Figura 5).

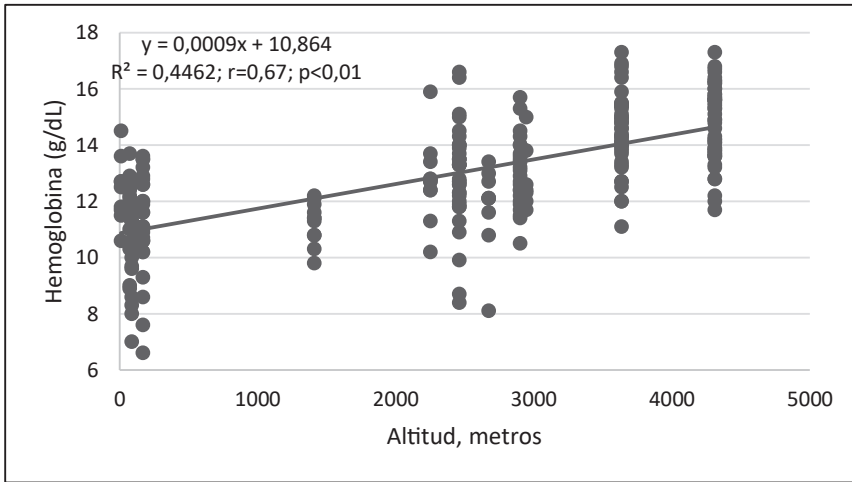


Figura 2. Correlación entre la altitud y la concentración de hemoglobina en 257 niños de 6 a 72 meses residentes en la región Arequipa.

Un aumento en los niveles del receptor soluble de transferrina con marcadores del estado de hierro normales sugiere mayor actividad eritropoyetina en ausencia de deficiencia de hierro. Ello se ha descrito para situación de hipoxia. La eritropoyesis está regulada de forma muy precisa, siendo la eritropoyetina, sintetizada y liberada por las células peritubulares intersticiales del riñón en respuesta a la hipoxia tisular, quien desempeña el papel principal

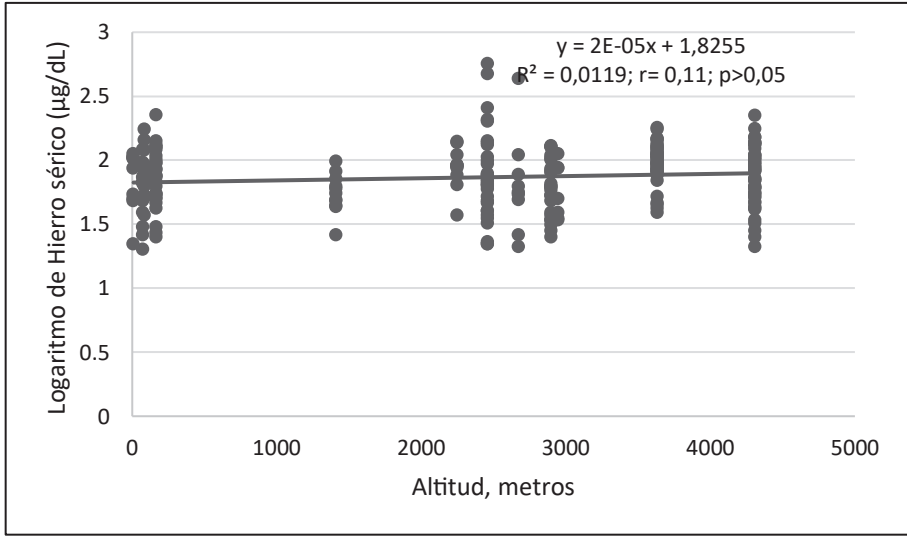


Figura 3. Correlación entre la altitud y el logaritmo de la concentración de hierro sérico en 257 niños de 6 a 72 meses residentes en la región Arequipa.

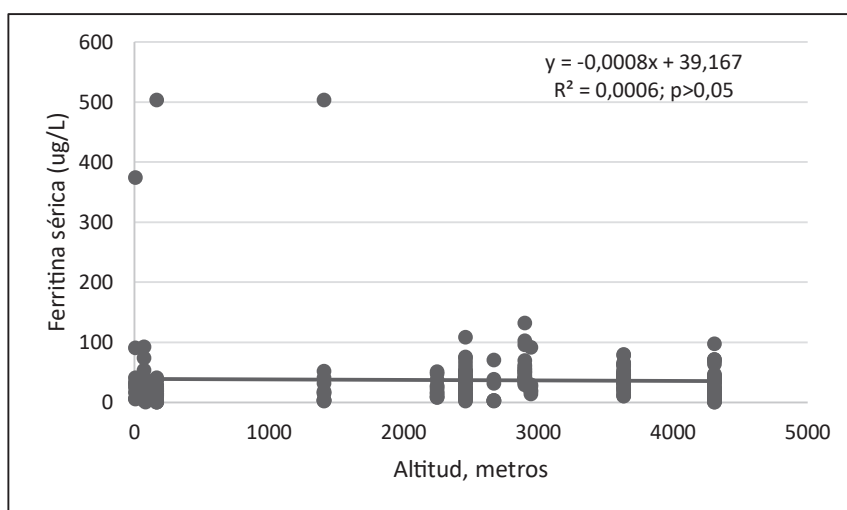


Figura 4. Correlación entre la altitud en metros y la concentración de ferritina sérica (µg/L) en 257 niños de 6 a 72 meses de la región Arequipa.

Las concentraciones séricas del receptor de transferrina indican tanto actividad eritropoyética como déficit de hierro funcional en el eritrón. A diferencia de las concentraciones séricas de ferritina, las concentraciones séricas de los receptores de transferrina no están o solo están marginalmente influenciadas por la respuesta inflamatoria a la infección ⁽⁴⁴⁾.

El hierro es esencial para la síntesis de Hb en la fase terminal de la eritropoyesis. Por ello, en estadio de eritroblasto, la EPO activa la formación de eritroferrona que, a su vez, viaja al hígado donde inhibe a la hepcidina, con ello permite el acceso a hierro ya sea del duodeno o de las células de reserva. El hierro es transportado por la transferrina que, a su vez, se une al receptor en el eritroblasto donde se internaliza para poder acceder al hierro unido a la transferrina; en el interior hay una utilización de hierro mitocondrial ⁽⁴⁵⁾.

La relación con EPO fue significativa con un r de Pearson de 0,19; $p < 0,05$ para la muestra global en Arequipa. Ello indicaría que, ante depleción de hierro, hay una mayor eritropoyesis a medida que aumenta la altura, y que esta mayor eritropoyesis no requiere mayor suplementación con hierro.

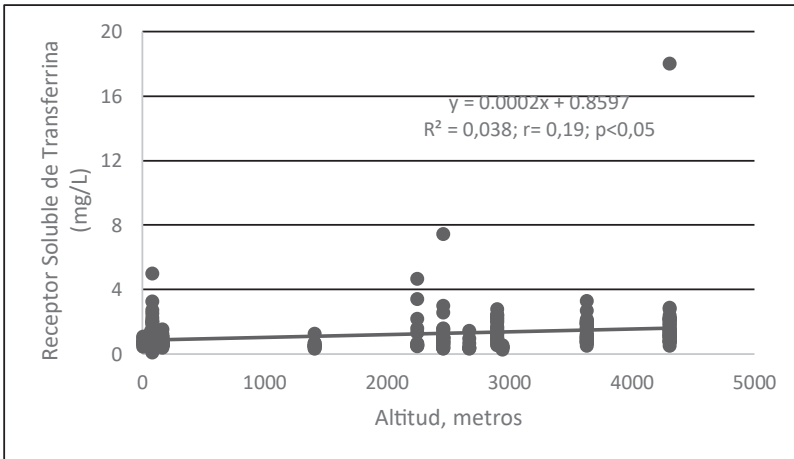


Figura 5. Correlación entre la altitud en metros y la concentración de receptor soluble de transferrina (mg/L) en 257 niños de 6 a 72 meses de la región Arequipa.

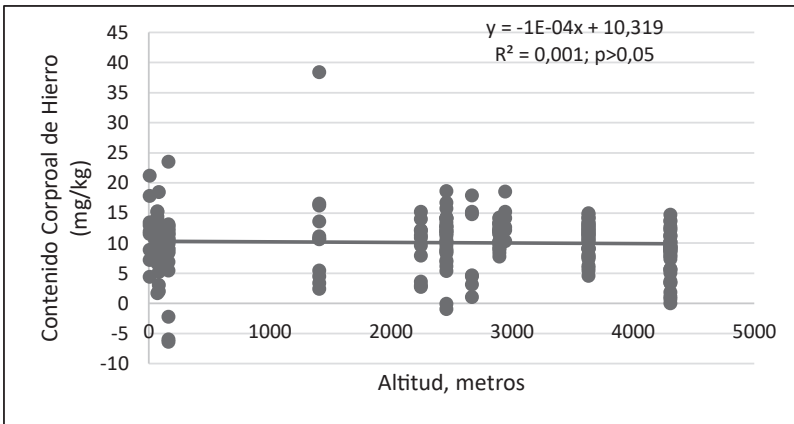


Figura 6. Correlación entre la altitud en metros y el contenido corporal de hierro (mg/kg) en 257 niños de 6 a 72 meses de la región Arequipa.

Población no anémica

En el estudio en 251 niños de 6 a 72 meses de la región Arequipa se seleccionó una submuestra con marcadores normales del estado del hierro, sin inflamación, sin anemia microcítica ni macrocítica, sin valores de índice de Mentzer <13 y ninguno de los niños con anemia según las guías actuales de OMS para edad y altura ⁽⁴³⁾. Esta subpoblación sin anemia incluyó a 125 niños.

No se observó correlación entre los niveles de proteína C reactiva (PCR, mg/L) y el logaritmo del hierro sérico ($y = 0,0015x^2 - 0,0239x + 1,9817$; $R^2 = 0,0279$; $p > 0,05$).

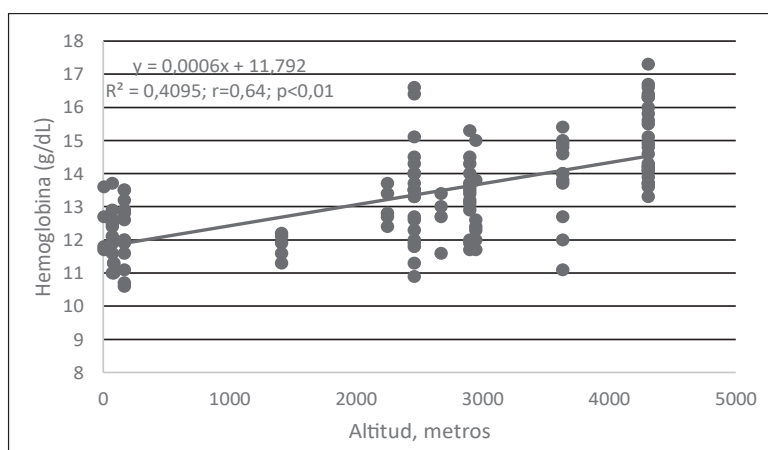


Figura 7. Correlación entre la altitud y la concentración de hemoglobina en niños no anémicos de 6 a 72 meses de la región Arequipa.

La concentración de Hb en esta subpoblación aumenta conforme aumenta la altitud ($r = 0,64$; $p < 0,01$) (Figura 7); sin embargo, no se observó correlación entre la altitud y el logaritmo del hierro (Figura 8), ni con el contenido corporal de hierro (Figura 11), mientras que sí correlaciona con la ferritina sérica (Figura 9) y el receptor soluble de transferrina (Figura 10).

Estos resultados muestran que por efecto de la altura hay una mayor eritropoyesis (Figura 10), que no se debe a deficiencia de hierro (Figura 9). Por ello, el

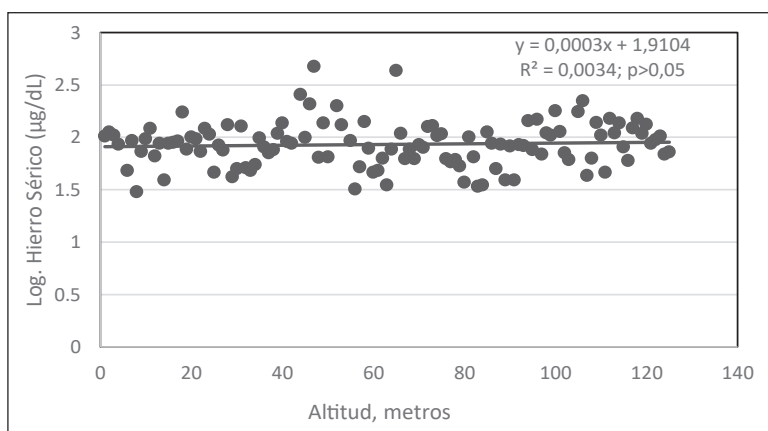


Figura 8. Correlación entre la altitud en metros y el logaritmo de la concentración de hierro sérico ($\mu\text{g/dL}$) en niños no anémicos de 6 a 72 meses de la región Arequipa.

CCH es similar para cualquier nivel de altitud indicando que la reserva de hierro en los tejidos se mantiene cual sea la altitud de residencia.

Es interesante que el comportamiento correlacional entre las variables de estado de hierro y de eritropoyesis sean similares en la población global, lo que indica que, efectivamente, la mayor Hb se debe más a una mayor eritropoyesis en la altura y que probablemente se deba a una mayor EPO en mayor altitud.

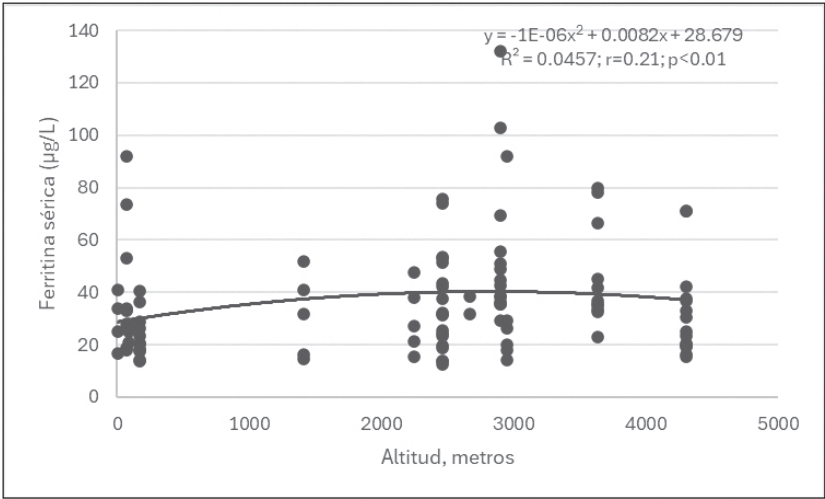


Figura 9. Correlación entre la altitud en metros y la concentración de ferritina sérica (µg/L) en niños no anémicos de 6 a 72 meses de la región Arequipa.

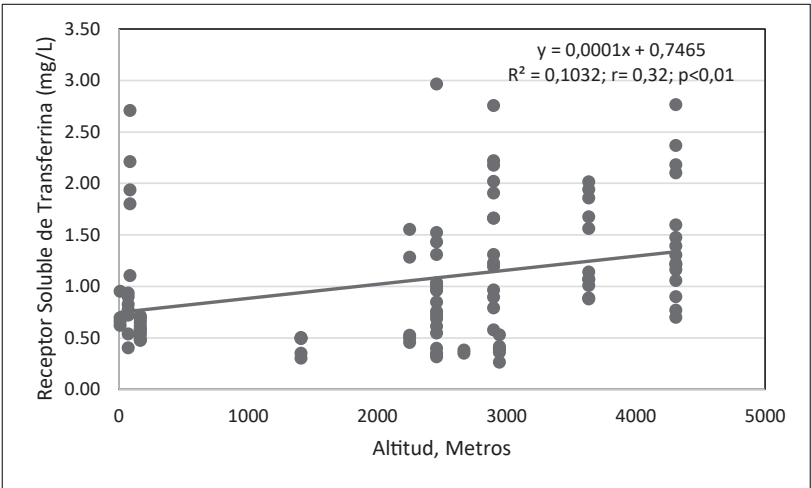


Figura 10. Correlación entre la altitud en metros y la concentración del receptor soluble de transferrina (mg/L) en niños no anémicos de 6 a 72 meses de la región Arequipa.

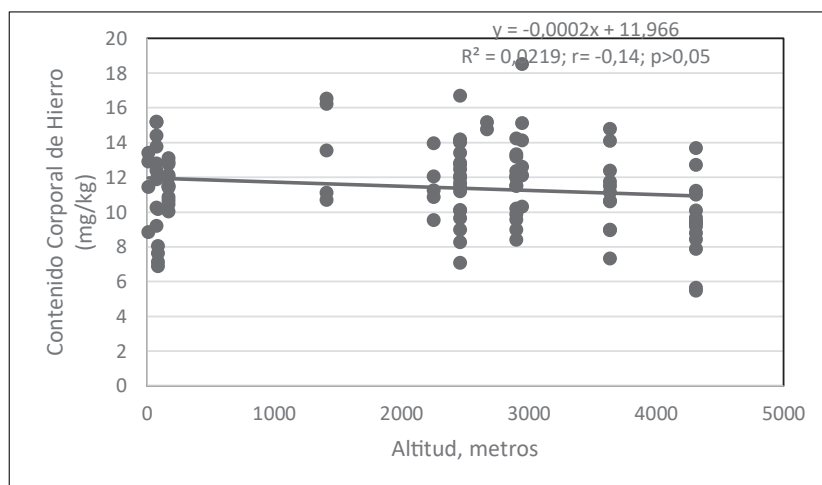


Figura 11. Correlación entre la altitud en metros y el contenido corporal de hierro (mg/kg) en niños no anémicos de 6 a 72 meses de la región Arequipa.

Ferroptosis

La ferroptosis es un tipo de muerte celular programada implicada en los procesos patológicos de muchas enfermedades. La ferroptosis se caracteriza por peroxidación lipídica, la acumulación de especies reactivas de oxígeno y el trastorno del metabolismo del hierro.

Durante la ferroptosis, los peróxidos lipídicos (p. ej., malondialdehído (MDA) y ácido 4-hidroxinonoleico (4-HNE)) aumentan, y se generan cambios genéticos (p. ej., SLC7A11, ACSL4, TFR1 que se incrementan y RGS4 cuya expresión disminuye) y cambios específicos en la morfología celular (disminución del volumen mitocondrial, aumento de la densidad de la membrana mitocondrial, disminución o desaparición de las crestas mitocondriales, ruptura de la membrana externa mitocondrial, a pesar del tamaño normal del núcleo, sin condensación nuclear), que se revierte con inhibidores de la ferroptosis como la ferrostatina-1⁽⁴⁶⁾.

En resumen, el concepto de ferroptosis engloba la idea de que la peroxidación lipídica letal dependiente del hierro es una forma distinta de muerte celular, con desencadenantes, reguladores y efectores únicos. Este concepto proporciona un marco para dilucidar los controles moleculares adicionales de este proceso, su participación en la enfermedad, las estrategias terapéuticas y sus funciones fisiológicas y evolutivas⁽⁴⁷⁾.

Los recién nacidos son susceptibles a la ferroptosis debido a su estado fisiológico especial, que es propenso a un metabolismo anormal del hierro y a la acumulación de especies reactivas de oxígeno. La ferroptosis se ha relacionado con una variedad de enfermedades en el período neonatal (incluyendo encefalopatía hipóxico-isquémica, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante) ⁽⁴⁸⁾. Basta tener presente, que el RN tiene el doble de hierro por unidad de peso que un sujeto adulto.

El neonato tiene cantidades elevadas de hierro, principalmente en la Hb F que, al ser destruida por ser necesaria la Hb F para la vida aeróbica, y como el hierro no tiene un mecanismo activo de excreción, al ser liberado de los eritrocitos senescentes, se acumula en los tejidos de reserva hasta ser utilizado para la eritropoyesis posnatal.

Este mecanismo es requerido tanto para cumplir con el objetivo de formar la cantidad de glóbulos rojos necesarios para la vida posnatal, como para evitar la presencia de hierro libre que puede ser utilizada por los gérmenes para sobrevivir y proliferar lo cual puede afectar la salud neonatal.

Normalmente el hierro que ingresa al organismo se transporta (como hierro férrico) a través de la transferrina; sin embargo, cuando hay una carga mayor de hierro, estos pueden unirse al hierro no ligado a la transferrina (NTBI) también conocido como hierro catalítico ⁽⁴⁹⁾.

En individuos sanos, prácticamente todo el hierro del plasma sanguíneo se une a la transferrina. Esta capacidad de saturación se puede valorar con la saturación total de transferrina (STT) que van de 0 a 100%. Los valores normales con más altos en adultos (>20%) que en niños (>10%).

En varias enfermedades y condiciones clínicas se producen especies peligrosas de hierro no unido a la transferrina (NTBI). El NTBI representa una forma de hierro potencialmente tóxica, siendo una causa directa de estrés oxidativo en el compartimento circulante y de la carga de hierro en los tejidos. La acumulación de estas especies puede causar daño celular en varios órganos, como, el hígado, el bazo y el corazón ⁽⁵⁰⁾.

Los recién nacidos son propensos a la acumulación de hierro no unido a la transferrina (NTBI) debido a factores como la acidosis perinatal, la isquemia hipóxica recurrente y el sistema antioxidante inmaduro ⁽⁵¹⁾. Las transfusiones de glóbulos rojos en los recién nacidos también contribuyen a la acumulación de NTBI ^(52,53).

El aumento del NTBI extracelular puede elevar los niveles de hierro intracelular ^(54,55) que conduce al estrés oxidativo y a la peroxidación lipídica, lo que, finalmente, da lugar a la ferroptosis.

Los niveles elevados de Fe (férrico/ferroso) pueden provocar estrés oxidativo e iniciar la ferroptosis, que puede inducir a la pérdida de células neuronales en enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA). La relación $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ ha sido identificada como el principal factor determinante de la peroxidación lipídica. También se observó en el cerebro en el que se identificaron correlaciones entre el Fe redox, las placas amiloides y la neurodegeneración en ratones con EA ⁽⁵⁶⁾.

Reflexiones finales

La homeostasis de hierro varía con la edad, el sexo y la altura. Inclusive en diferentes poblaciones étnicas se han observado diferencias en los valores que representan el estado de hierro corporal. Lo mismo se ha observado cuando se evalúan los niveles de Hb según etnia.

Los niveles de hemoglobina son sustancialmente más bajos en niños negros (120,3 g/L) que en niños blancos (126,8 g/L). Las concentraciones de hemoglobina son también más bajas en mujeres negras (128,4 g/L) que en mujeres blancas (133,9 g/L) y en hombres negros (144,8 g/L) que en hombres blancos (153,2 g/L). Los negros tienen menor concentración de hemoglobina que los blancos ante cualquier nivel de ingesta de hierro en la dieta, ferritina sérica, saturación de transferrina y protoporfirina eritrocitaria. A pesar de sus niveles más bajos de Hb, los negros tienen mayor nivel de ferritina sérica que los blancos ⁽⁵⁷⁾.

La mayor ferritina sérica, la menor concentración de Hb y la reducción del nivel de TIBC observadas en las personas adultas de raza negra concuerdan con la definición de anemia de enfermedad crónica (ACD) ⁽⁵⁸⁾. Sin embargo, ello no explicaría la diferencia étnica en niños. Sería importante estudiar si nuestras poblaciones que tienden a ser multiétnicas muestran estas diferencias.

Estudios más recientes muestran que la calidad de la dieta en no hispanicos blancos y negros pueden ser similares, pero puede haber diferencias en micronutrientes y macronutrientes en particular que podrían asociarlo a enfermedades crónicas ⁽⁵⁹⁾.

En Estados Unidos es posible que haya más inseguridad alimentaria en los negros que en los blancos y ello puede explicar estas diferencias en los niveles de Hb y de ferritina ⁽⁶⁰⁾.

Para los bebés y niños pequeños, la leche materna y los primeros alimentos que consumen luego de los seis meses, tienen efectos a corto y largo plazo en su salud y bienestar, con impactos importantes en su percepción del sabor, la composición del microbioma y la función inmunológica ⁽⁶⁰⁾. La OMS recomienda que el uso de leche materna se extienda hasta los dos años, acompañados de los alimentos complementarios ⁽⁶¹⁾.

Mucho se ha discutido que las diferencias en anemia pueden deberse a diferencias en el tipo de alimento que contengan hierro. El Hierro está en la naturaleza en forma hémica como las que se encuentran en la carne, o en forma no-hémica como la que se encuentra en los alimentos vegetales. Se dice que el hierro en la dieta en las carnes es de tipo ferroso de más fácil absorción, y el de vegetales es de tipo férrico de menor absorción intestinal pues para que esto ocurra debe transformarse a ion ferroso, lo cual hace en medio ácido en el duodeno, y para su ingreso a la célula necesita del transportador de metales divalentes.

Que los alimentos vegetales tengan sustancia químicas que antagonizan al hierro no es un capricho de la naturaleza, sino más bien un mecanismo para evitar la exposición a un exceso de hierro. En efecto, las necesidades de hierro son bajas y si uno consume altas cantidades de hierro en alimentos vegetales, el exceso que no es absorbido en el duodeno es transportado al intestino grueso, donde serán utilizados por las bacterias enteropatógenas y generar daño en el microbioma intestinal. Las bacterias enteropatógenas utilizan hierro libre para su desarrollo; ante presencia de quelantes de hierro en los alimentos vegetales (fitatos, polifenoles, quercetina entre otros) el hierro no va a estar disponible para los microorganismos y con ello se defiende la salud del ser humano.

En conclusión, la homeostasis de hierro tiene mecanismos similares a nivel del mar y en la altura. La vida a altitudes crecientes no correlaciona significativamente con los marcadores de hierro, por lo que se considera que su homeostasis es similar a lo que acontece a nivel del mar.

Bibliografía

- MacIntyre NR. Tissue hypoxia: implications for the respiratory clinician. *Respir Care*. 2014 Oct;59(10):1590-6. doi: 10.4187/respcare.03357
- Köhler D. Wie viel Hypoxämie verträgt der Mensch? [What degree of hypoxemia is tolerable for human beings?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 Mar;135(10):474-7. German. doi: 10.1055/s-0030-1249192.
- Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. Evaluation of the hemoglobin cutoff point for anemia in adult women residents of different altitudinal levels in Peru. *PLoS One*. 2024 Jul 30;19(7):e0307502. doi: 10.1371/journal.pone.0307502. PMID: 39078861; PMCID: PMC11288407
- Chowdhury A, Dasgupta R. Effects of acute hypoxic exposure on oxygen affinity of human red blood cells. *Appl Opt*. 2017 Jan 20;56(3):439-445. doi: 10.1364/AO.56.000439. PMID: 28157894.
- Liu G, Li Y, Liao N, Shang X, Xu F, Yin D, Shao D, Jiang C, Shi J. Energy metabolic mechanisms for high altitude sickness: Downregulation of glycolysis and upregulation of the lactic acid/amino acid-pyruvate-TCA pathways and fatty acid oxidation. *Sci Total Environ*. 2023 Oct 10;894: 164998. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.164998. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37353011.
- Tang S, Zhou W, Chen L, Yan H, Chen L, Luo F. High altitude polycythemia and its maladaptive mechanisms: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Aug 27;11:1448654. doi: 10.3389/fmed.2024.1448654. PMID: 39257892; PMCID: PMC1138378
- Chicco AJ, Le CH, Gnaiger E, Dreyer HC, Muyskens JB, D'Alessandro A, Nemkov T, Hocker AD, Prenni JE, Wolfe LM, Sindt NM, Lovering AT, Subudhi AW, Roach RC. Adaptive remodeling of skeletal muscle energy metabolism in high-altitude hypoxia: Lessons from AltitudeOmics. *J Biol Chem*. 2018 May 4;293(18):6659-6671. doi: 10.1074/jbc.RA117.000470
- 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 Nov;297(5):R1477-85. doi: 10.1152/ajp-regu.00275.2009.
- World Health Organization (WHO). Nutritional anemias. Report of a WHO Scientific Group. Geneva: WHO; 1968.
- Sharma AJ, Addo OY, Mei Z, Suchdev PS. Reexamination of hemoglobin adjustments to define anemia: altitude and smoking. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Aug;1450(1):190-203. doi: 10.1111/nyas.14167.
- Kanu FA, Jefferds MED, Williams AM, Addo OY, Suchdev PS, Sharma AJ. Association between Hemoglobin and Elevation among School-aged Children: A Verification of Proposed Adjustments. *Am J Clin Nutr*. 2023 Jul;118(1):114-120. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.04.014.
- Martin DS, Khosravi M, Grocott MP, Mythen MG. Concepts in hypoxia reborn. *Crit Care*. 2010;14(4):315. doi: 10.1186/cc9078.
- Sohmer H, Freeman S. Hypoxia induced hearing loss in animal models of the fetus in-utero. *Hear Res*. 1991 Sep;55(1):92-7. doi: 10.1016/0378-5955(91)90095-q. PMID: 1752799
- Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child*. 1951 Jun;26(127):205-14. doi: 10.1136/adsc.26.127.205. PMID: 14857788; PMCID: PMC1988372.
- Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev*. 2013 Jan;71(1):35-51. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00550.x. PMID: 23282250.
- Georgieff MK. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec;106(Suppl 6):1588S-1593S. doi: 10.3945/ajcn.117.155846.
- Zhao B, Sun M, Wu T, Li J, Shi H, Wei Y. The association between maternal anemia and neonatal anemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnan-*

- cy Childbirth. 2024 Oct 18;24(1):677. doi: 10.1186/s12884-024-06832-1. PMID: 39425056; PMCID: PMC11488222.
18. Singh D, Bist P, Choudhary S. Effect of co-exposure to multiple metals (Pb, Cd, Cr, Hg, Fe, Mn and Ni) and metalloid (As) on liver function in Swiss albino mice. *Biometals*. 2024 Oct 16. doi: 10.1007/s10534-024-00643-9.
19. Rolić T, Yazdani M, Mandić S, Distant S. Iron Metabolism, Calcium, Magnesium and Trace Elements: A Review. *Biol Trace Elem Res*. 2024 Jul 6. doi: 10.1007/s12011-024-04289-z.
20. Walczyk T, Muthayya S, Wegmüller R, Thankachan P, Sierksma A, Frenken LG, Thomas T, Kurpad A, Hurrell RF. Inhibition of iron absorption by calcium is modest in an iron-fortified, casein- and whey-based drink in Indian children and is easily compensated for by addition of ascorbic acid. *J Nutr*. 2014 Nov;144(11):1703-9. doi: 10.3945/jn.114.193417.
21. Bashir BA, Othman SA. Neonatal polycythemia. *Sudan J Paediatr*. 2019;19(2):81-83. doi: 10.24911/SJP.106-1566075225. PMID: 31969734; PMCID: PMC6962272.
22. Cross JH, Jarjou O, Mohammed NI, Gomez SR, Touray BJB, Kessler NJ, Prentice AM, Cerami C. Iron homeostasis in full-term, normal birthweight Gambian neonates over the first week of life. *Sci Rep*. 2023 Jun 26;13(1):10349. doi: 10.1038/s41598-023-34592-z. PMID: 37365154; PMCID: PMC10293170.
23. Rodríguez Miguélez JM, Figueras Aloy J. Ictericia Neonatal. *Asociación Española de Pediatría*. 2018:372-383.
24. Ñacari-Vera, M. Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a término. *Rev méd panacea* 2018; (2): 63-68.
25. Bahl L, Sharma R, Sharma J. Etiology of neonatal jaundice at Shimla. *Indian Pediatr*. 1994 Oct;31(10):1275-8. PMID: 7875794.
26. Belay G, Gerbi A, Gebremariam T, Tilahun T, Chimdi E, Etefa T. Jaundice and its associated factors among neonates admitted to selected referral hospitals in southwest oromia, Ethiopia: Multi-center cross-sectional study. *Heliyon*. 2023 May 4;9(5):e16019. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16019. PMID: 37206029; PMCID: PMC10189262.
27. Sisay BD, Abebe RF, Kassie AA, Wondimu MG, Kassie GA. Determinants of neonatal jaundice among neonates admitted to neonatal intensive care unit in public hospitals of Sidama Region, Sidama, Ethiopia, 2022: an unmatched case-control study. *Pan Afr Med J*. 2023 Jul 6;45:117. doi: 10.11604/pamj.2023.45.117.40472. PMID: 37745917; PMCID: PMC10516761.
28. Moore LG, Newberry MA, Freeby GM, Crnic LS. Increased incidence of neonatal hyperbilirubinemia at 3,100 m in Colorado. *Am J Dis Child*. 1984 Feb;138(2):157-61. doi: 10.1001/archpedi.1984.02140400039009. PMID: 6695871.
29. Leibson C, Brown M, Thibodeau S, Stevenson D, Vreman H, Cohen R, Clemons G, Callen W, Moore LG. Neonatal hyperbilirubinemia at high altitude. *Am J Dis Child*. 1989 Aug;143(8):983-7. doi: 10.1001/archpedi.1989.02150200145036. PMID: 2756976.
30. Zhou J, Lin X, Liao S, Li G, Tang J, Luo J, Zhang C, Wu S, Xu L, Li H. Ferroptosis contributes to hemolytic hyperbilirubinemia induced brain damage in vivo and in vitro. *Mol Med Rep*. 2023 Dec;28(6):236. doi: 10.3892/mmr.2023.13123
31. Digal KC, Singh P, Srivastava Y, Chaturvedi J, Tyagi AK, Basu S. Effects of delayed cord clamping in intrauterine growth-restricted neonates: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021 Jun;180(6):1701-1710. doi: 10.1007/s00431-021-03959-7.
32. Rincón D, Foguet A, Rojas M, Segarra E, Sacristán E, Teixidor R, Ortega A. Tiempo de pinzamiento del cordón umbilical y complicaciones neonatales, un estudio prospectivo [Time of cord clamping and neonatal complications, a prospective study]. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Sep;81(3):142-8. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.10.051.
33. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, Ricci C, Casas O, Lardizabal

- J, Morasso Mdel C. Efecto del clampeo demorado del cordón umbilical en la ferritina sérica a los seis meses de vida: Estudio clínico controlado aleatorizado [The effect of early and delayed umbilical cord clamping on ferritin levels in term infants at six months of life: a randomized, controlled trial]. *Arch Argent Pediatr*. 2010 Jun;108(3):201-8. Spanish. doi: 10.1590/S0325-00752010000300005. PMID: 20544134
34. Gallahan S, Brower S, Wapshott-Stehli H, Santos J, Ho TTB. A Systematic Review of Isotopically Measured Iron Absorption in Infants and Children Under 2 Years. *Nutrients*. 2024 Nov 8;16(22):3834. doi: 10.3390/nu 16223834. PMID: 39599621.
 35. 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
 36. Duffy B, McNulty H, Ward M, Pentieva K. Anaemia during pregnancy: could riboflavin deficiency be implicated? *Proc Nutr Soc*. 2024 Nov 14:1-26. doi: 10.1017/ S0029665124007468
 37. Hoyos AB, Vasquez-Hoyos P. Transfusion prevention using erythropoietin, parenteral sucrose iron, and fewer phlebotomies in infants born at ≤ 30 weeks gestation at a high altitude center: a 10-year experience. *J Perinatol*. 2021 Jun;41(6):1403-1411. doi: 10.1038/ s41372-021-00945-7.
 38. Angoro B, Motshakeri M, Hemmaway C, Svirskis D, Sharma M. Non-transferrin bound iron. *Clin Chim Acta*. 2022 Jun 1;531:157-167. doi: 10.1016/j.cca.2022.04.004.
 39. Knutson MD. Non-transferrin-bound iron transporters. *Free Radic Biol Med*. 2019 Mar;133:101-111. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.413
 40. Gonzales GF, Rubin de Celis V, Begazo J, Del Rosario Hinojosa M, Yucra S, Zevallos-Concha A, et al. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2018;93(1):E12-E16. Doi:10.1002/ajh.24932.
 41. Sarna K, Gebremedin A, Brittenham GM, Beall CM. WHO hemoglobin
 42. thresholds for altitude increase the prevalence of anemia among Ethiopian highlanders. *Am J Hematol*. 2018;93(9):E229-E231. doi: 10.1002/ajh.25194.
 43. Sarna K, Brittenham GM, Beall CM. Current WHO hemoglobin thresholds for altitude and misdiagnosis of anemia among Tibetan highlanders. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E134-E136. doi: 10.1002/ajh.25765.
 44. World Health Organization (WHO). Guideline on haemoglobin cutoffs
 45. to define anaemia in individuals and populations. Geneva: WHO; 2024
 46. Verhoef H, West CE, Ndeti P, Burema J, Beguin Y, Kok FJ. Serum transferrin receptor concentration indicates increased erythropoiesis in Kenyan children with asymptomatic malaria. *Am J Clin Nutr*. 2001 Dec;74(6):767-75. doi: 10.1093/ajcn/74.6.767. PMID: 11722958
 47. Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L. The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int J Lab Hematol*. 2016 May;38 Suppl 1:20-6. doi: 10.1111/ijlh.12505.
 48. Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*. 2022;185 (14):2401-2421. doi:10.1016/j.cell.2022.06.003
 49. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2019 Mar;133:130-143. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.
 50. Chen W, Zheng D, Yang C. The Emerging Roles of Ferroptosis in Neonatal Diseases. *J Inflamm Res*. 2023 Jun 26;16:2661-2674. doi: 10.2147/ JIR. S414316. PMID: 37396013; PMCID: PMC10312340.
 51. Grange C, Lux F, Brichart T, David L, Couretier A, Leaf DE, Allaouchiche B, Tille-

- ment O. Iron as an emerging therapeutic target in critically ill patients. *Crit Care*. 2023 Dec 4;27(1):475. doi: 10.1186/s13054-023-04759-1. PMID: 38049866; PMCID: PMC10694984
52. Silva AMN, Rangel M. The (Bio)Chemistry of Non-Transferrin-Bound Iron. *Molecules*. 2022 Mar 9;27(6):1784. doi: 10.3390/molecules27061784. PMID: 35335148; PMCID: PMC8951307.
53. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Latunde-Dada GO, Diaz-Castro J. Iron deficiency and iron homeostasis in low birth weight preterm infants: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(5):1090. doi:10.3390/nu11051090
54. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040–1050. doi:10.1542/peds.2010-2576
55. Buonocore G, Perrone S, Longini M, et al. Non protein bound iron as early predictive marker of neonatal brain damage. *Brain*. 2003;126(Pt 5):1224–1230. doi:10.1093/brain/awg116
56. Park J, Lee DG, Kim B, et al. Iron overload triggers mitochondrial fragmentation via calcineurin-sensitive signals in HT-22 hippocampal neuron cells. *Toxicology*. 2015;337:39–46. doi:10.1016/j.tox.2015.08.009
57. Salvador GA, Oteiza PI. Iron overload triggers redox-sensitive signals in human IMR-32 neuroblastoma cells. *Neurotoxicology*. 2011;32 (1): 75–82. doi:10.1016/j.neuro.2010.11.006
58. Wu Y, Torabi SF, Lake R, Yang Z, Hong S, Yu Z, Mirica LM, Fonken L, Lu Y. Basic Science and Pathogenesis. *Alzheimers Dement*. 2024 Dec;20 Suppl 1:e088440. doi: 10.1002/alz.088440. PMID: 39751563.
59. Perry GS, Byers T, Yip R, Margen S. Iron nutrition does not account for the hemoglobin differences between blacks and whites. *J Nutr*. 1992 Jul;122(7):1417–24. doi: 10.1093/jn/122.7.1417. PMID: 1619469
60. Pan Y, Jackson RT. Insights into the ethnic differences in serum ferritin between black and white US adult men. *Am J Hum Biol*. 2008 Jul-Aug;20(4):406–16. doi: 10.1002/ajhb.20745. PMID: 18348278.
61. Thompson TL, Singleton CR, Springfield SE, Thorpe RJ Jr, Odoms-Young A. Differences in Nutrient Intake and Diet Quality Between Non-Hispanic Black and Non-Hispanic White Men in the United States. *Public Health Rep*. 2020 May/Jun;135(3):334–342. doi: 10.1177/0033354920913058
62. Lawson Y, Mpasi P, Young M, Comerford K, Mitchell E. A review of dairy food intake for improving health among black children and adolescents in the US. *J Natl Med Assoc*. 2024 Apr;116(2 Pt 2):241–252. doi: 10.1016/j.jnma.2024.01.019.
63. World Health Organization. Health topics. Breastfeeding. 2022; https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1

Capítulo 8

Cambios del sistema hematológico en la altitud

Dr. Ricardo Amaru
Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia

Generalidades

Los mecanismos que el organismo humano emplea para enfrentarse a entornos de hipoxia hipobárica en grandes altitudes involucran mecanismos de acomodación, aclimatación y adaptación. La acomodación es entendida como la respuesta inicial a una exposición aguda; está caracterizada por un aumento en la ventilación y la frecuencia cardíaca. La aclimatación, por su parte, tiene que ver con la respuesta a una exposición temporal, se caracteriza por el incremento de la eritropoyetina y la hemoglobina. Respectivamente, el mecanismo de adaptación está relacionado con una exposición permanente; ocurre como producto de variaciones genéticas que permiten al organismo vivir en regiones de altitudes elevadas sin grandes esfuerzos o limitaciones, e implica cambios generacionales^(1, 2).

Las poblaciones de gran altitud, 81,6 millones de habitantes en altitudes ≥ 2500 m y 14,4 millones a ≥ 3500 m⁽³⁾, presentan fenotipos con rasgos fisiológicos distintivos que mitigan la menor disponibilidad de oxígeno (O_2) en gran altitud mediante el aumento del transporte y utilización de O_2 ⁽⁴⁾, donde los diferentes sistemas del organismo, tales como el hematológico, cardiovascular, metabólico, etc., van adaptándose a condiciones extremas de hipoxia hipobárica.

Respecto al mecanismo de adaptación a gran altitud, particularmente, tres ejemplos o modelos de adaptación concretos lo constituyen los etíopes de Amhara, los tibetanos montañeses y los andinos que han habitado regiones de

4000 m s.n.m. desde hace 70 000, 44 000 y 14 000 años, respectivamente⁽⁵⁻⁸⁾. Una de las variaciones genéticas observables entre estas poblaciones recae en el fenotipo eritroide; los etíopes (3700 m s.n.m.) y los tibetanos (4200 m s.n.m.) presentan concentraciones de hemoglobina similares a las del nivel del mar, aludiendo a una adaptación hematológica completa, mientras que los andinos (3500 - 5500 m s.n.m.) reflejan niveles de hemoglobina incrementados con relación a los del nivel del mar, denotando así una adaptación hematológica parcial⁽⁹⁻¹¹⁾. Pese a ello, se conoce que las poblaciones andinas presentan fenotipos de adaptación de tipo cardiovascular y pulmonar en los cuales genes como BRINP3, NOS2, SH2B1, TBX5, PYGM están implicados⁽¹²⁾.

La exposición de los andinos a una hipoxia hipobárica crónica ha originado diversas modificaciones en los tejidos del organismo; por lo que, a través del presente capítulo, se pretende abordar el impacto de tal hipoxia en el tejido hematopoyético.

HIPOXIA HIPOBÁRICA

La hipoxia, primordialmente, es entendida como una disminución de la fracción de oxígeno inspirado (<21 %) a una presión barométrica constante (760 mmHg), formalmente denominada hipoxia normobárica; mientras que la disminución de la presión barométrica (<760 mmHg) a una concentración de oxígeno constante (21%) se la conoce como hipoxia hipobárica⁽¹³⁾.

Ahora bien, en entornos de hipoxia hipobárica crónica, la presión barométrica y la presión de oxígeno inspirado caen linealmente con la altitud; por ejemplo, a una altitud de 5500 m, estas disminuyen hasta alcanzar el 50 % del valor del nivel del mar⁽¹⁴⁾. Los niveles de oxígeno en los tejidos del cuerpo son más bajos con relación a la atmósfera. Las células desempeñan sus funciones biológicas entre el 15 % (\approx 100 mmHg) y el 1 % de O₂ (\approx 7 mmHg)⁽¹⁵⁾. De manera que el organismo humano, en tal estado de hipoxia hipobárica crónica, desencadena tres respuestas biológicas relacionadas con reacciones enzimáticas de sensores del oxígeno⁽¹⁶⁾: Vía del factor inducible por hipoxia, vía del factor nuclear NF-kappa-b y vía del factor nuclear eritroide 2 (Figura 1).

- a) Vía del factor inducible por hipoxia (HIF).** Aumenta principalmente la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre a través de la eritropoyesis, el suministro de oxígeno a los tejidos y la producción de ATP independiente del oxígeno (transporte transmembranal de la glucosa y glucólisis)⁽¹⁷⁾. El

aumento de la expresión de las proteínas HIF1a y HIF2a induce la expresión de genes específicos en diversos órganos, estimulando así modificaciones en la expresión de la eritropoyetina (Epo) en el riñón, el receptor de la eritropoyetina (EpoR) en la médula ósea, BRINP3 en el corazón, NOS2 en los pulmones, etc. (Figura 2).

- b) Vía del factor nuclear NF-kappa-b (NFKB1).** Constituye un modulador integral de las respuestas inflamatorias a la hipoxia, presente en la hematopoyesis y en los procesos inflamatorios(18). La actividad incrementada de NFKB1 induce genes tales como IL1b, HIF1a, HIF1b y BCL-xL (Figura 3).
- c) Vía del factor nuclear eritroide 2 (NRF2).** Regula las defensas antioxidantes⁽¹⁹⁾.

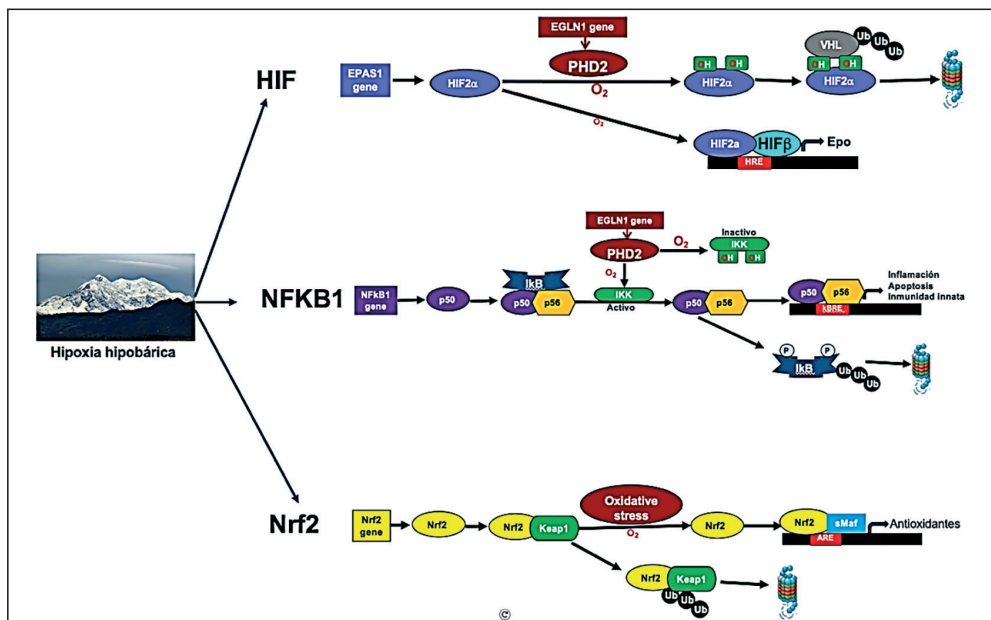


Figura 1. Reacciones enzimáticas de sensores del oxígeno como respuestas biológicas a la hipoxia. El HIF es hidroxilado por la enzima PHD2 y luego degradado por los proteosomas. El NFKB1 también es hidroxilado por la misma enzima PHD2 y la Nrf2 utiliza como sensor de oxígeno a las enzimas oxidativas⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

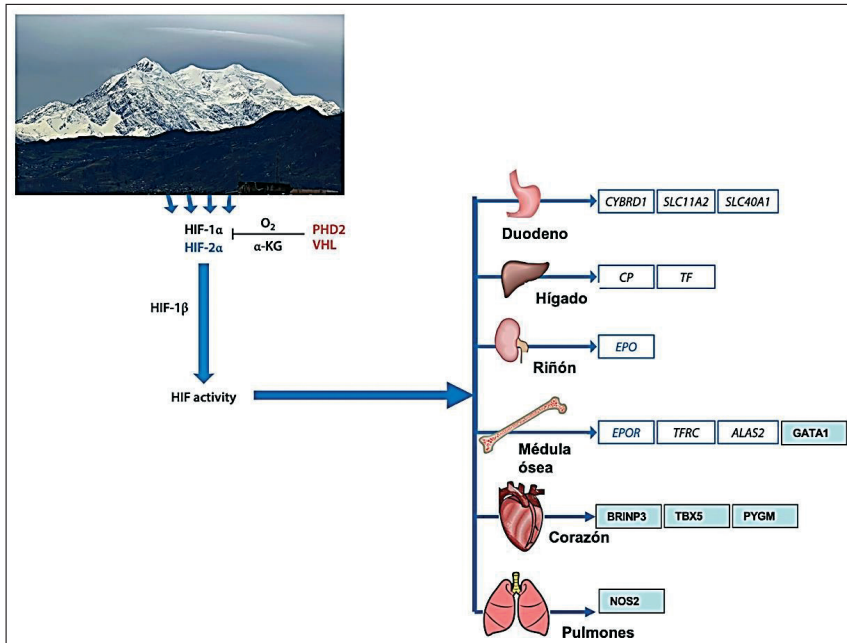


Figura 2. Mecanismo molecular del HIF en la altitud. El HIF estabilizado induce la expresión de genes específicos en los diferentes tejidos u órganos^(12, 21, 22).

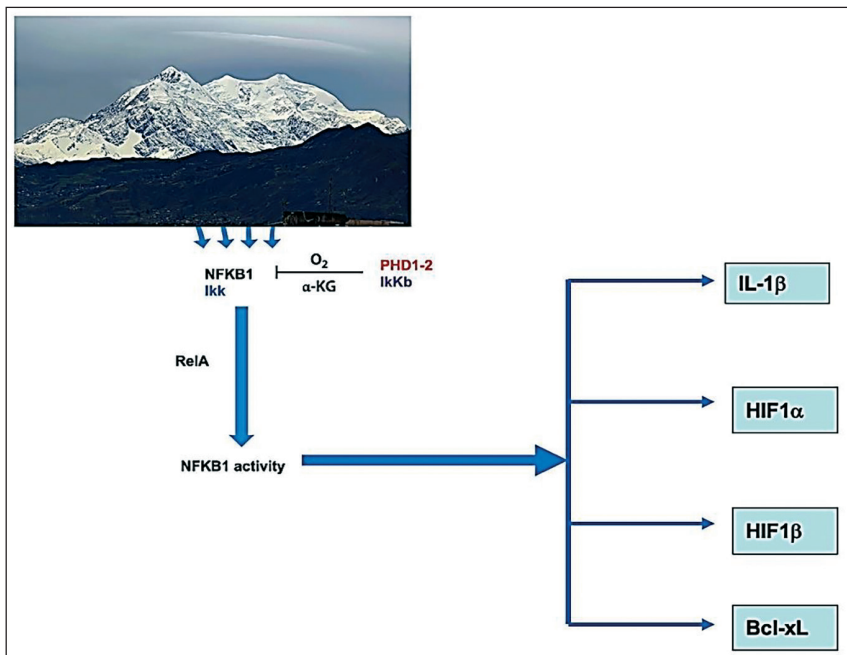


Figura 3. Mecanismo molecular del NFKB1 en la altitud. El NFKB1 induce la liberación de genes comprometidos con procesos inflamatorios, HIF y eritropoyesis^(12, 21-23).

Hemoglobina en la altitud

La hemoglobina (Hb) es una de las proteínas exigidas a adaptarse a los cambios de hipoxia hipobárica crónica, dado que su función primordial consiste en el transporte de oxígeno a los tejidos. Con ello, se alude precisamente a las perspectivas de una adaptación hematológica completa o parcial.

El ejemplo de una adaptación hematológica completa converge en las poblaciones etíope y tibetana, donde las concentraciones de hemoglobina son semejantes a las del nivel del mar⁽²⁴⁾. Contrastantemente, a diferencia de los tibetanos y etíopes, las distintas poblaciones de la altitud andina presentan una adaptación hematológica parcial y/o continua, ya que sus concentraciones de hemoglobina se encuentran incrementadas con relación a las del nivel del mar⁽²⁵⁾. Este incremento de Hb (diferencias fenotípicas) en los andinos varía según la altitud; es decir, a mayor altitud, mayor incremento de Hb. Otro dato adicional perceptible es que los andinos presentan menores porcentajes de saturación de oxígeno (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de hemoglobina en poblaciones a gran altitud

Población	Altitud (metros)	PB(2) mmHG	Mujeres Hb (g/dL)	Varones Hb (g/dL)	Sat O2 %	Ref.
Lima, Perú	150	760	Hb (g/dL)	Varones	98 ± 1	(26-29)
Puno, Perú	3852	486	Hb (g/dL)	Sat O2	90 ± 1	(26, 29, 30)
La Paz-El Alto, Bolivia	4000	470	%	Ref.	90 ± 2	(31, 32)
Cerro de Pasco, Perú	4380	457	17,1 ± 0,2	18,8 ± 1,5	88 ± 1	(26, 27, 33)
Chorolque, Bolivia	5000	420	17,5 ± 0,8	18,0 ± 0,7	82 ± 5	(32, 34)
La Rinconada, Perú	5300	400	20,2 ± 1,8	19,9 ± 0,9	81 ± 3	(29, 35)
Tibetanos	4300	462	14,2 ± 0,1	15,6 ± 0,1	89	(24, 28)
Etiopia	3530	520	15,0 ± 0,1	15,9 ± 0,1	95	(28, 36)

Valores de Hb expresados en media aritmética y desviación estándar. PB: presión barométrica.

Estas diferencias fenotípicas (Hb) a diferentes altitudes también se observan en mujeres embarazadas a término (Tabla 2). Sin embargo, esto difiere en los recién nacidos, quienes presentan concentraciones de hemoglobina similares a las del nivel del mar, independientemente del nivel de altitud (Tabla 2); esto se debe, probablemente, a una adaptación de la placenta y el útero en gran altitud^(37, 38).

Tabla 2. Valores de hemoglobina en mujeres embarazadas a término y recién nacidos

Lugar	Mujeres Hb (g/dL)	RN Hb (g/dL)	Ref.
Lima, Perú	11,3 ± 1,2	16,2 ± 1,3	(39, 40)
Puno, Perú	13,3 ± 1,4	16,2 ± 1,7	(39, 41)
La Paz-El Alto, Bolivia	13,6 ± 2,3	16,3 ± 2,4	(39, 42)
Cerro de Pasco, Perú	14,4 ± 1,8	16,5 ± 1,1	(39, 43)
Tibetanos	12,7	16,7 ± 0,4	(44)

Valores de Hb expresados en media aritmética y desviación estándar.

Ahora bien, tal adaptación hematológica parcial, o en vías de adaptación en los andinos, asociada a diferencias fenotípicas eritroides, compromete a varios genes responsables del control hematopoyético, entre ellos EPAS1 (*endothelial PAS domain protein 1*); EGLN1 (*egl-9 homolog 1*); PKLR (*pyruvate kinase, liver and red blood cell*); NFkB1 (*nuclear factor kappa B subunit 1*)^(12, 25, 45-48) y SENP1 (*Sentrin-specific protease 1*)⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾, los cuales pueden ser agrupados de acuerdo con vías de transcripción génica (Cuadro 1).

El gen EPAS1 que codifica la proteína HIF-2 α y el gen EGLN1 que codifica la enzima PHD2, enriquecidos en los tibetanos, están involucrados con la regulación de la eritropoyesis⁽⁵²⁾; añadido a ello, se conoce de un tipo de haplotipos del gen EPAS1, únicos en los tibetanos, que fueron originados a partir de los denisovanos integrados al genoma tibetano vía introgresión⁽⁵³⁾. El gen piruvato quinasa que codifica la enzima PK-LR, también enriquecida en los tibetanos, alberga funciones relacionadas con la regulación de la concentración de 2-3 DPG⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. En los últimos años, se ha descubierto una variante del gen NFkB1, empalme alternativo enriquecido en los andinos, involucrada con la regulación de HIF-1 α ⁽⁴⁸⁾. Por último, el gen SENP1, igualmente enriquecido en andinos, que codifica una enzima proteasa específica de sentrina 1, está implicada con la estabilización de HIF-1 α y el incremento de la eritropoyesis⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Estos genes producen variantes génicas (haplotipos) que inducen cambios fenotípicos, ya sea para aumentar la eficiencia en la entrega de oxígeno a los tejidos o la disminución del consumo de oxígeno^(57, 58), promoviendo de ese modo la posibilidad de adaptación del organismo a un ambiente hipóxico hipobárico crónico^(46, 57, 59, 60).

El haplotipo EPAS1, al igual que los haplotipos PHD2^{D4E} como PHD2^{C127S}, disminuye la concentración de hemoglobina y, en conjunto, estos tres haplotipos albergan un rol protector contra la eritrocitosis^(46, 61, 62). Asimismo, los haplotipos

del gen piruvato quinasa^(63, 64), responsables del aumento de 2,3DPG, facilitan la liberación de oxígeno en los tejidos periféricos.

El haplotipo del gen NFKB1, empalme (splicing) alternativo con delección del exón 4 y/o 5, alberga roles relacionados con la regulación de los procesos inflamatorios, la biosíntesis del HIF y la concentración de hemoglobina^(47, 48), destacándose como uno de los principales genes en la adaptación hematológica de los andinos a la altitud. A ello, se debe considerar el haplotipo del gen SENP1, asociado a una eritropoyesis incrementada, predisponente al desarrollo de eritrocitosis^(4, 51).

Consiguientemente, se describe la proporción de estos haplotipos EPAS1, EGLN1, PKLR y NFKB1 entre andinos y tibetanos, las vías de transcripción génica involucradas conjuntamente y su relación con la adaptación hematológica a gran altitud.

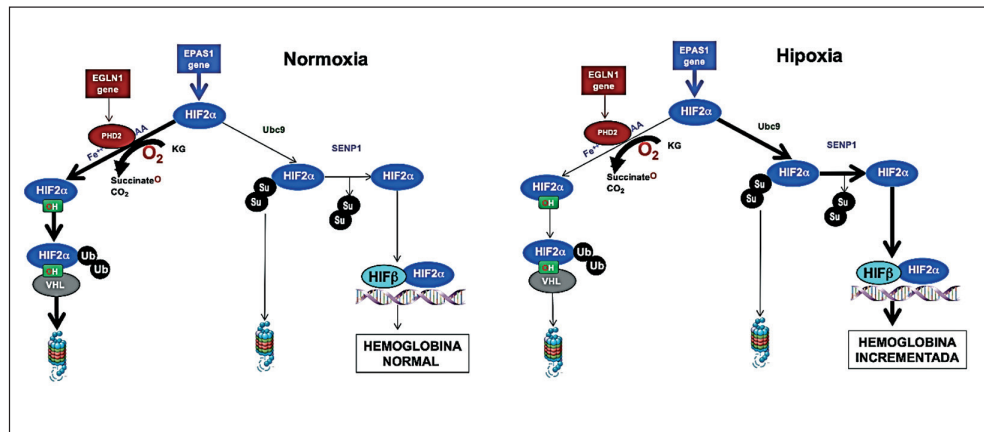
Cuadro 1. Genes involucrados en la adaptación hematológica a la altitud. El cuadro muestra haplotipos de genes relacionados con la eritropoyesis en andinos a gran altitud^(12, 45, 46, 48, 65).

A. Vía del factor inducible por hipoxia (HIF)
<ul style="list-style-type: none"> • Gen EPAS1, que codifica la proteína HIF-2a <ul style="list-style-type: none"> - EPAS1 No-Denisovano (<i>Non-Denisovan like EPAS1</i>) - EPAS1 Denisovano (<i>Denisovan-like EPAS1</i>) • Gen EGLN1, que codifica la enzima PHD2 <ul style="list-style-type: none"> - Haplotipo PHD2D^{4E} - Haplotipo PHD2C^{127S}
B. Vía de la glucólisis (PKLR)
<ul style="list-style-type: none"> • Gen PKLR, que codifica la enzima piruvato quinasa-LR
C. Vía del Factor Nuclear kappa b 1 (NFkB1)
<ul style="list-style-type: none"> • Gen NFKB1, que codifica la proteína NFkB1 (p50)

A. Vía del factor inducible por hipoxia (HIF)

Al análisis de la vía del HIF, conciernen dos haplotipos del gen EPAS1 y dos haplotipos del gen EGLN1, cuya proporción e influencia sobre el eje HIF-eritropoyetina-hemoglobina desencadena mecanismos específicos según condiciones de normoxia o hipoxia (Figura 4).

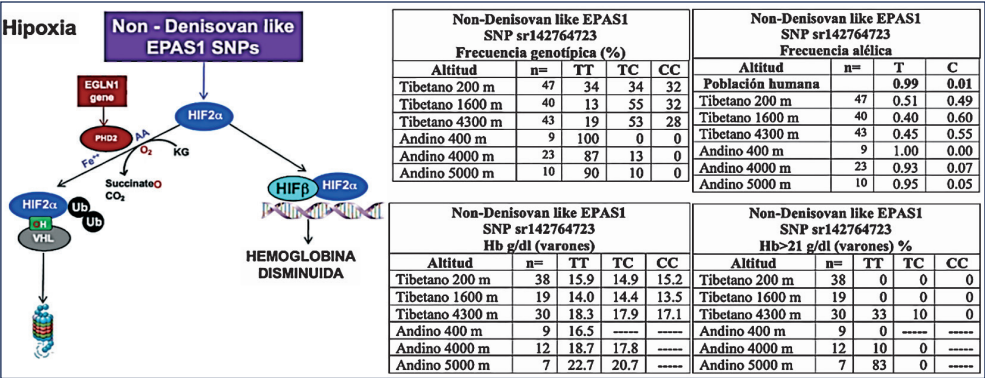
Figura 4. Esquema de la Vía del HIF en condiciones fisiológicas. En condiciones de normoxia los proteosomas degradan el HIF2a, mientras que en condiciones de hipoxia, HIF2a se estabiliza. Este HIF2a codifica varias proteínas involucradas en la eritropoyesis que conduce al aumento en los niveles de hemoglobina.



Gen *EPAS1* no-denisovano (Non-Denisovan like *EPAS1*)

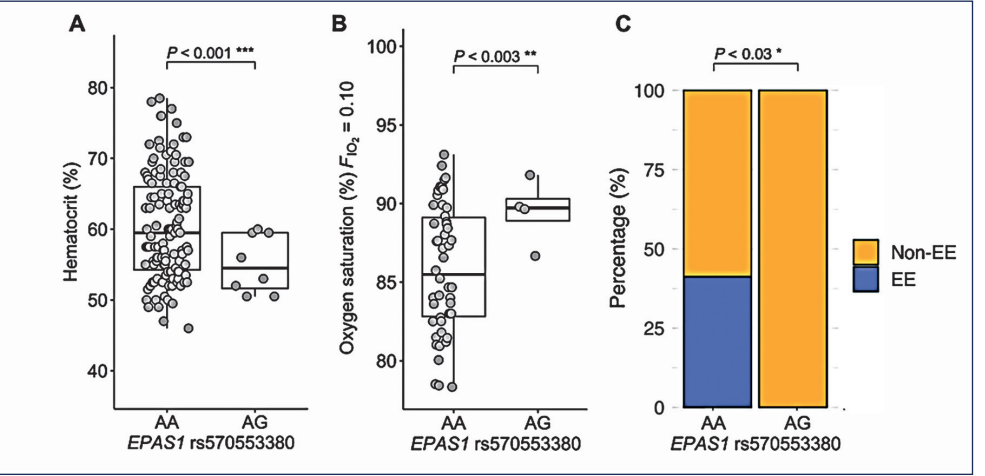
Un contraste sobre la presencia de haplotipos tibetanos *EPAS1* no-denisovano en los andinos refleja que estos comparten ciertos haplotipos conexos al fenotipo eritroide, de los cuales el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs142764723, situado en el intrón 2 del gen *EPAS1*, es el que mejor representa a este haplotipo no-denisovano (Figura 5). En los andinos, el SNP rs142764723 de alelo salvaje (*wild-type*) refleja una frecuencia del 100 % a una altitud de 400 m, mientras que a 5000 m es del 90%; además, solo se evidencian haplotipos heterocigotos (Figura 5). De manera que la presencia de estos haplotipos está involucrada con la disminución en la concentración de hemoglobina en la altitud, además de cumplir un rol protector contra la eritrocitosis.

Figura 5. Vía del HIF con SNP EPAS1 No-Denisovan. Los haplotipos EPAS1 no-denisovano, en condiciones de hipoxia, inducen menor expresión de HIF-2 α , por tanto, disminuyen los niveles altos de hemoglobina. Los tibetanos montañoses (4300 m) tienen menor EPAS1 wild-type (TT) que los tibetanos de las tierras bajas (200 m). Estos SNP también están presentes en los andinos, pero con pocos SNP. Los niveles de hemoglobina en andinos con alelos heterocigotos son bajos en relación con los que no tienen este tipo de SNP.



Adicionalmente, en los andinos, se conoce de otro haplotipo de EPAS1 seleccionado positivamente (rs570553380; A>G, His194Arg) con frecuencia alélica del 10 % que atenúa la actividad de HIF-2 α en condiciones de hipoxia (Figura 6). Este haplotipo está asociado con menores concentraciones de hematocrito, mayor saturación de oxígeno y menor incidencia de eritrocitosis excesiva⁽⁴⁾.

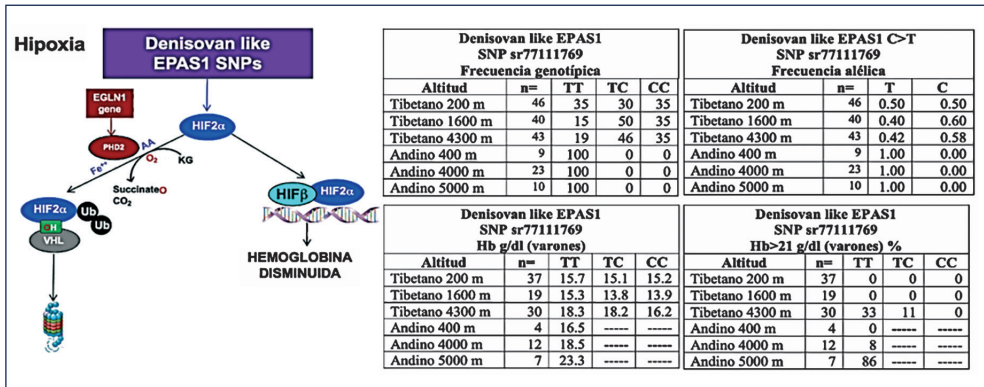
Figura 6. Haplotipo EPAS1 rs570553380. Esta variante con selección positiva se asocia con bajas concentraciones de hematocrito, mayor saturación de oxígeno y menor incidencia de eritrocitosis en andinos (Lawrence ES, et al. Science Advances. 2024;10(6):eadj5661)⁽⁴⁾.



Gen EPAS1 Denisovano (Denisovan-like EPAS1)

También existen haplotipos tibetanos EPAS1 de tipo denisovano (*Denisovan-like EPAS1*), heredados de los antiguos denisovanos; no obstante, estos están ausentes en los andinos (Figura 7), lo cual corrobora la conjetura de que los habitantes andinos a gran altitud no comparten el mismo linaje que los tibetanos⁽⁶⁶⁾.

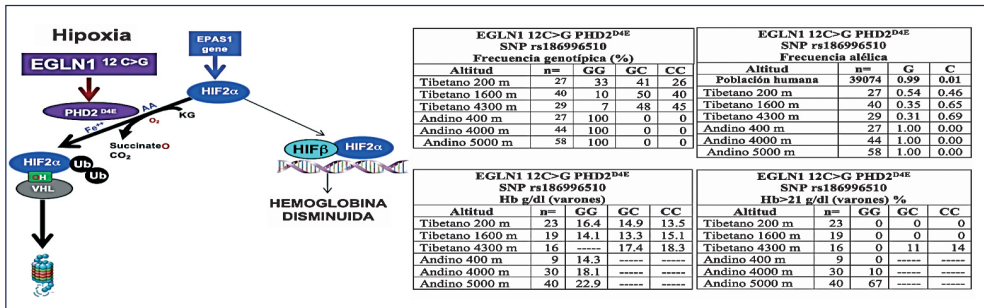
Figura 7. Vía del HIF con SNP EPAS1 Denisovano. Los andinos residentes de grandes alturas no presentan la variante EPAS1Denisovana, deduciendo la inexistencia de una relación genética entre denisovanos y andinos.



Gen EGLN1, haplotipo PHD2^{D4E}

El gen EGLN1 que codifica la enzima PHD2 da lugar a la variante PHD2^{D4E} coligada también al fenotipo eritroide referido a la disminución de hemoglobina. Esta variante no está presente en los andinos habitantes en grandes altitudes (Figura 8).

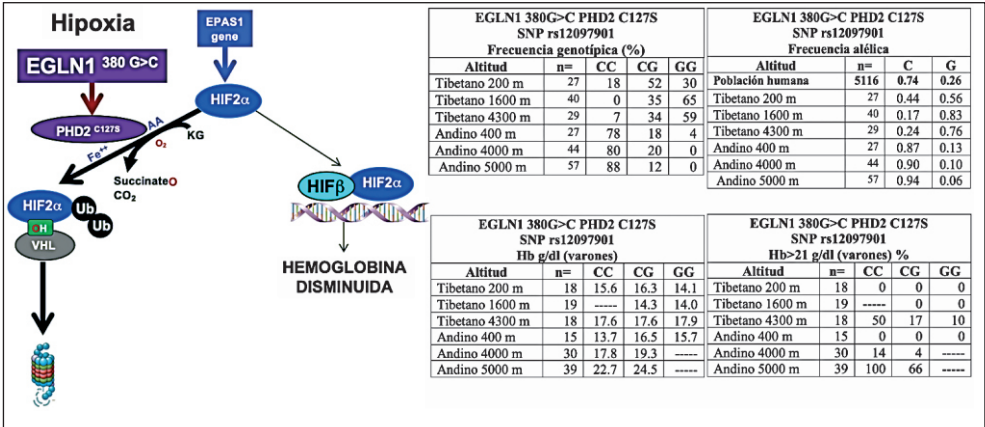
Figura 8. Vía del HIF con haplotipo EGLN1 PHD2^{D4E}. El haplotipo PHD2^{D4E}, en condiciones de hipoxia, induce la degradación del HIF-2 por los proteosomas, por lo tanto, los niveles altos de hemoglobina disminuyen. Los tibetanos de tierras altas tienen formas más homocigotas que los tibetanos de tierras bajas; mientras que los andinos no tienen este haplotipo.



Gen EGLN1, haplotipo PHD2^{C127S}

Por otra parte, la variante *PHD2^{C127S}* se encuentra en los andinos, alcanza alrededor del 20% y solo se presenta en forma heterocigota (Figura 9). Si bien tanto en los andinos como en los tibetanos, esta variante involucra al fenotipo eritroide, de forma aislada, aparentemente no guarda relación con la disminución en la hemoglobina.

Figura 9. Vía del HIF con haplotipo EGLN1 PHD2^{C127S}. El haplotipo PHD2^{C127S}, en condiciones de hipoxia, teóricamente induce la degradación del HIF-2α por los proteosomas, por lo que, los niveles altos de hemoglobina disminuyen. Los tibetanos de tierras altas tienen formas más homocigotas que los tibetanos de tierras bajas; mientras que los andinos tienen solo formas heterocigotas (20%).



En conclusión, respecto a la vía del HIF, contrastando la presencia de haplotipos *EPAS1* entre tibetanos y andinos, se observa que los andinos comparten principalmente la variante tibetana *EPAS1* no-denisovana rs142764723 y solo en forma heterocigota. Por su parte, los haplotipos tibetanos *EPAS1*-Denisovanos están ausentes en los andinos⁽⁶⁶⁾.

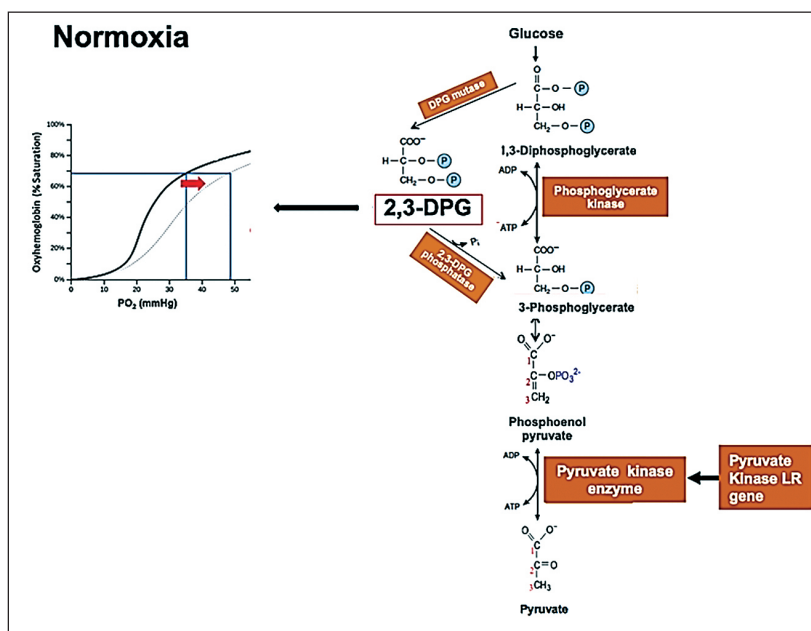
Respecto a los haplotipos del gen *EGLN1*, los andinos en grandes altitudes no tienen la variante tibetana *PHD2^{D4E}*; sin embargo, la variante *PHD2^{C127S}* alcanza un 20% (forma heterocigota) a 4000 m y solo un 12% (forma heterocigota) a 5000 m. Estos, de manera aislada, no parecerían guardar relación con la disminución de hemoglobina; sin embargo, un análisis integrado de *EPAS1* y *EGLN1* sostiene que la combinación de estos repercute en la disminución de la hemoglobina⁽⁴⁶⁾.

B. Vía de la glucólisis (PKLR)

La vía de la glucólisis está representada por el gen *PKLR*, que codifica la enzima piruvato quinasa (PK), localizada en la porción terminal de la vía

glucolítica⁽⁶⁷⁾. Su actividad disminuida conduce a la acumulación de intermediarios glucolíticos proximales, incluido el 2,3 difosfoglicerato (DPG), que desplaza la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha (P_{50} alta) y aumenta la liberación de oxígeno a los tejidos⁽⁶⁸⁾. Similar a la vía anterior, el análisis de la vía de la glucólisis también implica un esquema representativo en condiciones de normoxia e hipoxia (Figuras 10 y 11).

Figura 10. Vía de la glucólisis en normoxia. En condiciones de normoxia, los niveles de 2,3 DPG dependen de la actividad de la enzima piruvato quinasa. Cuando la actividad del piruvato quinasa aumenta, el nivel de DPG disminuye; e inversamente, cuando la actividad del piruvato quinasa disminuye, el nivel de DPG aumenta.



Gen PKLR, haplotipo Piruvato Quinasa

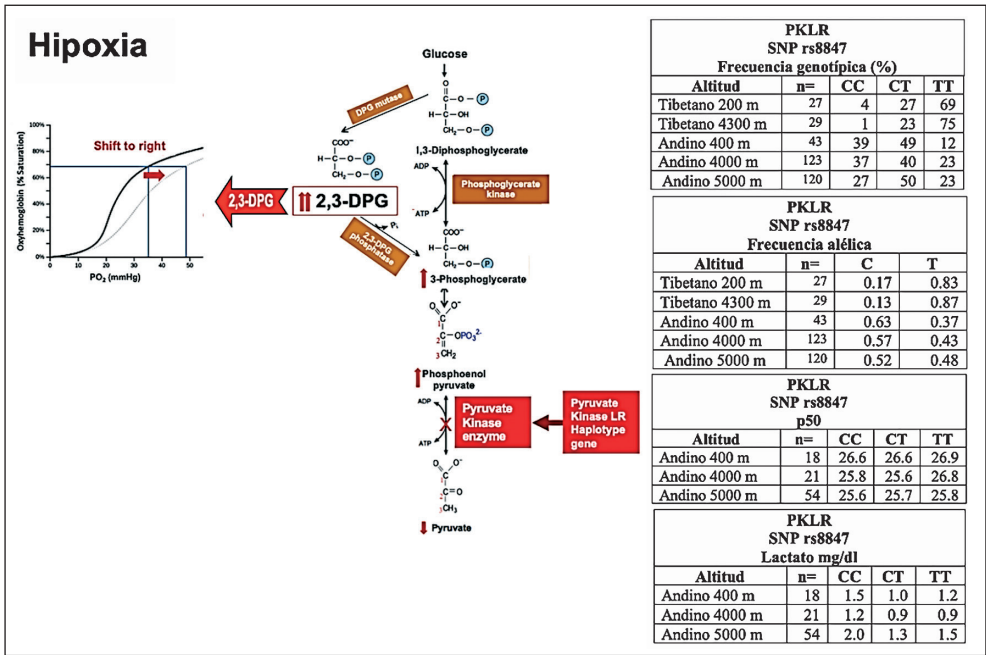
El gen que codifica la enzima PK eritrocitaria (PKLR) se localiza en el brazo largo del cromosoma 1(1q22)^(56, 69, 70). Debido a su función estratégica, interviene en la adaptación a grandes altitudes, presentando variantes de PKLR⁽⁶⁸⁾ negativamente reguladas por HIF⁽⁴⁵⁾.

Los tibetanos poseen el haplotipo SNP rs8847, preponderantemente enriquecido en esta población, que permite el incremento del DPG y este, a su vez, posibilita la disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha, permitiendo o mejorando así la entrega del oxígeno en el tejido periférico.

En los andinos, este haplotipo «tibetano» constituye un 63% en andinos residentes a 4000 m y un 73% en aquellos residentes a 5000 m, por lo que

la presencia de este haplotipo albergaría un rol favorable a su adaptación en condiciones de hipoxia (Figura 11).

Figura 11. Vía de la glucólisis con el haplotipo PKLR. En condiciones de hipoxia, los haplotipos PKLR reducen la actividad de la enzima piruvato quinasa, por lo que los niveles de 2,3 DPG aumentan. Este cambio del 2,3 DPG se direcciona hacia la derecha en la curva de disociación de la oxihemoglobina y mejora el suministro de oxígeno a los tejidos. La forma homocigota del haplotipo PKLR está presente tanto en los tibetanos montañoses como en los tibetanos de las tierras bajas. En los andinos, este haplotipo PKLR alcanza alrededor del 73%, por lo que el p50 se desplaza hacia la derecha disminuyendo la afinidad de oxígeno-hemoglobina mejorando así el suministro de oxígeno a los tejidos.



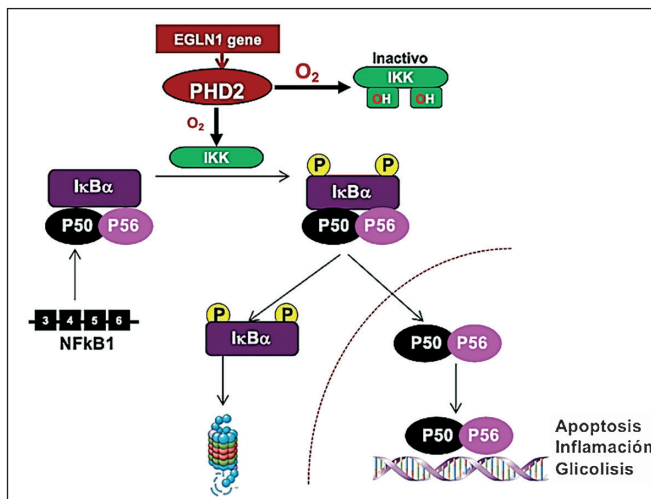
De esta manera, los haplotipos variantes de PKLR, que están relacionados con el aumento del DPG, podrían mejorar el suministro de oxígeno a los tejidos y ayudar a explicar la protección contra la eritrocitosis a gran altitud⁽⁶⁸⁾.

C. Vía del factor nuclear kappa β (NF κ B1)

La proteína NF κ B1 es un potente regulador de genes que codifican proteínas implicadas en la inflamación, la apoptosis y la inmunidad innata⁽⁷¹⁾. Está codificada por el gen NF κ B1 (Nuclear Factor Kappa b Subunit 1) localizada en el cromosoma 4q24. La proteína NF κ B1 forma heterodímeros o homodímeros como p56-p50 (dímero transcripcional), p50-p50 (represor transcripcional) entre otros, siendo el dímero p56-p50 el más abundante.

Los dímeros se mantienen en el citoplasma en un estado inactivo formando complejos con el inhibidor del NFκB1 (IκB). Por diversos estímulos, en una vía de activación convencional, IκB es fosforilado por IκB Quinasa (IKK) y posteriormente degradado, liberándose entonces el complejo p56-p50 activo que se transloca al núcleo y se une a los sitios kappa-B en el ADN de sus genes objetivo para estimular así la expresión de genes implicados en la inflamación, la apoptosis y la glicólisis (Figura 12) ⁽⁷¹⁾.

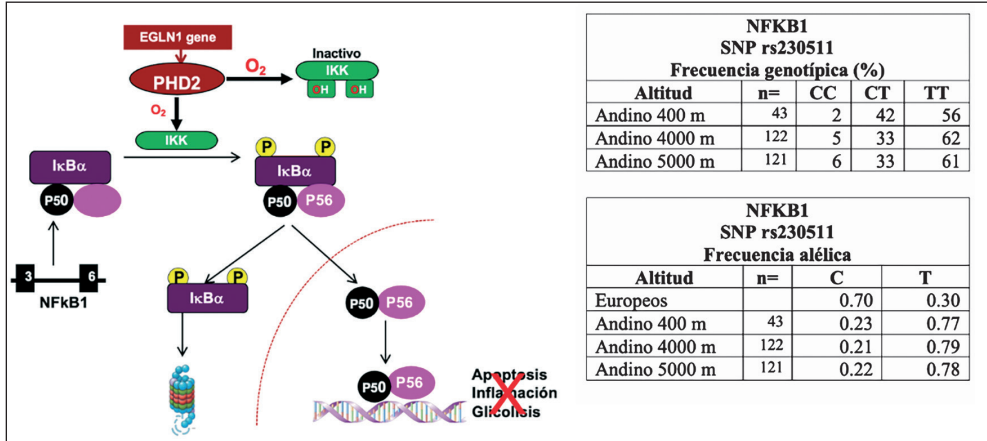
Figura 12. Vía del NFκB1 en condiciones fisiológicas. En la vía de señalización de NFκB1, el gen NFκB1 codifica la proteína NFκB1 induciendo la síntesis de genes involucrados en la apoptosis, inflamación y glicólisis.



Hallazgos de estudios realizados en los últimos años han dado cuenta de variantes del gen NFκB1 de empalme alternativo, omisión del exón 4 y/o 5, expresadas diferencialmente en los andinos, las cuales están asociadas con vías inflamatorias, vías de hipoxia y concentraciones de hemoglobina⁽²³⁾. Esta variante del gen NFκB1 (SNP rs230511) tiene una presencia del 95% en los andinos⁽⁴⁸⁾, está enriquecida independientemente de la altitud de residencia (Figura 13).

Estas variantes, bajo estrés inflamatorio, disminuyen la acción de la proteína NF-κB1 lo cual puede involucrar posibles mecanismos protectores contra la inflamación excesiva.

Figura 13. Vía del NFκB1 con haplotipo enriquecido en los andinos. Existe un splicing alternativo que omite el exón 4 y/o el exón 5, esta alteración codifica una proteína NFκB1 pequeña no funcional que bloquea la síntesis de genes involucrados en apoptosis, inflamación y glicólisis.



Adaptación hematológica en andinos

Las poblaciones andinas y tibetanas residentes a altitudes >4000 m, expuestas a condiciones de hipoxia hipobárica crónica, han desarrollado importantes diferencias genéticas y fenotípicas entre poblaciones, con haplotipos más enriquecidos en una u otra población; sin embargo, dichas diferencias en diversas proporciones involucran interacciones entre sí^(52, 72, 73).

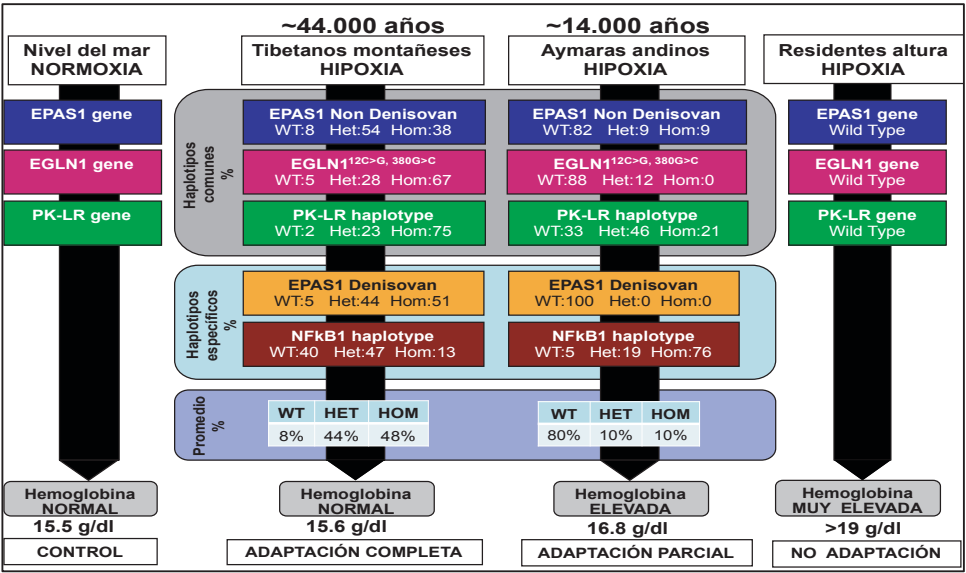
Particularmente, referido al sistema hematopoyético, los habitantes de grandes altitudes demandan una mayor cantidad de oxígeno (O₂) para el metabolismo celular; entonces, las células presentan cambios en su expresión génica para aumentar la eficiencia en la entrega de O₂ a los tejidos y disminuir el consumo de este^(57, 58), posibilitando así la adaptación del organismo a un ambiente hipóxico hipobárico crónico⁽⁵⁷⁾.

Los habitantes a nivel del mar, en condiciones de normoxia y con genes salvajes (*wild-type*), tienen una concentración de hemoglobina de 15,5 g/dL, normal para el nivel del mar. Los tibetanos montañoses, en condiciones de hipoxia y con un mayor porcentaje de haplotipos (92%), tienen concentraciones de hemoglobina (15,6 g/dL) normales o similares a las del nivel del mar, lo que permite aludir a una adaptación hematológica completa. Por su parte, los andinos, en condiciones de hipoxia y con un menor porcentaje de haplotipos (20%), tienen concentraciones de hemoglobina incrementadas (16,8 g/dL) con rela-

ción a las del nivel del mar, lo que sugiere una adaptación hematológica parcial. Adicionalmente, hay habitantes andinos en condiciones de hipoxia y con genes salvaje (*wild-type*) o un porcentaje muy bajo de haplotipos, que tienen concentraciones de hemoglobina aun mayores (>19 g/dL), lo que supone una adaptación hematológica ausente (no adaptación); los pacientes con eritrocitosis suelen estar ligados a este grupo (Figura 14).

De esta manera, se puede observar que los tibetanos montañoses y los andinos comparten haplotipos en común, pero también tienen haplotipos enriquecidos específicos. Con ello, considerando los valores de hemoglobina entre estas poblaciones, se puede conjeturar que los andinos se encuentran en vías de adaptación hematológica.

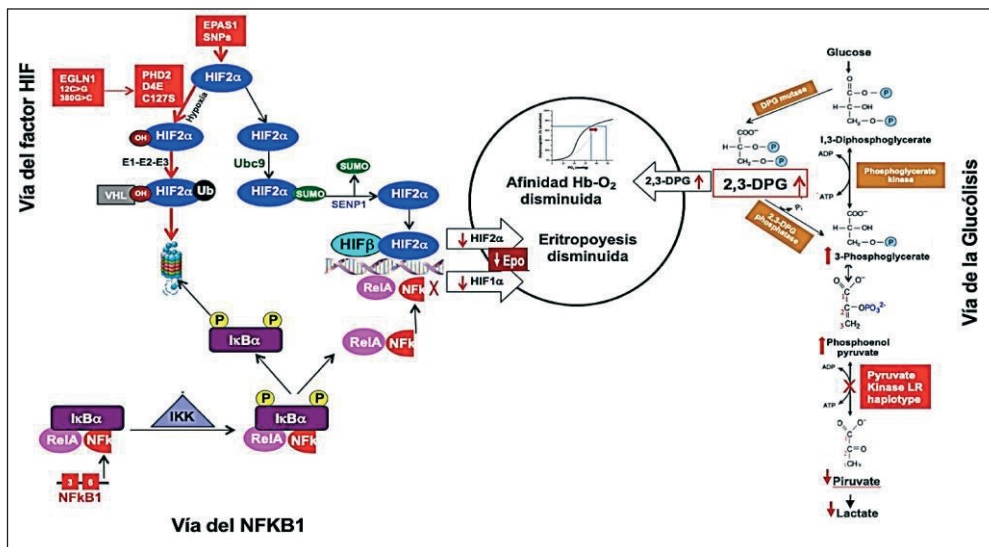
Figura 14. Genes involucrados en la adaptación hematológica a gran altitud. Los tibetanos presentan variantes de haplotipos que permiten una adaptación hematológica completa (Hb normal con relación al nivel del mar); mientras que los andinos (4000 m) presentan pocos haplotipos y, por ello, presentan una adaptación hematológica parcial (Hb ligeramente incrementada con relación al nivel del mar). Aquellos que no presentan haplotipos carecen de adaptación hematológica (Hb muy incrementada)⁽⁷⁴⁾.



Los haplotipos de los distintos genes implicados en la hematopoyesis interactúan entre sí para posibilitar una adaptación hematológica en grandes altitudes. La interacción de tales haplotipos define fenotipos hematológicos característicos en cada población. En los andinos, los haplotipos de la vía del factor inducible por hipoxia disminuyen la proteína HIF2 α , los haplotipos de la vía de

la glucólisis aumentan los niveles de DPG y los haplotipos de la vía de señalización de NFKB1 disminuyen HIF1 α . Consecuentemente, HIF2 α disminuido, HIF1 α disminuido y DPG aumentado inducen la inhibición de la eritropoyesis y mejoran el suministro de oxígeno a los tejidos, dando lugar al posible mecanismo de adaptación hematológica parcial en los hombres andinos residentes a gran altitud (Figura 15).

Figura 15. Mecanismo de adaptación hematológica en andinos. Se observa modificaciones involucradas en la adaptación a la altitud: disminución de HIF2 α e HIF1 α que disminuyen la eritropoyesis y, por otro lado, el incremento de DPG que mejora la entrega del oxígeno a los tejidos.



Adicionalmente, fuera de los cambios genéticos (SNP) referentes a una adaptación genética, se debe considerar la implicancia de factores epigenéticos en la adaptación. Así, por ejemplo, estudios relacionados han reportado una variación fenotípica asociada con niveles de metilación del ADN del gen EPAS1⁽⁷⁵⁾.

Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (p50)

La P50 es la presión parcial de oxígeno necesaria para que la hemoglobina alcance una saturación del 50%, presión que refleja la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y es fundamental para entender tanto la captación a nivel pulmonar como la liberación del oxígeno a los tejidos. En condiciones de normoxia, la P50 oscila entre 24-28 mmHg⁽⁷⁶⁾; sin embargo, en condiciones de hipoxia en gran altitud, la P50 disminuye, incrementándose así la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno⁽⁷⁷⁾.

El ejemplo más conocido de adaptación de la P50 en grandes altitudes involucra a un par de especies de aves acuáticas, el ganso tibetano (*Anser indicus*) y el ganso andino (*Chloephaga melanoptera*), que han desarrollado de forma independiente afinidades de hemoglobina por oxígeno excepcionalmente incrementadas. Se encontró que los gansos tibetanos albergaban cuatro mutaciones de aminoácidos (tres en la cadena alfa y una en la cadena beta), mientras que los gansos andinos tenían diez mutaciones (cinco en la cadena alfa y cinco en la cadena beta)⁽⁷⁸⁾. Así también, otro ejemplo se refiere a los camélidos andinos (llama, vicuña, alpaca, guanaco) en los cuales se ha evidenciado mutaciones de aminoácidos en sitios de unión con 2,3 DPG, haciendo que la hemoglobina sea más afín al oxígeno⁽⁷⁸⁾.

En la población andina se ha observado una disminución de la P50 a medida que aumenta la altitud (Tabla 3), lo que indica una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y facilita la entrega de oxígeno a los tejidos periféricos^(27, 74, 79). Por lo que, en condiciones de hipoxia hipobárica crónica, una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno coadyuva a capturar más oxígeno en los pulmones, lo que es beneficioso en tal ambiente con baja presión de oxígeno, y el aumento del 2,3 DPG conduce a liberar una mayor cantidad de oxígeno en el tejido periférico⁽⁸⁰⁾.

Tabla 3. P50 de los andinos en diferentes altitudes

	Andinos			Europeos
Altitud	400 n=21	4000 n=34	5000 n=60	4000 n=11
P ₅₀	26,52	25,72	25,58	25,96
(DS)	0,58	1,00	1,45	0,89
p400/4000	0,001			
p400/5000	0,003			
p4000/5000	0,309			
p400/4000e	0,000			
p4000/4000e	0,334			

Valores P50 expresados en media aritmética y desviación estándar, y contrastes entre altitudes mediante valor p.

Ahora bien, un equilibrio entre el suministro de oxígeno, los cambios en la curva de disociación y la demanda tisular determinan las características de la relación P50-lactato. El lactato es el producto final de la glicolisis, constituyéndose en un indicador del metabolismo anaerobio, que en condiciones de normoxia se encuentra disminuido en relación con condiciones de hipoxia⁽³²⁾.

En condiciones de salud normales, el lactato se produce en alrededor de 15 a 30 mmol/kg/día, con niveles en sangre entre 0,5 y 1,0 mmol/L⁽⁸¹⁾. Sin embargo, en condiciones que involucren un suministro de oxígeno inadecuado, la concentración de lactato en sangre se puede incrementar⁽³²⁾.

Según datos obtenidos, los andinos residentes a una altitud de 5000 m tienen mayor concentración de lactato en relación con los andinos que viven a 4000 m o a 400 m. Adicionalmente, los andinos que se encuentran a 4000 m presentan lactato disminuido en relación con europeos residentes en la misma altitud (Tabla 4); esto probablemente correlaciona con la adaptación genética de los andinos en grandes altitudes.

Tabla 4. Concentración de lactato en andinos a diferentes altitudes

	Andinos			Europeos
Altitud	400 n=21	4000 n=34	5000 n=60	4000 n=11
Lactato mmol/L	1,26	0,96	1,57	2,04
(DS)	0,55	0,31	0,72	1,01
400/5000	p=0,041			
4000/5000	p=0,000			
4000/4000europ	p=0,003			

Valores de lactato expresados en media aritmética y desviación estándar, contrastes entre altitudes mediante valor p.

Progenitores eritroides

La eritropoyesis, entendida como el proceso de proliferación y diferenciación de la línea eritroide desde células progenitoras hematopoyéticas hasta eritrocitos, está regulada por un delicado equilibrio entre la proliferación y la apoptosis de los eritrocitos. Las citocinas hematopoyéticas cumplen una función decisiva en la regulación de este equilibrio homeostático^(82, 83); entre ellas, la eritropoyetina

(Epo), junto a las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL y Bim de la familia Bcl-2^(6, 61, 84, 85), se encargan de regular la proliferación, diferenciación y supervivencia de la línea eritroide⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Asimismo, la eritropoyesis cobra relevancia por su vinculación con enfermedades al tejido hematopoyético, de ahí la importancia de caracterizar los progenitores eritroides de las poblaciones en grandes altitudes.

En la población andina, los progenitores eritroides de la médula ósea presentan características diferentes en relación con los del nivel mar; así también, se advierten variaciones al contrastarlos en circunstancias de enfermedades de la sangre propias de la altitud. En la Tabla 5 se pueden observar las características descritas entre cuatro grupos: sujetos normales, eritrocitosis en el mal crónico de montaña, eritrocitosis secundaria y policitemia vera.

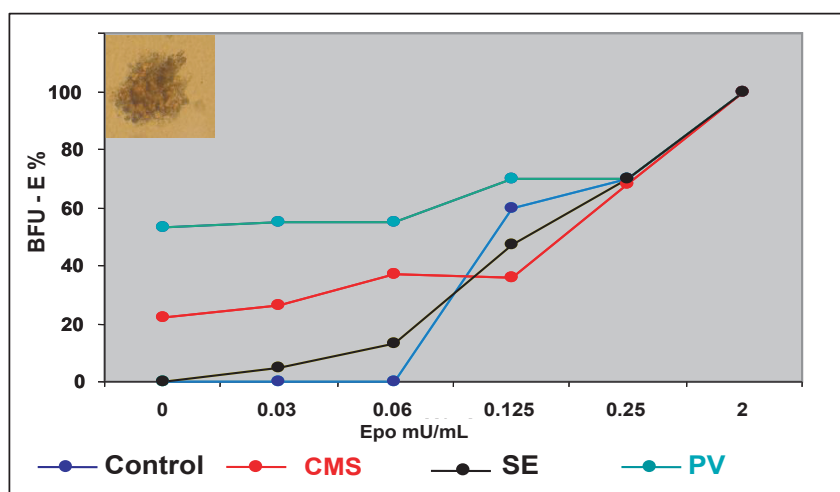
Tabla 5. Características de los progenitores eritroides en andinos

	CN	CMS	ES	PV
Hemoglobina g/dL	16,2	20,3	22,8	20,0
Leucocitos /mL	6300	7200	6600	16 600
Plaquetas x10 ³ /mL	273	229	193	604
Eritropoyetina UI/mL	10	11	83	3
JAK2 ^{V617F}	No	No	No	Sí
Esplenomegalia	No	No	No	Sí

Características clínicas y laboratoriales de andinos residentes a 4000 m, La Paz-Bolivia. CN: controles normales, CMS: eritrocitosis en mal de montaña crónico, ES: eritrocitosis secundaria, PV: policitemia vera. Valores laboratoriales expresados en media aritmética.

Progenitores eritroides y sensibilidad a la eritropoyetina

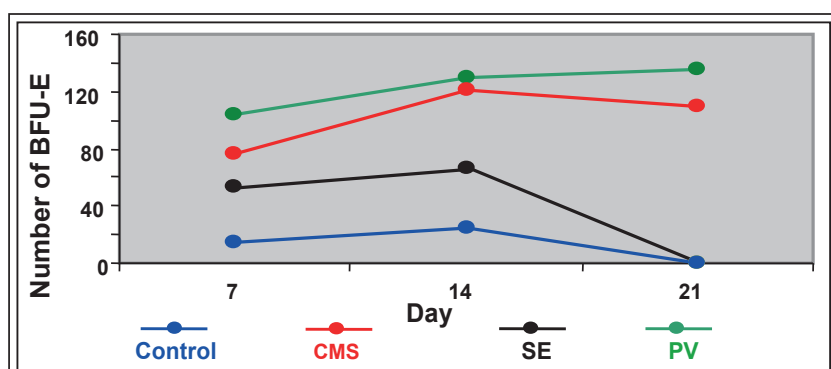
Experimentos laboratoriales sobre los progenitores eritroides y la sensibilidad a la eritropoyetina permitieron evidenciar que los progenitores eritroides, tanto de sujetos con eritrocitosis en mal de montaña crónico (CMS) como de sujetos con policitemia vera (PV), reflejaron hipersensibilidad a la eritropoyetina, mientras que los progenitores eritroides de sujetos con eritrocitosis secundaria y de sujetos sanos respondieron a la dosificación de eritropoyetina según lo esperado (Figura 16)^(31, 89).

Figura 16. Sensibilidad de progenitores eritroides a la eritropoyetina.

Control: controles sanos; CMS: eritrocitosis en mal de montaña crónico; ES: eritrocitosis secundaria; PV: policitemia vera.

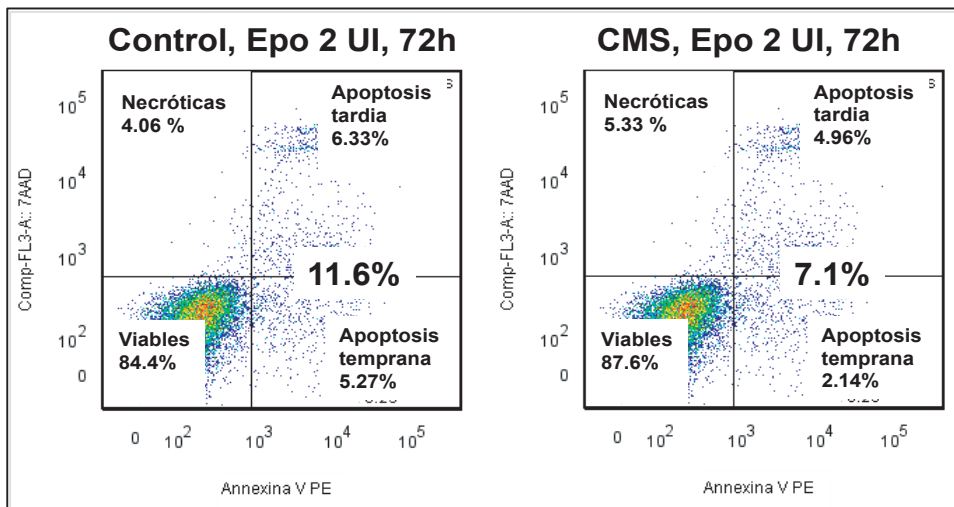
Apoptosis de células progenitoras eritroides

Otros estudios referidos a la apoptosis de los progenitores eritroides, a través de métodos como el cultivo de colonias BFU-E e inmunofenotipo con Anexina-V/7AAD, evidenciaron que los progenitores eritroides de sujetos con eritrocitosis en mal de montaña crónico y de aquellos con policitemia vera reflejaron una apoptosis celular retardada en relación con los otros grupos: eritrocitosis secundaria y controles sanos (Figuras 17 y 18)^(31, 89).

Figura 17. Apoptosis de colonias BFU-E. Lectura de las colonias a los días 7, 14 y 21.

Control: controles sanos, CMS: eritrocitosis en mal de montaña crónico, ES: eritrocitosis secundaria, PV: policitemia vera.

Figura 18. Apoptosis con técnica anexina-V/7AAD. Los progenitores eritroides de sujetos con eritrocitosis en mal de montaña crónico (CMS) reflejan apoptosis celular retardada en relación con los controles sanos.

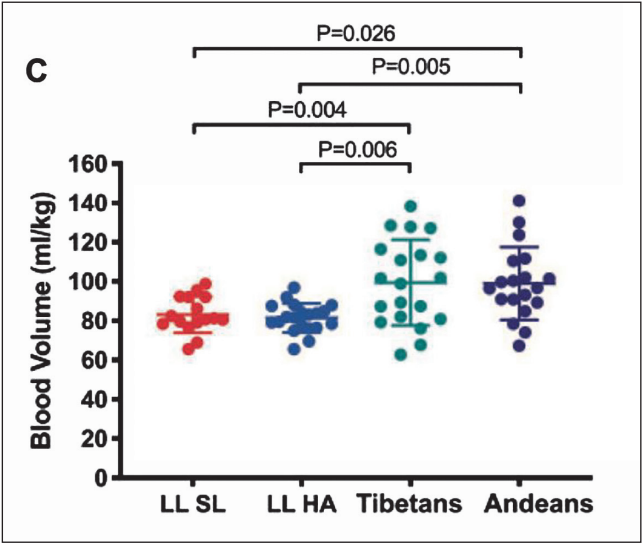


Volumen sanguíneo

Los tibetanos de gran altitud presentan una concentración de hemoglobina más baja como resultado de un mayor volumen plasmático, en lugar de un aumento en la producción de hemoglobina⁽⁹⁰⁾. En consecuencia, los habitantes de las tierras altas tibetanas se benefician de una mayor capacidad de transporte de O₂ en sangre, al tiempo que evitan los deterioros relacionados con la viscosidad de la función cardíaca y el flujo sanguíneo microcirculatorio⁽⁹¹⁾ (Figura 19).

En contraste, los andinos en gran altitud presentan un volumen plasmático incrementado, pero asociado a una mayor eritropoyesis que da como resultado un incremento en la masa y concentración de hemoglobina⁽⁹⁰⁾. Sin embargo, el impacto de este fenotipo en la viscosidad sanguínea o en el flujo sanguíneo aun requiere ser dilucidado.

Figura 19. Volumen sanguíneo en gran altitud. Los andinos presentan volúmenes de sangre tan altos como los de los tibetanos, pero con una concentración de Hb incrementada. LL SL: habitantes a nivel del mar, LL HA: habitantes a nivel del mar que migraron a gran altitud (Storz, J. F. *Molecular biology and evolution*. 2021; 38(7), 2677-2691⁽⁹¹⁾).



Leucocitos y plaquetas

Las concentraciones de leucocitos en la población andina a gran altitud reflejan cierta disminución en relación con las del nivel del mar, más perceptible a mayor altitud, las cuales reflejan diferencias representativas al ser contrastadas (Tabla 6). El impacto de ello en lo concerniente a condiciones hematológicas aún necesita profundizarse; sin embargo, aparentemente la leucopenia a gran altitud estaría asociada con neutropenia ^(92, 93).

Tabla 6. Concentraciones de leucocitos en andinos a gran altitud

Altitud	Leucocitos	Valor p=
400 m	6544 ±1171	400/4000=0,03 400/5000=0,01 4000/5000=0,01
4000 m	5914 ±1295	
5000 m	5661 ±1352	

Datos de sujetos andinos residentes en altitudes entre 400 m, 4000 m, 5000 m.

Respecto a las concentraciones de plaquetas en la población andina, estas permanecen dentro del rango normal, es decir, similares a las del nivel del mar (Tabla 7). Por lo tanto, la adaptación a la altitud implicaría cambios significativos en la función de las plaquetas y no así en el recuento de estas⁽⁹⁴⁾. Así, por ejemplo, se han descrito cambios en el transcriptoma y el proteoma plaquetario que desencadenan respuestas de activación funcional aumentadas⁽⁹⁵⁾.

Tabla 7. Concentraciones de plaquetas en andinos a gran altitud

Altitud	Plaquetas /uL	Valor p=
400 m (n=39)	285000 ±59000	400/4000=0,1 400/5000=0,06 4000/5000=0,06
4000 m (n=126)	260000 ±86000	
5000 m (n=65)	290000 ±118000	

Datos de sujetos andinos residentes en altitudes entre 400 m, 4000 m, 5000 m.

Trombosis en los andinos

Estudios sobre la trombosis han reportado un aumento en la incidencia de trombosis en grandes altitudes^(96, 97), aumento asociado con concentraciones incrementadas de eritropoyetina (Epo)^(98, 99), deficiencia de hierro⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾ y edad mayor a 60 años^(99, 103).

Respecto a la eritropoyetina, el aumento de HIF-1 α , conjuntamente con la ferropenia, estimula la síntesis de Epo⁽¹⁰⁴⁾. Este proceso también activa las plaquetas, incrementa el factor von Willebrand (vWF) y disminuye las proteínas anticoagulantes naturales C y S⁽¹⁰⁵⁾, lo que refuerza las propiedades protrombóticas de la EPO y su relación con eventos trombóticos⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ (Tabla 8). Por su parte, la deficiencia de hierro (ferritina disminuida) inhibe la función de la prolil hidroxilasa 2 (PHD2) en la hidroxilación de HIF-2, un paso crucial para su reconocimiento y degradación mediante proteosomas⁽¹⁰⁹⁾. En consecuencia, el HIF se incrementa y seguidamente la síntesis de EPO, lo que podría explicar la relación entre la deficiencia de hierro y el aumento de eventos trombóticos^(98, 110) (Tabla 9). Añadido a ello, la edad mayor a 60 años representa un factor de riesgo significativo para la incidencia de eventos trombóticos^(99, 103) (Tabla 10).

Recientemente se ha involucrado a la transferrina, un transportador del hierro en la sangre, y los roles que desempeña con relación a la trombosis^(100, 110).

Tabla 8. Eritropoyetina y eventos trombóticos

Eritropoyetina mU/mL	<100 (n= 302)	101-500 (n= 20)	>500 (n= 9)
Trombosis n=	14	20	9
Trombosis %	4,6	30,0	66,6
Valor p=	0,0001		

Datos correspondientes a pacientes con eritrocitosis.

Tabla 9. Ferritina y riesgo de trombosis

Ferritina ng/mL	>200 (n= 30)	101-200 (n= 39)	30-100 (n= 54)	<30 (n= 82)
Trombosis n=			5	11
Trombosis %	1	3	9,3	13,4
Odds Ratio	3,3	7,7	2,96	4,49
Odds Ratio ajustado	1,0 (ref)	2,42	1,22	1,86
p=			0,791	0,364

Datos correspondientes a pacientes con eritrocitosis.

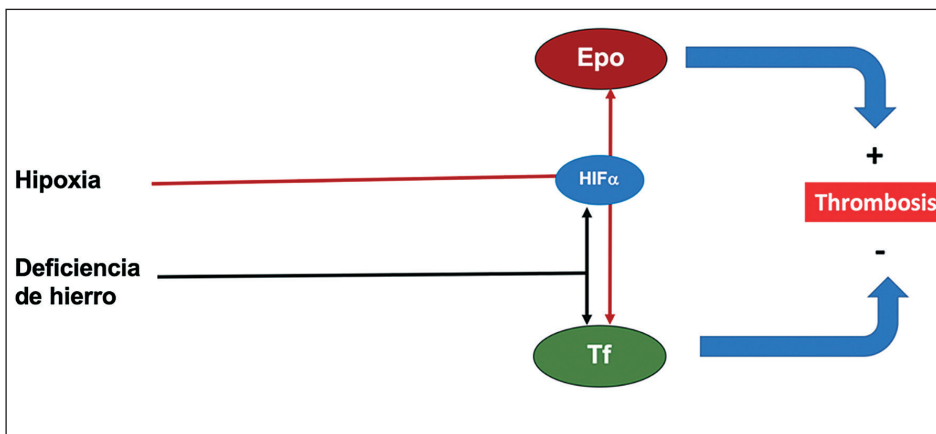
Tabla 10. Edad e incidencia de trombosis

	<30 años (n= 16) 3%	30-60 años (n= 388) 61%	>60 años (n= 227) 36%
Varones %	94	84	69
Mujeres %	6	16	31
Saturación % (DS)	88 (±1)	85 (±4)	81 (±5)
Hb g/dL (DS)	20.4 (±1.5)	20.4 (±1.8)	19.8 (±2.0)
Eritropoyetina mUI/ml (DS)	13 (±6)	53 (±12)	73 (±15)
Trombosis % n=	0 (0)	4 (14)	12 (27)

Datos correspondientes a pacientes con eritrocitosis.

Estos datos permiten plantear la etiopatogenia de la trombosis en la población andina a gran altitud (Figura 20). La hipoxia aumenta el factor inducible por hipoxia (HIF), dando lugar a un aumento de la eritropoyetina (EPO) y la transferrina (Tf). Paralelamente, la deficiencia de hierro aumenta el HIF y la transferrina. Por lo tanto, el aumento de EPO induce trombosis, pero el incremento de la Tf alberga un rol más bien protector contra la trombosis^(100, 110).

Figura 20. Etiopatogenia de la trombosis en gran altitud. La hipoxia aumenta el HIF y en consecuencia también la EPO y la transferrina (Tf); simultáneamente, la deficiencia de hierro aumenta el HIF y la Tf. De manera que, se suscita aumento de EPO con propiedades trombóticas, pero contrastantemente aumento de transferrina con atributos antitrombóticos.



Epílogo

La información y los datos presentados a lo largo de este capítulo dan cuenta, o más bien posibilitan interpretar y plantear, una adaptación hematológica continua que, particularmente, por sus características étnicas, geográficas y de tiempo de residencia en gran altitud, en los andinos dicha adaptación es parcial, posiblemente en vías de adaptación. Al mismo tiempo, se puede discernir que la adaptación de los andinos alberga características propias en relación con los tibetanos y etíopes residentes en grandes altitudes (Tabla 11)^(28, 36), constituyéndose en un esquema específico dentro de los patrones de adaptación a la hipoxia de gran altitud.

Altitud	Presión parcial de oxígeno inspirado %	Eritrocitosis	Hipoxemia arterial
Nivel del mar	100	No	No
Etíope	64	No	No
Tibetano	60	No	Sí
Andino	60	Sí	Sí

Tabla 11. Patrones de adaptación a la hipoxia hipobárica crónica. Tres patrones de adaptación a la hipoxia a gran altitud identificados por comparación de presencia o ausencia de eritrocitosis e hipoxemia arterial^(28, 36). Valores publicados de poblaciones de gran altitud etíopes, tibetanas y andinas a ~4000 m.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Julieta Luna, Teddy Quispe, Silvia Mancilla, Juan Carlos Valencia, Luis Felipe Mamani y Daniela Patón, equipo de investigadores de la Unidad de Biología Celular en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Andrés, por sus aportes y revisiones acuciosas durante el desarrollo de este documento.

Referencias

- Gonzales GF. Hemoglobina y testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2011;28(1):92-100.
- Noel-Jorand M, Burnet H. Changes in human respiratory sensation induced by acute high altitude hypoxia. *Neuroreport*. 1994;5(13):1561-6.
- Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(18):e2102463118.
- 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. *Science Advances*. 2024;10(6):eadj5661.
- Hu H, Petousi N, Glusman G, Yu Y, Bohlender R, Tashi T, et al. Evolutionary history of Tibetans inferred from whole-genome sequencing. *PLoS genetics*. 2017;13(4).
- Rademaker K, Hodgins G, Moore K, Zarrillo S, Miller C, Bromley GR, et al. Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes. *Science*. 2014;346(6208):466-9.
- Julian CG, Moore LG. Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes*. 2019;10(2):150.
- Getu A. Ethiopian Native Highlander's Adaptation to Chronic High Altitude Hypoxia. *BioMed Research International*. 2022;2022(1):5749382.
- Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(25):11459-64.
- Ronen R, Zhou D, Bafna V, Haddad GG. The genetic basis of chronic mountain sickness. *Physiology*. 2014;29(6):403-12.
- Simonson TS. Altitude adaptation: a glimpse through various lenses. *High altitude medicine & biology*. 2015;16(2):125-37.
- Crawford JE, Amaru R, Song J, Julian CG, Racimo F, Cheng JY, et al. Natural selection on genes related to cardiovascular health in high-altitude adapted Andeans. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;101(5):752-67.
- Rosales AM, Shute RJ, Hailes WS, Collins CW, Ruby BC, Slivka DR. Independent effects of acute normobaric hypoxia and hypobaric hypoxia on human physiology. *Scientific Reports*. 2022;12(1):19570.
- Peacock AJ. Oxygen at high altitude. *Bmj*. 1998;317(7165):1063-6.
- Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines. *Cells*. 2021;10(9):2340.
- Burtscher J, Citherlet T, Camacho Cardenosa A, Camacho Cardenosa M, Raberin A, Krumm B, et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *The Journal of physiology*. 2024;602(21):5757-83.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408.
- Scholz CC, Cavadas MA, Tambuwala MM, Hams E, Rodríguez J, Kriegsheim AV, et al. Regulation of IL-1 –induced NF- B by hydroxylases links key hypoxic and inflammatory signaling pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(46):18490-5.
- Burtscher J, Mallet RT, Pialoux V, Millet GP, Burtscher M. Adaptive responses to hypoxia and/or hyperoxia in humans. *Antioxidants & redox signaling*. 2022;37(13):887-912.
- Ngo V, Duennwald ML. Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants*. 2022;11(12):2345.
- Semenza GL. Regulation of erythropoiesis by the hypoxia-inducible factor pathway: effects of genetic and pharmacological perturbations. *Annual review of medicine*. 2023;74(1):307-19.
- Zhang FL, Shen GM, Liu XL, Wang F, Zhao

- YZ, Zhang JW. Hypoxia inducible factor 1-mediated human GATA1 induction promotes erythroid differentiation under hypoxic conditions. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2012;16(8):1889-99.
23. Song J, Han S, Amaru R, Lanikova L, Quispe T, Kim D, et al. Alternatively spliced NFKB1 transcripts enriched in Andean Aymara modulate inflammation, HIF and hemoglobin. *Nature Communications*. 2025;16(1):1766.
24. Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams Blangero S, Goldstein MC, et al. Hemoglobin concentration of high altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*. 1998;106(3):385-400.
25. Amaru R, Song J, Reading NS, Gordeuk VR, Quispe T, Moore L, et al. Erythroid and cardiovascular high altitude-selected haplotypes in Andean aymaras and Tibetans. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2205-.
26. Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. Evaluation of the hemoglobin cutoff point for anemia in adult women residents of different altitudinal levels in Peru. *Plos one*. 2024;19(7):e0307502.
27. Gonzales GF. Contribución peruana a la hematología en poblaciones nativas de altura. *Acta Andina*. 1998;7(2):105-30.
28. Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integrative and comparative biology*. 2006;46(1):18-24.
29. Rojas-Camayo J, Mejia CR, Callacondo D, Dawson JA, Posso M, Galvan CA, et al. Reference values for oxygen saturation from sea level to the highest human habitation in the Andes in acclimatised persons. *Thorax*. 2018;73(8):776-8.
30. Esparza Cala AC. Factores asociados a la variación de hemoglobina y hematocrito durante los exámenes ocupacionales realizados a trabajadores mineros de gran altura en el Centro Médico G & G Diagnostic-Puno, 2020-2022. 2023.
31. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Míguez H, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista de Hematología*. 2016;17(1):8-20.
32. Luna J, Cayo E, Quispe T, Valencia JC, Patón D, Mamani LF, et al. Variaciones fenotípicas relacionadas a respuestas hipóxicas entre andinos a distintas altitudes. *Rev méd(La Paz)*. 2023:20-5.
33. Tinoco Solórzano A, Román Santamaría A, Charri Victorio J. Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. *Horizonte Médico (Lima)*. 2017;17(3):6-10.
34. Emerson C, Ricardo A, Daniela P, Teddy Q, Silvia M, Julieta L. Valores de hemoglobina en la población de Chorolque a 5000 msnm. *Rev Med La Paz*. 2020;26:1.
35. León-Velarde F, Gamboa A, Chuquiza JA, Esteba WA, Rivera-Chira M, Monge C C. Hematological parameters in high altitude residents living at 4355, 4660, and 5500 meters above sea level. *High altitude medicine & biology*. 2000;1(2):97-104.
36. Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, Kushner I, Gebremedhin A, Strohl KP. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(26):17215-8.
37. Wu D, Liu Y, Chen W, Shao J, Zhuoma P, Zhao D, et al. How Placenta Promotes the Successful Reproduction in High-Altitude Populations: A Transcriptome Comparison between Adaptation and Acclimatization. *Molecular Biology and Evolution*. 2022;39(6).
38. Ahrens S, Singer D. Placental Adaptation to Hypoxia: The Case of High-Altitude Pregnancies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2025;22.
39. Perinatales a. Hemoglobina Materna en el Perú: diferencias regionales y su asociación con resultados. *Rev peru med exp salud publica*. 2011;28(3):484-91.
40. Cabello E, Hernández H. Relación entre el nivel de ferritina y hemoglobina maternas con los niveles de ferritina y hemoglobina de sus recién nacidos en un hospital público de Lima, Perú. *Revista*

- Medica Herediana. 2024;35(2):74-82.
41. Calisaya Enriquez LC. Factores asociados a valores de hemoglobina y hematocrito en recién nacidos en el Hospital III Puno a una altura de 3827 msnm.
 42. Peñaloza R, Amaru R, Miguez H, Torres G, Araoz R, Alvarez G, et al. Influencia de la altura en la eritropoyesis del recién nacido. Cuadernos Hospital de Clínicas. 2007;52:17.
 43. Agreda Gamboa NG. Aspectos hematológicos y somatométricos de recién nacidos en Cerro de Pasco. 2013.
 44. Niermeyer S, Yang P, Shanmina, Drolkar, Zhuang J, Moore LG. Arterial oxygen saturation in Tibetan and Han infants born in Lhasa, Tibet. New England Journal of Medicine. 1995;333(19):1248-52.
 45. Song J, Abello V, Amaru R, Sergueeva A, Isakova J, Kosinski PA, et al. Tibetan Enriched PKLR Variant Is Beneficial to High Altitude Adaptation By Improving Oxygen Delivery. Blood. 2018;132(Supplement 1):1027-.
 46. Tashi T, Reading NS, Wuren T, Zhang X, Moore LG, Hu H, et al. Gain-of-function EGLN1 prolyl hydroxylase (PHD2 D4E: C127S) in combination with EPAS1 (HIF-2) polymorphism lowers hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. Journal of Molecular Medicine. 2017;95(6):665-70.
 47. Amaru R, Amaru A, Miguez H, Gina T, Mamani J, Vera O, et al. Bolivian aymara natives with chronic mountain sickness have autonomous bfu-e growth. Blood. 2015;126:5206.
 48. Song J, Han S, Amaru R, Quispe T, Kim D, Crawford JE, et al. Novel Form of Alternative Splicing of NFKB1. Its Role in Polycythemia and Adaptation to High Altitude in Andean Aymara. Blood. 2018;132(Supplement 1):2316-.
 49. Du S-c, Zhu L, Wang Y-x, Liu J, Zhang D, Chen Y-l, et al. SENP1-mediated deSUMOylation of USP28 regulated HIF-1 accumulation and activation during hypoxia response. Cancer cell international. 2019;19:1-8.
 50. Azad P, Akbari A, Zhou D, Poulsen O, Mali P, Bafna V, et al. A Single Mutation in the SENP1 Region Regulates the Excessive Erythropoiesis in the Andes. Blood. 2024;144:1080.
 51. 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;15(4):497-9.
 52. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. Genes & development. 2014;28(20):2189-204.
 53. Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. Nature. 2014;512(7513):194-7.
 54. Moore LG, Brewer GJ. Beneficial effect of rightward hemoglobin-oxygen dissociation curve shift for short-term high-altitude adaptation. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1981;98(1):145-54.
 55. Dempsey JA. With hemoglobin as with politics should we shift right or left? The Journal of Physiology. 2020.
 56. Milledge J. Hypobaric: High Altitude, Aviation Physiology, and Medicine. Cotes' Lung Function. 2020:615-37.
 57. Semenza GL. The Genomics and Genetics of Oxygen Homeostasis. Annual Review of Genomics and Human Genetics. 2020;21.
 58. Samanta D, Semenza GL. Metabolic adaptation of cancer and immune cells mediated by hypoxia-inducible factors. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2018;1870(1):15-22.
 59. Prabhakar NR. 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine. American Physiological Society Bethesda, MD; 2020.
 60. Chan X, Eoh J, Volkova E, Black R, Fang L, Gorashi R, et al. HIF2A Gain-of-Function Mutation Modulates the Stiffness of Smooth Muscle Cells and Compromises Vascular Mechanics.
 61. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchock B, Swierczek S, Tashi T, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. Nature genetics. 2014;46(9):951.

62. Bigham AW, Julian CG, Wilson MJ, Vargas E, Browne VA, Shriver MD, et al. Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude. *Physiological genomics*. 2014;46(18):687-97.
63. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*. 2010;329(5987):72-5.
64. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZXP, Pool JE, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *science*. 2010;329(5987):75-8.
65. Shestakova A, Lorenzo F, Tashi T, Lanikova L, Wittwer CT, Prchal JT. Tibetan PHD2 D4E High Altitude Adapted Gene Can be Rapidly Detected By High Resolution Melting Assay. *American Society of Hematology* Washington, DC; 2014.
66. Huerta-Sánchez E, Jin X, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, Liang Y, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*. 2014;512(7513):194-7.
67. Montllor L, del Mar Mañú-Pereira M, Llaudet-Planas E, Ramírez PG, Navarro JS, Vives-Corrons JL. Déficit de piruvato cinasa eritrocitaria en España: estudio de 15 casos. *Medicina Clínica*. 2017;148(1):23-7.
68. Song J, Abello V, Amaru R, Sergueeva A, Isakova J, Kosinski PA, et al. Tibetan Enriched PKLR Variant Is Beneficial to High Altitude Adaption By Improving Oxygen Delivery. *Blood*. 2018;132:1027.
69. Dempsey JA. With haemoglobin as with politics—should we shift right or left? *The Journal of Physiology*. 2020;598(8):1419-20.
70. Zanella A, Bianchi P. Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2000;13(1):57-81.
71. D'Ignazio L, Rocha S. Hypoxia induced NF- B. *Cells*. 2016;5(1):10.
72. Rees JS, Castellano S, Andrés AM. The Genomics of Human Local Adaptation. *Trends in Genetics*. 2020.
73. Key FM, Fu Q, Romagné F, Lachmann M, Andrés AM. Human adaptation and population differentiation in the light of ancient genomes. *Nature Communications*. 2016;7(1):1-11.
74. Amaru R, Quispe T, Mamani LF, Mancilla S, Valencia JC, Patón D, et al. Adaptación hematológica del habitante andino a la altura. *Revista de Hematología*. 2024;24(2):52-67.
75. Childebayeva A, Goodrich JM, Leon-Velarde F, Rivera-Chira M, Kiyamu M, Brutsaert TD, et al. Genome-wide epigenetic signatures of adaptive developmental plasticity in the Andes. *Genome biology and evolution*. 2021;13(2):evaa239.
76. Klæstrup E, Trydal T, Pedersen JF, Larsen JM, Lundbye-Christensen S, Kristensen SR. Reference intervals and age and gender dependency for arterial blood gases and electrolytes in adults. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1495-500.
77. Marina EG, de Magliab JB. El mal de montaña. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:462-8.
78. Storz JF, Moriyama H. Mechanisms of hemoglobin adaptation to high altitude hypoxia. *High altitude medicine & biology*. 2008;9(2):148-57.
79. Luna J, Cayo E, Quispe T, Valencia JC, Patón D, Mamani LF, et al. VARIACIONES FENOTÍPICAS RELACIONADAS A RESPUESTAS HIPÓXICAS ENTRE ANDINOS A DISTINTAS ALTITUDES. *Revista Médica La Paz*. 2023;29:20-6.
80. Aboado RG. El ejercicio a nivel del mar y en las grandes alturas.
81. Allen SE, Holm JL. Lactate: physiology and clinical utility. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2008;18(2):123-32.
82. Robb L. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. *Oncogene*. 2007;26(47):6715-23.
83. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. *Frontiers in Physiology*. 2020;10:1534.
84. Pasha MQ, Newman JH. High-altitude disorders: pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137(6):13S-9S.
85. ZHANG Z-x, CUI S, JI L-h, LI Z-q, CHAI

- K-x. Expressions of Bcl-2, Bcl-XL proteins in bone marrow tissue of patients with chronic mountain sickness. *Shandong Medical Journal*. 2012;2012(21):6.
86. Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;133:69-74.
 87. Eggold JT, Rankin EB. Erythropoiesis, EPO, macrophages, and bone. *Bone*. 2019;119:36-41.
 88. Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase VH. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(12):4635-44.
 89. 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. *American Society of Hematology*; 2009.
 90. Stembridge M, Williams AM, Gasho C, Dawkins TG, Drane A, Villafuerte FC, et al. The overlooked significance of plasma volume for successful adaptation to high altitude in Sherpa and Andean natives. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(33):16177-9.
 91. Storz JF. High-altitude adaptation: mechanistic insights from integrated genomics and physiology. *Molecular biology and evolution*. 2021;38(7):2677-91.
 92. Alkhalidy HY, A. Awan Z, Abouzaid AA, Elbahaie HM, Al Amoudi SM, Andarawi M, et al. The prevalence of isolated neutropenia at high altitude in Southern Saudi Arabia: does altitude affect leucocyte count? *International Journal of General Medicine*. 2020;1373-9.
 93. Hay D, Hill M, Littlewood T. Neutropenia in primary care. *BMJ*. 2014;349.
 94. Wang Y, Huang X, Yang W, Zeng Q. Platelets and high-altitude exposure: A meta-analysis. *High Altitude Medicine & Biology*. 2022;23(1):43-56.
 95. Shang C, Wuren T, Ga Q, Bai Z, Guo L, Eustes AS, et al. The human platelet transcriptome and proteome is altered and pro-thrombotic functional responses are increased during prolonged hypoxia exposure at high altitude. *Platelets*. 2020;31(1):33-42.
 96. Nair V, Singh S, Ashraf MZ, Yanamandra U, Sharma V, Prabhakar A, et al. Epidemiology and pathophysiology of vascular thrombosis in acclimatized lowlanders at high altitude: A prospective longitudinal study. *The Lancet Regional Health-Southeast Asia*. 2022;3.
 97. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*. 2019;181:77-83.
 98. Amaru R, Mamani LF, Mancilla E, Paton D, Valencia JC, Amaru A, et al. Transferrin and Erythropoietin Increased Levels Correlate with Thrombosis at High Altitude. *Blood*. 2023;142:5548.
 99. Olivas-Martinez A, Corona-Rodarte E, Nuñez-Zuno A, Barrales-Benítez O, de Oca DM-M, Delgado-de la Mora J, et al. Causes of erythrocytosis and its impact as a risk factor for thrombosis according to etiology: experience in a referral center in Mexico City. *Blood research*. 2021;56(3):166-74.
 100. Amaru R, Prchal J, Ganz T, Zhang X, Paton D, Carrasco M, et al. Increased Transferrin Concentrations Are Not Associated With Thrombosis in People Living at High Altitude. *J Hematol*. 2025;14(1):20-5.
 101. Keung Y-K, Owen J. Iron deficiency and thrombosis: literature review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2004;10(4):387-91.
 102. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Annals of hematology*. 2008;87:167-73.
 103. Salas Morales GA. Incidencia y caracterización de la Trombosis Venosa Profunda en los pacientes adultos con cáncer, en los hospitales: Honorio Delgado Espinoza, Goyeneche e IREN Sur 2017-2018. 2019.
 104. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem*. 1997;272(32):20055-62.
 105. 105. Smith KJ, Bleyer AJ, Little

- WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. Cardiovascular research. 2003;59(3):538-48.
106. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2000;95(9):2983-9.
107. Amaru R, Mancilla E, Patón D, Luna J, Mancilla S, Valencia JC, et al. Eritrocitosis patológicas con niveles de eritropoyetina baja e incrementada: características clínicas y laboratoriales. Revista Médica La Paz. 2022;28(1):27-32.
108. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(32):20055-62.
109. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology. 2009;24(2):97-106.
110. Shah BN, Zhang X, Sergueeva AI, Miasnikova GY, Ganz T, Prchal JT, et al. Increased transferrin protects from thrombosis in Chuvash erythrocytosis. American journal of hematology. 2023;98(10):1532-9.

Capítulo 9

El sistema cardiovascular en el habitante andino

**Dr. Francisco C. Villafuerte^{1,2}, Alexa Ku Paredes¹,
Daniela Zamalloa-Bustinza¹, Lic. Daniela I. Bermúdez¹**

En su libro «Acclimatization in the Andes» de 1948, Carlos Monge Medrano escribió que *«El hombre andino, al ser diferente del hombre de las zonas de nivel del mar, debe ser evaluado con una escala distinta a la aplicada a los habitantes de los valles bajos y las llanuras. Lógicamente, los pueblos indígenas y mestizos de América que habitan en altitudes elevadas deben ser considerados a la luz de las fuerzas deterministas de un entorno con deficiencia de oxígeno. Los imperativos climáticos determinan y sostienen un equilibrio adaptativo. La ignorancia de estos postulados ha llevado a eminentes científicos a cometer errores de interpretación asombrosos»* ⁽¹⁾. Esta reflexión nos conduce a la necesidad de comprender la función de los diferentes sistemas fisiológicos en el contexto de la vida en condiciones de hipoxia crónica, requisito indispensable en un país como el Perú donde cerca del 30% de su territorio se encuentra por encima de los 2500 m y que es habitado por cerca del 25% de su población ^(2,3).

Las investigaciones iniciales sobre el sistema cardiovascular en los pobladores andinos de Perú se realizaron a finales de los años 30, logrando descubrimientos clave y estableciendo fundamentos para el progreso en la comprensión de la fisiología y fisiopatología cardiovascular de las personas que viven a gran altura.

Corazón

El corazón y la circulación pulmonar en personas sanas que viven a gran altitud presentan importantes características fisiológicas y anatómicas, similares a las

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

² Unidad de Acclimatación y Adaptación a la Altura-Instituto de Investigaciones de la Altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia

que ocurren en condiciones clínicas crónicas asociadas con hipoxia alveolar, hipoxemia, y eritrocitosis. El corazón de los nativos sanos que habitan a gran altitud presenta un mayor peso comparado a los residentes de nivel del mar, hipertrofia ventricular del lado derecho (asociada con la mayor presión en la circulación pulmonar), y un ventrículo izquierdo normotrófico relacionado con una hemodinámica «normal» o ligeramente reducida comparada con la de los residentes de nivel del mar. Estudios recientes ⁽⁴⁾ han mostrado que la función del ventrículo izquierdo es normal, a excepción de una ligera disminución del pico de torsión sistólica apical y de la velocidad pico de torsión, a pesar de una mayor resistencia periférica total y una menor precarga. La función del ventrículo izquierdo muestra una tolerancia excelente a la exposición crónica a la hipoxia durante la vida en altura.

Diversos estudios coinciden en que los nativos que residen a gran altitud presentan un aumento del tamaño cardíaco. Miranda y Rotta evaluaron a 250 residentes permanentes o nativos de Morococha y a 107 sujetos provenientes del nivel del mar, todos entre los 18 y 35 años ⁽⁵⁾. Utilizando radiografías, midieron el diámetro transverso, el área frontal de la silueta cardíaca y el diámetro del pedículo aórtico. Encontraron que los residentes de Morococha presentaban un corazón de mayor tamaño, así como una silueta cardíaca y diámetro del pedículo aórtico aumentados. Asimismo, Rotta, mediante el análisis de radiografías frontales y fluoroscopias cardíacas, halló que los nativos residentes a 4540 m presentaban también un aumento del área cardíaca ⁽⁶⁾. De igual forma, Pérez-Aranibar, utilizando el método ortocardiográfico, reportó que el área cardíaca de 50 nativos de altura residentes a 3330 m era un 24,25% mayor en comparación con 50 residentes de nivel del mar ⁽⁷⁾.

Posteriormente, Rotta, Miranda y Acosta midieron el índice transverso cardíaco en 524 nativos residentes en Morococha y lo compararon con los valores observados en individuos de nivel del mar ⁽⁸⁾. En estos últimos, el 95% de los adultos presentaban un diámetro transverso dentro de los límites convencionales, mientras que, en los niños, el 86,5% mostró valores normales y el resto solo presentó un leve aumento. En cambio, en los residentes de altura, se observó un mayor diámetro transverso en el 69% de los adultos y en el 47% de los niños. Además, se encontraron valores ligeramente menores en sujetos mayores de 40 años. Los autores concluyeron que el aumento observado en la altura se debe, principalmente, a la hipertrofia del ventrículo derecho.

En 1955, Rotta amplió sus investigaciones sobre la adaptación cardíaca a la altura. Estudió los corazones de cinco nativos de Morococha fallecidos en acci-

dentales, evaluando la relación entre la masa del ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho (VI/VD), y encontró una marcada hipertrofia del ventrículo derecho en dos casos, hipertrofia moderada en otros dos, y ausente en el último ⁽⁹⁾. Además, midió el índice cardiotorácico en 276 nativos de Morococha y zonas aledañas (4540 m) y observó una ligera elevación de dicho índice en comparación con individuos de nivel del mar. Este hallazgo sugiere un mayor diámetro transversal cardíaco en relación con el diámetro torácico, lo que, según el autor, indica que el corazón crece proporcionalmente más que el tórax ⁽¹⁰⁾.

El peso total y relativo del ventrículo derecho es mayor en la altitud en todas las edades ⁽¹¹⁾. Al nacer, el peso del ventrículo derecho es similar entre los recién nacidos de nivel del mar y de gran altitud; sin embargo, en aquellos que permanecen en altura, a los 30 días se evidencia un aumento en la hipertrofia ventricular derecha (HVD) y, después de los dos meses hasta la vida adulta, solo se observa una leve diferencia de incremento. El peso total del miocardio, el ventrículo izquierdo y el septum es similar entre los habitantes de nivel del mar y de altura ⁽¹²⁾.

A nivel estructural, la pared de la aorta en los habitantes de gran altitud, presenta modificaciones adaptativas. Se ha descrito una reducción en el grosor de la pared aórtica y una menor cantidad de matriz extracelular, lo que resulta en una mayor distensibilidad y elasticidad del vaso. Estos cambios permiten que el sistema arterial funcione de manera eficiente a pesar de la sobrecarga hemodinámica inducida por la hipoxia. La mayor distensibilidad y elasticidad de la aorta reduce la poscarga ventricular izquierda, lo cual facilita la fase de eyección y contribuye a un mantenimiento eficiente del gasto cardíaco ^(13,14).

Gasto cardíaco

El gasto cardíaco (GC), definido como el volumen de sangre que el corazón bombea por minuto, es un determinante clave de la perfusión tisular y refleja la interacción entre la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen sistólico (VS). En nativos andinos, diversos estudios han demostrado que el GC en reposo es similar al observado en residentes del nivel del mar, lo que sugiere una adaptación eficiente a la hipoxia crónica sin requerir un aumento sostenido de la actividad cardíaca. Banchero *et al.*, en uno de los primeros estudios sobre fisiología cardiovascular en altura, reportaron valores comparables de GC en adultos jóvenes residentes a 4540 m en comparación con individuos de nivel del mar ⁽¹⁵⁾. Esto ha sido demostrado también en numerosos estudios pioneros realizados en los Andes peruanos ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

De manera similar, Grover *et al.* encontraron que el GC en reposo no difería significativamente entre nativos de La Paz (3600 m) y controles a baja altitud, aunque el patrón hemodinámico se lograba mediante un VS ligeramente mayor y una FC más baja ⁽¹⁹⁾. Estas observaciones han sido confirmadas en investigaciones posteriores, así como en estudios más recientes ^(20–22), de los cuales se puede concluir que el mantenimiento del GC en altura ocurre a expensas de cambios estructurales y funcionales del sistema cardiovascular, como el aumento del volumen plasmático y la remodelación del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos indican que, a pesar del entorno hipóxico, los nativos andinos logran mantener un GC en reposo mediante mecanismos que optimizan el transporte de oxígeno y que regulan la resistencia vascular, distintos a los utilizados por los residentes a nivel del mar. Por ejemplo, la sangre en el nativo de altura presenta eritrocitosis, caracterizada por un hematocrito entre 50 y 60%, la cual aumenta la capacidad de carga de O₂ sanguíneo. Esto también eleva la viscosidad y el volumen sanguíneo, lo que exige un ajuste preciso de la resistencia vascular periférica para evitar la sobrecarga cardíaca. Sin embargo, la hipoxia ejerce un efecto relajante, por lo tanto dilatador, sobre las células musculares lisas de las paredes arteriales sistémicas, favoreciendo la reducción de la poscarga.

Frecuencia cardíaca

La bradicardia ha sido descrita como una característica común en los nativos andinos, especialmente en estudios pioneros que mostraron que estos individuos presentan una FC en reposo más baja, tanto en condiciones de reposo como durante y después del ejercicio, atribuida a un tono vagal aumentado y una menor actividad simpática ^(1,23). Sin embargo, otros estudios han encontrado resultados distintos. Rotta *et al.* mostraron que la FC en reposo era similar entre nativos de altura en Morococha y residentes de nivel del mar ⁽¹⁶⁾. Los valores individuales revelaron que las FC más bajas son más frecuentes en los nativos de altura, sin embargo, el bajo número de individuos y la alta variabilidad hacen que esta diferencia no sea significativa.

Por otro lado, los valores de FC en reposo son similares entre niños y adolescentes residentes de altura (3700 m) y de nivel del mar, atribuyendo las diferencias cardiovasculares observadas principalmente a variaciones en el VS y la estructura ventricular. Gropeppenhoff *et al.* mostraron valores similares de FC a partir de estudios ecocardiográficos al comparar nativos andinos residentes a 4340 m y residentes de nivel del mar ⁽²¹⁾. Recientemente, un estudio transversal en 6289 individuos entre 1 y 80 años de edad, residentes a diferentes altitudes

en Perú (Lima: 154 m; Tacna: 562 m; Villa Rica: 1400 m; San Jerónimo de Surco 2000 m; Arequipa: 2335 m; Yungay: 2500 m; Paucartambo: 2880 m; Huancayo: 3250 m; Pachacayo: 3600 m; San Pedro: 3950 m; Junín: 4100 m; Cerro de Pasco: 4338 m; Huarón: 4500 m; San Cristóbal: 4715 m, y La Rinconada: 5100m) encontró una variación mínima en los valores de FC entre baja y gran altitud, especialmente en el rango entre 50 y 80 años ⁽²⁴⁾.

Finalmente, el estudio poblacional High-altitude Cardiovascular Research-Latin American Population Study (HIGHCARE-LAPS) encontró resultados contrarios. En dicho estudio participaron adultos residentes permanentes a nivel del mar y a gran altitud, y se realizó un muestreo aleatorio por conglomerados en multietápico, estratificado por sexo y edad, a partir de la población general urbana en tres diferentes ciudades del Perú: Lima (<500 m sobre el nivel del mar), Huancayo (3287 m), Juliaca (3824 m) y Cerro de Pasco (4330 m). El estudio incluyó un total de 801 participantes, de los cuales 206 fueron residentes a nivel del mar (52% mujeres) y 595 a gran altitud (50% mujeres). La FC se evaluó en consultorio y mediante monitoreo de 24 h registrando valores marginalmente más elevados en los nativos de altura con ambos métodos ⁽²⁵⁾.

Estos hallazgos indican que la bradicardia no es una característica universal ni constante en pobladores andinos, ya que podrían encontrarse valores de FC similares a los de residentes de nivel del mar o ligeramente superiores. Esto depende probablemente de factores como el tiempo de exposición a la altitud, el estado físico y el método de evaluación. En general, dadas las diferencias marginales, podemos decir que la FC en reposo es bastante similar en residentes de altura y de nivel del mar.

Volumen sistólico

El VS, definido como la cantidad de sangre eyectada por el ventrículo izquierdo en cada contracción, se ha reportado como mayor en nativos andinos en comparación con habitantes de nivel del mar, particularmente en estudios realizados a gran altitud. Investigaciones realizadas por Monge, y Banchemo *et al.* reportaron un incremento del VS en reposo, interpretado como un ajuste compensatorio a la menor presión de oxígeno ambiental, permitiendo mantener un GC adecuado sin necesidad de aumentar excesivamente la FC ^(1,15). Estudios más recientes han confirmado esta observación. En niños y adolescentes residentes a 3700 m, tanto el VS como la masa ventricular izquierda son mayores a comparación de sus pares a nivel del mar, lo cual se podría interpretar como parte de un proceso de remodelación cardíaca fisiológica inducida por la hi-

poxia crónica. Además, este mayor VS ha sido correlacionado con una mayor precarga asociada a la hipervolemia, fenómeno también descrito en pobladores de altura ⁽²⁶⁾, y una reducción de la poscarga periférica, la cual es consecuencia de la relajación del músculo liso arterial inducida por la hipoxia.

Por tanto, mientras que la FC puede mantenerse constante entre altitudes, el incremento del VS permite sostener el GC necesario para la perfusión tisular en condiciones de hipoxia ambiental crónica.

Presión arterial en el nativo andino

Históricamente, diversos estudios han mostrado que la presión arterial sistólica (PAS) en reposo es menor en el nativo de altura comparada a la registrada en los residentes de nivel del mar ^(15,27-30). En contraste, la presión arterial diastólica (PAD) es semejante en ambos grupos, lo cual sugiere una menor resistencia vascular en los grandes vasos. Un estudio en nativos de altura (4100 m; 816 hombres y 216 mujeres) mostró que la presencia de valores elevados de PAS en esta población es poco frecuente ⁽³¹⁾. Asimismo, otros estudios realizados en hombres y mujeres adultos de las localidades de Milpo (4100 m) y Colquijirca (4300 m) en la región Pasco, reportaron que los valores de PAS en todos los rangos de edad eran menores que a nivel del mar ⁽³²⁾. De igual manera, los estudios realizados por Velásquez *et al.* a 3870 m y 4540 m son coincidentes con niveles de presión arterial (PA) más baja, especialmente la PAS, en los nativos a gran altitud comparados con los valores registrados a nivel del mar. Los valores registrados de presión arterial media (PAM) fueron similares en ambos grupos ⁽³³⁻³⁵⁾.

Estudios más recientes utilizando el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), han mostrado que tanto la PAS, PAD, y PAM son menores en los nativos de altura durante las 24 h, y esta diferencia se mantiene aun al analizar independientemente los registros durante la vigilia y durante el sueño ⁽³⁶⁾. El estudio poblacional HIGHCARE-LAPS mostró que los habitantes a gran altitud, en comparación con su contraparte de nivel del mar, presentan valores significativamente menores de PAS ambulatoria medida durante 24 h ⁽³⁷⁾. El análisis multivariado, ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), variables socioeconómicas y estilo de vida, mostró que la diferencia en la PAS de 24 h entre residentes a baja y gran altitud se mantuvo estadísticamente significativa. La edad, el sexo y el IMC se asociaron de forma independiente con la PAS de 24 h, mientras que los factores socioeconómicos y de estilo de vida no mostraron asociación independiente ⁽³⁷⁾.

La evolución de la PA durante el desarrollo fue objeto de una revisión por parte de Marticorena *et al.* ^(30,38). Hasta los tres meses de edad, la PAS es mayor en la altura a comparación del nivel del mar, mientras que desde los 4 meses hasta los 9 años presenta valores similares. Desde los 10 hasta los 14 años, la PAS es significativamente menor en la altura y la PAD ligeramente más alta que a nivel del mar. A partir de esta edad, las características de la PA son las que se han descrito en párrafos anteriores para los adultos. Otro estudio en el que se comparó la PAS en 1400 niños de Lima y de Cerro de Pasco, mostró que los valores son menores en los niños andinos desde la primera década de vida ⁽³⁹⁾.

Estructuralmente, las características histológicas de la arteria aorta ^(14,40) facilitan el trabajo del ventrículo izquierdo, disminuyendo el efecto de la eyección ventricular sobre la PAS y contribuyendo al mantenimiento de la PAD. Normalmente, el envejecimiento arterial trae consigo alteraciones estructurales y funcionales que incrementan el grosor de las paredes aórticas y reducen la distensibilidad, resultando en rigidez y esclerosis, lo cual conduce a una mayor PAS. Sin embargo, en los nativos andinos, el envejecimiento resulta en un menor grosor de las paredes aórticas y menor contenido de matriz extracelular, contribuyendo a una menor rigidez, así como a menor evidencia aterosclerótica. Un estudio realizado en individuos de ambos sexos con edades entre 60 y 80 años en La Oroya (3700 m) ⁽⁴¹⁾ mostró que la PAS fue significativamente menor que la observada en un grupo del mismo rango etario residente a nivel del mar, con valores de PAD similares en ambos grupos ^(41,42). Estos hallazgos respaldan el concepto de que los cambios vasculares estructurales y funcionales, que ocurren con el envejecimiento en la población andina, se manifiestan en menor grado y de manera más tardía ^(40,41).

Esto último podría estar asociado con la menor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en nativos residentes a gran altitud. Un estudio epidemiológico de prevalencia de HTA a nivel del mar y a gran altitud reportó una prevalencia de 7,4% en la población de altura predominantemente masculina mayor de 30 años, comparada a una muestra poblacional similar a nivel del mar en donde la prevalencia fue del 20% ⁽⁴³⁾. Ruiz *et al.* obtuvieron resultados similares a 4100 m ⁽³¹⁾. Un estudio realizado a lo largo de cinco años en poblaciones andinas sobre los 4000 m (2189 hombres y 866 mujeres) y a nivel del mar (2389 mujeres y 1970 hombres), mostró que en altura la prevalencia de hipertensión sistólica aislada es definitivamente más baja, mientras que la hipertensión diastólica aislada es menos frecuente en mujeres. En años recientes, numerosos estudios poblacionales han proporcionado importante información acerca de la prevalencia y tipos de hipertensión, así como del riesgo cardiovascular en el nativo de altura ^(25,36,37,44-47).

En el estudio TORNASOL II (Factores de Riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares en el Perú II), la prevalencia de hipertensión fue ligeramente menor en las zonas de gran altitud en comparación con las de baja altitud (22,2% en comunidades por encima de los 3000 m frente a 24,5% por debajo de los 3000 m) ⁽⁴⁸⁾. En el estudio de cohorte CRONICAS, la prevalencia de HTA medida de consultorio en Puno (3830 m) fue de 12,4% en áreas rurales y 13,8% en áreas urbanas ⁽⁴⁴⁾. En el año 2019, una encuesta demográfica reportó una prevalencia de HTA del 10% en el departamento de Pasco ⁽⁴⁹⁾.

El estudio High-altitude Cardiovascular Research-ANDES (HIGHCARE-ANDES) ⁽⁴⁶⁾ mostró una prevalencia aun más baja de HTA cuando el diagnóstico se basa en mediciones convencionales en consultorio (aunque no se puede descartar un sesgo debido al método de muestreo y los criterios de selección). Es interesante destacar que ningún participante refirió antecedentes de hipertensión ni tratamiento antihipertensivo al momento de la inclusión, lo que podría reflejar una prevalencia realmente baja de hipertensión en consultorio. Es posible que el acceso limitado a servicios de salud en esta zona haya impedido la identificación de sujetos hipertensos. No obstante, el uso del MAPA permitió identificar un grupo significativo de individuos con PA normal en consultorio, pero elevada en el monitoreo ambulatorio, es decir, con hipertensión enmascarada. Esta condición tiene un impacto adverso bien documentado sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en residentes de baja altitud ⁽⁵⁰⁾, como lo destacan las guías recientes de hipertensión ^(51,52). Cabe señalar que la prevalencia de hipertensión en el Perú nunca había sido evaluada mediante MAPA.

La prevalencia de hipertensión enmascarada no se aleja de la reportada en un análisis de datos provenientes de Estados Unidos, en el cual 12,3% de los adultos con presión arterial normal en consultorio presentaban esta condición ⁽⁵³⁾. La relevancia pronóstica de la hipertensión enmascarada en poblaciones de gran altitud aún se desconoce. El estudio HIGHCARE-ANDES reportó también que muy pocos participantes presentaron la condición opuesta, es decir, hipertensión de «bata blanca» (presión arterial ambulatoria normal y elevada en consultorio). Estos hallazgos indican que una proporción significativa de los residentes en altura podría tener un mayor riesgo cardiovascular debido a elevaciones de la presión arterial fuera del entorno clínico, no detectadas mediante mediciones convencionales.

La hipertensión enmascarada (y la hipertensión ambulatoria en general) puede manifestarse de distintas formas en diferentes individuos, incluyendo elevaciones de la presión arterial sistólica, diastólica o ambas que pueden presentarse

durante el día, la noche, o a lo largo de todo el día. En el estudio HIGHCA-RE-ANDES, las formas más comunes de hipertensión ambulatoria fueron la hipertensión sistodiastólica y la hipertensión diastólica aislada, mientras que la hipertensión sistólica aislada fue poco frecuente, un hallazgo que probablemente se explica por la edad relativamente joven de los participantes del estudio. Casi la mitad de los participantes presentó hipertensión nocturna aislada con una alta prevalencia de patrón *non-dipper* (ausencia de descenso nocturno de la presión arterial). Esto estuvo claramente relacionado con la elevada prevalencia de hipertensión enmascarada (de hecho, más de la mitad de los participantes con hipertensión enmascarada presentaban hipertensión nocturna aislada, mientras que esta condición afectaba solo aproximadamente al 20% de los participantes con hipertensión sostenida).

Las razones detrás de la alta prevalencia de hipertensión nocturna en poblaciones a gran altitud no están claras. Se ha observado previamente un incremento preferencial de la PA nocturna también durante la exposición aguda a gran altitud, tanto en sujetos normotensos como hipertensos ^(54–56). En teoría, los mecanismos subyacentes podrían compartirse entre la exposición aguda y crónica a la hipoxia. Estos mecanismos podrían incluir trastornos respiratorios durante el sueño y una disminución de la oxigenación sanguínea durante la noche, lo cual activaría el sistema nervioso simpático a través del quimiorreflejo.

De hecho, se ha reportado una mayor actividad simpática en pobladores de altura en comparación con los de nivel del mar, y en un estudio se observó una asociación marginal entre el índice de apnea-hipopnea y la PAD ^(57–59). La hipervolemia presente en los habitantes a gran altitud también podría cumplir una función, de forma similar a lo que ocurre en la enfermedad renal crónica asociada con sensibilidad al sodio, donde también es común el patrón *non-dipper*.

Regulación de la presión arterial

El barorreflejo arterial desempeña una función fundamental en el control de la PA mediante la regulación de la actividad del marcapasos cardíaco y la modulación del flujo simpático vasomotor. Aunque la respuesta vasomotora refleja es una respuesta común a la exposición aguda a la hipoxia, los reflejos vasoconstrictivos en los nativos andinos bajo condiciones de hipoxia crónica parecen estar atenuados. Esta hipótesis encuentra sustento en la respuesta de los nativos andinos a la maniobra de Valsalva ⁽⁶⁰⁾. Durante y después de la maniobra, el incremento y la subsecuente reducción de la FC y la PA, son menores que lo

observado en individuos de nivel del mar. También se ha mostrado que los nativos de altura presentan una excepcional tolerancia al estrés ortostático ⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾.

Estudios utilizando la prueba de mesa basculante (o prueba ortostática de inclinación) combinada con presión negativa en la parte inferior del cuerpo, han mostrado que, a diferencia de los nativos de nivel del mar, los nativos de altura presentan un menor incremento en la FC y la PA. En los nativos andinos no se observan cambios significativos en los parámetros del intervalo R-R en respuesta a la prueba de inclinación ortostática. Esto sugiere que existe un deterioro en la regulación autonómica de la función cardiovascular en los andinos, lo que concuerda con informes previos en andinos peruanos con mal de montaña crónico (MMC) ⁽⁶⁶⁾. Los estudios sugieren que el principal factor determinante de esta elevada tolerancia ortostática en estos sujetos podría ser su alto hematocrito, ya que, al descender al nivel del mar, las respuestas vasculares reflejas se redujeron; sin embargo, la tolerancia ortostática permaneció intacta ^(61,62). El rol central del volumen globular total podría explicar por qué, a pesar de mostrar una modulación autonómica eficaz del control cardiovascular, los residentes en zonas bajas presentan una tolerancia ortostática inferior a la de los andinos ⁽⁶⁴⁾.

El efecto de la atenuación de los reflejos vasoconstrictivos también es evidente en la respuesta a la hipoxia aguda. Luego de respirar una mezcla gaseosa de 11,7% O₂ a una altitud de 3700 m (equivalente a una altitud de 6710 m y un estímulo hipóxico severo), se observó que, en posición supina, la hipoxia tiene un efecto insignificante, mientras que cuando el experimento se realiza en la posición sentado, la PA se reduce significativamente. La respuesta usual de un nativo de nivel del mar a la hipoxia aguda es el aumento del GC y de la PA. Sin embargo, en el nativo andino esta respuesta es muy reducida, lo cual refleja una menor respuesta del sistema nervioso simpático.

Diferentes estudios han llegado a similares conclusiones, incluyendo los de Monge y Pesce y de Asta-Salazar quienes describen una «acentuación del tono vagal con alta tolerancia a la atropina, además de bradicardia en reposo y posesfuerzo en el nativo andino» ^(23,42,67). Así también, otros estudios han reportado la disminución de la actividad del sistema simpático causada por la desensibilización o internalización de los receptores betaadrenérgicos en condiciones de hipoxia crónica ⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Estos mecanismos explicarían, al menos en parte, el comportamiento de la PA en los nativos andinos.

Circulación coronaria

La función contráctil depende de un adecuado aporte de oxígeno al músculo cardíaco. Este aspecto se vuelve crítico cuando la presión arterial de oxígeno se encuentra disminuida como consecuencia de la exposición a la hipoxia de altura. Por lo tanto, debe existir una relación constante entre el consumo cardíaco de oxígeno y el flujo sanguíneo coronario. Arias-Stella y Topilsky mostraron un incremento en la vascularización miocárdica y en las anastomosis intercoronarias en los nativos de altura ⁽⁷²⁾. El número de ramas secundarias y de ramificaciones finas precapilares es significativamente mayor en estos individuos en comparación con los residentes a nivel del mar. Sin embargo, el flujo coronario en el habitante andino no se encuentra incrementado, por el contrario, se ha reportado una leve disminución ⁽⁷³⁾. Estudios que evaluaron el flujo coronario y el consumo de oxígeno miocárdico en residentes de grandes alturas (3700 y 4300 m) y nativos de nivel del mar, revelaron que ambos parámetros eran menores en los nativos de altura, lo que sugiere una mayor eficiencia en el trabajo contráctil del miocardio en comparación con los individuos que viven al nivel del mar.

Es posible que la función del ventrículo izquierdo, apoyada por una mayor capacidad de transporte de oxígeno debido a la elevada concentración de hemoglobina y mioglobina, requiera un menor flujo coronario para satisfacer la demanda metabólica del miocardio. En este contexto, el incremento de la vascularización podría ser un mecanismo compensatorio más relevante que el aumento del flujo coronario en condiciones de hipoxia crónica, ya que una mayor densidad capilar facilita la difusión de oxígeno hacia el tejido muscular cardíaco.

Circulación pulmonar

La circulación pulmonar en el habitante andino sano que vive a gran altitud presenta características fisiológicas y anatómicas importantes, tales como hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertrofia ventricular derecha (HVD) y un aumento en la cantidad de células musculares lisas (CML) en las ramas arteriales pulmonares distales. Peñaloza *et al.* realizaron estudios pioneros en electro- y vectocardiografía, así como investigaciones cardiovasculares a nivel funcional en nativos de altura (Morococha, 4540 m) y en nativos de nivel del mar, con edades en el rango desde recién nacidos hasta los 60 años ^(74,75). Tanto en los recién nacidos a gran altitud como a nivel del mar, se observó HVD. Sin embargo, después del nacimiento, surge rápidamente una clara divergencia. A

nivel del mar, la HVD disminuye rápidamente y es reemplazada por una predominancia del ventrículo izquierdo entre los 4 a 6 meses. En contraste, a 4540 m, la HVD disminuye lentamente y la evidencia eléctrica de dicha hipertrofia persiste a lo largo de la vida. Estas observaciones se asocian con el comportamiento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) medida por cateterismo. En los recién nacidos a gran altitud se encontró HAP con valores de 60 mmHg, un hallazgo similar al descrito a nivel del mar. Sin embargo, después del nacimiento, los cambios en la PAP fueron muy diferentes. En contraste con la rápida disminución a nivel del mar, la PAP a gran altitud disminuye lentamente, con un grado leve o moderado de hipertensión pulmonar que persiste hasta la edad adulta.

Los adolescentes y adultos a gran altitud presentaron una PAPm de $28 \pm 10,5$ mmHg, en contraste con los $12 \pm 2,2$ mmHg registrados en 25 residentes a nivel del mar. Se encontró también que la resistencia vascular pulmonar (RVP) calculada fue cinco veces mayor a gran altitud que a nivel del mar. La FC, el GC, la presión en la aurícula derecha y la presión en cuña pulmonar fueron similares en ambas altitudes. La HAP en los nativos de altura ha sido corroborada en numerosos estudios usando ecocardiografía. Estudios realizados recientemente en Cerro de Pasco (4340 m) mostraron valores de 23 ± 1 mmHg versus 16 ± 1 mmHg en adultos residentes de Cerro de Pasco y nativos del nivel del mar, respectivamente ⁽²¹⁾.

Asimismo, el retraso del descenso de la PAP posnatal a gran altitud ha sido confirmado mediante metodologías no invasivas en niños bolivianos y chinos ^(76,77). La lenta disminución de la HVD también se ha confirmado por ecocardiografía en lactantes bolivianos ⁽⁷⁸⁾.

A las evidencias funcionales se suman las evidencias histológicas de los cambios que ocurren en la vasculatura pulmonar desde el nacimiento hasta la vejez. Se realizaron estudios histológicos cuantitativos de las ramas arteriales pulmonares distales en 30 nativos de altura y 30 residentes de nivel del mar con edades comprendidas entre recién nacidos y 76 años, fallecidos en accidentes o por enfermedades agudas no cardiopulmonares ^(40,79). No se encontraron diferencias entre los recién nacidos de altura y de nivel del mar. Ambos grupos mostraron el «patrón fetal», caracterizado por una cantidad aumentada de CML en las pequeñas arterias pulmonares y una muscularización de las arteriolas, lo que implica engrosamiento de las paredes y estrechez del lumen de dichos vasos. Este patrón histológico se mantuvo, con ligeras variaciones, en niños y adultos nativos de altura. En contraste, los individuos de nivel del mar

mostraron una disminución rápida de las CML en las arterias distales y ausencia de CML en las arteriolas, lo que resultó en un adelgazamiento de las paredes vasculares y un ensanchamiento del lumen. Esto implica que en los nativos de altura existe un remodelado tardío de la vasculatura pulmonar distal en contraste con lo que se observa a nivel del mar. En conjunto, estos hallazgos indican que a gran altitud se observa un patrón evolutivo distinto relacionado a la PAP, el remodelado de la vasculatura pulmonar y la predominancia ventricular anatómica y eléctrica. La persistencia posnatal de la hipertensión pulmonar a gran altitud implica un cierre tardío del conducto arterioso y, como consecuencia, una mayor prevalencia de conducto arterioso persistente.

La evidencia indica que el principal factor responsable de la HAP en personas sanas que viven en altitud es el aumento de la cantidad de CML en las arterias pulmonares distales y en las arteriolas, lo cual incrementa la RVP^(80,81). La vasoconstricción es un factor secundario, ya que la administración de oxígeno solo reduce la PAP entre un 15% y un 20%. Si bien estudios anteriores consideraban la mayor volemia, la eritrocitosis, y el aumento de la viscosidad sanguínea como factores causales, ahora se consideran factores secundarios.

La PAP a gran altitud presenta una amplia variabilidad. En los estudios realizados en Morococha, la mayoría de adultos presentaron una PAPm mayor a 25 mmHg. Sin embargo, el 10% tenía valores normales y otro 10% presentaba valores superiores a 40 mm Hg, siendo el valor más alto de 62 mm Hg. Esta variabilidad también se ha observado en residentes de Leadville, Colorado, tanto en reposo, como durante el ejercicio, y en respuesta a un estímulo hipóxico agudo. Grover *et al.* describieron la variabilidad de la reactividad vascular pulmonar en humanos y animales, y propusieron el concepto de variabilidad individual y entre especies⁽⁸²⁾. Existen individuos hiperreactivos e hiporreactivos, y es probable que haya una transmisión genética de la susceptibilidad a la hipertensión pulmonar hipóxica. La edad es un factor importante de variabilidad. Los recién nacidos y lactantes son hiperreactivos. Algunos individuos a gran altitud pueden desarrollar HAP severa e insuficiencia cardíaca debido a la cantidad excesiva de CML en la vasculatura pulmonar.

Estudios electro- y vectocardiográficos

Los Andes peruanos también han sido lugar de estudios pioneros electrocardiográficos y vectocardiográficos realizados en Morococha a 4540 m, los cuales fueron comparados con resultados obtenidos en residentes de nivel del mar. La edad de los participantes de ambos grupos se encontraba en un rango desde

recién nacidos hasta los 60 años ^(17,74,75). En el recién nacido, tanto a nivel del mar como a gran altitud, se observó una marcada preponderancia eléctrica del ventrículo derecho. Esta se manifiesta por la orientación del vector SAQRS hacia adelante y hacia la derecha, con un eje comprendido entre $+135^\circ$ y $+150^\circ$. El vectocardiograma (VCG) reveló curvas de rotación horaria en ambos planos, frontal y horizontal. Tras el nacimiento, a nivel del mar, la preponderancia eléctrica del ventrículo derecho disminuyó rápidamente. Entre los 3 meses y los 3 años, el electrocardiograma (ECG) y el VCG evidencian una fase de transición electrofisiológica. Finalmente, se consolida la dominancia del ventrículo izquierdo, observándose en el ECG un eje eléctrico medio orientado inferior, posterior y hacia la izquierda, generalmente entre 0° y -30° . En el VCG, el asa del plano horizontal se localiza en el cuadrante posterior izquierdo y exhibe un giro antihorario, patrón típico de la maduración eléctrica del corazón en condiciones normóxicas. En contraste, a gran altitud, esta transición es más lenta, incompleta y persiste una preponderancia del lado derecho más allá del primer año de vida. Esto se atribuye a la persistencia de presiones pulmonares elevadas inducidas por la hipoxia crónica, lo que impone una mayor carga hemodinámica al ventrículo derecho. Como consecuencia, el eje del vector SAQRS puede permanecer desviado a la derecha ($+90^\circ$ a $+150^\circ$) por más tiempo, y el VCG horizontal puede conservar un giro horario con asas ubicadas en el cuadrante anterior derecho.

En el adulto, los vectores terminales del complejo QRS aumentan su voltaje, y el vector final (SAQRS) se orienta predominantemente hacia los octantes posteriores derechos, ya sea en dirección inferior o superior. En promedio, la proyección del vector medio del QRS en el plano frontal (AQRS) se dirige hacia la derecha; sin embargo, existe una amplia dispersión de sus valores, la cual tiende a incrementarse con la edad.

Estudios realizados en distintas ciudades del Perú, a diferentes altitudes —Arequipa (2400 m), Huancayo (3200 m), La Oroya (3700 m), Cerro de Pasco (4340 m) y Morococha (4540 m)— y con un total de 2000 casos ⁽⁸³⁾, evidenciaron una desviación del eje eléctrico del QRS hacia la derecha (mayor de $+90^\circ$) cuya persistencia se relaciona directamente con la altitud. En Arequipa, esta desviación se observó hasta los 3 meses de edad; en Huancayo, hasta el primer año de vida; en La Oroya, hasta los 5 años; en Cerro de Pasco, hasta los 20 años y en Morococha, incluso en el grupo etario de 40 a 60 años. Estos hallazgos demuestran que el grado y la persistencia de la HVD guardan una relación directa tanto con la edad como con el nivel de altitud. Otros grupos de investigación realizaron también estudios en los Andes peruanos a 3730 m, 4330 m,

y 4758 m. Los resultados confirmaron la presencia de HVD de grado creciente con la altitud, observándose una mayor magnitud de HVD en el niño que en el adulto ⁽⁸⁴⁾. Registros de ECG con evidencia de HVD han sido también descritos en niños y adolescentes de Leadville, Colorado (3100 m) ⁽⁸⁵⁾.

Circulación venosa

En los nativos andinos, la circulación venosa pulmonar presenta cambios estructurales característicos, como la hipertrofia de la capa media, la arterialización y la presencia de bandas de CML en la capa íntima de las venas pulmonares. Esto sugiere cierto grado de vasoconstricción en el sistema venoso.

La presión venosa está regulada por diversos factores, entre los que se encuentran el volumen sanguíneo, el tono venoso (*compliance*), la presión en el atrio derecho y las variaciones en la presión intrapleurales generadas durante la respiración ⁽⁸⁶⁾. Cabe señalar que varios de estos mecanismos pueden comportarse diferente en altura que a nivel del mar.

Un estudio realizado por Rotta evaluó la presión venosa central en nativos de nivel del mar y de altura, y halló que los valores más frecuentes en nativos del nivel del mar se encontraban entre 2,9 y 6,6 mmHg, y entre 6,8 a 7,6 mmHg en los habitantes de altura, siendo la media mayor en estos últimos ⁽⁸⁷⁾. Posteriormente, Ruiz de Somocurcio evaluó a 75 hombres nativos de zonas situadas a más de 3500 m, con edades entre 18 a 68 años, y examinó su presión venosa antecubital a una altitud de 4860 m, encontrando un valor medio de 6,2 mm Hg con un rango desde 1,2 a 10,3 mm Hg ⁽⁸⁸⁾.

Como consecuencia de cambios fisiológicos en la circulación venosa, posiblemente relacionados a los efectos del alto hematocrito y la hipoxemia, un problema frecuente reportado en residentes de altura es la aparición de várices en los miembros inferiores. Quiñones realizó un estudio en 420 hombres habitantes de altura con edades entre 21 a 61 años, que fueron operados por várices en los miembros inferiores a una altitud de 4340 m en Cerro de Pasco ⁽⁸⁹⁾. Sus características hematológicas difieren de los rangos considerados normales, destacando una concentración de hemoglobina con valores entre 15,5 a 22,2 g/dL. Además, los síntomas que se observaron en estos pacientes fueron: 70% calambres en ambas extremidades inferiores en posición de pie, 18% sensación de pesadez de los miembros inferiores, 12% sensación de tirantez, 12% dolor tipo ardor a lo largo de los trayectos venosos, 11% cansancio muscular y 10% parestesias.

Con lo observado, se consideró que esta condición representaba un problema relativamente frecuente en la población estudiada, ya que las cirugías por várices constituyeron el 13,45% de las 3122 cirugías realizadas en dicho hospital durante ese período. El autor propuso que la probable etiopatogenia de esta condición se relacionaba con el característico aumento de la masa y la viscosidad sanguínea de los nativos andinos, lo que produce debilitamiento de las paredes vasculares y dilatación venosa. De hecho, una mayor viscosidad sanguínea, mayor concentración de Hb, e hipoxemia se combinan en los nativos de altura para producir estrés oxidativo-inflamatorio-nitrosativo (OXINOS) que afecta la función y estructura de los vasos sanguíneos y, por lo tanto, puede afectar las arterias y las venas. Estudios realizados en La Paz, Bolivia (3600 m) han mostrado que los habitantes de altura presentan una elevación moderada y sostenida del OXINOS, que se encuentra asociado de manera consistente con una función endotelial vascular sistémica reducida, un aumento en la rigidez arterial y un deterioro morfológico (aumento del grosor de la íntima-media carotídea) ^(90,91). Además de demostrar que el OXINOS se encuentra permanentemente elevado en habitantes de altura, esta condición es acompañada de una disminución proporcional en la perfusión cerebral y una reactividad atenuada a la hipercapnia. Se encontró también una asociación entre estas alteraciones y una leve disminución en el rendimiento cognitivo, afectando principalmente los dominios de aprendizaje/memoria y atención/procesamiento de la información ⁽⁹²⁾.

Riesgo cardiovascular

Los nativos de altura se caracterizan por presentar un riesgo cardiovascular bajo. Diversos estudios han documentado una menor prevalencia de enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio y también de infartos silentes en esta población ^(14,93,94). Asimismo, tanto la frecuencia de angina de esfuerzo como la presencia de alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia son significativamente menores en pobladores que residen a 4100 m de altitud en comparación con individuos que viven al nivel del mar ⁽⁹³⁾.

Este perfil cardiovascular más favorable podría estar relacionado con una menor prevalencia de enfermedades cardiometabólicas como la hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad y diabetes *mellitus* ^(25,95–98).

Entre los factores contribuyentes destacan un estilo de vida más activo, una dieta menos rica en alimentos ultraprocesados y un bajo consumo de tabaco. Además, los valores normales de PA y colesterol tienden a ser más bajos que los observados en poblaciones a baja altitud, y su aumento con la edad es menos pronunciado.

El estudio poblacional HIGHCARE-LAPS ^(25,37) mostró que los habitantes de altura presentan un menor índice de masa corporal (IMC) y una PAS de 24 h significativamente más baja (Tabla 2). En comparación con los residentes a nivel del mar, en la población de altura existe una menor prevalencia de exfumadores y consumidores actuales de alcohol, mayor consumo de sal autodeclarado, un nivel ligeramente superior de actividad física, y una mayor ingesta de vegetales.

El análisis multivariado ajustado por edad, sexo, IMC, variables socioeconómicas y de estilo de vida, muestra que la diferencia en la PAS de 24 h entre los residentes a gran y baja altitud es estadísticamente significativa. La edad, el sexo y el IMC se asocian de manera independiente con la PAS de 24 h, mientras que los factores socioeconómicos y de estilo de vida no mostraron una asociación significativa.

El estudio también estimó el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAS) mediante *Pooled Cohort Equations* (PCE), previamente calibradas para la población sudamericana. Para este análisis se excluyeron los participantes menores de 40 años, aquellos con antecedentes de ECVAS, niveles de colesterol LDL ≥ 190 mg/dL, o que se encontraban bajo tratamiento hipolipemiente.

La mediana del riesgo estimado fue significativamente mayor entre los residentes a baja altitud. Los habitantes de altura presentaban niveles más altos de colesterol HDL, menor prevalencia de tratamiento antihipertensivo y de diabetes (Tabla 3). En el modelo multivariado, la diferencia en el riesgo estimado de ECVAS entre los grupos fue estadísticamente significativa tras ajustar por IMC y variables socioeconómicas, pero esta diferencia dejó de ser significativa al incluir la PAS en el modelo.

En la población general del Perú, la residencia a gran altitud se asocia con un estilo de vida globalmente más saludable en comparación con la de los residentes a baja altitud. No obstante, estas diferencias en factores conductuales y sociodemográficos no explican completamente los menores valores de PA observados en los habitantes de altura, lo que sugiere la participación de mecanismos fisiológicos adicionales, posiblemente vinculados con la hipoxia hipobárica crónica.

Asimismo, vivir a gran altitud se asocia con un menor riesgo estimado de ECVAS, asociación que parece estar mediada principalmente por los menores niveles de PA observados en estas poblaciones. Sin embargo, dado que la validez de las ecuaciones de riesgo utilizadas no ha sido plenamente establecida para

poblaciones de altura, se requieren estudios longitudinales de cohorte que permitan determinar si esta menor estimación de riesgo se traduce efectivamente en una menor incidencia de eventos cardiovasculares.

Lo presentado en este capítulo ilustra cómo el sistema cardiovascular del nativo andino enfrenta de forma eficaz los desafíos fisiológicos impuestos por la hipoxia crónica a gran altitud. Entre las características estructurales más relevantes se encuentra la hipertrofia moderada del ventrículo derecho y una mayor distensibilidad vascular, que favorecen el mantenimiento de gasto cardíaco en condiciones de baja presión parcial de oxígeno. En estos individuos destaca también el aumento del hematocrito y la viscosidad sanguínea, compensados por una menor resistencia vascular sistémica. Asimismo, cabe mencionar que factores como una menor PA, una baja prevalencia de HTA y diabetes, y un menor IMC contribuyen a disminuir el riesgo cardiovascular. Estas respuestas reflejan cómo las poblaciones andinas han podido prosperar en un entorno naturalmente adverso.

Tabla 1. Comparación de algunos parámetros cardiovasculares entre residentes de nivel del mar y nativos de altura

	Nivel del mar (NM)	Altura	Valor p (Altura vs NM)	Referencia
Hb, g/dL	15,4 ± 0,5	20,7 ± 1,5	<0,05	16
	14,7 ± 0,9	19,5 ± 2,0	< 0,001	18
	14,8 ± 0,9	19,4 ± 1,9	<0,05	15
	14,7 ± 0,9	20,1 ± 1,7	<0,001	99
	14,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	<0,05	21*
	15,0 ± 1,3	17,3 ± 0,9	<0,05	90 [†]
	14,0 ± 1,0	17,0 ± 2,0	<0,05	4*
Hematocrito %	44,1 ± 2,6	59,1 ± 7,2	<0,001	18
	44,1 ± 2,6	59,4 ± 5,4	<0,001	99
	44,1 ± 2,6	58,7 ± 6,8	<0,05	15
	43,4 ± 2,6	52,9 ± 2,9	<0,001	100
SaO ₂ , %	98,0 ± 0,6	79,6 ± 1,8	<0,5	16
	95,7 ± 2,1	78,4 ± 4,8	<0,001	18
	95,7 ± 2,1	78,4 ± 4,9	<0,05	15
	95,7 ± 2,1	81,1 ± 4,6	<0,001	99
	99,0 ± 1,0	90,0 ± 1,0	<0,001	21*
	98,3 ± 1,0	88,2 ± 4,1	<0,001	100
	97,0 ± 1,0	92,0 ± 4,0	<0,05	4*
GC (L/min)	3,8 ± 0,05	3,8 ± 0,04	NS	87
	6,0 ± 0,7	5,3 ± 0,7	NS	16
	6,5 ± 1,5	6,1 ± 1,3	NS	18
	5,8 ± 0,5	4,7 ± 0,3	NS	21*
	7,4 ± 1,3	6,9 ± 0,8	NS	92 [†]
	5,5 ± 0,97	6,9 ± 0,8	0,022	91 [†]
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,2 ± 0,0	2,4 ± 0,0	NS	87
	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,5	NS	16
	4,0 ± 1,0	3,7 ± 1,6	NS	18
	4,0 ± 1,0	4,0 ± 0,7	NS	15
	4,0 ± 1,0	3,8 ± 0,6	NS	99
	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5	NS	101
	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,2	NS	21*
	3,3 ± 0,6	2,5 ± 0,7	<0,05	4*
VS (mL/latido)	61,0 ± 1,6	63,0 ± 1,5	<0,05	87
	75,9 ± 12,2	74,5 ± 3,3	NS	16
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	79,0 ± 4,7	72,0 ± 10,0	NS	16
	68,0 ± 8,7	69,0 ± 11,8	NS	18
	68,0 ± 7,9	77,0 ± 13,4	<0,05	15
	68,0 ± 8,7	72,0 ± 9,7	NS	99
	68,0 ± 3,0	75,0 ± 4,0	NS	21*
	67,0 ± 12,0	62,0 ± 6,0	NS	4*
	71,0 ± 14,0	71,0 ± 12,0	NS	92 [†]

Presión arterial sistólica (mm Hg)	121,0 ± 2,1	116,0 ± 2,1	<0,05	87
	129,0 ± 9,4	102,0 ± 12,5	<0,05	16
	127,0 ± 8,4	118,0 ± 8,8	<0,05	18
	128,0 ± 8,5	119,0 ± 8,7	<0,05	15
	127,0 ± 8,4	124,0 ± 11,7	NS	99
	123 ± 3,0	118 ± 3,0	NS	21*
	119 ± 16,0	125 ± 12,0	NS	90 [†]
	122 ± 16,0	117 ± 14,0	NS	4*
	116,7 ± 12,6	113,5 ± 13,0	NS	36*
	127,2 ± 21,2	114,5 ± 15,2	<0,05	25 [‡]
Presión arterial diastólica (mm Hg)	72,3 ± 1,1	73,0 ± 1,3	NS	87
	72,6 ± 8,4	65,3 ± 14,5	NS	16
	70,0 ± 6,4	73,0 ± 7,3	NS	18
	70,0 ± 6,7	73,0 ± 7,6	NS	15
	70,0 ± 6,4	72,0 ± 8,5	NS	99
	73,0 ± 2,0	75,0 ± 3,0	NS	21*
	79,0 ± 9,0	82,0 ± 9,0	NS	90 [†]
	72,0 ± 7,0	73,0 ± 8,0	NS	4*
	77,2 ± 10,1	75,4 ± 10,1	NS	36*
	79,8 ± 10,0	76,5 ± 8,6	<0,05	25 [‡]
Presión venosa (mmHg)	6,2 ± 0,3	7,28 ± 0,2	<0,05	87 ^l
PAPm (mmHg)	12,0 ± 2,0	24,0 ± 3,2	<0,05	16
	12,0 ± 2,2	28,0 ± 10,5	<0,05	18
	12,0 ± 2,2	29,0 ± 1,8	<0,001	15
	12,0 ± 2,2	23,0 ± 5,1	<0,001	99
	16,0 ± 1,0	23,0 ± 1,0	NS	21*
	16,2 ± 2,3	20,7 ± 2,4	NS	4*
Presión del ventrículo derecho (mm Hg)	21,1 ± 3,6	36,1 ± 6,6	<0,05	16
	26,0 ± 3,4	42,0 ± 11,0	<0,001	18
	26,0 ± 3,4	39,0 ± 8,0	<0,001	99
Resistencia vascular pulmonar (dinas s cm ⁻⁵)	162,1 ± 31,3	371,5 ± 95,1	<0,05	16
	69,0 ± 25,3	332,0 ± 212,6	<0,001	18
	73,0 ± 24,4	332,0 ± 187,2	<0,001	15
	69,0 ± 25,3	197,0 ± 57,6	<0,001	99
	99,2 ± 11,2	130,4 ± 19,2	<0,001	101
	144,0 ± 40,0	192,0 ± 40	<0,05	4*
PWP, mm Hg (pulmonary wedge pressure)	6,2 ± 1,7	5,4 ± 2,0	NS	18
	6,5 ± 1,7	5,3 ± 2,0	NS	15
	6,2 ± 1,7	6,9 ± 1,4	NS	99
Presión en la aurícula derecha (mm Hg)	2,6 ± 1,3	2,6 ± 1,7	NS	18
	2,6 ± 1,3	2,7 ± 1,8	NS	15
	2,6 ± 1,3	2,9 ± 1,4	NS	99
*Estudios realizados en Cerro de Pasco, 4350 m.				
†Estudios realizados en La Paz, Bolivia, 3600m.				
‡Valores transformados de mediana (RIQ) a media (± DE) a través de la herramienta metaanálisis Accelerator (Abbas et al., 2024).				
lValores transformados de cmH ₂ O (± EP.) a mmHg (± DE).				

Tabla 2. Prevalencia de PA elevada y los diferentes fenotipos de PA. Los datos se muestran como número de casos y el porcentaje correspondiente entre paréntesis. Se muestran los valores p (chi cuadrado) para las diferencias entre residentes de nivel del mar y de altura

Variable	Nivel del mar (NM) N=181		Altura N=553		Valor p (altura vs. NM)	
PA consultorio $\geq 140/90$ mm Hg	26 (14,6%)		74 (13,4%)		0,73	
PA 24 h $\geq 130/80$ mm Hg	68 (37,6%)		112 (20,3%)		<0,001	
PA vigilia $\geq 135/85$ mm Hg	71 (39,2%)		134 (24,2)		<0,001	
PA sueño $\geq 120/70$ mm Hg	78 (43,1%)		130 (23,5%)		<0,001	
Fenotipos de PA						
Normotensos	84 (46,4%)		342 (62%)		<0,001	
	Todos	Excluyendo participantes NT	Todos	Excluyendo participantes NT	<0,001	0,017
HTA «bata blanca»	3 (1,7%)	3,1%	29 (5,2%)	13,7%		
HTA enmascarada	71 (39,2%)	73,2%	137 (24,8%)	64,9%		
HTA sostenida	23 (12,7%)	23,7%	45 (8,1%)	21,3%		

Tabla 3. Riesgo cardiovascular estimado y otras variables relevantes por altitud de residencia. Los datos se muestran como la mediana [rango intercuartil]) para variables continuas y como porcentajes para variables categóricas. Valores p (prueba de Wilcoxon o chi cuadrado) para las diferencias entre residentes de nivel del mar y de altura

Variable	Nivel del mar N=146	Altura N=373	Valor p
Riesgo ASCVD a 10 años (%)	4,79 [1,56-20,83]	3,55 [1,54-9,26]	0,0214
Categoría riesgo ASCVD:			0,0444
bajo (<5%)	96 (89%)	342 (96%)	
«borderline» (≥ 5 -<7,5%)	2 (2%)	3 (1%)	
intermedio ($\geq 7,5$ -<20%)	7 (6%)	7 (2%)	
alto (≥ 20 %)	3 (3%)	6 (2%)	
Edad (años)	54 [45-67]	53 [46-62]	0,3700
Varones	71 (49%)	177 (47%)	0,8093
PA Sistólica (mm Hg)	127,3 [113,0-141,3]	114,0 [104,5-124,9]	<,0001
PA Diastólica (mm Hg)	79,1 [73,5-86,8]	76,0 [71,0-82,5]	0,0017
IMC (kg/m ²)	28,2 [25,82-31,58]	26,9 [24,37-29,99]	0,0010
Colesterol Total (mg/dL)	202,5 [177-229]	198 [169-227]	0,3020
Colesterol HDL (mg/dL)	43 [35-51]	39 [33-46]	0,0002
Colesterol LDL (mg/dL)	116,7 [99,6-143,6]	118,8 [96,0-144,0]	0,8330
Triglicéridos (mg/dL)	174 [130-238]	176 [109-231]	0,3958
Diabetes	12 (8,2%)	10 (2,7%)	0,0049
Fumadores	13 (9,0%)	23 (6,3%)	0,2690
Tratamiento antihipertensivo	26 (18%)	12 (3%)	<,0001

Bibliografía

1. Monge C. *Acclimatization in the Andes*. Baltimore: The Johns Hopkins Press; 1948.
2. INEI. Directorio Nacional de Municipalidades Provinciales, Distritales y de Centros Poblados 2017. INEI; 2017.
3. INEI. Perú resultados definitivos de los censos nacionales 2017. INEI; 2018.
4. Dedobbeleer C, Hadeff A, Pichon A, Villafuerte 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 10;31(4):743–52.
5. Miranda A, Rotta A. Medidas del corazón en nativos de la altura. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1944;27(2):26–49.
6. Rotta A. Physiologic condition of the heart in the natives of high altitudes. *Am Heart J*. 1947 May;33(5):669–76.
7. Pérez Aranibar E. Contribución al estudio del corazón del hombre de la altura [Tesis Doctoral]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1948.
8. Rotta A, Miranda A, Acosta J. Medidas cardíacas en las grandes alturas. Observaciones en hombres adultos, en niños y en atletas. *Revista Peruana de Cardiología*. 1952;1:95–115.
9. Rotta A. Peso del corazón en el hombre normal de la altura. *Revista Peruana de Cardiología*. 1955;4(2):71–7.
10. Rotta A. El índice cardio-torácico en el habitante de las grandes alturas. *Revista Peruana de Cardiología*. 1955;38(1):17–21.
11. Velásquez T. *El hombre nativo de las grandes alturas*. 1ra ed. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
12. Hultgren HN, Miller H. Right ventricular hypertrophy at high altitude. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;127:627–31.
13. Saldaña M, Arias-Stella J. Studies on the Structure of the Pulmonary Trunk. *Circulation*. 1963 Jun;27(6):1101–4.
14. Rios-Dalenz J, Casablanca P. Atherosclerosis en arterias coronarias y aorta de habitantes de La Paz. *Revista Médica La Paz*. 1981;5(1):5–11.
15. Banchero N, Sime F, Peñaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary Pressure, Cardiac Output, and Arterial Oxygen Saturation during Exercise at High Altitude and at Sea Level. *Circulation*. 1966 Feb;33(2):249–62.
16. Rotta A, Cánepa A, Hurtado A, Velásquez T, Chávez R. *Pulmonary Circulation at Sea Level and at High Altitudes*. *J Appl Physiol*. 1956 Nov;9(3):328–36.
17. Peñaloza D, Banchero N, Sime F, Gamboa. The heart in chronic hypoxia. In: *Biochemical clinics: The Heart*. Nueva York: Reuben H. Donnelly; 1963. p. 283–98.
18. Peñaloza D, Sime F, Banchero N, Gamboa R. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitude: fifth Aspen Lung Conference: normal and abnormal pulmonary circulation. *Medicina Thoracica*. 1962;19:449–60.
19. Grover RF, Vogel JHK, Voigt GC, Blount SG. Reversal of high-altitude pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1966 Dec;18(6):928–32.
20. Reeves JT, Groves BM, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, et al. Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J Appl Physiol*. 1987 Aug 1;63(2):531–9.
21. Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mulè M, van der Plas M, Argiento P, Villafuerte FC, et al. Exercise Pathophysiology in Patients with Chronic Mountain Sickness. *Chest*. 2012 Oct;142(4):877–84.
22. Anza-Ramírez C, Gu W, Macarlupú JL, Figueroa-Mujica RJ, Vizcardo-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*. 2023 Jan 1;134(1):36–49.
23. Aste-Salazar H. Exploración funcional del sistema nervioso extracardiaco del andino. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1936;19(2):226–361.
24. Mejia CR, Cárdenas MM, Benites-Gamboa D, Miñan-Tapia A, Torres-Riveros GS, Paz M, et al. Values of heart rate at rest in children and adults living at different altitudes in the Andes. *PLoS One*. 2019 Feb 28;14(2):e0213014.
25. Bilo G, Villafuerte FC, Zanotti L, Soranna

- D, Nava S, Rusconi V, et al. Residence at high altitude is associated with lower conventional and ambulatory blood pressure than living at sea level in the general population of Peru. *highcare-laps study*. *J Hypertens*. 2024;42(Suppl 1):e26.
26. Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Physiol*. 1993;74(1):312–8.
 27. Torres RH. Contribución al estudio de la fisiología del andino. La presión arterial en hombres a nivel del mar y en las altiplanicies andinas. *Anales de la Facultad Médicas*. 1937;20(2):349–410.
 28. Cárdenas LA. Contribución al estudio de la fisiología del hombre andino. Variaciones del pulso y la presión arterial en andinos nativos en la ciudad de Huancayo. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1951.
 29. Alfaro AR. Variaciones del pulso y de la presión arterial en hombres a nivel del mar y en las altiplanicies andinas. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1951;34(2):221–75.
 30. Marticorena E, Ruiz L, Severino J, Galvez J, Peñaloza D. Systemic blood pressure in white men born at sea level: Changes after long residence at high altitudes. *Am J Cardiol*. 1969 Mar;23(3):364–8.
 31. Ruiz L, Figueroa M, Horna C, Peñaloza D. [Occurrence of arterial hypertension and ischemic heart disease in high altitudes]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1969;39(4):476–89.
 32. Ruiz L, Peñaloza D. Altitude and cardiovascular diseases. 1970.
 33. Velásquez T. Actividad física durante el proceso de adaptación a la altura. *Archivos de la Sociedad Chilena de Medicina del Deporte*. 1964;9:13.
 34. Velásquez T. Análisis de la función respiratoria en la adaptación a la altitud [Tesis doctoral]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1972.
 35. Velásquez T. Andes Mountain Ranges. In: Benton W, Benton HH, editors. *The Encyclopedia Britannica*. Chicago: Encyclopaedia Britannica, Inc.; 1975.
 36. Corante N, Anza-Ramírez C, Figueroa-Mujica R, Macarupú 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.
 37. Bilo G, Villafuerte FC, Zanotti L, Soranna D, Nava S, Rusconi V, et al. Differences in cardiovascular risk in the general population of low and high-altitude residents in Peru. *HIGH Altitude Cardiovascular Research Latin America Population Study (HIGHCARE-LAPS)*. *Eur Heart J*. 2024 Oct 28;45(Supplement_1).
 38. Peñaloza D, Sime F, Banchemo N, Ruiz L, Marticorena E. Physiological patterns: cardiovascular characteristics of healthy man. In: *Life at high altitudes*. Washington, DC: PanAmerican Health Organization; 1966. p. 27–31.
 39. Tapia F, Ruiz L, Dyer J, Vásquez L. Influencia de la altura sobre la presión arterial sistemática: estudio en recién nacidos, infantes y niños. In: *Resúmenes del Segundo Congreso Peruano de Cardiología*. Lima: Sociedad Peruana de Cardiología; 1965.
 40. Saldaña M, Arias-Stella J. Studies on the Structure of the Pulmonary Trunk. *Circulation*. 1963;Jun;27(6):1094–100.
 41. Zapata B, Marticorena E. Presión arterial sistémica en el individuo senil de altura. *Arch Inst Biol Andina*. 1968;2(5):220–8.
 42. León-Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos; 1994.
 43. Morales SG, Battilana G, Rotta A, Cavassa J, Martinez A. La incidencia de hipertensión arterial a nivel del mar y en la altura. In: *Resúmenes del 2° Congreso Peruano de Cardiología*. Lima: Sociedad Peruana de Cardiología; 1965.
 44. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Miranda JJ. Contribution of modifiable risk factors for hypertension and type-2 diabetes in Peruvian resource-limited settings. *J Epidemiol Community Health* (1978). 2016 Jan;70(1):49–55.
 45. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Miranda JJ, et al. Impact of urbanisation and altitude on the incidence of, and risk factors for, hypertension. *Heart*. 2017 Jun;103(11):827–33.

46. Bilo G, Acone L, Anza-Ramírez C, Macarlupú JL, Soranna D, Zambon A, et al. Office and Ambulatory Arterial Hypertension in Highlanders. *Hypertension*. 2020 Dec;76(6):1962–70.
47. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Miranda JJ. Population-based stroke incidence estimates in Peru: Exploratory results from the CRONICAS cohort study. *Lancet regional health Americas*. 2022 Jan;5.
48. Segura Vega L, Agusti C R, 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. *Revista Peruana de Cardiología*. 2013;32:82–128.
49. INEI. Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2019. INEI; 2020.
50. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic Value of White-Coat and Masked Hypertension Diagnosed by Ambulatory Monitoring in Initially Untreated Subjects: An Updated Meta Analysis. *Am J Hypertens*. 2011 Jan 1;24(1):52–8.
51. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May;71(19):e127–248.
52. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
53. Wang YC, Shimbo D, Muntner P, Moran AE, Krakoff LR, Schwartz JE. Prevalence of Masked Hypertension Among US Adults with Nonelevated Clinic Blood Pressure. *Am J Epidemiol*. 2017 Jan 18;
54. Bilo G, Caldara G, Styczkiewicz K, Revera M, Lombardi C, Giglio A, et al. Effects of selective and nonselective beta-blockade on 24-h ambulatory blood pressure under hypobaric hypoxia at altitude. *J Hypertens*. 2011 Feb;29(2):380–7.
55. Bilo G, Villafuerte F, Faini A, Anza-Ramírez C, Revera M, Giuliano 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(6).
56. Parati G, Bilo G, Faini A, Bilo B, Revera M, Giuliano 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 Nov 2;35(44):3113–22.
57. Gamboa A, Gamboa JL, Holmes C, Sharabi Y, Leon-Velarde F, Fischman GJ, et al. Plasma catecholamines and blood volume in native Andeans during hypoxia and normoxia. *Clinical Autonomic Research*. 2006 Feb;16(1):40–5.
58. Pham L V., Miele CH, Schwartz NG, Arias RS, Rattner A, Gilman RH, et al. Cardiometabolic correlates of sleep disordered breathing in Andean highlanders. *European Respiratory Journal*. 2017 Jun 15;49(6):1601705.
59. Lundby C, Calbet J, van Hall G, Saltin B, Sander M. Sustained sympathetic activity in altitude acclimatizing lowlanders and high altitude natives. *Scand J Med Sci Sports*. 2018 Mar 25;28(3):854–61.
60. Gamboa R. Circulación Sistémica. In: *El Reto fisiológico de vivir en los Andes*. 2nd ed. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2013.
61. Claydon VE, Norcliffe LJ, Moore JP, Rivera-Ch M, Leon-Velarde F, Appenzeller O, et al. Orthostatic tolerance and blood volumes in Andean high-altitude dwellers. *Exp Physiol*. 2004 Sep;89(5):565–71.
62. Claydon VE, Norcliffe LJ, Moore JP, Rivera M, Leon-Velarde F, Appenzeller O, et al. Cardiovascular responses to orthostatic stress in healthy altitude dwellers, and altitude residents with chronic mountain sickness. *Exp Physiol*. 2005 Jan;90(1):103–10.
63. Moore JP, Claydon VE, Norcliffe LJ, Rivera-Ch MC, León-Velarde F, Appenzeller O, et al. Carotid baroreflex regulation of vascular resistance in high-altitude Andean natives with and without chronic mountain sickness. *Exp Physiol*. 2006 Sep;91(5):907–13.
64. Gulli G, Claydon VE, Slessarev M, Zene-

- be G, Gebremedhin A, Rivera-Ch M, et al. Autonomic regulation during orthostatic stress in highlanders: comparison with sea-level residents. *Exp Physiol*. 2007 Mar;92(2):427–35.
65. Simpson LL, Meah VL, Steele AR, Gasho C, Howe CA, Dawkins TG, et al. Global REACH 2018: Andean highlanders, chronic mountain sickness and the integrative regulation of resting blood pressure. *Exp Physiol*. 2021 Jan;106(1):104–16.
 66. Keyl C, Schneider A, Gamboa A, Spicuzza L, Casiraghi N, Mori A, et al. Autonomic cardiovascular function in high-altitude Andean natives with chronic mountain sickness. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Jan;94(1):213–9.
 67. Monge-M C, Pesce H. El sistema nervioso vegetativo del hombre de los Andes. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1935;17(1):43–59.
 68. Richalet J. The heart and adrenergic system in hypoxia. In: Sutton J, Coates G, Remers J, editors. *Hypoxia: the adaptations*. Toronto: BC Decker; 1990. p. 231–40.
 69. Richalet JP. Physiological and Clinical Implications of Adrenergic Pathways at High Altitude. *Adv Exp Med Biol*. 2016;903:343–56.
 70. Richalet JP, Hermard E, Lhuissier FJ. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Feb;21(2):75–88.
 71. Kacimi R, Richalet JP, Corsin A, Abousahl I, Crozatier B. Hypoxia-induced down-regulation of beta-adrenergic receptors in rat heart. *J Appl Physiol* (1985). 1992 Oct;73(4):1377–82.
 72. Arias-Stella J, Topilsky M. Anatomy of the coronary circulation at high altitude. In: Porter R, Knight J, editors. *High altitude physiology: cardiac and respiratory aspect*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1971. p. 149–58.
 73. Moret PR. Coronary Blood Flow and Myocardial Metabolism in Man at High Altitude. In 2008. p. 131–48.
 74. PEÑALOZA D, GAMBOA R, DYER J, ECHEVARRIA M, MARTICORENA E. The influence of high altitudes on the electrical activity of the heart. I. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in the newborn, infants, and children. *Am Heart J*. 1960 Jan; 59:111–28.
 75. Peñaloza D, Gamboa R, Marticorena E, Echevarria M, Dyer J, Gutiérrez E. The influence of high altitudes on the electrical activity of the heart. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in adolescence and adulthood. *Am Heart J*. 1961 Jan; 61:101–15.
 76. Yan R, Pang Y, Ri-Li G. Clinical study of 55 cases of high-altitude heart disease in children in Qinghai. *High Alt Med Biol*. 2004;5:259.
 77. Niermeyer S. Cardiopulmonary Transition in the High-Altitude Infant. *High Alt Med Biol*. 2003 May;4(2):225–39.
 78. Aparicio O, Romero F, Harris P, Anand I. Echocardiography shows persistent thickness of the wall of the right ventricle in infants at high altitude. *Cardioscience*. 1991;2:63–8.
 79. Arias-Stella J, Castillo Y. The muscular pulmonary arterial branches in stillborn natives of high altitudes. *Laboratory Investigation*. 1966; 15:1951–9.
 80. 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 Oct;34:568–82.
 81. Arias-Stella J. Morphological patterns: Mechanism of pulmonary arterial hypertension. In: *Life at High Altitudes*. Washington, DC: Pan American Health Organization; 1966. p. 9–12.
 82. Grover RF, Vogel JHK, Averill KH, Blount SG. Pulmonary hypertension. Individual and species variability relative to vascular reactivity. *Am Heart J*. 1963 Jul;66(1):1–3.
 83. Peñaloza D, Del Rio C, Luy G, Cruz J, Gamboa R, Marticoreana E, et al. Relationship between AQRS and the level of altitude. 1965.
 84. Toole J, Hultgren H, Kelley J. The electrocardiogram at high altitude [Abstract]. *Clin Res*. 1962; 10:74.
 85. Vogel IH, Pryor R, Blount SG. The cardiovascular system in children from high altitude. *J Pediatr*. 1964 Mar; 64:315–22.
 86. Young D. Venous Return. In: *Control of*

- Cardiac Output. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
87. Rotta A. Physiologic condition of the heart in the natives of high altitudes. *Am Heart J*. 1946; 33:669–76.
 88. Ruiz de Somocurcio J. Presión venosa en nativos residentes en las grandes alturas. *Arch Inst Biol Andina*. 1968;2(5):229–34.
 89. Quiñones Moreno E. La enfermedad varicosa en la altura. *Arch Inst Biol Andina*. 1968;2(6):274–5.
 90. 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.
 91. Bailey DM, Culcasi M, Filippini T, Brugniaux J V., 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 Radic Biol Med*. 2022 May; 184:99–113.
 92. Bailey DM, Brugniaux J V., Filippini 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. *J Physiol*. 2019 Jan 24;597(2):611–29.
 93. Ruiz L, Figueroa M, Horna C, Peñaloza D. Prevalencia de la hipertensión arterial y cardiopatía isquémica en las grandes alturas. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1969; 39:474–89.
 94. Acosta R. Infarto cardiaco silente en la altura. In: *Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura*. Lima: Asociación Médica “Daniel A. Carrión” de Cerro de Pasco; 1987. p. 120–37.
 95. Baracco R, Mohanna S, Seclén S. A Comparison of the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in High and Low Altitude Populations in Peru. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007 Mar;5(1):55–62.
 96. Castillo O, Woolcott OO, Gonzales E, Tello V, Tello L, Villarreal C, et al. 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(4):307–11.
 97. Woolcott OO, Seuring T, Castillo OA. Lower Prevalence of Body Fat-Defined Obesity at Higher Altitudes in Peruvian Adults. *High Alt Med Biol*. 2023 Sep;24(3):214–22.
 98. Woolcott OO, Ader M, Bergman RN. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes. *Endocr Rev*. 2015 Apr;36(2):149–73.
 99. Peñaloza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med*. 1971 Jun;50(6):728–43.
 100. 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.
 101. 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.
 102. Richalet J, Hermand E. Modeling the oxygen transport to the myocardium at maximal exercise at high altitude. *Physiol Rep*. 2022 Apr 19;10(8).
 103. Brito J, Siqués P, León-Velarde F, De La Cruz JJ, López V, Herruzo R. Chronic Intermittent Hypoxia at High Altitude Exposure for over 12 Years: Assessment of Hematological, Cardiovascular, and Renal Effects. *High Alt Med Biol*. 2007 Aug;8(3):236–44.
 104. Huez S, Faoro V, Guénard H, Martinot JB, Naeije R. Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging of Cardiac Adaptation to High Altitude in Native Highlanders Versus Acclimatized Lowlanders. *Am J Cardiol*. 2009 Jun;103(11):1605–9.
 105. Richalet JP, Hermand E, Lhuissier FJ. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Feb 2;21(2):75–88.

Capítulo 10

El aparato respiratorio en el residente de los andes

**Dr. Roberto Alfonso Accinelli^{1,2,3*}, Wilbert Ramos Mamani²,
Dr. Kevin Salas Espinoza²**

Desde nuestra formación en Medicina, aprendimos que los habitantes nativos de las regiones montañosas de Perú presentaban una estatura inferior y un tórax más desarrollado en comparación con aquellos que residen a nivel del mar. Recuerdo haber recibido esta información de diversos docentes.

El trabajo de 1932 de Hurtado: contextura del andino

Durante los años 1930 y 1931 en Morococha, Perú, a 4541 metros sobre el nivel del mar (m s.n.m.) y con una presión barométrica de 410 torr, Alberto Hurtado examinó a novecientos cincuenta varones, con edades comprendidas entre los 4 y los 75 años. Todos eran de ascendencia indígena y habían nacido por encima de los 3000 m s.n.m., en esa ciudad o en las regiones vecinas; en su gran mayoría, nunca habían estado a nivel del mar. No se realizó una selección física de los casos, salvo el requisito necesario de estar sanos y de no haber trabajado en minas por más de seis meses. Los niños eran alumnos de la escuela de esa ciudad. Las medidas antropométricas fueron tomadas con las personas desnudas ⁽¹⁾.

En la curva de estatura de los niños indígenas de los 4 a 19 años se observó que a los 10 años son un 8,5% y un 7,5% más bajos ⁽¹⁾ que los niños estadounidenses ⁽²⁾ y argentinos ⁽³⁾ de nivel del mar (Figura 1). Esta diferencia también se aprecia, aunque en diferente grado, al comparar nuestros hallazgos con otras series de observaciones en niños estadounidenses ^(4,5) e ingleses ⁽⁷⁾. El peso también es

1 Investigador honorario. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

2 Laboratorio de Respiración. Instituto de Investigaciones de la Altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

3 Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

menor que el de los niños estadounidenses y argentinos, comenzando a ser evidente esta diferencia alrededor de los 6 a 7 años, y continúa haciéndose mayor conforme se incrementa la edad ^[1], (Figura 1). Como una manifestación de nutrición, Hurtado utilizó la conexión entre la altura y el peso, similar a la manera en que nosotros aplicamos el índice de masa corporal, en la gráfica que representa el índice altura/peso al cuadrado (WT/HT^2). Se observa que, hasta los doce años, los valores de altura de los niños y los de otras etnias que se encuentran a nivel del mar aumentan de manera paralela, de tal forma que a los 13 años los valores de Argentina son superiores ^[3], mientras que a partir de los 14 años los de Perú son inferiores ^[1], (Figura 1).

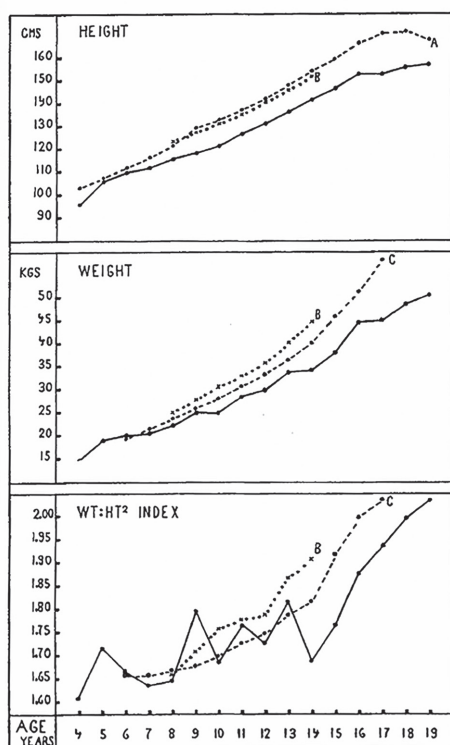


Figura 1. Altura, peso e índice talla/peso al cuadrado (WT/HT^2) de niños indígenas en comparación con observaciones similares en otras etnias. Las líneas continuas corresponden a los indígenas, y las punteadas a los del nivel del mar, siendo niños estadounidenses las curvas A y C, de los estudios de Stewart ^[2] y de Bowditch ^[5] punteadas y niños argentinos los de la curva B del trabajo de Cometto ^[3]. Tomado de Hurtado ^[1].

Hurtado observó que en Morococha la gran mayoría de los nativos adultos son de estatura baja, encontrando un promedio de 159 cm, mientras que, en una observación no publicada con 128 estudiantes universitarios peruanos de raza blanca a nivel del mar, obtuvo un promedio de 168,2 cm ^[1]. Jackson encontró una media de 174,5 cm en estudiantes universitarios de Minnesota ^[6], y Hrdlička, entre 1000 blancos y afroamericanos de Nueva York, encontró 174,3 cm ^[4]. En el grupo de varones de 20 a 34, años el peso promedio fue de 55,5 kg,

variando poco con mayor edad, pues entre los 35 y 49 años fue 56,8 kg ^[1]. El índice nutricional WT/HT² en los adultos nativos de altura, de entre 20 y 34 años, fue de 2,19, parecido al de la serie de Jackson en estudiantes universitarios de Minnesota que fue 2,11 ^[6], y en el de los estudiantes peruanos a nivel del mar de 2,15, siendo el promedio de edad menor en estos dos últimos grupos. Hubo muy pocos casos entre los nativos de la altura con obesidad después de los 40 años ^[1].

Tamaño y forma del tórax

Para poder conocer si el tamaño y la forma del tórax del nativo de altura son diferentes, Hurtado usó todas las medidas que se podían realizar al inicio de los años treinta. En primer lugar determinó la circunferencia, tomada justo debajo de las prominencias pectorales; es decir, unos centímetros por debajo del nivel del pezón, luego de una espiración normal. Encontró que la curva contra la estatura sigue una curva parabólica, con un aumento promedio de 2,0 cm por cada incremento de 5,0 cm en la estatura. El mayor aumento se observa entre los 142 y los 147 cm de estatura, lo que corresponde a 14 a 15 años (Figura 2). Cuando las comparó con las curvas obtenidas entre niños de nivel del mar, observó que tanto en niños ingleses ^[7] como en argentinos ^[3] la circunferencia es de 5 a 10 cm menor a partir de una talla de poco más de 120 cm (Figura 2). Por lo tanto, el indígena, durante la infancia, presenta una mayor circunferencia torácica en relación con su estatura en comparación con niños de otras etnias. Cuando los comparó con los datos de miles de niños estadounidenses obtenidos por Bowditch ^[5], halló que también tenían valores inferiores a los de la altura.

En la población de adultos con edades comprendidas entre 20 y 34 años, la medida de la circunferencia torácica fue de $84,2 \pm 0,06$ cm, presentando una desviación estándar (DE) de 0,04 y un coeficiente de variación de únicamente el 2,3%. Se observó una diferencia con el grupo de 35 a 49 años de $4,5 \pm 0,42$ cm, así como una diferencia de $2,6 \pm 0,41$ cm entre los adultos jóvenes y aquellos mayores de 50 años. Ambas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas (Tabla 1).

Como la circunferencia del tórax debe aumentar con el incremento de la altura de las personas, Hurtado usó la razón circunferencia torácica/talla x 100 para comparar si el tamaño del tórax es diferente. Encontró que esta razón para habitantes de Morococha fue de 52,9; en los varones postulantes a la Real Fuerza Aérea de Inglaterra, 49,2 ^[8]; en 128 estudiantes universitarios peruanos

de raza blanca a nivel del mar, 49,5; en 53 varones peruanos, en aquellos nacidos a nivel del mar y residentes a gran altitud durante períodos variables, al ser estudiados en Morococha fue de 50,0 y en estudiantes universitarios estadounidenses de Minnesota fue de 50,7 ^[6], hallando que estas diferencias eran significativamente diferentes.

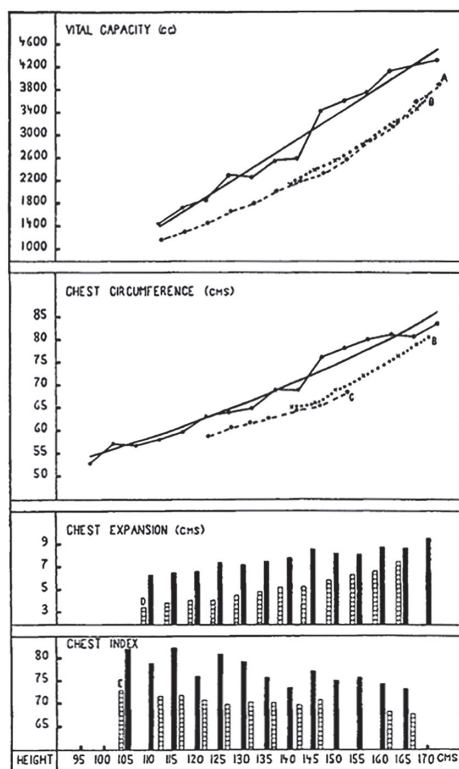


Figura 2. Características del tórax de indígenas durante la infancia y en relación con la estatura. Las líneas punteadas y las columnas negras representan los promedios reales obtenidos, mientras que las líneas continuas son curvas ajustadas matemáticamente. Las letras representan las siguientes observaciones: A. niños estadounidenses de la serie de Stewart ^[2]; B. ^[7] niños ingleses; C. niños argentinos ^[3]; D. niños estadounidenses de la serie de Bowditch ^[5]; E. niños estadounidenses ^[4]. Tomado de Hurtado ^[1].

El volumen torácico se mide en sus tres dimensiones: ancho, profundidad y altura. En la Tabla 2 se muestran los promedios de las determinaciones del volumen torácico durante la infancia. Hurtado no encontró observaciones similares en niños de otras etnias. En la edad adulta, en el grupo de varones de entre 20 y 34 años, el valor medio del volumen torácico fue de $9,94 \pm 0,04$, mayor que el de los residentes no nativos a gran altitud y en los estudiantes universitarios peruanos que eran de 9,42 y 8,66, respectivamente, a pesar de la estatura mucho mayor en estos dos grupos.

Otra medida fue obtenida por Hurtado cuando percutió cuidadosamente los márgenes posteriores de ambos pulmones, marcando el punto de cambio hacia

la matidez y midiendo la distancia entre este punto y el ángulo de la escápula (punto inferior). Observó que, a medida que el niño crece, la distancia entre el ángulo de la escápula y las bases pulmonares aumenta (Tabla 2). En el grupo de adultos de 20 a 34 años, la base izquierda se extiende 13,5 cm y la derecha 12,6 cm por debajo del ángulo escapular, superiores a los 8 a 9 cm de aquellos de nivel del mar. Prácticamente, todos los casos presentan valores superiores a la media normal a nivel del mar. Hurtado consideró que la posición de las bases pulmonares en estos nativos corresponde a un pulmón de naturaleza enfisematosa.

En la Tabla 1 observamos que, a mayor edad, estas medidas aumentan. La diferencia entre el primer grupo (20 a 34 años) y el segundo (34 a 49 años) es estadísticamente significativa. En personas mayores de 50 años, la posición de las bases pulmonares es claramente inferior en comparación con los adultos jóvenes, pero el pequeño número de observaciones (seis) a esta edad no permite una comparación estadística.

La forma del tórax puede indicarse en parte mediante el llamado «índice torácico»: profundidad/ancho x 100. En el diagrama inferior de la Figura 2, vemos que a medida que el niño crece, este índice disminuye, lo que demuestra el hecho bien conocido de que, a medida que avanza el crecimiento, el tórax cambia su forma redondeada de los primeros años de vida a la de un elipsoide. En la Tabla 3 se muestra el aumento anual promedio en las medidas del tórax. Vemos que hay un aumento promedio de 0,68 cm en el ancho del tórax, y de 0,52 cm en la longitud del tórax (tomada por la distancia entre el borde superior del esternón y su extremo inferior), y de tan solo 0,37 cm en su profundidad. En otras palabras, el pecho se vuelve más plano y largo a medida que aumenta la edad. En consecuencia, el índice torácico disminuye a un promedio de 0,94 al año.

Al comparar el índice torácico de los niños de Morococha con las observaciones en niños estadounidenses hechas por Hrdlička ^[4], se encontró que los primeros tienen un índice más alto, es decir, un pecho más redondeado. En la vida adulta, el valor medio del índice torácico en los nativos de entre 20 y 34 años es de $72,4 \pm 0,18$, DS $5,7 \pm 0,12$, prácticamente igual al promedio de 73,8 obtenido en el grupo de residentes no nativos a gran altitud, de 74,5 observado en los estudiantes universitarios peruanos a nivel del mar y al 72,9 de la serie con estadounidenses de Hrdlička ^[4], tomada estrictamente a la altura del pezón, y en sujetos con un rango de edad más amplio.

Tabla 2. Características del cuerpo y del tórax durante la infancia. Tomado de Hurtado [1]

N.º Observaciones	Edad (años)	Estatura (cm)	Peso (kg)	Sup. corporal (m ²)	Ancho tórax (cm)	Prof. tórax (cm)	Altura Tórax (cm)	Volumen tórax (l)	Índice Torácico	Circunf. Tórax (cm)	Base pulmón izq. (cm)	Base pulmón der. (cm)	Expansión torácica (cm)	Capacidad vital (cc)	Ángulo costal
2	4	96,5	15,0	0,62	15,3	13,7	10,5	2,20	89,5	53,2	—	—	—	—	85
4	5	106,7	19,6	0,76	17,7	14,5	11,7	2,56	81,9	57,6	9,0	7,7	—	—	75
3	6	110,3	20,4	0,79	18,0	14,3	12,3	3,17	79,4	58,0	9,6	8,6	6,4	—	84
16	7	112,6	20,8	0,80	17,9	14,2	11,8	3,00	79,3	57,6	9,0	8,3	6,5	1466	83
33	8	116,4	22,4	0,86	18,7	14,6	12,6	3,44	78,1	60,0	9,3	8,3	6,7	1653	82
14	9	118,9	25,5	0,92	19,2	15,3	13,0	3,81	79,1	61,3	9,4	8,2	6,7	2050	84
21	10	122,2	25,3	0,93	19,6	15,1	13,1	3,88	77,0	62,5	9,4	8,3	7,0	2114	89
12	11	127,9	29,1	1,01	19,9	15,8	13,7	4,31	79,4	64,7	10,3	9,1	7,5	2294	88
22	12	132,3	30,4	1,06	20,3	16,1	14,6	4,77	79,3	66,0	9,8	9,0	7,3	2312	88
8	13	137,2	34,3	1,15	21,1	16,7	14,8	5,21	79,1	68,7	9,9	8,8	7,6	2444	89
8	14	142,7	34,5	1,19	21,7	16,5	15,9	5,69	76,0	68,4	9,8	9,0	7,9	2914	89
3	15	147,3	38,5	1,26	22,5	17,1	15,8	6,08	76,0	71,3	11,5	10,1	8,8	3050	84
13	16	154,8	45,3	1,41	23,3	18,1	16,9	7,12	77,6	74,7	12,1	11,1	8,3	3462	89
21	17	153,1	45,5	1,40	24,4	18,6	17,6	7,99	76,2	77,3	11,2	10,2	8,1	3708	87
64	18	156,6	49,2	1,47	25,5	18,9	18,1	8,72	74,1	80,1	13,1	11,9	8,2	3917	85
94	19	157,8	51,2	1,50	25,6	19,3	18,3	9,04	75,3	81,6	12,8	11,9	8,6	4024	90

Tabla 3. Aumento anual promedio de las características corporales y torácicas (observaciones realizadas entre los 4 y los 19 años de edad). Tomado de Hurtado ^[1].

Características corporales	Aumento anual promedio
Estatura corporal	4,1 cm
Peso corporal	2,4 kg
Superficie corporal	0,06 cm ³
Ancho del tórax	0,68 cm
Profundidad del tórax	0,37 cm
Altura del tórax	0,52 cm
Volumen torácico	0,46 litros
Circunferencia torácica	1,9 cm
Capacidad vital	213 cc
Índice torácico	0,94 (disminución)

La edad influye claramente en el índice torácico, que se vuelve más alto a medida que se envejece, siendo mayor en los adultos mayores.

Al considerar la forma del tórax, podemos incluir el grado del ángulo costal. Para la medición aproximada de este ángulo se utilizó el siguiente procedimiento: los bordes costales, desde la línea de los pezones hacia arriba hasta su terminación en la parte inferior del esternón, se delinearon cuidadosamente en el tórax con un lápiz dermatográfico y luego se delineó en un papel transparente colocado contra el tórax. El vértice de este ángulo se obtuvo prolongando ambas líneas hasta que se unieran. La medición del ángulo se realizó en el papel mediante un goniómetro. El valor medio de este ángulo es de $91,4^\circ \pm 0,11^\circ$ en el grupo de adultos jóvenes, con una desviación estándar de $13,1 \pm 0,08$. No hay muchos cambios en personas de 35 a 49 años. En los nativos mayores de 50 años, el ángulo costal es mayor, con un promedio de 96° , pero se midieron muy pocos casos. El valor promedio de $91,4^\circ$ es mucho mayor que el promedio de $73,1^\circ$ encontrado en estudiantes universitarios peruanos de raza blanca. En 50 estudiantes de la Universidad de Rochester, Rochester, Nueva York, se obtuvo un valor promedio de $71,8^\circ \pm 1,18^\circ$ y una desviación estándar de $12,4 \pm 0,84$. En todos los casos, se utilizó el mismo procedimiento de medición. La diferencia es considerable, y este amplio ángulo costal parece ser una de las características del tórax en estos nativos.

La expansión del tórax se puede apreciar en parte por la diferencia en la circunferencia al final de la espiración con la de inspiración completa. En los niños,

la expansión incrementa con la talla, que en Morococha, en comparación con observaciones de Bowditch ^[5] en niños estadounidenses, parece ser considerablemente mayor, especialmente en la primera infancia (Figura 2).

En la vida adulta, en nativos de entre 20 y 34 años, el valor medio de la expansión es de $9,0 \pm 0,04$ cm, con una desviación estándar de $1,2 \pm 0,03$ cm, valor superior al de 7,37 cm en estudiantes universitarios estadounidenses, y al de 6,91 cm en miembros del ejército estadounidense, según lo citado por Jackson ^[6]. En el grupo de personas no nativas, pero residentes a gran altitud, la expansión promedio fue de 8,7 cm. En personas nativas de altura de entre 35 y 49 años, el valor medio de esta determinación ha disminuido a $8,2 \pm 0,10$ cm, y en mayores de 50 años a $7,5 \pm 0,21$ cm. Las diferencias entre estas medias y la obtenida en adultos jóvenes son estadísticamente significativas y, en consecuencia, indican una verdadera reducción de la expansión torácica a medida que aumenta la edad (Tabla 1).

Hurtado también midió la expansión lateral (ancho) y anteroposterior (profundidad), encontrando valores medios de $2,7 \pm 0,04$ cm y $3,3 \pm 0,04$ cm entre los 20 y 34 años, siendo semejante la primera a la del grupo entre 35 y 49 años, pero mayor en la segunda (Figura 1).

Las líneas continuas que unen puntos y las columnas negras representan los promedios reales obtenidos en Morococha, mientras que las líneas continuas ininterrumpidas son curvas ajustadas matemáticamente ^[1].

Las líneas punteadas y las barras discontinuas representan a niños situados a nivel del mar, donde los niños estadounidenses corresponden a la categoría A de la serie de Stewart ^[2], los de la D de Bowditch ^[5], y los de la E de Hrdlička ^[4]; mientras que los niños ingleses pertenecen a la B de Mumford ^[7], y los niños argentinos a la C de Cometto ^[3]. Tomado de Hurtado ^[1].

Capacidad vital

La capacidad vital se determinó utilizando un espirómetro de agua de 6,5 litros de capacidad con un dial de registro en la parte superior ^[2].

Hurtado encontró un aumento de la capacidad vital que sigue una línea casi recta con la talla, y que cuando se compara con la curva obtenida en niños estadounidenses por Stewart ^[2], los valores de estos últimos son siempre menores ^[2], estando la mayor diferencia entre los 142 y los 147 cm de altura, coincidiendo con el marcado incremento del perímetro torácico en ese intervalo

de alturas (Figura 2). Igual ocurre al comparar los resultados con la serie de Mumford y Young en niños ingleses ^[7]. El mayor aumento de la capacidad vital durante la infancia se produce entre los 142 y los 147 cm de altura, coincidiendo con el marcado aumento del perímetro torácico en esta etapa. La capacidad vital, en relación con la superficie corporal, también es mayor en los niños nativos, en comparación con las series de Emerson y Green ^[9] y Edwards y Wilson [10] en niños estadounidenses, y mucho mayor que los valores obtenidos en niños chinos ^[11].

En los nativos de entre 20 y 34 años, el valor medio es de 4240 ± 15 cc, con una desviación estándar bastante grande de 480 ± 11 cc; pero entre 35 y 49 años ha disminuido a 4090 ± 34 cc, y en los mayores de 50 años es tan solo 3680 ± 79 cc (Tabla 1). Las diferencias entre estas medias y la obtenida en adultos jóvenes son estadísticamente significativas, lo que indica una verdadera reducción de la capacidad vital en la edad adulta ^[1]. Desconocemos que esta reducción sea más marcada a gran altitud en comparación con el nivel del mar. Hurtado no pudo encontrar en la literatura una serie de observaciones realizadas en un grupo de personas de la misma raza y en las mismas condiciones ambientales, pero de diferente edad. Considerando que este grupo tiene una superficie corporal promedio de $1,56 \text{ m}^2$, la relación entre la capacidad vital y el área de superficie corporal es de aproximadamente 2720 cc/m^2 . Para comparar con otras razas, existen numerosas investigaciones que confirman la demostración de West de que la capacidad vital está mejor relacionada con la superficie corporal, y que los adultos jóvenes estadounidenses tienen un promedio de 2500 cc/m^2 ^[12]. Esta cifra indica que los nativos indios tienen una capacidad vital proporcionalmente mayor. En el grupo de residentes no nativos a gran altitud, se obtuvo un valor promedio de 2610 cc/m^2 , y en los estudiantes universitarios peruanos a nivel del mar, el promedio fue de 2460 cc/m^2 . Estos promedios son inferiores a los de los nativos residentes en la altura.

A medida que aumenta la edad, la capacidad vital se relaciona menos con las medidas corporales. Los coeficientes de correlación más altos se obtienen en la primera infancia (de 7 a 15 años) y los más bajos después de los 50 años, con una disminución más o menos gradual entre estos grupos de edad extremos. Durante la infancia, la capacidad vital se relaciona mejor con el peso y la superficie corporal, así como con el volumen torácico (inspiración). En los adultos, presenta una mejor correlación con la superficie corporal y, después de los 50 años, con esta última característica, así como con la altura (Figura 3).

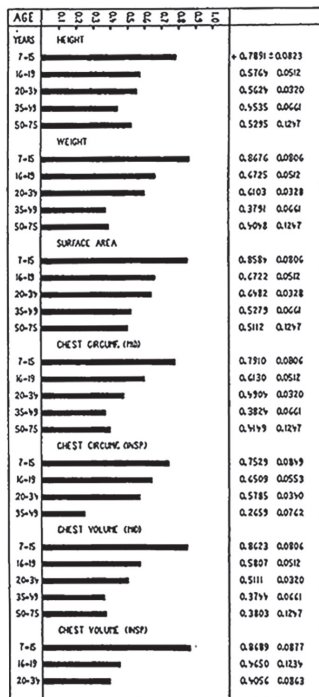


Figura 3. Coeficientes de correlación, en diferentes períodos de edad, entre la capacidad vital y las características corporales. Tomado de Hurtado ^[1].

Durante la primera infancia y hasta aproximadamente los 15 años, el segundo ruido pulmonar era más acentuado que el aórtico correspondiente en todos los casos, y con bastante frecuencia se duplicaba claramente. En la edad adulta se observó un aumento en la intensidad del segundo ruido aórtico, pero nunca en la proporción que se encuentra normalmente a nivel del mar. Así, en los grupos de nativos de entre 20 y 34 años, el segundo ruido pulmonar fue más intenso, que el segundo aórtico correspondiente, en el 69% de los casos, y en el grupo de entre 35 y 49 años, en el 58%.

Ya hemos mencionado, y según Hurtado, que estos indígenas viven con una baja saturación arterial. El hipocratismo en los dedos posiblemente esté relacionado con este hecho. Lo interesante es que se presenta incluso en la primera infancia, aunque su frecuencia es mayor en edades posteriores. En el grupo de niños de 4 a 9 años, el hipocratismo se presentó en el 59% de los casos. De los 10 a los 14 años, en el 70%, y de los 15 a los 19 años, su frecuencia aumentó al 90% de todos los sujetos examinados. Durante la vida adulta, se encontró en el 94% de los indígenas. El grado de hipocratismo varió notablemente. En muchos casos, el hipocratismo se limitaba al pulgar, índice y meñique, y en los casos en que todos los dedos estaban afectados, solía ser más marcado en los mencionados ^[1].

El patólogo Pedro Weiss realizó los estudios patológicos de los pulmones de dos conejos, diez perros y de tres nativos de la altura que murieron por causas accidentales. Los estudios anatómicos revelan fundamentalmente la existencia de una congestión y dilatación pasiva crónica de los capilares y un mayor tamaño de los alvéolos. Hurtado interpretó que esta congestión es permanente y crónica por el hallazgo constante de numerosas células pigmentadas y abundante pigmento disperso en las paredes alveolares, además de las llamadas «células de insuficiencia cardíaca» en cantidad considerable. Comentó que se ha demostrado que a bajas presiones barométricas se produce una congestión en la circulación de la arteria pulmonar ^[13,14], y que en animales en una cámara sometidos a baja presión de O₂ se encontró una marcada congestión pulmonar, así como una dilatación de los alvéolos ^[15]. Estos hallazgos se han interpretado como representativos de procesos patológicos o se han mencionado sin atribuirles ninguna importancia especial. Cree que la dilatación de los capilares pulmonares es un verdadero proceso compensatorio y una adaptación fisiológica. Su presencia en nativos de grandes altitudes, quienes están totalmente adaptados a la baja tensión de O₂, descarta la posibilidad de que pueda ser un proceso desfavorable. La dilatación de los capilares pulmonares proporciona una mayor superficie sanguínea para la correcta difusión de los gases respiratorios y, por lo tanto, debe estar relacionada con el aumento de la superficie alveolar ya mencionado.

Finalmente, pudo estudiar el contenido de O₂ y CO₂ antes del ejercicio extremo, que fue de 19,30 y 33,63 volúmenes por ciento en un caso, y de 21,27 y 28,80 volúmenes por ciento en el otro caso, en los dos únicos nativos de altura en quienes pudo hacerlo; acabado el ejercicio, la sangre contenía 18,32% de O₂ y 28,91% de CO₂, y 22,89% de O₂ y 25,87% de CO₂, respectivamente [1]. En el estudio de Harrop hecho en el llano, publicado en 1919, el contenido de O₂ para 15 pacientes, salvo en tres que fue menor, fluctuó entre 17,75 y 24,81, mientras que el contenido de CO₂ de la sangre arterial de diez individuos normales varió entre 54,7 y 44,6 volúmenes por ciento [16]. A nivel del mar, el valor del contenido normal de O₂ en porcentaje de volumen es de aproximadamente 20,95% en aire seco a temperatura y presión estándar [17].

Hurtado termina escribiendo que los hallazgos anteriores sugieren que las personas de gran altitud poseen un mecanismo respiratorio eficiente para adaptarse a la baja presión barométrica. El aumento de la capacidad pulmonar media (un verdadero enfisema fisiológico) y la dilatación de los capilares proporcionan una gran superficie de contacto entre el aire alveolar y la sangre circulante, lo que favorece la difusión de los gases respiratorios. Al mismo tiempo, la alta

capacidad vital asegura una buena ventilación. Las determinaciones de gases en sangre arterial, antes e inmediatamente después de la actividad física, corroboran esta suposición ^[1].

Este monumental trabajo de Hurtado fue la base en la que se soportan los múltiples trabajos que se han venido haciendo en los años posteriores, no habiendo ninguno que haya encontrado información discordante y que presentamos a continuación.

Adaptaciones del aparato respiratorio en la altura

Incremento del volumen pulmonar

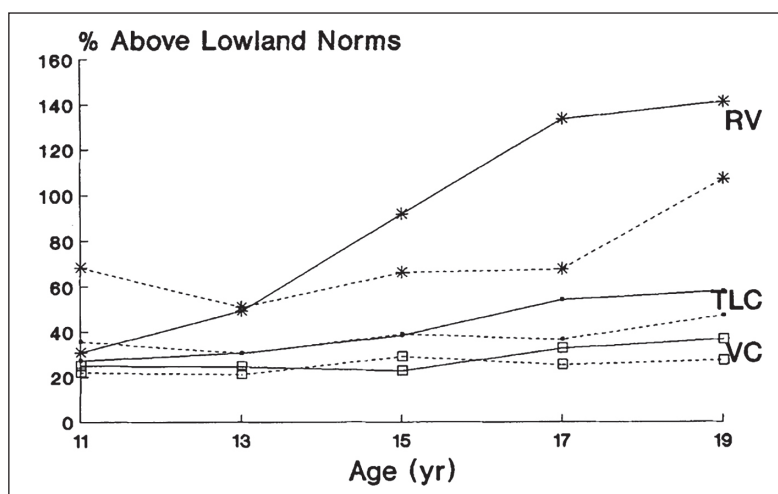
La exposición crónica a hipoxia hipobárica desde el nacimiento induce profundas adaptaciones morfofuncionales en el aparato respiratorio de residentes permanentes en la altura. La universalidad de esta respuesta adaptativa ha sido confirmada en diversas poblaciones de altura. En un trabajo en Ecuador con kichwas, genéticamente comparables, las mujeres residentes en Oyacachi (3180 m s.n.m.) tuvieron una capacidad vital forzada (CVF) de 108,93% y un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) de 115,15%, mayores que el 93,51% ($p < 0,001$) y el 101,36% ($p < 0,001$) de las de Limoncocha (230 m s.n.m.) ^[18]. Entre 407 adultos de La Quiaca, Argentina (3442 m s.n.m.), los valores de CVF superaban en 21-27% los predichos por ecuaciones europeas de nivel del mar (ECCS, European Community for Coal and Steel), mientras que los de VEF₁ los excedían en 15-25% ($p < 0,001$) ^[19]. También en Asia Central, en un estudio con 953 kirguises, residentes entre los 1900 y los 2800 m s.n.m., se halló que su CVF y su VEF₁ fueron 138 mL ($p < 0,001$) y 132 mL ($p < 0,001$) mayores que los de baja altitud ^[20]. Se ha planteado que es la hipoxia posnatal la que activa factores inducibles por hipoxia (HIFs, del inglés Hypoxia Inducible Factor), modulando el incremento del desarrollo pulmonar ^[19] y que tener en la altura un tórax más amplio optimiza la captación de oxígeno al aumentar la capacidad de difusión ^[18].

En una investigación realizada en niños y adolescentes aimaras, entre 10 y 19,9 años, de La Paz (3600 m s.n.m.), se determinó que la capacidad pulmonar total (CPT) fue mayor que entre los de nivel del mar como consecuencia del incremento del volumen residual (VR) y, secundariamente, de la capacidad vital (CV). En adultos jóvenes aimaras, la CPT ajustada por peso fue 127,7 mL/kg, que superaba en 56% a los valores de referencia, causado por un VR aumentado en alrededor del 145% y una CV en 34%, aproximadamente ^[21].

La CPT en jóvenes de las grandes alturas fue significativamente mayor que en los de las zonas bajas del mismo sexo y tamaño corporal, principalmente como resultado del aumento del VR y, secundariamente, del aumento de la CV. Además, las estimaciones de la magnitud del efecto de la hipoxia hipobárica crónica en todas las medidas de la función pulmonar, incluyendo la CPT, el VR y la CV, se relacionaron positivamente con la edad. Los autores proponen que este patrón refleja crecimiento alveolar y engrosamiento del tejido respiratorio, mecanismos que incrementan la superficie de intercambio gaseoso ^[22].

El porcentaje del aumento por encima de los valores calculados según las fórmulas obtenidas con población del nivel del mar mostró un incremento relacionado con la edad, que fue solo significativo entre los varones. El VR es el que más incrementó, llegando a ser 140% a los 19 años cuando era 36% a los 11 años. Estos resultados evidenciarían un proceso adaptativo progresivo durante el desarrollo ^[23], (Figura 4).

Figura 4. Relación entre las estimaciones del efecto de la hipoxia hipobárica crónica sobre la CPT, la CC y el VR y la edad en niños (líneas continuas) y niñas (líneas discontinuas) residentes en La Paz. Tomado de Greksa *et al.* ^[23].



La capacidad pulmonar en la altura es independiente del origen étnico

Un individuo nacido en Puno (3850 m s.n.m.) y trasladado a una altura más baja (800 m s.n.m.) durante su primer año de vida, desarrolló una CVF de 3,80 L y un flujo espiratorio máximo ($V_{\max 50}$) de 4,23 L/s, semejantes a los residentes nativos de baja altitud (CVF: $3,73 \pm 0,32$ L; $V_{\max 50}$: $4,75 \pm 0,54$ L/s).

Los jóvenes de baja altitud con progenitores de zonas elevadas no mostraron incremento de la CVF, la cual estuvo entre 3,50 y 3,75 L, confirmando que la exposición posnatal sostenida a hipoxia, no el origen parental, determina el fenotipo respiratorio ^[24].

Se hizo un estudio con 161 niños y 158 niñas de ascendencia europea, de 9,0 a 19,9 años de edad, de nivel socioeconómico medio y alto, residentes en La Paz, Bolivia. La CVF y el VEF₁, después de controlar la antropometría, fueron significativamente mayores, en aproximadamente un 4,7%, en los niños aimaras de La Paz que en los niños europeos de La Paz. El determinante antropométrico más importante de las diferencias en los volúmenes pulmonares entre estos grupos étnicos (Figura 5) parecería ser el tamaño del tórax, que varió entre un 1,6 % y un 4,1 % ^[25]. Por lo tanto, las dimensiones del tórax son determinantes importantes de la variación de los volúmenes pulmonares, tanto dentro como entre muestras, un hallazgo que concuerda con los resultados de estudios previos ^[26,27,28]. Se evaluaron las medidas de la función pulmonar en una muestra de 39 hombres y 23 mujeres de ascendencia aimara, de 20,1 a 28,8 años, residentes en La Paz, Bolivia. La CPT fue significativamente mayor en los hombres aimaras de La Paz que en los hombres peruanos o tibetanos de la altura ($p < 0,05$). Sin embargo, tras controlar el tamaño corporal, la CPT fue solo un 1% y un 4% mayor en los aimaras de La Paz que en los peruanos o tibetanos. Asimismo, la comparación de los aumentos porcentuales, ajustados al tamaño corporal, en la CPT, la CV y el VR, por encima de los valores de referencia del nivel del mar de EE. UU. en poblaciones seleccionadas, indicó que el aumento de la CPT en los hombres de la altura se debe principalmente a un aumento de la VR y, en segundo lugar, a un aumento de la CV ^[21], (Figura 6). En una revisión sobre los efectos de la genética y la altitud en la función pulmonar, se halló que recién se están realizando trabajos sobre genes, pero la información hasta el momento no es sólida, conociéndose que las personas residentes en los Andes tienen mayores volúmenes pulmonares, cambios en los gradientes de oxígeno alveoloarterial, aumento del VR y del flujo sanguíneo de la arteria uterina durante el embarazo, y que los descendientes de europeos nacidos en la altura desarrollan consistentemente volúmenes pulmonares incrementados ^[22]. La plasticidad fenotípica trasciende grupos ancestrales. Los jóvenes de ascendencia europea criados en La Paz tenían mayor CVF y VEF₁ ($p < 0,001$) que los controles de baja altitud, pero estos valores eran menores que los de poblaciones andinas ancestrales ^[25].

En un estudio se descartaron variables confusoras al demostrar que la proporción tronco-estatura, asociada a capacidad pulmonar, no difiere significa-

tivamente entre poblaciones andinas (La Quiaca, Argentina) y de baja altitud (ecuación predictiva) ^[19]. Este hallazgo refuerza que la expansión volumétrica se atribuye a mecanismos de desarrollo inducidos por hipoxia, mas no a variaciones morfológicas ancestrales. La capacidad pulmonar elevada en residentes de altura constituye una adaptación fenotípica impulsada por exposición ambiental posnatal, independiente de la herencia étnica.

Figura 5. Capacidad vital forzada (mL) por estatura en poblaciones seleccionadas. Tomado de Greksa ^[25].

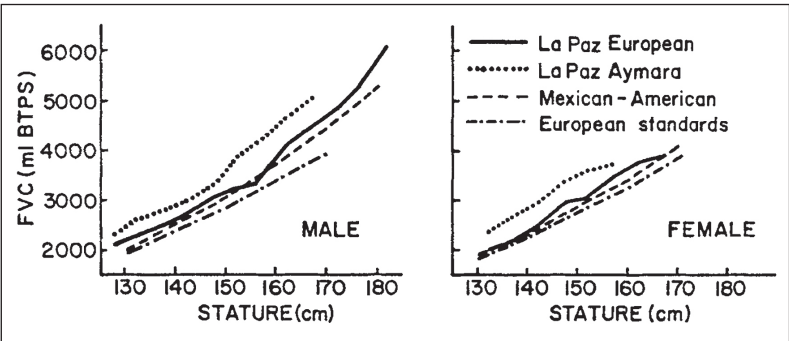
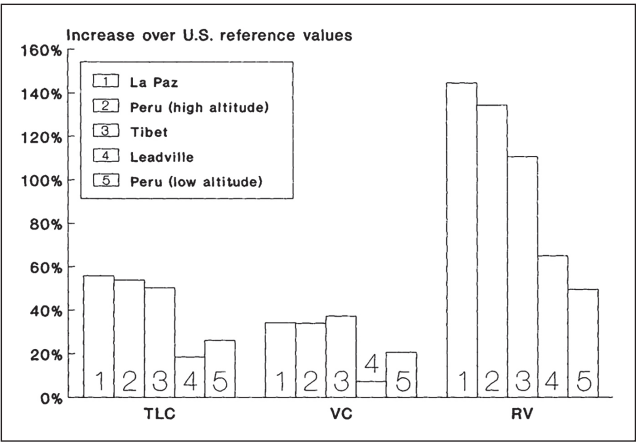


Figura 6. Aumentos porcentuales en la CPT, CV y en el VR por encima de los valores de referencia de baja altitud de EE. UU. Tomado de Greksa ^[21].



El componente genético también impacta en el volumen pulmonar

Para conocer los efectos de la exposición a la altura durante el desarrollo y la carga genética ancestral en la función pulmonar de poblaciones expuestas a las grandes alturas (GA), se realizó un estudio de modelo migratorio con 207 adultos sanos de 18 a 35 años. Por su exposición ancestral a la altura, fue-

ron clasificados en: nativos de grandes alturas (NGA) y nativos de baja altitud (NBA). Fueron evaluados en dos entornos, GA en La Paz, Bolivia (3600 m) y baja altitud (BA) en Santa Cruz, Bolivia (420 m). Los valores de CVF de los NGA (CVF: 5,649 mL) fueron mayores que los de NBA (CVF: 5,334 mL), cuando ambos grupos habían nacido y sido criados en GA. En cambio, no hubo diferencia entre NGA y NBA nacidos y criados en BA. Los autores sugieren que el potencial genético para desarrollar mayores volúmenes pulmonares en GA depende de la exposición al ambiente hipóxico durante el período de desarrollo. Además, queremos resaltar que la diferencia entre los NGA fue de 970 mL y la de los NBA de 494 mL, cuando se compararon los valores de la CVF en ambos entornos, lo que refuerza la afirmación de que la exposición a la altura durante el desarrollo es el factor más importante; no obstante, la carga genética determina tanto mayores como menores valores. Poco se ha estudiado sobre el efecto generado en poblaciones ancestralmente de la altura cuando se mudan a nivel del mar. Respecto al efecto en la CVF, vemos que, por el tamaño muestral del estudio, no es significativo entre estos dos grupos, pero se pensaría que aquel que alcanza los valores más altos en la altura también debería tenerlos en zonas más bajas; sin embargo, vemos que no es así, por lo que deberíamos, en los próximos años, investigar si esto se debe a razones genéticas o problemas socioeconómicos en el grupo migrante, que se traducirían en una menor alimentación, lo que conllevaría a un menor desarrollo físico, incluyendo los pulmones. Podría ser que lo que ayuda a tener una mejor CVF, cuando se nace y se desarrolla en altura, condicione que tengamos unos pulmones más pequeños cuando nacemos y crecemos a nivel del mar ^[29].

Como la población peruana de la altura, y más la de nivel del mar, ha tenido mezcla por varios siglos con europeos, Frisancho decidió evaluar a 357 sujetos (205 hombres, 152 mujeres) en La Paz, Bolivia, situada a 3750 m s.n.m., donde las personas no han tenido la misma intensidad de mezcla racial. Se les midió la CV y el VR. Entre los bolivianos aclimatados a la gran altitud, aproximadamente el 20% ($r = 0,44$) de la variabilidad del VR se puede explicar por la edad al llegar a la gran altitud, pero esta relación inversa significativa no sucedió con la CV (Figura 7). Al estudiar la reflectancia de la piel, la cual se considera que en el 50 a 75% de su variabilidad se debe a factores genéticos heredables [30], se halló que el VR, y no la CV, está en un 20 a 25% asociado a factores genéticos (Figura 8). Encontraron que entre el 21 y el 27% de la variabilidad del VR a gran altitud puede explicarse por factores genéticos compartidos por hermanos. También se observó que la actividad ocupacional no está relacionada con el VR, lo que sí se observó con la CV ^[31].

En conjunto, estos datos sugieren que el logro de la capacidad vital a gran altitud se ve más influenciado por factores ambientales, como el nivel de actividad laboral y la composición corporal, que en el VR. Por otro lado, la obtención de un volumen residual aumentado se relaciona tanto con la aclimatación durante el desarrollo como con factores genéticos.

Figura 7. Relación entre la edad de llegada a gran altitud y la capacidad aeróbica. Tomado de Frisancho ^[31].

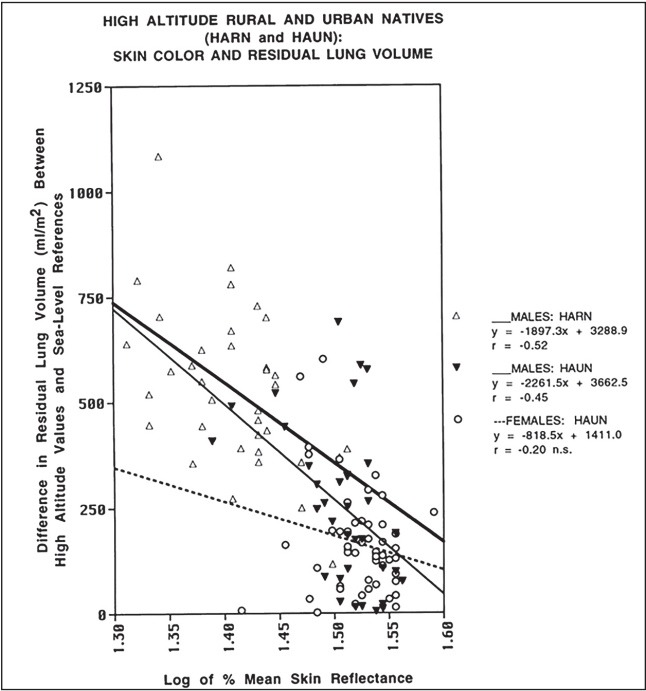
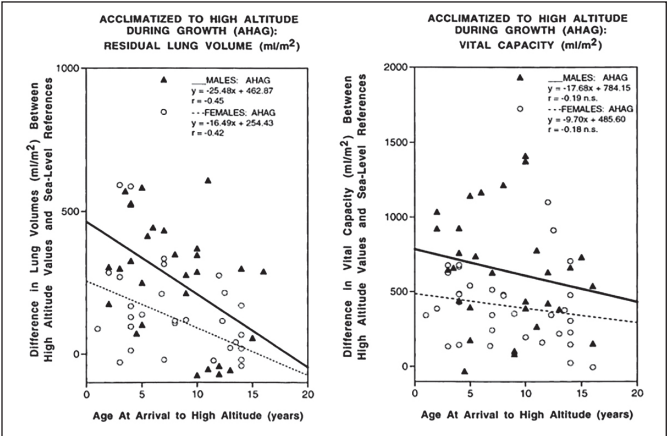


Figura 8. Relación entre el color de la reflectancia de la piel y el volumen pulmonar residual (mL/m²). Relación inversa entre el color de la piel y el volumen pulmonar residual (mL/m²) en nativos de zonas urbanas y rurales de gran altitud. Tomado de Frisancho ^[31].

Crecimiento pulmonar disináptico en la altura

La disinapsis, o crecimiento disináptico, corresponde a un patrón de desarrollo orgánico caracterizado por un crecimiento desproporcionado entre los componentes de un órgano ^[32]. Este fenómeno, observado en el pulmón ^[24,32], vinculado a procesos embriológicos, refleja un crecimiento fisiológicamente normal, aunque dispar dentro del órgano. Green *et al.* fueron los primeros en utilizar el término en un grupo de individuos sanos con grandes flujos en relación con su volumen pulmonar, que pueden reflejar un crecimiento embrionario disináptico, que produce pulmones con vías respiratorias grandes, pero con parénquima pequeño ^[32].

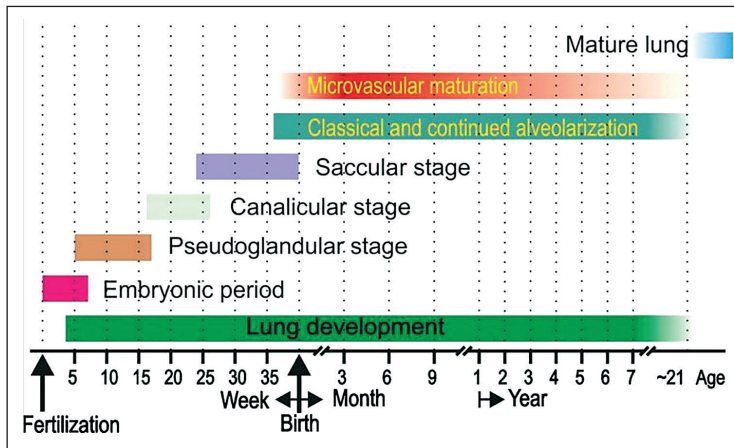
Se estudiaron a peruanos entre los 17 y 20 años y encontraron que los naturales de Puno (3850 m s.n.m.) tenían una CVF más alta, al 116% de lo predicho, mientras que los de Tacna eran de 84%. Sin embargo, los flujos no fueron diferentes. Pero los flujos expresados como función del volumen pulmonar fueron menores en los sujetos de altura ^[24]. Cruz encontró datos semejantes; la relación VEF_1/CVF y el flujo máximo a la mitad de la espiración también fueron menores en las personas de altura, concluyendo que esto era porque la hipoxia o hipocapnea producían estos últimos, broncoconstricción [33]. Brody *et al.* plantearon que, aunque el crecimiento de las vías aéreas y de los alvéolos ocurre de una forma fija y unificada, la hipoxia hipobárica posnatal induciría una mayor formación de alvéolos, pero no de las vías aéreas, las cuales terminan su desarrollo intraútero, lo cual conllevaría a una disinapsis pulmonar ^[24].

En los kichwas de Oyacachi (3180 m s.n.m.), tanto el VEF_1 como la CVF son mayores que entre los de Limoncocha (230 m s.n.m.), pero la relación VEF_1/CVF es menor ($p < 0,05$), reflejando la desproporción disináptica que se produce por nacer y vivir en la altura en los resultados espirométricos ^[18]. Esta discordancia también se observó en andinos de La Quiaca (3442 m s.n.m.), donde la relación VEF_1/CVF fue en hombres de 0,815 y en mujeres de 0,834, valores inferiores a los hallados a nivel del mar, donde siempre son mayores a 0,85 ^[19]. También en Asia se observa lo mismo, pues entre los kirguises residentes entre los 1900 y los 2800 m s.n.m., la relación VEF_1/CVF es menor ($p < 0,001$) que la obtenida de los valores referenciales de la GLI (Global Lung Function Initiative) ^[20]. Estos estudios espirométricos, realizados en diferentes grupos raciales, confirman la universalidad del fenotipo disináptico en nativos de la altura.

Este crecimiento pulmonar disináptico se debe a que el desarrollo del tracto respiratorio inferior comienza alrededor del día 22 después de la fertilización y continúa formando la tráquea, los pulmones, los bronquios y los alvéolos, en un

proceso que se divide en cinco etapas: embrionaria, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar. Se pensaba que la formación de nuevos alvéolos terminaba a los ocho años, pero hoy se conoce que ello ocurre hasta alrededor de los 21 años ^[34] (Figura 9). Y la etapa alveolar se inicia poco antes del nacimiento.

Figura 9. Escala de tiempo del desarrollo pulmonar humano. Todas las etapas del desarrollo pulmonar se superponen porque la mayoría de los procesos de desarrollo pulmonar comienzan de forma central y progresan hacia la periferia. El inicio y el final de la maduración microvascular, así como el final de la alveolarización, son inciertos. Por lo tanto, las barras aparecen y desaparecen gradualmente. El período embrionario no es específico para el desarrollo pulmonar. Tomado de Schittny [34].



Incluso, se ha demostrado la formación de nuevos alvéolos en un adulto luego de neumonectomía por cáncer de pulmón. Este crecimiento pulmonar compensatorio a una neumonectomía se ha documentado en jóvenes por observaciones clínicas y estudios de la función pulmonar. En 1947 se reportó que la función respiratoria en niños neumonectomizados entre los 8 y los 17 años era, 6 años después, significativamente mayor que la prevista para un solo pulmón, y que todos eran capaces de realizar ejercicio con normalidad ^[35].

En una cohorte de 230 personas a las que se les había resecado un pulmón cuando tenían entre 2 y 40 años, seguida durante más de 30 años (media de 33 años), se tomó a 98 que tenían una relación $VEF_1/CVF > 63\%$. Se encontró que la CPT disminuía conforme se incrementaba la edad en que fueron operados, siendo del 98% cuando esto ocurrió dentro de los 5 primeros años de vida (Figura 10). Los autores consideraron que: 1. El reclutamiento y la distensión del pulmón restante serían el estímulo mecánico que provocó su crecimiento compensatorio. 2. Ya sea por multiplicación alveolar o hipertrofia simple, estos cambios ocurren en la infancia, la niñez y quizás en la adolescencia temprana, por lo que se puede compensar eficazmente la pérdida de tejido pulmonar a largo plazo ^[36], (Figura 11).

Figura 10. Capacidad pulmonar total y su subdivisión después de más de 30 años de neumonectomía en 98 pacientes con un VEF1/CV >63%. Grupos: 1 de 0-5 años, 2 de 6-10, 3 de 11-15, 4 de 16-20, 5 de 21-25, 6 de 26-30 y 7 de 31-40 al momento de la cirugía. Cada barra representa la media de la CPT/CV. Las barras exteriores representan los valores normales para personas menores y mayores de 50 años. a) CPT. b) volumen de reserva inspiratoria (VRI). c) volumen corriente (VT). d) capacidad residual funcional (CRF). e, volumen de reserva espiratoria (VRE). Volumen residual (VR). Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1). Tomado de Laros ^[36].

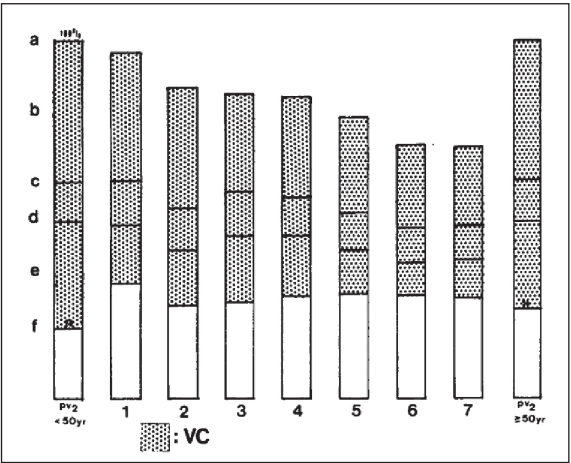
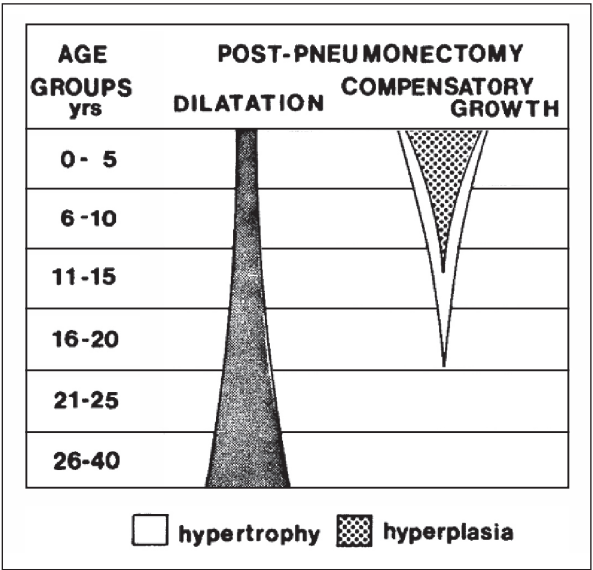
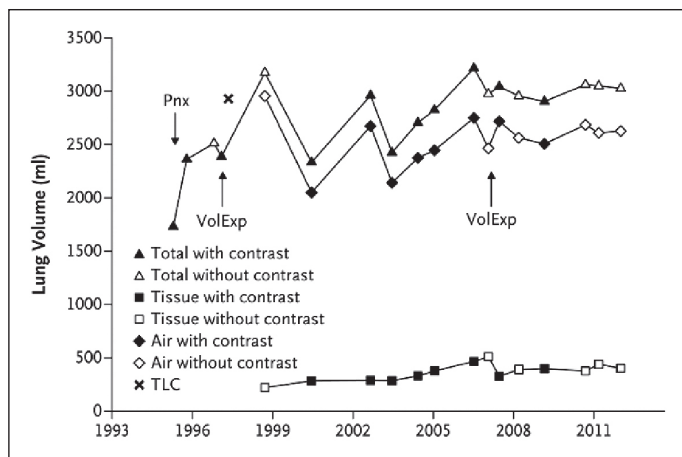


Figura 11. Importancia relativa de los mecanismos adaptativos relacionados con la edad en el momento de la operación. El crecimiento compensatorio, es decir, la hiperplasia con una transición gradual a hipertrofia simple, se presenta en los grupos de edad de 0 a 20 años, tras lo cual la dilatación se convierte gradualmente en el mecanismo más importante. Postulado y tomado de Laros ^[36].



En una mujer de 33 años, neumonectomizada en 1995 por adenocarcinoma de pulmón, se vio 15 años después que la CVF y el VEF1, comparadas con las obtenidas 12 semanas después de la cirugía, habían incrementado en un 35% y un 51%, cuando por el tiempo transcurrido deberían haber disminuido en un 9% y un 11%, respectivamente. Las tomografías computarizadas (TC) seriadas mostraron un agrandamiento progresivo del pulmón restante y un aumento de la densidad tisular (Figura 12) y la resonancia magnética (RMN) con helio-3 hiperpolarizado mostró mayor un número de alvéolos en lugar del agrandamiento de los alvéolos existentes, pero los alvéolos en el pulmón en crecimiento eran menos profundos que en los pulmones normales ^[37]. Este estudio proporciona evidencia de que puede ocurrir un nuevo crecimiento pulmonar en un ser humano adulto.

Figura 12. Volúmenes pulmonares totales de aire, de tejidos, basados en imágenes por tomografía computarizada del pulmón izquierdo, obtenidas antes y después de la neumonectomía. Los volúmenes pulmonares totales, evaluados por radiografía, se fraccionaron en componentes gaseosos y tisulares. Los datos se obtuvieron de tomografías computarizadas con y sin material de contraste intravenoso; se midió un volumen de gas a la CPT mediante pletismografía. Las primeras exploraciones, digitalizadas a partir de películas radiográficas, solo permitían medir el volumen pulmonar total. A los pocos meses de la neumonectomía (Pnx), el volumen pulmonar total aumentó y la densidad pulmonar cayó por debajo de lo normal (a 0,07 g/mL), lo que sugiere una hiperexpansión simple del pulmón. A partir de entonces, el volumen de tejido pulmonar aumentó progresivamente y la densidad pulmonar volvió a un nivel que normalmente se observa con plena inspiración (0,13 g/mL), lo que sugiere el crecimiento de nuevo tejido pulmonar. La inserción de un expansor de volumen (VolExp) en el hemitórax derecho en dos ocasiones fue seguida por un aumento en el volumen de gas. Tomado de Butler ^[37].



En siete pacientes neumonectomizados, el peso pulmonar aumentó a los dos años de la cirugía, en promedio, un 17%. En 216 casos lobectomizados, el volumen y el peso pulmonar incrementaron al 116% y 115%, respectivamente. Al dividirlos en dos grupos según los porcentajes encontrados de estas dos medidas, se halló en el análisis multivariado que la menor edad (≤ 60 años) (OR = 2,52; intervalo de confianza (IC) 1,18-5,40), antecedentes de tabaquismo

leve o nulo (OR = 1,84; IC 1,04-3,25) y mayor volumen de resección (OR = 2,98; IC 1,65-5,39) se asociaron con estar entre los pacientes con más aumentos del volumen y peso pulmonar [38]. Mizobuchi también halló que, a mayor volumen de resección, ≥ 10 subsegmentos resecados, mayor tasa de aumento del volumen y del peso pulmonar [39]. Y Suzuki encontró mejor función respiratoria, volumen y peso pulmonar en los sometidos a lobectomía que en el grupo de resección segmentaria [40]. Entonces, a mayor volumen de resección, habría una mayor sobrecarga pulmonar mecánica, que sería el mecanismo principal para explicar un mejor crecimiento compensatorio pulmonar [38].

Hemos presentado un modelo a nivel del mar en que, por juego de fuerzas, se incrementa tejido pulmonar para compensar lo que se ha resecado quirúrgicamente, siendo mayor lo recuperado cuanto menor edad tiene el paciente, con ausencia de algún factor ambiental negativo, como consumir cigarrillos, y que no tenga daño pulmonar previo [36]. En el caso de la altura, el factor desencadenante es la hipoxia hipobárica, un estímulo permanente que mejora, entre los residentes en los Andes, el transporte de oxígeno al elevar el número de eritrocitos, así como la ventilación al incrementar el volumen pulmonar, y la difusión al generar mayor masa pulmonar, con lo que aumenta el área en la que se lleva a cabo. El factor genético es importante, pero solo se traduce en un incremento de todos estos factores para aumentar el contenido de oxígeno si vivimos en la altura.

Los resultados de diversos estudios, mencionados previamente, nos indican que cuando el niño nace o se muda en los primeros días de vida a gran altura, el estímulo de la hipoxia hipobárica incrementa la cantidad de alvéolos hasta alcanzar la que necesita para tener una vida armoniosa a la altura a la que reside, independientemente de su raza. El crecimiento pulmonar disínáptico constituye una solución evolutiva para optimizar el intercambio gaseoso en hipoxia crónica, cuya expresión varía según ventanas de desarrollo, factores sexuales y antecedentes poblacionales.

Capacidad de difusión

Al tener el nativo de altura un marcado incremento del VR [41], el área de la superficie alveolar está aumentada [42]. En la altura hay una remodelación acinar que implica la redistribución de los componentes tisulares intraseptales, que causa un aumento de la relación superficie-volumen del epitelio y del endotelio alveolar, así como una alteración de la arquitectura del conducto alveolar, cuyo resultado neto es un aumento de la capacidad de difusión de la membrana y del pulmón [43]. Tanto el volumen capilar sanguíneo [43] como la hemoglobina

están incrementados en residentes en la altura, lo que aumenta la capacidad de difusión ^[44].

En cobayos se demostró que la residencia crónica a 3800 m s.n.m. durante la maduración somática mejoró significativamente la función pulmonar en reposo, evidenciada por mayores volúmenes pulmonares, así como mayores niveles de DLCO y de la capacidad de difusión de la membrana para el monóxido de carbono (DMCO) a un flujo sanguíneo pulmonar determinado; esto fue evidente después de 4 meses de exposición y persistió hasta 12 meses en que fueron seguidos ^[45].

En 1956, Velásquez presentó los resultados sobre una mayor difusión al oxígeno (DLO₂) en nativos residentes en Cerro de Pasco comparada con la de los de nivel del mar [46], lo que fue posteriormente corroborado en estudios con difusión al monóxido de carbono ^[47,48,49].

Veinte varones quechuas de $26,2 \pm 1,1$ años, residentes entre 3500 y 4500 m s.n.m., fueron estudiados en Ollaque, Chile, a 3900 m s.n.m., encontrando que en reposo tenían una DLCO de $36,9 \pm 2,6$ cc/m/torr y una SatO₂ de $84,74 \pm 2,8\%$, que al esfuerzo máximo incrementó a $71,2 \pm 4,5$ cc/m/torr la DLCO y la SatO₂ fue de $87,0 \pm 1,0\%$ ^[47]. Estos resultados son semejantes a los encontrados en personas a nivel del mar sometidas a ejercicio en condiciones de hipoxia ^[50], pero en Chile los valores de la DLCO fueron mucho mayores. El aumento de la capacidad de difusión contribuye al mantenimiento de la saturación arterial de oxígeno durante el ejercicio en estos nativos de gran altitud.

Capacidad aeróbica en altura

La capacidad aeróbica máxima, o VO₂máx, es la tasa máxima a la que una persona puede consumir oxígeno durante el ejercicio intenso. Se mide en mililitros de oxígeno utilizados en un minuto por kilogramo de peso corporal (mL/kg/min). Esta medida es crucial, ya que indica la eficiencia con la que el cuerpo de una persona transporta y utiliza el oxígeno durante el ejercicio, lo que proporciona una visión clara de su capacidad cardiovascular.

Ciertos montañistas logran escalar cumbres de 8000 m e incluso el Everest sin oxígeno suplementario. Esto es posible gracias a dos condiciones clave: poseen un VO₂máx elevado a nivel del mar (alta capacidad aeróbica basal) y, durante el ascenso, experimentan solo una disminución moderada en su saturación de oxígeno arterial y en su VO₂máx. Estos efectos se consiguen mediante una aclimatación adecuada y estrategias de ascenso planificadas ^[51]. La hiperven-

tilación permite al escalador mantener una PO_2 alveolar que mantiene la PO_2 arterial por encima de niveles peligrosamente bajos ^[52].

La diferencia entre los nativos de gran altitud y los recién llegados del nivel del mar puede deberse a la aclimatación realizada durante el período de crecimiento y desarrollo, es decir, por la adaptación en el desarrollo. Para probar esta hipótesis, Frisancho *et al.* midieron el trabajo máximo. Se halló que $VO_{2\text{máx}}$ fue de 46 mL/kg/min entre los peruanos migrantes del llano (nacidos por debajo de los 1000 m s.n.m., que migraron entre los 2 y 16 años con sus familias por encima de los 3000 m s.n.m.) y los habitantes permanentes de la altura (nacidos y residentes por encima de los 3000 m s.n.m.), mientras que fue menor, de 38 mL/kg/min ($p < 0,01$), en otros dos grupos: uno de peruanos recién llegados de las zonas bajas (nacidos allí y viviendo por encima de los 3000 m s.n.m. de uno a 4 años) y el otro de norteamericanos nacidos y residentes a nivel del mar que llegaron entre medio año y dos a la altura. También los dos primeros grupos tuvieron una $VE_{\text{máx}}$ semejante de 139 L/min, mientras que en los peruanos recién llegados a la altura fue significativamente más elevada, de 165 L/min, y los norteamericanos de 175 L/min ($p < 0,01$), ocurriendo igual con el equivalente ventilatorio (VE/VO_2), que fue de 51 para los dos primeros grupos y de 64 y 76 para el tercero y cuarto ($p < 0,01$) ^[53]. El equivalente ventilatorio (VE/VO_2) representa la cantidad de ventilación necesaria para el consumo de cada litro de oxígeno. Se mide como la relación entre el volumen de gas espirado por minuto y el volumen de oxígeno consumido por minuto. Durante el período de aclimatación a la hipoxia crónica, en los que migraron de niños, la edad de migración y el tiempo de residencia en la altura (Figura 13) se correlacionaron significativamente ($p < 0,01$) con el valor del $VO_{2\text{máx}}$ (mL/kg/min), pero entre los recién llegados no se encontró esta correlación ^[53].

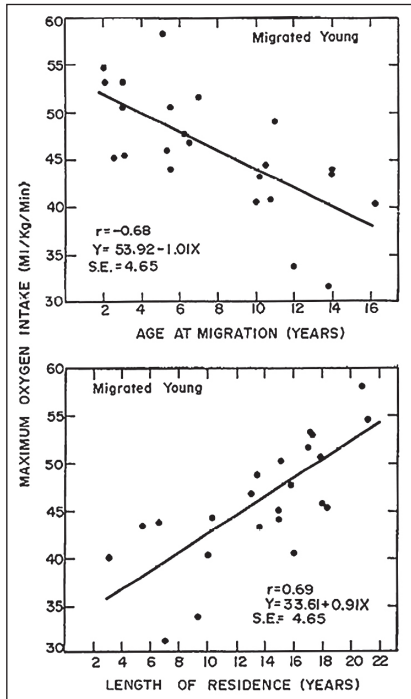


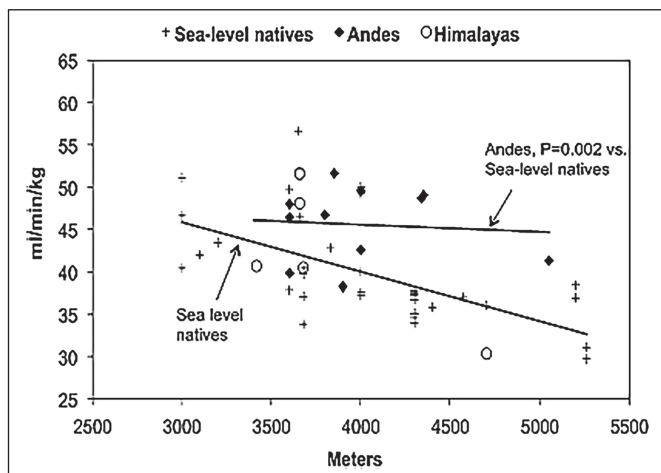
Figura 13. Influencia de la adaptación del desarrollo en la capacidad aeróbica en las grandes alturas. Entre los sujetos aclimatados durante el período de desarrollo, la edad de migración y el tiempo de residencia están significativamente correlacionados con la capacidad aeróbica ($p < 0,01$). Tomado de Frisancho *et al.* [53].

Se midieron la CVF y VO_2 máx en dos poblaciones de varones peruanos (de 18 a 35 años) a 4338 m, que diferían según el entorno en el que nacieron y crecieron, es decir, gran altitud (Cerro de Pasco, Perú, GA, $n = 39$) y nivel del mar (Lima, Perú, NM, $n = 32$). Los sujetos NM fueron transportados desde el nivel del mar a 4338 m y evaluados dentro de las 24 h posteriores a la exposición a hipoxia hipobárica. Se estimó el nivel de mezcla individual (ADMIX, porcentaje de ascendencia española) para cada sujeto, utilizando 22 marcadores genéticos que informan sobre la ascendencia y también mediante la medición de la reflectancia cutánea (MEL). Los de GA tuvieron una CVF 10% mayor ($p < 0,001$), una VO_2 máx 15% mayor ($p < 0,001$) y una $SatO_2$ durante el ejercicio 5% mayor ($p < 0,001$) que los de NM. La MEL y la CVF se correlacionaron positivamente en los sujetos de GA ($p = 0,035$), pero la MEL y la ADMIX no se correlacionaron en toda la muestra del estudio. Estos resultados nos muestran que el factor más importante, al igual que en el estudio de Frisancho, sería la adaptación al desarrollo y no factores genéticos, que es lo que se buscaba encontrar en este elegante diseño, en los valores fisiológicos respiratorios en la altura [54].

Los nativos y residentes en la altura tienen una capacidad aeróbica alta. Así se ha documentado en múltiples estudios entre residentes en los Andes [47,53-60], con los que Brutsaert *et al.* construyeron un gráfico [61] en el cual relaciona altu-

ra contra $\text{VO}_2\text{máx}$, y en el que actualizó la información del estudio de Buskirk *et al.* [62] en el que participó un grupo de miembros del equipo de atletismo de la universidad de Pensilvania (366 m s.n.m.) que fueron estudiados en Nuñoa (4023 m s.n.m.), para luego retornar la mitad de ellos a realizar una estadía en Monte Evans, Colorado, (4375 m s.n.m.) y en Alamosa (2300 m s.n.m.) donde también fueron evaluados. Además, incluyó un grupo de estudios hechos en los Himalayas [63-67], pero el tamaño de muestra reducido impedía más análisis. Por eso solo comparó a los andinos con los norteamericanos, encontrando una marcada diferencia ($p = 0,002$), (Figura 14). Cabe destacar que los nativos de grandes altitudes experimentan pequeñas disminuciones en el $\text{VO}_2\text{máx}$ al exponerse a una hipoxia creciente, con disminuciones típicamente de entre el 30% y el 80% de la disminución observada [61] en los grupos de comparación de tierras bajas [53,58,67].

Figura 14. Valores medios de $\text{VO}_2\text{máx}$ según la altitud para varones nativos de los Andes, los Himalayas, y para nativos del nivel del mar expuestos a hipoxia hipobárica. Los datos del nivel del mar fueron actualizados a partir de Buskirk *et al.* [62]. Los valores medios de los Andes y los Himalayas fueron tomados de la literatura [31,47,53-60,63-67]. Tomado de Brutsaert *et al.* [61].



Ventilación

En general, los nativos de grandes alturas muestran una hipoventilación relativa durante el ejercicio (es decir, mayor PaCO_2) y una mayor eficiencia de intercambio de gases (menor A-aDO_2) en comparación con los habitantes del llano aclimatados [29].

Las personas que visitan la altura hiperventilan por la hipoxia hipobárica, pero los nativos del Ande y del Himalaya tienen, ante la hipoxia aguda, una respuesta ciega tanto en reposo como en el ejercicio. En el primer estudio realizado en

el Himalaya a 4880 m s.n.m. con sherpas, se encontró que ventilaban menos en reposo y en diferentes niveles de ejercicio que los europeos recién aclimatados a la altura [68]. Resultados semejantes se encontraron en Cerro de Pasco a 4360 m s.n.m., postulándose que la hipoxia crónica resulta en la desensibilización de los quimiorreceptores de hipoxia del cuerpo carotídeo, y que este estímulo reducido permite que la ventilación disminuya y la PCO_2 aumente [69].

Se determinó la sensibilidad respiratoria a la hipoxia aguda (Pa_{O_2} = 40 torr) a una PCO_2 constante en 18 adultos normales que vivían a nivel del mar. De ellos, nueve habían nacido a gran altitud. La sensibilidad, ΔV_{40} , en L/m^2 por minuto, que representa el aumento de la ventilación producido por la hipoxia, fue de $9,7 \pm 7,0$ en los sujetos nacidos a nivel del mar y de $0,4 \pm 1,9$ en los sujetos nacidos a gran altitud, a pesar de que este último grupo había vivido a nivel del mar entre 2 y 16 años. No se observó evidencia de recuperación de la sensibilidad con el tiempo a nivel del mar. Se sugiere que la hipoxia crónica durante los primeros 2 años de vida desensibiliza irreversiblemente la respuesta refleja a la hipoxia aguda mediada por los quimiorreceptores periféricos [70].

Se ha encontrado que el hombre de altura, con una estancia de 10 meses a nivel del mar, presenta una respuesta ventilatoria a la hipoxia mucho menor que la de los nativos del llano, incluso cuando se le somete a ejercicio. Esto sugiere que tiene una insensibilidad irreversible del mecanismo quimiorreflejo arterial periférico a la hipoxia [71].

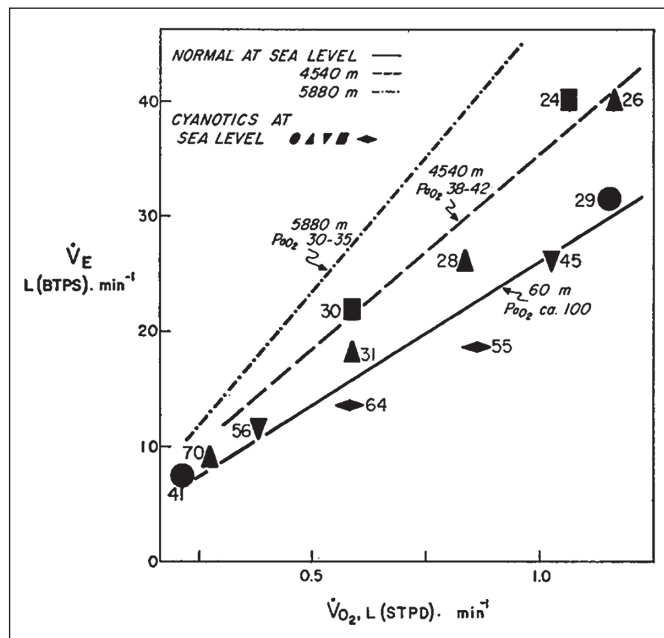
En un grupo de cinco pacientes de más de 15 años, un año posterior a la operación para corregir la tetralogía de Fallot, quienes presentaban un nivel de Pa_{O_2} de 81 mientras respiraban aire, la respuesta ventilatoria observada al disminuir la Pa_{O_2} de 150 a 40 torr, manteniendo una Pa_{CO_2} en niveles normales, fue de $0,5 L/m^2$ por minuto. Este resultado se comparó con el valor estándar que ronda los $10 L/m^2$ por minuto. Se concluye que la hipoxia durante la infancia reduce permanentemente la sensibilidad respiratoria a la hipoxia aguda. Este hallazgo ayuda a descartar la posibilidad de que la insensibilidad observada a la hipoxia aguda en nativos de grandes altitudes tenga una base genética [72].

Al evaluar la respuesta ventilatoria a la hipoxia aguda por la inhalación transitoria de nitrógeno, en pacientes con cardiopatía congénita cianótica y no cianótica, y en sujetos normales, se encontró que las respuestas ventilatorias de los cianóticos fueron significativamente menores de lo normal, y se encontró una relación directa entre el grado de hipoxemia crónica y la reducción de la respuesta ventilatoria a la hipoxia aguda. Sin embargo, a diferencia de la dis-

minución irreversible de las respuestas ventilatorias de los nativos nacidos a gran altitud, el decremento de la respuesta hipóxica causada por la cardiopatía congénita cianótica revirtió al eliminar la hipoxemia, cuando se corrigió quirúrgicamente el problema ^[73], lo que no ocurrió en el estudio de Sorensen ^[72].

Si correlacionamos la ventilación con el consumo de oxígeno durante el ejercicio en personas normales nacidas en el llano, veremos que guardan una relación directa (Figura 15), siendo mayor la ventilación conforme se incrementa la altura. Pero en los afectados por una cardiopatía congénita cianótica, al igual que en los nativos de la altura, presentados en el gráfico de forma individual, este incremento de la ventilación está muy disminuido ^[74].

Figura 15. Comparación de la ventilación pulmonar (BTPS) de habitantes de tierras bajas aclimatados a 5880 m s.n.m. ^[75], 4540 m, del nivel del mar ^[74] y de sujetos con cardiopatía cianótica a nivel del mar ^[75]. La PO_2 arterial de los cianóticos se muestra mediante símbolos y la PO_2 arterial calculada para los habitantes de tierras bajas normales se presenta frente a las líneas de respuesta respectivas. Los cianóticos con una PaO_2 tan baja como 40 torr mostraron una ventilación similar a la de los sujetos a nivel del mar con una PaO_2 de aproximadamente 100 torr. Solo con una PaO_2 inferior a 30 torr se observó un aumento apreciable de la ventilación en los cianóticos; sin embargo, estos aumentos fueron significativamente menores que en los sujetos de tierras bajas con una PO_2 arterial crónica similar ^[74].



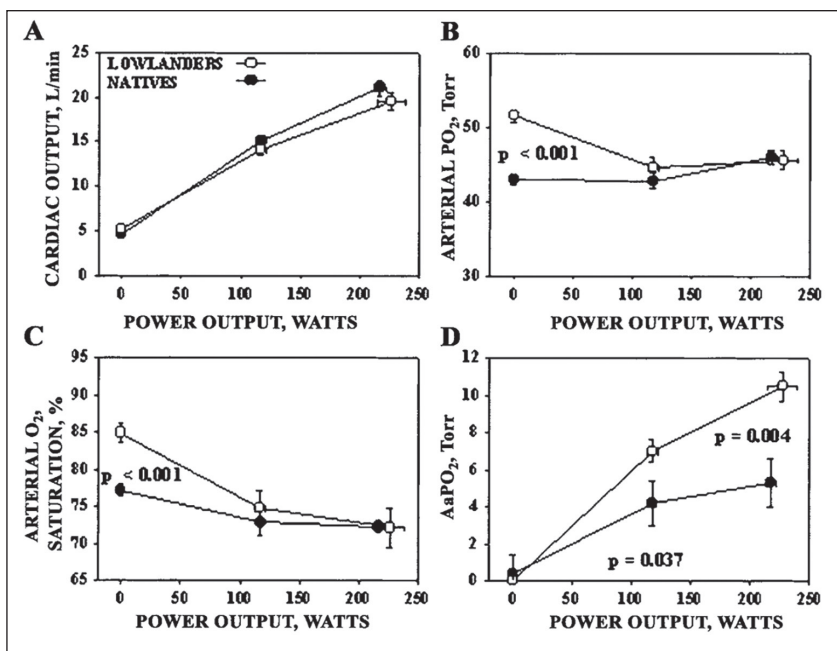
Equilibrio ácido-base

Se estudió a nueve habitantes del llano de Dinamarca y a siete nativos bolivianos de ascendencia mixta europea y amerindia residentes de toda la vida en La Paz, entre 3600 y 4100 m s.n.m., en Chacaltaya (5260 m s.n.m.), cerca de La Paz, Bolivia. Los de Dinamarca pasaron 9 semanas a 5260 m s.n.m., y los estudios se realizaron en la última semana. Los bolivianos fueron transportados el mismo día del estudio desde La Paz, de 3600 a 4100 m s.n.m., a los 5260 m s.n.m. La PO_2 fue 8 torr mayor ($50,0 \pm 1,1$ frente a $42,1 \pm 0,7$; $p = 0,001$) y la PCO_2 9 torr menor ($21,1 \pm 0,9$ frente a $30,0 \pm 0,3$; $p = 0,001$) en los daneses. Sin embargo, en ambos grupos, (Aa) la PO_2 fue similar y no diferente de cero. El pH arterial fue significativamente mayor en los de Dinamarca, $7,48 \pm 0,007$ frente a $7,43 \pm 0,004$ en los nativos de la altura ($p < 0,001$), y sus niveles de bicarbonato fueron menores ($15,1 \pm 0,5$ meq/L vs. $19,4 \pm 0,3$ meq/L, $p < 0,001$). Como resultado, el exceso de base calculado fue más negativo en los habitantes de tierras bajas (5,6 frente a 3,5 meq/L, respectivamente, $p < 0,001$). Los niveles de lactato en sangre arterial en reposo fueron similares (1,5 y 1,4 mmol/L, p no significativo). Los habitantes de tierras bajas mostraron una mayor perturbación del equilibrio ácido-base que los nativos. Es notable que, en los nativos, a pesar del rápido ascenso de 3600–4100 a 5260 m en 2 h y una saturación arterial de O_2 del 77%, el pH arterial fuera de 7,43, apenas diferente de un pH normal de 7,40 o de los valores de pH arterial en reposo de 7,41 reportados previamente en estos nativos a 3600 m s.n.m. [76].

Al alcanzar el $VO_{2\text{máx}}$, la ventilación minuto fue de 163 L/min en los habitantes de Dinamarca, comparados con los 131 L/min de los de La Paz, una diferencia del 24% ($p = 0,05$). No es sorprendente que la PCO_2 arterial se mantuviera más baja en los habitantes de tierras bajas durante todo el ejercicio, como se muestra en la Figura 16C. A $VO_{2\text{máx}}$, la PCO_2 arterial fue de 7,4 torr menor en los habitantes de tierras bajas (19,3 frente a 26,7, $p < 0,001$), (Figura 16). La PCO_2 arterial disminuyó ligeramente entre el reposo y el ejercicio en ambos grupos (en 2 torr en los habitantes de tierras bajas y 3 torr en los nativos, p no significativa). Los valores de (A-a) PO_2 durante el ejercicio fueron menores en los de La Paz, probablemente debido a una mayor capacidad de difusión asociada a pulmones más grandes. Con un menor costo ventilatorio, alcanzaron la saturación arterial (72,1%) que los habitantes de tierras bajas durante el ejercicio máximo. Al relacionarlo con el potencial metabólico, evaluado mediante la $VO_{2\text{máx}}$ en normoxia, la capacidad de difusión pulmonar fue un 73% mayor por vatio en los nativos que en los habitantes de tierras bajas. La amortiguación del lactato parece mejorada en los nativos, evidenciada por una menor pendiente

en la relación déficit base-lactato (0,81 vs. 0,97 meq/mmol). Esto, unido a sus mayores niveles de PCO₂ arterial que, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, atenúan la caída del pH, les permite tolerar lactato más elevado (11,5 vs. 8,7 mmol/L) con similar pH (7,33 vs. 7,37) ^[76].

Figura 16. Gasto cardíaco e intercambio gaseoso durante el ejercicio a 5260 m. A: las respuestas del gasto cardíaco al ejercicio son similares en ambos grupos. B: la PO₂ arterial, mayor en reposo en personas de Dinamarca, disminuye con el ejercicio hasta los niveles observados en los nativos, en quienes la PO₂ se mantiene. C: la saturación de O₂ arterial en ambos grupos generalmente sigue a la PO₂, pero con una ligera disminución durante el ejercicio debido a desplazamientos hacia la derecha en la curva de disociación de O₂. D: (A-a) PO₂ aumenta con el ejercicio en ambos grupos, pero más en las personas de zonas bajas. Los valores son medias \pm EE ^[76].



El trabajo cuantitativo sobre genética y genes candidatos respalda directamente la hipótesis de que la SaO₂ en reposo y durante el ejercicio se encuentra bajo un fuerte control genético en los nativos de gran altitud ^[29].

Un gran número de estudios reportan una SaO₂ más alta o comparable, a pesar de una menor ventilación en reposo y durante el ejercicio, en nativos de gran altitud de los Andes y/o el Himalaya ^[61], en comparación con controles aclimatados de tierras bajas ^[47,63,64,67,76,77]. De estos, dos estudios con migrantes mostraron una SaO₂ más alta durante el ejercicio en aimaras en comparación con los europeos nacidos y criados a 3600 m, lo que sugiere un efecto genético ^[31,77].

Crosstalk en altura

El *crosstalk* es un principio interorgánico fundamental en la fisiología integrativa, donde múltiples órganos cooperan o desregulan respuestas mediante redes de comunicación complejas. El *crosstalk* con relación al pulmón constituye una red de comunicación bidireccional entre el pulmón y órganos distales (cerebro, intestino, corazón, hígado y riñón) mediada por citocinas, metabolitos microbianos y neurotransmisores. Esta interacción coordina respuestas adaptativas para preservar la homeostasis, aunque en contextos patológicos puede amplificar la inflamación sistémica y desencadenar comorbilidades agudas o crónicas. Wang *et al.* reportan que las infecciones pulmonares, como la neumonía, activan vías de señalización que vinculan la inflamación local con disfunción orgánica remota, evidenciando el rol del pulmón como regulador de la inmunidad sistémica [78].

En el eje pulmón-cerebro, eventos como traumatismos craneoencefálicos o accidentes cerebrovasculares inducen el síndrome de inmunodepresión, incrementando la susceptibilidad a neumonías asociadas a ventilación mecánica por colonización de patógenos oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa*. Inversamente, infecciones virales como COVID-19 pueden invadir el sistema nervioso central mediante receptores ACE2 en neuronas o vías olfatorias, causando edema cerebral y manifestaciones neurológicas [79,80]. Simultáneamente, el eje pulmón-intestino revela que la disbiosis microbiana intestinal altera respuestas inmunes pulmonares: bacterias comensales, *Bifidobacterium* y *Lachnospira*, regulan la diferenciación de linfocitos T helper 17, modulando la susceptibilidad a asma o EPOC [81]. Estos hallazgos subrayan la integración sistémica de señales multiorgánicas, cuyo eje relacionado al pulmón podría verse modificado en entornos hipóxicos como la altura.

En ambientes de altitud elevada, condiciones únicas como hipoxia hipobárica crónica, radiación ultravioleta intensificada y estrés térmico podrían modular ejes o mecanismos de *crosstalk*. La hipoxia activa factores inducibles por hipoxia, reguladores clave de la inflamación y función inmune. Si bien los estudios en poblaciones altoandinas confirman que la exposición posnatal a hipoxia induce hiperplasia pulmonar con aumento de la capacidad de difusión [18,21], se desconoce cómo este remodelamiento podría afectar la comunicación interorgánica, constituyendo un área de investigación prioritaria. Teóricamente, la hipoxia hipobárica podría alterar la composición del microbioma pulmonar e intestinal, modificando la producción de metabolitos inmunomoduladores como ácidos grasos de cadena corta. Asimismo, podría aumentar la permeabilidad

de barreras epiteliales, intestinal o hematoencefálica, facilitando la translocación bacteriana o mediadores inflamatorios, y podría potenciar respuestas neuroendocrinas durante infecciones, fenómeno observado en modelos de lesión cerebral ^[78]. Investigaciones futuras deberían evaluar el rol de las adaptaciones del aparato respiratorio en los residentes en la altura y su interacción con los mecanismos de comunicación interorgánica multidireccional como el *crosstalk*.

Conclusiones

El aparato respiratorio de los residentes de la altura presenta volúmenes y capacidades pulmonares mayores que los del nivel del mar, siendo el incremento más elevado en la capacidad residual. El estímulo es la hipoxia hipobárica, por lo que los de ancestro no andino que nacen en la altura también tendrán pulmones más grandes, y para los nacidos en alturas más bajas, este incremento será mayor si se mudaron a una menor edad. Como los bronquios alcanzan su diferenciación antes del nacimiento y los alvéolos lo terminan de hacer alrededor de los 21 años, la altura produce un crecimiento pulmonar disináptico. El aumento mayor del volumen residual, que significa una mayor superficie alveolar, además de que la estructura alveolar se modifica con la disminución de la distancia alvéolo-capilar, el aumento del volumen capilar pulmonar y de la hemoglobina, conduce a una mayor capacidad de difusión, que incluso se incrementa en el ejercicio, lo que permite una adecuada oxigenación, sin que aumente la ventilación en reposo o durante el esfuerzo físico. Para el indígena de los Andes, también resulta esencial el estímulo de la hipoxia para que se desarrollen los pulmones, los cuales alcanzan dimensiones superiores en comparación con aquellos que no poseen tal ventaja genética. Todas estas modificaciones permiten que el andino tenga una mayor capacidad aeróbica máxima que el del nivel del mar, y el que se traslada a la altura después del nacimiento, la cual guarda relación inversa con la edad en que migraron y relación directa con los años de migración.

Bibliografía

1. Hurtado A. Respiratory adaptation in the Indian natives of the peruvian andes. Studies at high altitude. *Am J Phys Anthropol.* 1932;17(2):137-65. doi: 10.1002/ajpa.1330170212.
2. Stewart CA. The vital capacity of the lungs of children in health and disease. *Am J Dis Child.* 1922;24(6):451-96. doi:10.1001/archpedi.1922.04120120002001.
3. Cometto CS. Contribución al estudio del desarrollo físico de los niños argentinos en la edad escolar. *Arch Argent Pediatr.* 1931;2(2):55-65.
4. Hrdlička A. Anthropological investigations on one thousand white and colored children of both sexes, the inmates of the New York Juvenile Asylum, with additional notes on one hundred colored children of the New York Colored Orphan Asylum. New York: Wynkoop, Hallenbeck, Crawford Co., printers; 1898. 86 p.
5. Bowditch HP. The growth of children. Boston: Albert J. Wright, State Printer; 1877. 51 p., [12] folded leaves, XV double plates.
6. Jackson CM. The physique of male students at the university of Minnesota: a study in constitutional anatomy and physiology. *Am J Anat.* 1927;40(1):59-126. doi:10.1002/aja.1000400103
7. Mumford AA, Young M. The interrelationships of the physical measurements and the vital capacity: introduction by Dr Mumford. *Biometrika.* 1923;15(1-2):109-33. doi:10.1093/biomet/15.1-2.109
8. Cripps LD, Greenwood M, Newbold EM. A biometric study of the inter-relations of "vital capacity," stature, stem length and weight in a sample of healthy male adults. *Biometrika.* 1923;14(3-4):316-36. doi:10.1093/biomet/14.3-4.316
9. Emerson PW, Green H. Vital capacity of the lungs of children. *Am J Dis Child.* 1921;22(2):202-11. doi:10.1001/archpedi.1921.04120020099008
10. Edwards DJ, Wilson MG. An analysis of some of the factors of variability in the vital capacity measurements of children. *Arch Intern Med.* 1922;30(5):638-47. doi:10.1001/archinte.1922.00110110109011
11. McCloy CH. Vital capacity of Chinese students. *Arch Intern Med.* 1927;40(5):686-700. doi:10.1001/archinte.1927.00130110116011
12. West HF. A comparison of various standards for the normal vital capacity of the lungs. *Arch Int Med.* 1920; 25: 306-316.
13. Kronecker. Beilagen zum onsessions-Gesuch für eine Jungfraubahn. Zurich; 1894.
14. Bartlett FH. On the variations of blood-pressure during the breathing of rarefied air. *Am J Physiol Legacy Content.* 1903;10(3):149-63. doi:10.1152/ajplegacy.1903.10.3.149
15. Campbell JA. Note on some pathological changes in the tissues during attempted acclimatization to alterations of O₂-pressure in the air. *Br J Exp Pathol.* 1927;8(5):347-51. PMID: PMC2047997
16. Harrop GA. The oxygen and carbon dioxide content of arterial and of venous blood in normal individuals and in patients with anemia and heart disease. *J Exp Med.* 1919;30(3):241-57. doi:10.1084/jem.30.3.241
17. Kannan R. Breathing rates and breathing air constituents. *IISSET Int J Innov Sci Eng Technol.* 2015;2(4).
18. Ortiz-Prado E, Encalada S, Mosquera J, Simbaña-Rivera K, Gomez-Barreno L, Duta D, Ochoa I, Izquierdo-Condoy JS, Vasconez E, Burgos G, Calvopiña M, Viscor G. A comparative analysis of lung function and spirometry parameters in genotype-controlled natives living at low and high altitude. *BMC Pulm Med.* 2022 Mar 21;22(1):100. doi: 10.1186/s12890-022-01889-0. Erratum in: *BMC Pulm Med.* 2024 Oct 16;24(1):518. doi: 10.1186/s12890-024-03282-5.
19. López Jové OR, Arce SC, Chávez RW, Alaniz A, Lancellotti D, Chiapella MN, Julián A, De Vito EL, Sala HL; GEFRA group. Spirometry reference values for an andean high-altitude population. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018 Jan;247:133-139. doi: 10.1016/j.resp.2017.09.016.
20. Ulrich S, Furian M, Estevesova B, Toktogulova N, Beishekeeva G, Ulrich S, Burney PGJ, Sooronbaev TM, Bloch KE. Spirometry in Central Asian Lowlanders and Highlanders, a Population

- Based Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jan 10;6:308. doi: 10.3389/fmed.2019.00308.
21. Greksa LP. Total lung capacity in Andean highlanders. *Am J Hum Biol*. 1994;6(4):491-498. doi: 10.1002/ajhb.1310060410.
 22. Talaminos-Barroso A, Roa-Romero LM, Ortega-Ruiz F, Cejudo-Ramos P, Márquez-Martín E, Reina-Tosina J. Effects of genetics and altitude on lung function. *Clin Respir J*. 2021 Mar;15(3):247-256. doi: 10.1111/crj.13300.
 23. Greksa LP, Spielvogel H, Cáceres E. Total lung capacity in young highlanders of Aymara ancestry. *Am J Phys Anthropol*. 1994 Aug;94(4):477-86. doi: 10.1002/ajpa.1330940404.
 24. Brody JS, Lahiri S, Simpser M, Motoyama EK, Velasquez T. Lung elasticity and airway dynamics in Peruvian natives to high altitude. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1977 Feb;42(2):245-51. doi: 10.1152/jappl.1977.42.2.245.
 25. Greksa LP, Spielvogel H, Paz-Zamora M, Cáceres E, Paredes-Fernández L. Effect of altitude on the lung function of high altitude residents of European ancestry. *Am J Phys Anthropol*. 1988 Jan;75(1):77-85. doi: 10.1002/ajpa.1330750109.
 26. Frisancho AR. Human growth and pulmonary function of a high altitude Peruvian Quechua population. *Hum Biol*. 1969 Sep;41(3):365-79.
 27. Greksa LP, Spielvogel H, Cáceres E, Paredes-Fernández L. Lung function of young Aymara highlanders. *Ann Hum Biol*. 1987 Nov-Dec;14(6):533-42. doi: 10.1080/03014468700009371.
 28. Mueller WH, Yen F, Rothhammer F and Schull WJ. A multinational Andean genetic and health program. VI. Physiological measurements of lung function in an hypoxic environment. *Hum. Biol*. 1978;50:489- 513.
 29. Brutsaert TD, Soria R, Cáceres E, Spielvogel H, Haas JD. Effect of developmental and ancestral high altitude exposure on chest morphology and pulmonary function in Andean and European/North American natives. *Am J Hum Biol*. 1999;11(3):383-395. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(1999)11:3<383::AID-AJHB9>3.0.CO;2-X.
 30. Post PW, Rao DC. Genetic and environmental determinants of skin color. *Am J Phys Anthropol*. 1977 Nov;47(3):399-402. doi: 10.1002/ajpa.1330470309.
 31. Frisancho AR, Frisancho HG, Milotich M, Brutsaert T, Albalak R, Spielvogel H, et al. Developmental, genetic, and environmental components of aerobic capacity at high altitude. *Am J Phys Anthropol*. 1995 Apr;96(4):431-42. doi: 10.1002/ajpa.1330960408.
 32. Green, M, Mead J, and Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J AppZ Physiol*. 1974;37:67-74. doi: 10.1152/jappl.1974.37.1.67.
 33. Cruz, JC. Mechanics of breathing in high altitude and sea level subjects. *Respiration Physiol*. 1973; 17:146-161. doi: 10.1016/0034-5687(73)90058-3.
 34. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017 Mar;367(3):427-444. doi: 10.1007/s00441-016-2545-0.
 35. Cournand, A, Himmelstein, A, Riley, RL, and Lester, CW. A follow-up study of the cardiopulmonary function in four young individuals after pneumonectomy. *J Thoracic Surg*. 1947;16:30-48.
 36. Laros CD, Westermann CJ. Dilatation, compensatory growth, or both after pneumonectomy during childhood and adolescence. A thirty-year follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987 Apr;93(4):570-6.
 37. Butler JP, Loring SH, Patz S, Tsuda A, Yablonskiy DA, Mentzer SJ. Evidence for adult lung growth in humans. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):244-7. doi: 10.1056/NEJMoa1203983.
 38. Wakamatsu I, Matsuguma H, Nakahara R, Chida M. Factors associated with compensatory lung growth after pulmonary lobectomy for lung malignancy: an analysis of lung weight and lung volume changes based on computed tomography findings. *Surg Today*. 2020 Feb;50(2):144-152. doi: 10.1007/s00595-019-01863-0.
 39. Mizobuchi T, Wada H, Sakairi Y, Suzuki H, Nakajima T, Tagawa T, Iwata T, Motoori K, Yoshida S, Yoshino I. Spirometric and radiological evaluation of the remnant lung long after major pulmonary resection: can compensatory phenomena be recognized in clinical cases? *Surg Today*. 2014 Sep;44(9):1735-43. doi:

- 10.1007/s00595-013-0702-6.
40. Suzuki H, Morimoto J, Mizobuchi T, Fujiwara T, Nagato K, Nakajima T, Iwata T, Yoshida S, Yoshino I. Does segmentectomy really preserve the pulmonary function better than lobectomy for patients with early-stage lung cancer? *Surg Today*. 2017 Apr;47(4):463-469. doi: 10.1007/s00595-016-1387-4.
41. Quispe-Alfaro E, Díaz-Murillo H. Influence of hypoxic hypoxia on some hematological, cardiovascular and respiratory parameters of men residing in the Colca Valley (3417-3633 msnm). *Veritas*. 2019;20(2):89-99. doi:10.35286/veritas.v20i2.249
42. Calderón W, López 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
43. Hsia CC, Carbayo JJ, Yan X, Bellotto DJ. Enhanced alveolar growth and remodeling in Guinea pigs raised at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005 May 12;147(1):105-15. doi: 10.1016/j.resp.2005.02.001.
44. Santos-Martínez LE, Gómez-Tejada RA, Murillo-Jauregui CX, Hoyos-Paladines RA, Poyares-Jardim CV, Orozco-Levi M. Exposición crónica a la altura. Características clínicas y diagnóstico. *Arch Cardiol Mex*. 2021;91(4):500-507. doi: 10.24875/ACM.20000447
45. Yilmaz C, Dane DM, Hsia CC. Alveolar diffusion-perfusion interactions during high-altitude residence in guinea pigs. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Jun;102(6):2179-85. doi: 10.1152/jap-physiol.00059.2007.
46. Velasquez T. Maximal diffusing capacity of the lungs at high altitude. U.S.A.F. School of Aviation Medicine; 1956. Report No.: 56-108.
47. Schoene RB, Roach RC, Lahiri S, Peters RM, Hackett PH, Santolaya R. Increased diffusion capacity maintains arterial saturation during exercise in the Quechua Indians of the Chilean Altiplano. *Am J Hum Bio*. 1990;2(6):663-668. doi: 10.1002/ajhb.1310020609.
48. Cerny FC, Dempsey JA, Reddan WG. Pulmonary gas exchange in nonnative residents of high altitude. *J Clin Invest*. 1973 Dec;52(12):2993-9. doi: 10.1172/JCI107497.
49. DeGraff AC Jr, Grover RF, Johnson RL Jr, Hammond JW Jr, Miller JM. Diffusing capacity of the lung in Caucasians native to 3,100 m. *J Appl Physiol*. 1970;29:71-6. doi: 10.1152/jappl.1970.29.1.71
50. Schoene RB, Robertson HT, and Pavlin E. Mechanism determining arterial hypoxemia during hypoxic exercise. *Fed Proc*. 1983;42:978.
51. Bartscher M, Viscor G. How important is VO₂max when climbing Mt. Everest (8,849m)? *Respir Physiol Neurobiol*. 2022 Mar;297:103833. doi: 10.1016/j.resp.2021.103833.
52. West JB. Acclimatization and tolerance to extreme altitude. *J Wilderness Med*. 1993 Feb;4(1):17-26. doi: 10.1580/0953-9859-4.1.17.
53. Frisancho AR, Martínez C, Velasquez T, Sanchez J, Montoya H. Influence of developmental adaptation on aerobic capacity at high altitude. *J Appl Physiol*. 1973;34:176-80.
54. Brutsaert T, Parra E, Shriver M, Gamboa A, Palacios J, Rivera M, Rodríguez I, Leao-Velarde F. Effects of birthplace and individual admixture on lung volume and exercise phenotypes of Peruvian Quechua. *Am J Phys Anthro*. 2004;123:390-8.
55. Kollias J, Buskirk ER, Akers RF, Prokop EK, Baker PT, Picon-Reategui E. Work capacity of long-time residents and newcomers to altitude. *J Appl Physiol*. 1968;24:792-9.
56. Mazess RB. Exercise performance at high altitude in Peru. *Fed Proc*. 1969;28:1301-6.
57. Mazess RB. Exercise performance of Indian and white high altitude residents. *Hum Biol*. 1969;41:494-518.
58. Vogel JA, Hartley LH, Cruz JC. Cardiac output during exercise in altitude natives at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1974;36:173-6.
59. Greksa LP, Haas JD, Leatherman TL, Thomas RB, Spielvogel H. Work performance of high-altitude Aymara males. *Ann Hum Biol*. 1984 May-Jun;11(3):227-33. doi: 10.1080/03014468400007101.
60. Brutsaert TD, Spielvogel H, Soria R, Cáceres E, Buzenet G, Haas JD. Effect of developmental and ancestral high-altitude

- exposure on VO₂ peak of Andean and European/North American natives. *Am J Phys Anthropol.* 1999 Dec;110(4):435-55. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199912)110:4<435::AID-AJPA5>3.0.CO;2-7.
61. Brutsaert T. Why Are High Altitude Natives So Strong at High Altitude? *Nature vs. Nurture: Genetic Factors vs. Growth and Development.* *Adv Exp Med Biol.* 2016;903:101-12. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_7.
 62. Buskirk ER, Kollias J, Akers RF, Prokop EK, Reategui EP. Maximal performance at altitude and on return from altitude in conditioned runners. *J Appl Physiol.* 1967 Aug;23(2):259-66. doi: 10.1152/jap-1967.23.2.259.
 63. Ge RL, Chen QH, Wang LH, Gen D, Yang P, Kubo K, Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yoshimura K, Takeoka M, et al. Higher exercise performance and lower VO₂max in Tibetan than Han residents at 4,700 m altitude. *J Appl Physiol.* 1994;77:684-91.
 64. Ge RL, He Lun GW, Chen QH, Li HL, Gen D, Kubo K, Matsuzawa Y, Fujimoto K, Yoshimura K, Takeoka M, Kobayashi T. Comparisons of oxygen transport between Tibetan and Han residents at moderate altitude. *Wilderness Environ Med.* 1995;6:391-400.
 65. Niu W, Wu Y, Li B, Chen N, Song S. Effects of long-term acclimatization in lowlanders migrating to high altitude: comparison with high altitude residents. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995;71(6):543-8. doi: 10.1007/BF00238558.
 66. Curran LS, Zhuang J, Droma T, Moore LG. Superior exercise performance in lifelong Tibetan residents of 4400 m compared with Tibetan residents of 3,658 m. *Am J Phys Anthropol.* 1998 Jan;105(1):21-31. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199801)105:1<21::AID-AJPA3>3.0.CO;2-G.
 67. Marconi C, Marzorati M, Grassi B, Basnyat B, Colombini A, Kayser B, et al. Second generation Tibetan lowlanders acclimatize to high altitude more quickly than Caucasians. *J Physiol.* 2004 Apr 15;556(Pt 2):661-71. doi: 10.1113/jphysiol.2003.059188.
 68. Lahiri S, Milledge JS. Sherpa physiology. *Nature.* 1965 Aug 7;207(997):610-2. doi: 10.1038/207610a0.
 69. Severinghaus JW, Bainton CR, Carcelen A. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Respir Physiol.* 1966;1(3):308-34. doi: 10.1016/0034-5687(66)90049-1.
 70. Sorensen SC, Severinghaus JW. Irreversible respiratory insensitivity to acute hypoxia in man born at high altitude. *J Appl Physiol.* 1968 Sep;25(3):217-20. doi: 10.1152/jappl.1968.25.3.217.
 71. Lahiri S, Edelman NH. Peripheral chemoreflexes in the regulation of breathing of high altitude natives. *Respir Physiol.* 1969 Apr;6(3):375-85. doi: 10.1016/0034-5687(69)90035-8.
 72. Sorensen SC, Severinghaus JW. Respiratory insensitivity to acute hypoxia persisting after correction of tetralogy of Fallot. *J Appl Physiol.* 1968 Sep;25(3):221-3. doi: 10.1152/jappl.1968.25.3.221.
 73. Edelman NH, Lahiri S, Braudo L, Charniak NS, Fishman AP. The blunted ventilatory response to hypoxia in cyanotic congenital heart disease. *N Engl J Med.* 1970 Feb 19;282(8):405-11. doi: 10.1056/NEJM197002192820801.
 74. Lahiri S, DeLaney RG, Brody JS, Simpsen M, Velasquez T, Motoyama EK, Polgar C. Relative role of environmental and genetic factors in respiratory adaptation to high altitude. *Nature.* 1976 May 13;261(5556):133-5. doi: 10.1038/261133a0.
 75. Pugh LG, Gill MB, Lahiri S, Milledge JS, Ward MP, West JB. muscular exercise at great altitudes. *J Appl Physiol.* 1964 May;19:431-40. doi: 10.1152/jappl.1964.19.3.431.
 76. Wagner PD, Araoz M, Boushel R, Calbet JA, Jessen B, Rådegran G, et al. Pulmonary gas exchange and acid-base state at 5,260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders. *J Appl Physiol* (1985). 2002 Apr;92(4):1393-400. doi: 10.1152/japplphysiol.00093.2001.
 77. Brutsaert TD, Araoz M, Soria R, Spielvogel H, Haas JD. Higher arterial oxygen saturation during submaximal exercise in Bolivian Aymara compared to European sojourners and Europeans born and raised at high altitude. *Am J Phys Anthropol.* 2000;113:169-81.

78. Wang Z, Pu Q, Huang C, Wu M. Crosstalk Between Lung and Extrapulmonary Organs in Infection and Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1303:333-350. doi: 10.1007/978-3-030-63046-1_18.
79. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
80. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
81. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55-63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.

Capítulo 11

Hormonas y adaptación a la altura

Académico de Número Dr. Gustavo F. Gonzáles

Resumen

Las hormonas participan y regulan los procesos de adaptación a los cambios ambientales, por ello deben cumplir una función importante en los procesos de adaptación y falta de adaptación a la altura. La eritropoyesis es un proceso regulado hormonalmente por al menos dos hormonas, la eritropoyetina (Epo) y la testosterona. La eritrocitosis excesiva se asocia con una mayor concentración de testosterona en los individuos de la altura, y la adaptación a la altura ocurriría con valores más bajos de testosterona. Los estrógenos también protegerían contra la eritrocitosis excesiva.

Durante muchos años se ha asociado con la eritrocitosis excesiva con la falta de adaptación a la altura o mal de montaña crónico. Nuestros datos muestran una asociación entre las hormonas y la eritrocitosis excesiva. Sin embargo, han surgido evidencias de que no necesariamente hay una relación *sine qua non* entre EE y MMC. En este capítulo se presenta una revisión de la literatura y datos propios sobre la asociación entre hormonas y adaptación a la altura.

Palabras clave: Adaptación, desadaptación, mal de montaña crónico, enfermedad de Monge, eritrocitosis excesiva, actividad androgénica, hepcidina.

Introducción

El mal de montaña crónico (MMC) es una patología descrita por primera vez en el Perú por Carlos Monge Medrano (1884–1970) ante la Academia Nacional de Medicina en 1925⁽¹⁾.

Este hallazgo de Monge, aunque no estuvo asociado con la primera expedición francesa a los Andes peruanos en 1889 por François-Gilbert Viault, discípulo de Paul Bert, eminente fisiólogo francés dedicado al estudio del impacto de la hipoxia y la anoxia, pudo conocer los resultados de dicho estudio basado en la medición de los glóbulos rojos. Viault llegó al Perú un año después de la creación de la Academia Nacional de Medicina (Lima, 2 de noviembre de 1888). En 1890, Viault reportó sus primeros hallazgos sobre glóbulos rojos en nativos y en exposición aguda tanto de humanos como de animales.

Figura 1. Carlos Monge Medrano. Cortesía de su hijo, el eminente científico Carlos Monge Cassinelli.



El descubrimiento de Monge-Medrano, probablemente en 1923 y reportado el 2 de junio de 1924 ante la ANM y publicado por la Academia en 1925, ocurre 34 años después del viaje de Viault. Es posible que le haya servido la información de Viault para asociar la eritrocitosis del paciente de Carlos Monge Medrano con la altura. Carlos Monge Medrano, en 1925, era profesor de la Facultad de Medicina de San Fernando de la UNMSM. Viault, cuando vino al Perú, pidió apoyo a la Facultad de Medicina y lo acompañó el estudiante Juan Mayorga. Este asistente presentó su tesis de bachiller en Medicina en 1892 con la información obtenida durante su viaje a Morococha.

El análisis de la historia clínica del paciente de Carlos Monge Medrano y todo el correlato de signos y síntomas hizo sospechar a Monge que estaba frente a la enfermedad de Váquez inducida por la altura.

Por ello, pocos años después, en 1929, luego de ser presentado en París como un caso de enfermedad de Váquez inducida por la altura y caracterizado por ser un síndrome eritrémico, y después de ser analizado por los expertos en enfermedad de Váquez, el propio Henry Louis Váquez, llegó a la conclusión de que era una enfermedad propia de la zona andina peruana y, en honor a su descubridor, es reconocida en el mundo entero como enfermedad de Monge.

Es pertinente en este momento aclarar que la policitemia vera (roja o rubra), o enfermedad de Váquez Osler, es un síndrome mieloproliferativo caracterizado por un aumento de eritrocitos o glóbulos rojos (hiperglobulia, poliglobulia o eritremia). Se manifiesta con dolor de cabeza, visión borrosa, parestesias y una coloración rojiza o violácea de la piel y las membranas mucosas. Hay esplenomegalia y el número de eritrocitos puede alcanzar los 10 millones/mm³. La enfermedad de Monge originalmente se refería a la pérdida de adaptabilidad a las grandes alturas que algunos nativos exhibían idiopáticamente. En la actualidad, este epónimo se utiliza para referirse a la hiperglobulia de aquellos que viven a grandes altitudes. La enfermedad de Monge y la enfermedad de Váquez comparten hiperglobulia o eritrocitosis excesiva (EE), pero su origen es diferente⁽²⁾.

Esta situación descrita por Monge Medrano se refiere a la falta de adaptación a la altura, hoy llamada también mal de montaña crónico.

Monge Medrano no solo se hizo reconocido por su descubrimiento de la enfermedad de desadaptación a la altura, sino también por demostrar que el nativo de altura era un individuo que se podía adaptar a vivir bien en la altura, en contraposición a la idea de los científicos británicos, quienes, con Joseph Barcroft a la cabeza, luego de una expedición a los Andes centrales, concluyeron que el nativo de altura era física e intelectualmente inferior al caucásico europeo.

Ello motivó una respuesta contundente de Carlos Monge Medrano, quien organizó una expedición a la altura en 1929 con cuatro médicos y ocho estudiantes de Medicina. En esta expedición participó el luego famoso Alberto Hurtado. Ellos demostraron que el hombre andino estaba adaptado a la altura a través de un mecanismo de compensación basado en la poliglobulia o eritrocitosis.

Es así como Carlos Monge Medrano pudo distinguir dos procesos asociados con la altura: la adaptación y la desadaptación (enfermedad de Monge o mal de montaña crónico).

El MMC es una enfermedad de falta de adaptación a la altura que se caracteriza por la hipoventilación y por una EE y, en muchos casos, se asocia con hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva y *cor pulmonale*^(3,4). La presencia de desórdenes respiratorios del sueño es más prevalente en pacientes con MMC que en personas normales de altura; se ha demostrado que pueden estar asociados con malformaciones como la presencia de foramen oval⁽⁵⁾.

El mal agudo de montaña (AMS, por sus siglas en inglés) ocurre aproximadamente en cinco de cada diez personas a gran altitud, mientras que el mal crónico de montaña (MMC o CMS, por sus siglas en inglés) ocurre en tres de cada diez. La alteración fisiológica más frecuente fue la policitemia y la menos frecuente, el edema cerebral⁽⁶⁾.

Desde su descubrimiento, el MMC ha sido asociado con problemas respiratorios como la causa principal. Sin embargo, cuando se estudia el mantenimiento de la homeostasis y los procesos de adaptación de cambios de una condición a otra, se considera que estos son gobernados por tres grandes sistemas: el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico, y que existe un diálogo entre estos tres sistemas⁽⁷⁻⁹⁾.

Ello determina que la adaptación de un organismo a un cambio ambiental va a ocurrir cuando dicho organismo pueda reproducirse y pueda mantener alta actividad física sin desmedro de su salud.

Adaptación a la altura

La adaptación es una de las características fundamentales de las actividades de la vida. Los seres humanos y los animales que habitan a grandes altitudes están bien adaptados a los ambientes hipóxicos hipobáricos; los estudios sobre los mecanismos de esta adaptación surgieron hace cien años. La adaptación a la hipoxia a gran altitud puede deberse a la acción coordinada de variantes genéticas en múltiples genes y, como resultado, a cambios adaptativos en múltiples tejidos y órganos a nivel fisiológico y bioquímico⁽¹⁰⁾.

Los seres humanos han empleado diversas estrategias para adaptarse a la vida en las grandes alturas y ello se puede observar en diferentes poblaciones. La primera

respuesta adaptativa es la mayor eritropoyesis, con una curva de disociación de la Hb desviada a la derecha. Esto permite aumentar el transporte de oxígeno, teniendo en cuenta que la hipoxia produce una desaturación arterial de oxígeno.

El problema con esta estrategia es que el aumento de la concentración de Hb puede generar viscosidad, y eso va a alterar el transporte de oxígeno a los tejidos⁽¹¹⁾.

Desde el punto de vista genético estas diversas estrategias ocurren en varios lugares, y los estudios del genoma han identificado que la vía del factor inducible por hipoxia (HIF), orquesta la respuesta transcripción a la hipoxia. En los tibetanos se han encontrado las respuestas a la hipoxia en el gen HIF2A (EPAS1), que codifica para HIF-2 α , que a su vez codifica para un factor de transcripción regulado por PHD2 y en el gen de la proteína de dominio prolin hidroxilasa 2 (PHD2, también conocida como EGLN1), que codifica para un sensor de oxígeno clave. La adaptación a la gran altitud puede deberse a múltiples genes que actúan en concierto entre sí⁽¹²⁾.

En los seres humanos y otros mamíferos que habitan en lugares de gran altitud, los genes bajo selección positiva incluyen los que están en la vía del factor inducible por hipoxia (HIF). Estudios recientes han demostrado que: (i) la selección puede ocurrir en regiones no conservadas y no estructuradas de proteínas; (ii) han revelado que las sustituciones de aminoácidos asociadas a la gran altitud pueden tener efectos diferenciales en las interacciones proteína-proteína; (iii) han proporcionado evidencia de la evolución convergente por diferentes mecanismos moleculares; y (iv) han sugerido que las mutaciones en diferentes genes pueden complementarse entre sí para producir un conjunto de fenotipos adaptativos⁽¹³⁾.

Lo anterior explica las diferentes estrategias que se han observado en diversas poblaciones que residen en grandes altitudes en el mundo. Estudiando los genes NOS3 y EGLN1 asociados con la adaptación a la gran altitud, se encontró que la selección natural explica los cambios graduales de frecuencia observados en las poblaciones residentes en las grandes alturas⁽¹⁴⁾.

A nivel mundial, las poblaciones con mayor antigüedad generacional y que estarían mejor adaptadas a la altura serían las de los tibetanos, los etíopes, y las del sur de los Andes peruanos. Los menos adaptados a la altura serían la etnia china Han en el Tíbet, las poblaciones de Colorado en Estados Unidos y las poblaciones residentes en los Andes centrales del Perú.

Las poblaciones de la altura con menores concentraciones de Hb son los tibetanos, los etíopes, los quechuas y los aimaras (sur del Perú y Bolivia). A diferencia de los tibetanos y los etíopes, que tienen niveles de Hb similares a los individuos que viven al nivel del mar, los niveles de Hb de los aimaras aumentan cuando viven en altitudes más altas, aunque en menor magnitud que otros nativos peruanos que viven en las alturas⁽¹⁵⁾.

Algunas de las variantes seleccionadas por los tibetanos para adaptarse a la altura también existen en los aimaras, pero con una prevalencia menor⁽¹⁶⁾. El grupo aimara se encuentra predominantemente en el sureste de Perú, en el departamento de Puno, y en las zonas fronterizas con Bolivia⁽¹⁷⁾.

En nativos residentes de Nepal, en el continente asiático, una concentración de Hb cerca de la moda y un mayor porcentaje de saturación arterial de oxígeno elevan el contenido arterial de oxígeno (CaO_2) sin riesgo de mayor viscosidad sanguínea. Valores bajos y altos de Hb se asocian con mayor mortalidad perinatal.

EPAS1 es un locus de homeostasis del oxígeno con fuertes señales de selección natural positiva y una alta frecuencia de variantes que ocurren solo entre las poblaciones indígenas de la meseta tibetana, asociadas con la concentración de Hb⁽¹⁸⁾.

Las mujeres tibetanas con alta probabilidad de poseer uno o dos alelos para la alta saturación de oxígeno tuvieron más hijos sobrevivientes. Estos hallazgos sugieren que la hipoxia a gran altitud está actuando como un agente de selección natural por el mecanismo de mayor supervivencia infantil de las mujeres tibetanas con genotipos de alta saturación de oxígeno⁽¹⁹⁾.

En Lhasa, capital del Tíbet, los recién nacidos de origen tibetano tienen una mayor saturación arterial de oxígeno al nacer y durante los primeros cuatro meses de vida que los recién nacidos de la etnia china Han. Las adaptaciones genéticas pueden permitir una oxigenación adecuada y conferir resistencia al síndrome de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha (mal de montaña infantil subagudo)⁽²⁰⁾.

Las poblaciones en la altura emplean diferentes estrategias para su adaptación, siendo las más sobresalientes las que resultan en menores niveles de Hb, como en los tibetanos, y mayor saturación de oxígeno como en los etíopes⁽¹⁰⁾.

Estrategias genéticas para la adaptación en la altura

Los polimorfismos en el dominio 1 endotelial PAS (EPAS 1) que expresa HIF-2 alfa y que ha sido introducido por la mezcla con denisovanos⁽²¹⁾ y el homólogo

1 de egl nueve (EGLN1) (Prolil hidroxilasa 2 del factor inducible por hipoxia) se asocian con niveles de Hb más bajos como en los tibetanos, y no se han identificados en los andinos⁽²²⁾.

Si la frecuencia de genotipos no tibetanos aumenta debido a la mezcla con otras poblaciones, la policitemia puede surgir como una enfermedad moderna⁽²³⁾. Los genotipos no G/G de SENP1 (la proteasa 1 específica de sentrin) diferencian a los individuos con MMC de los nativos altoandinos sanos^(24,25).

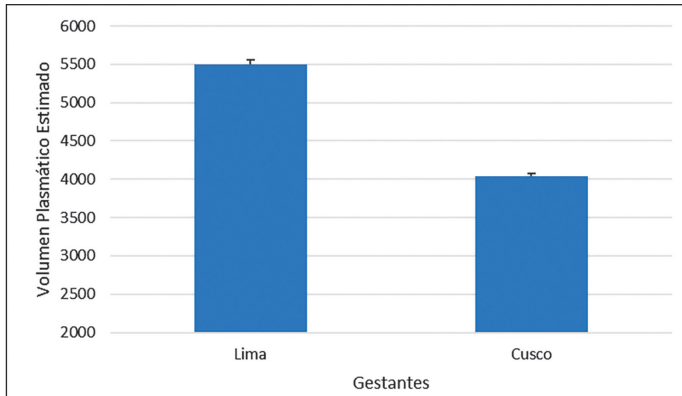
Los genes que codifican las subunidades del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR)- α y - γ , y que interactúan con las N-aciletanolamidas (NAEs), sustancias endógenas de ácidos grasos, se han propuesto como genes candidatos para la adaptación a la altura. Los sujetos con valores más altos de NAES tienen mayor concentración de Hb y menor saturación arterial de oxígeno en la altura⁽²⁶⁾. Los endocannabinoides no se encuentran permanentemente en el organismo, sino que se generan a demanda y, por ello, se dice que son adaptógenos. Se estima que el sistema endocannabinoide modula la interrelación entre los sistemas nervioso, inmune y endocrino^(27,28).

Se ha mostrado una impecable interrelación entre la función del sistema endocrino y el sistema endocannabinoide⁽²⁹⁾ en particular en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal⁽³⁰⁾. Muchos aspectos de la reproducción masculina humana pueden ser modulados por extractos derivados del cannabis (cannabinoides) y sus homólogos endógenos, conocidos como endocannabinoides (eCB)⁽³¹⁾.

Otra estrategia para evitar la alta viscosidad sanguínea, a pesar de producirse una mayor eritropoyesis, es la expansión del volumen plasmático, como ocurre en la gestación, donde hay hemodilución a pesar de la mayor producción de glóbulos rojos. En lo que respecta a la adaptación a la altura, los sherpas, que viven en la región oriental de Nepal, tienen un mayor volumen plasmático que los andinos, lo que resulta en una menor concentración de Hb (hemodilución en los sherpas)⁽³²⁾.

En gestantes de los Andes del Cusco hay más hemoconcentración que a nivel del mar (Figura 2), lo que demuestra que la estrategia de la hemodilución para la adaptación a la altura no es utilizada por los pobladores de los Andes.

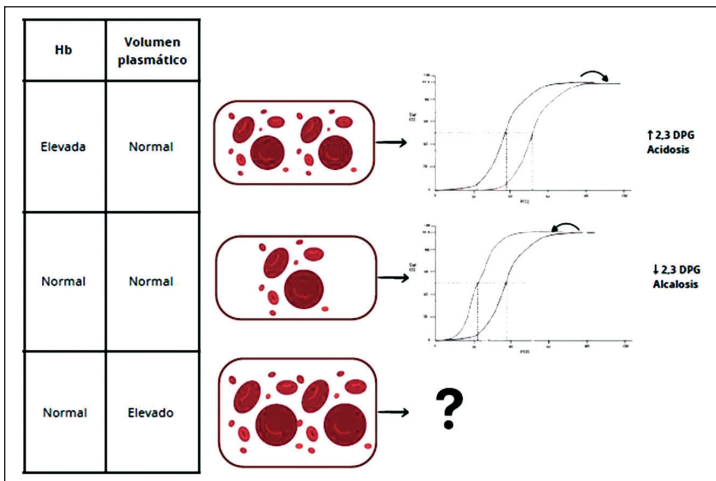
Figura 2. Volumen plasmático estimado en gestantes de Lima (150 m) y Cusco (3400 m).



En resumen, los pobladores de las diferentes altitudes en el mundo han desarrollado diferentes estrategias para lograr que el transporte de oxígeno sea el más adecuado. En casos como la elevación de la concentración de Hb, que conduce a E y a EE con menor afinidad del oxígeno a la Hb sería la menos exitosa. Estas estrategias se basan igualmente en diferentes adaptaciones genéticas como se ha visto líneas más arriba (Figura 3).

De acuerdo con estas estrategias, un contenido arterial de oxígeno (CaO_2) puede ser óptimo tanto con niveles altos como bajos de Hb en la altura, por lo que la sola valoración de la concentración de Hb no sería correcta para asegurar el adecuado transporte de oxígeno a las células en las poblaciones residentes en la altura. Esto ya ha sido descrito para una población de mujeres residentes en la altura⁽³³⁾.

Figura 3. Diferentes estrategias genéticas (polimorfismos) en la altura generan diferentes concentraciones de hemoglobina.



A mayor afinidad de la Hb por el oxígeno, mejor es el rendimiento aeróbico, pero solo si se acompaña de un aumento en la capacidad de difusión del oxígeno en los tejidos, de modo que el aumento en el CaO_2 se traduce en una mejora de la extracción de oxígeno en los tejidos.

Las especies que habitan a grandes altitudes y tienen mayor afinidad de la Hb- O_2 también presentan mayor microvasculatura muscular y/o capacidad oxidativa lo que mejora la capacidad de difusión de O_2 en los tejidos.

El CaO_2 disponible para los tejidos depende de la velocidad de perfusión sanguínea, así como de la diferencia arteriovenosa en el contenido de oxígeno en sangre, determinada por las respectivas tensiones de carga y descarga de O_2 y la afinidad de la oxihemoglobina (Hb- O_2).

Hormonas y adaptación a la altura

Un signo cardinal del MMC es la eritrocitosis excesiva o valores de hemoglobina mayor o igual a 21 g/dL en varones y mayor o igual a 19 g/dL en mujeres.

En modelos experimentales, después de la exposición crónica a la hipoxia, las ratas Hilltop Sprague-Dawley desarrollaron EE, hipertensión pulmonar grave e hipertrofia ventricular derecha (RV), signos consistentes con el MMC humano. Sin embargo, hubo diferencias entre sexos en la magnitud de la policitemia y la susceptibilidad a las consecuencias fatales del MMC ⁽³⁴⁾.

Estos estudios experimentales no mostraron un rol importante del modelo de machos (con y sin castración) en el desarrollo de la policitemia, hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho durante la exposición crónica a la hipoxia y las hormonas sexuales femeninas suprimieron la policitemia y las respuestas cardiopulmonares frente a la hipoxia crónica ⁽³⁴⁾.

En otra serie de experimentos, la exposición de ratas Sprague-Dawley a la altura de Cerro de Pasco (4300 m) mostró en el análisis de regresión multivariado, que la actividad del óxido nítrico sintasa mitocondrial (mNOS) cardíaca, elegida como variable determinante, se asoció con los días de exposición a 4340 m, con el peso cardíaco y con la relación testosterona/estradiol ⁽³⁵⁾.

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas favorecen la eritropoyesis⁽³⁶⁾, pero también aumentan la ventilación ^(37,38) con lo cual no cumplen los requisitos del MMC como EE e hi-

poventilación. Las hormonas tiroideas tienen un rol importante en los procesos de adaptación al frío⁽³⁹⁾.

Eritropoyetina (EPO)

Durante muchos años se ha pensado que la EE está asociada con mayores valores de EPO que los observados en los nativos normales de altitud. Sin embargo, no hay asociación entre los polimorfismos ligados al gen de la EPO, o las correspondientes secuencias reguladoras que flanquean el gen *Epo*, el receptor de EPO y la EE^(40,41). Además, los niveles séricos de EPO fueron similares en hombres con y sin EE en altitudes elevadas en los Andes centrales peruanos⁽⁴²⁾. Además, el nivel medio de EPO sérico en los sherpas a 3440 m fue igual al de los no sherpas a 1300 m⁽⁴³⁾.

Se ha tratado de explicar que la EE se debe más a la interrelación entre la EE y el receptor soluble de eritropoyetina, que se encuentra disminuido en la EE⁽⁴⁴⁾. Al unirse la EPO al receptor soluble inhibe su actividad; al estar disminuido el receptor soluble de EPO aumentaría la actividad de EPO y con ello explicaría la EE.

Testosterona

Otros estudios muestran que valores elevados de testosterona⁽⁴⁵⁾ que podrían estar asociados al gen *CYP17A1*⁽⁴⁶⁾ se vincularían con la policitemia de altura (EE).

Estudios sobre edema agudo de pulmón que es una respuesta a la exposición aguda a la altitud muestra que polimorfismos de genes del metabolismo de los andrógenos como *HSD3B1* (rs6203), *CYP17A1* (rs3740397 y rs10786712), y *CYP11B1* (rs6402) y los seis haplotipos de *CYP17A1* participan en su etiología⁽⁴⁷⁾.

Igualmente se ha demostrado que el MMC en Cerro de Pasco está asociado al gen *SEN1* (Sentrin-specific protease 1)⁽²⁵⁾. Este gen mantiene activado el receptor de andrógeno⁽⁴⁸⁾. En Cerro de Pasco se ha demostrado que la EE se asocia a niveles más altos de testosterona⁽⁴²⁾. La inhibición de la sumoilación del receptor de andrógenos por activación del gen *SNP1* mantiene activo el receptor de andrógeno y con ello la actividad androgénica.

SEN1 promueve la activación de *GATA1* y la posterior eritropoyesis mediante la deSUMOilación de *GATA1*⁽⁴⁹⁾. *SEN1* desempeña una función clave en la regulación de la respuesta hipóxica a través de la regulación de la estabilidad de *HIF1alpha*, y esa SUMOilación puede servir como una señal directa para la degradación dependiente de ubiquitina⁽⁵⁰⁾.

SENP1, durante la hipoxia, activaría la expresión de GATA1 y también de su factor reductor, el Bcl-xL, contribuyendo así a la proliferación de eritrocitos y a la inhibición de la apoptosis en general. En un entorno hipóxico, SENP1 aumenta la expresión de HIF y GATA1 para, a su vez, obtener una mayor eritropoyesis⁽⁵¹⁾.

El resveratrol y el ZINC33916875 podrían ser ligandos inhibidores de SENP1 promisorios para la terapéutica. Debido a que estos compuestos pueden inhibir la actividad de SENP1, serían nuevos candidatos para el tratamiento del cáncer de próstata⁽⁴⁸⁾. Con la misma lógica, también podría ser útil para evitar la EE en las poblaciones residentes en las grandes alturas.

En un estudio observacional, en una población a 4300 m de altura, se ha mostrado que las personas que consumen maca tienen un menor puntaje de MMC y de hemoglobina que aquellos que no lo consumen⁽⁵²⁾. Igualmente, se ha mostrado que las personas adultas mayores en la altura con valores bajos de interleuquina 6 (IL-6) tienen mayor puntaje de estado de salud que las de valores altos de IL-6. Del mismo modo, la prevalencia de uso de maca es mayor en aquellos varones y mujeres con menores niveles de IL-6⁽⁵³⁾.

La testosterona sérica está directa y significativamente asociada con el contenido corporal de hierro (CCH) (Tabla 1).

Estradiol

Los estrógenos regulan la eritropoyesis disminuyéndola en pacientes con MMC a través de la señalización del estrógeno beta, y que su inhibición puede disminuir los efectos del estrógeno al aumentar significativamente los niveles de ARNm de HIF1, VEGF y GATA1. En conjunto, estos resultados indican el impacto que tienen los estrógenos en la regulación de la eritropoyesis, particularmente en condiciones hipóxicas crónicas, y tendrían el potencial de tratar enfermedades, como la EE en las grandes alturas⁽⁵⁴⁾.

Tabla 1. Regresión lineal multivariada entre CCH y los valores de hepcidina, eritropoyetina, testosterona, estradiol, IL-6, logaritmo del receptor soluble de transferrina, ferritina, edad sexo y altura

CCH	Coefficiente Beta	EE	P> Z	IC 95%	
Altura	-0,00004	0,00005	0,47	-0,0001	0,00007
Inter Sexo * Edad	-0,029	0,011	0,01	-0,051	-0,006
Sexo	1,759	0,546	0,001	0,685	2,834
Edad	0,032	0,008	0,001	0,016	0,049
Hepcidina	0,068	0,009	0,001	0,049	0,087
Eritropoyetina	-0,004	0,003	0,15	-0,011	0,001
Testosterona	0,054	0,026	0,04	0,002	0,107
Estradiol	-0,001	0,001	0,455	-0,004	0,001
IL – 6	0,0003	0,002	0,879	-0,003	0,004
RsTf	-7,409	0,363	0,001	-8,123	-6,694
Ferritina	0,041	0,001	0,001	0,038	0,045

Hepcidina

Dado que la testosterona suprime la hepcidina⁽⁵⁵⁾ y los sujetos con EE tienen niveles de testosterona más elevados que los que no tienen EE en las grandes alturas⁽⁴⁵⁾, se plantea la hipótesis de que los sujetos con EE en la altura pueden tener niveles bajos de hepcidina.

Para comprobarlo, hemos estudiado a hombres y mujeres reclutados en Lima (150 m), Huancayo (3280 m), Puno (3800 m) y Cerro de Pasco (4340 m) en Perú. Huancayo y Cerro de Pasco se encuentran en los Andes centrales y Puno en los Andes del sur. Los hombres presentan tasas más altas de EE (Hb>21 g/dL) en HA (21%) que las mujeres (Hb>19 g/dL) (10%) ($p<0,05$) y se observan tasas más altas de EE en los Andes centrales (22%) que en los Andes del sur (4%) ($P<0,05$). Las diferencias en la tasa de EE parecen deberse a una mayor antigüedad generacional de las poblaciones que viven en los Andes del sur⁽⁵⁶⁾.

La hepcidina sérica es mayor a medida que la concentración de hemoglobina aumenta desde los valores observados a baja altitud hasta los valores de Hb= 21 g/dL en hombres ($p<0,05$) y Hb=19 g/dL en mujeres ($p<0,05$) en la altura. Sin embargo, en hombres ($8,78\pm1,84$ ng/mL; media \pm sem) y mujeres ($8,99\pm2,55$ ng/mL) con EE, los niveles séricos de hepcidina fueron menores ($p<0,05$) respecto a los valores de hombres con Hb19-<21 g/dl o mujeres con Hb 17-<19 g/dL ($P<0,05$) (Figura 4A). La SpO₂ también se redujo en el grupo de EE en comparación con aquellos con eritrocitosis (Figura 4B). Sin embargo, un aumento en los niveles de Hb en los sujetos con EE no se correlacionó con

SpO₂, lo que sugiere que la eritropoyesis exagerada se debió a la disminución de la hepcidina, probablemente por un mayor requerimiento de hierro en este grupo en específico. La concentración de hemoglobina en la altura fue mayor que a baja altitud en hombres y mujeres (Figura 4C).

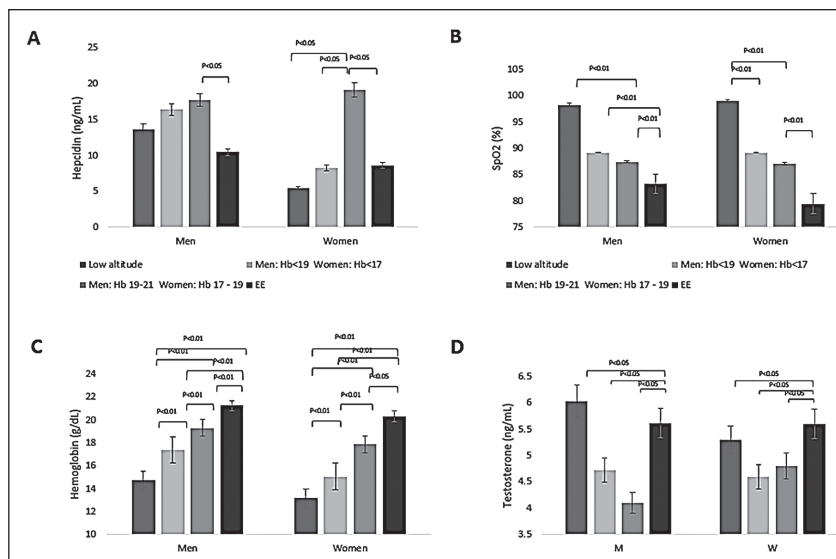
La sTfR sérica fue similar en hombres y mujeres con EE que en aquellos sin EE ($p > 0,05$). Sin embargo, la ferritina sérica fue menor en los hombres con EE (113 ± 6 ng/mL) que en aquellos con Hb19- <21 g/dL (286 ± 54 ng/mL; $p < 0,01$) y en mujeres con EE (75 ± 3 ng/mL) en comparación con aquellas con Hb <19 g/dL en HA (157 ± 44 ng/mL; $p < 0,01$). El contenido corporal de hierro (CCH) también se redujo en los hombres ($11 \pm 0,7$ mg/kg frente a $14 \pm 0,9$ mg/kg; $p < 0,05$) y mujeres ($9,8 \pm 0,5$ mg/kg vs. $11,7 \pm 0,7$ mg/kg; $p < 0,05$) con EE respecto a hombres y mujeres con Hb19- <21 g/dL y 15- <19 g/dL, respectivamente ($p < 0,05$). Estos datos sugieren que en los sujetos con EE hay una reducción en el almacenamiento de hierro y esto puede desencadenar un estímulo para suprimir la hepcidina.

La ferritina sérica se correlacionó positivamente con los niveles de hepcidina en hombres ($r = 0,28$; $p < 0,05$) y en las mujeres ($r = 0,42$; $p < 0,01$). La hepcidina sérica se correlacionó negativamente con los niveles de sTfR ($r = -0,26$; $p < 0,05$) sugiriendo que en la muestra estudiada, los niveles altos de hepcidina en los grupos sin EE en HA se asociaron con un almacenamiento normal de hierro y no con un proceso inflamatorio.

El hecho de que la EPO no se haya modificado con la EE sugiere que otro factor eritropoyético está relacionado con la eritropoyesis exagerada. Los niveles séricos de testosterona fueron más altos en hombres y mujeres con EE (Figura 4D). Este aumento puede estar asociado con la supresión de los niveles séricos de hepcidina. Esto concuerda con los datos en pacientes en hemodiálisis, masculinos y femeninos, donde se observó una asociación positiva entre los niveles séricos de testosterona y hemoglobina en situación de niveles bajos de EPO debido a enfermedad renal crónica⁽⁵⁷⁾.

Sobre la base de estos datos, evaluamos una correlación entre la T sérica/estradiol*1000 y la relación Log. hepcidina/ferritina sérica que refleja la expresión de hepcidina en relación con las reservas de hierro⁽⁵⁸⁾. Se observó una correlación negativa entre la T/estradiol*1000 sérica y el log (hepcidina/ferritina sérica) en la población general (hombres y mujeres en LA y HA; $r = -0,25$; $P < 0,005$), en hombres y mujeres en LA ($r = -0,38$; $p < 0,001$) o en HA ($r = -0,23$; $P < 0,005$).

Figura 4. Hepcidina sérica, saturación de oxígeno en el pulso, hemoglobina y testosterona sérica en varones y mujeres adultas residentes a baja altitud, con concentración de hemoglobina en la altura de <19 y <17 g/dL en hombres y mujeres respectivamente, 19-21 g/dL y 17-19 g/dL y en aquellos con valores diagnóstico de eritrocitosis excesiva.



La medición de la hepcidina (A) sérica se realizó utilizando un kit ELISA de hepcidina-25 (DRG Instruments GmbH, Alemania). El valor de hepcidina se transformó a logaritmo natural. La hepcidina fue menor en hombres y mujeres con EE en comparación con los hombres con Hb19-<17 g/dL y las mujeres con Hb 17-<19 g/dL. La SpO₂ fue menor en hombres y mujeres con EE en comparación con los hombres con Hb19-<17 g/dL y las mujeres con Hb 17-<19 g/dL. (B). La concentración de hemoglobina (C) en la sangre capilar se estima mediante el sistema HemoCue (Hemocue+201) (Anglholm, Suecia). Los datos de testosterona en los hombres (M) están en ng/mL y en las mujeres (W) en ng/mL¹⁰. La concentración sérica de testosterona fue mayor en hombres y mujeres con EE en comparación con los hombres con Hb19-<17 g/dL y las mujeres con Hb 17-<19 g/dL (D). Los datos de cada barra son las medias \pm error estándar de la media. Los corchetes indican diferencias estadísticas entre dos barras.

Los aumentos adicionales en los niveles de Hb en el grupo de EE, a pesar de una SpO₂ similar, sugieren un mecanismo eritropoyético para la eritropoyesis exagerada. La supresión de los niveles de hepcidina en sujetos con EE podría deberse a una reducción de las reservas de hierro, pero también a un aumento de los niveles séricos de testosterona. Parece que la testosterona podría estar cumpliendo una función en esta regulación, ya que los niveles de EPO no se modifican.

Dado que la ferritina sérica y el CCH se correlacionan con la hepcidina⁽⁵⁹⁾, se sugiere que los nativos de la altura sin EE no tienen deficiencia de hierro, mientras que la situación en los sujetos con EE es diferente, y podrían estar actuando como un «grupo con deficiencia de hierro» debido a la reducción de los niveles de ferritina y hierro corporal, aunque los valores están dentro del rango normal.

En conclusión, la EE se asocia con niveles bajos de hepcidina sérica y niveles altos de andrógenos. Es posible pensar en el impacto de un posible tratamiento con hepcidina para el CMS. El rusfertide es un péptido sintético que mimetiza a la hepcidina y ha sido probado exitosamente para la policitemia vera⁽⁶⁰⁾, por lo que puede ser una excelente alternativa para el MMC.

Reflexiones finales

Durante muchos años se ha asociado a la EE con la falta de adaptación a la altura o mal de montaña crónico. Nuestros datos muestran una asociación entre las hormonas y la EE. Sin embargo, han surgido evidencias de que no necesariamente hay una relación *sine qua non* entre EE y MMC.

En un estudio diseñado para determinar la asociación entre la Hb, la puntuación de MMC de Qinghai, la puntuación clínica de MMC (siete signos/síntomas) y el estado de salud mediante una encuesta de salud compuesta por 20 ítems en Junín y Carhuamayo a 4100 metros, la prevalencia de MMC (32,6%) fue mayor que la tasa de EE (9,7%; $p < 0,002$). Se observó una relación inversa significativa entre la puntuación clínica de los casos de MMC y la puntuación del estado de salud ($r = -0,56$ para los hombres y $r = -0,55$ para las mujeres, $p < 0,01$). Sin embargo, la puntuación clínica del MMC no fue diferente en los grupos con diferentes niveles de Hb. La puntuación del estado de salud fue significativamente mayor en los sujetos sin MMC. En conclusión, los niveles elevados de Hb no se asociaron con una puntuación clínica elevada de MMC⁽⁶¹⁾.

En la población específica de La Rinconada (5100 – 5300 m), considerada como la ciudad más alta del mundo, se observaron valores altos de hematocrito, pero se asociaron con síntomas limitados. Estos resultados plantean preguntas importantes sobre la definición de EE y CMS y sus mecanismos subyacentes en poblaciones de gran altitud⁽⁶²⁾. A 5100 m, la viscosidad sanguínea fue mayor en los residentes de La Rinconada con MMC de moderado a grave (a 45°C : 19 ± 11 mPa s) que en aquellos sin MMC (10 ± 6 mPa s) o con MMC leve (12 ± 6 mPa s) ($P < 0,05$). Al parecer, la viscosidad de la sangre puede contribuir a la sintomatología del MMC, pero el aumento de la viscosidad de la sangre en los pacientes con MMC no puede explicarse únicamente por el aumento del hematocrito⁽⁶³⁾.

La Expedición 5300 es el primer programa científico y médico dirigido en La Rinconada para investigar las adaptaciones fisiológicas y los problemas de salud relacionados con la altitud en esta población única. Los habitantes de La Rinconada tienen concentraciones muy altas de hemoglobina ($20,3 \pm 2,4$ g/dL) y aquellos con mal de montaña crónico presentan concentraciones aun más altas ($23,1 \pm 1,7$ g/dL). Estos valores se asocian con una gran masa total de Hb

y volumen sanguíneo, sin déficit de hierro asociado. Estos cambios en los volúmenes intravasculares conducen a un aumento sustancial de la viscosidad de la sangre, que es aun mayor en los pacientes con MMC. A pesar de estos grandes cambios hematológicos, la monitorización de la presión arterial de 24 h es esencialmente normal en La Rinconada⁽⁶⁴⁾.

La población de La Rinconada ofrece una oportunidad única para investigar las respuestas humanas a la hipoxia crónica severa, a una altitud que probablemente esté cerca de la altitud máxima que los seres humanos pueden tolerar permanentemente sin presentar mayores problemas de salud⁽⁶⁴⁾.

Bibliografía

1. Monge-M C. Sobre un caso de enfermedad de Váquez (Síndrome eritrémico de altura). Academia Nacional de Medicina: Lima. 1925: 373-377
2. Rodríguez de Romo AC. Daniel Vergara Lope and Carlos Monge Medrano: two pioneers of high altitude medicine. *High Alt Med Biol.* 2002 Fall;3(3):299-309. doi: 10.1089/152702902320604304. PMID: 12396886
3. Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Alt Med Biol.* 2016 Jun;17(2):61-9. doi: 10.1089/ham.2016.0031Gonzales
4. Rimoldi SF, Rexhaj E, Villena M, Salmon CS, Allemann Y, Scherrer U, Sartori C. Novel Insights into Cardiovascular Regulation in Patients with Chronic Mountain Sickness. *Adv Exp Med Biol.* 2016;903:83-100. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_6. PMID: 2714899
5. Rexhaj E, Rimoldi SF, Pratali L, Brenner R, Andries D, Soria R, Salinas C, Villena M, Romero C, Allemann Y, Lovis A, Heinzer R, Sartori C, Scherrer U. Sleep-Disordered Breathing and Vascular Function in Patients With Chronic Mountain Sickness and Healthy High-Altitude Dwellers. *Chest.* 2016 Apr;149(4):991-8. doi: 10.1378/chest.15-1450.
6. Zila-Velasque JP, Grados-Espinoza P, Goicochea-Romero PA, Tapia-Sequeiros G, Pascual-Aguilar JE, Ruiz-Yarangaño AJ, Barros-Sevillano S, Ayca-Mendoza J, Nieto-Gutierrez W. Mountain sickness in altitude inhabitants of Latin America: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024 Sep 24;19(9):e0305651. doi: 10.1371/journal.pone.0305651. PMID: 39316567; PMCID: PMC11421813.
7. Yin D, Zhao C. Multi-omics analysis reveals the cerebral sex-specific responses to chronic hypoxia in yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*). *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics.* 2024 Dec 13;54:101401. doi: 10.1016/j.cbd.2024.101401
8. Singer M, Elsayed AM, Husseiny MI. Regulatory T-cells: The Face-off of the Immune Balance. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024 Nov 8;29(11):377. doi: 10.31083/j.fbl2911377. PMID: 39614434.
9. Goel M, Mittal A, Jain VR, Bharadwaj A, Modi S, Ahuja G, Jain A, Kumar K. Integrative Functions of the Hypothalamus: Linking Cognition, Emotion and Physiology for Well-being and Adaptability. *Ann Neurosci.* 2024 Jun 12;09727531241255492. doi: 10.1177/09727531241255492.
10. Zhao P, Li S, He Z, Ma X. Physiological and Genetic Basis of High-Altitude Indigenous Animals' Adaptation to Hypoxic Environments. *Animals (Basel).* 2024 Oct 19;14(20):3031. doi: 10.3390/ani14203031. PMID: 39457960; PMCID: PMC11505238.
11. Kwon SS, Yoon SY, Kim KH, Park BW, Lee MH, Kim H, Bang DW. Association of Higher Hemoglobin Level With Significant Carotid Artery Plaque in the General Population. *J Lipid Atheroscler.* 2024 May;13(2):184-193. doi: 10.12997/jla.2024.13.2.184
12. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics

- meets the HIF pathway. *Genes Dev.* 2014 Oct 15;28(20):2189-204. doi: 10.1101/gad.250167.114. PMID: 25319824; PMCID: PMC4201282
13. Lee FS. Hypoxia Inducible Factor pathway proteins in high-altitude mammals. *Trends Biochem Sci.* 2024 Jan;49(1):79-92. doi: 10.1016/j.tibs.2023.11.002.
 14. Fehren-Schmitz L, Georges L. Ancient DNA reveals selection acting on genes associated with hypoxia response in pre-Columbian Peruvian Highlanders in the last 8500 years. *Sci Rep.* 2016 Mar 21;6:23485. doi: 10.1038/srep23485. PMID: 26996763; PMCID: PMC4800713.
 15. Gonzáles GF, Tapia V, Vásquez-Velásquez C. Changes in hemoglobin levels with age and altitude in preschool-aged children in Peru: the assessment of two individual-based national databases. *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Mar;1488(1):67-82. doi: 10.1111/nyas.14
 16. Amaru R, Song J, Reading NS, Gordeuk VR, Prchal JT. "What We Know and What We Do Not Know about Evolutionary Genetic Adaptation to High Altitude Hypoxia in Andean Aymaras". *Genes (Basel).* 2023 Mar 3;14(3):640. doi:10.3390/genes14030640. PMID: 36980912; PMCID: PMC10048644.
 17. Neyra-Rivera CD, Ticona Arenas A, Delgado Ramos E, Velasquez Reinoso MRE, Budowle B. Allelic frequencies with 23 autosomic STRS in the Aymara population of Peru. *Int J Legal Med.* 2021 May;135(3):779-781. doi: 10.1007/s00414-020-02448-0.
 18. Ye S, Sun J, Craig SR, Di Rienzo A, Witonsky D, Yu JJ, Moya EA, Simonson TS, Powell FL, Basnyat B, Strohl KP, Hoit BD, Beall CM. Higher oxygen content and transport characterize high-altitude ethnic Tibetan women with the highest lifetime reproductive success. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024 Nov 5;121(45):e2403309121. doi: 10.1073/pnas.2403309121520
 19. Beall CM, Song K, Elston RC, Goldstein MC. Higher offspring survival among Tibetan women with high oxygen saturation genotypes residing at 4,000 m. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 28;101(39):14300-4. doi: 10.1073/pnas.0405949101.27343090
 20. Niermeyer S, Yang P, Shanmina, Drolkar, Zhuang J, Moore LG. Arterial oxygen saturation in Tibetan and Han infants born in Lhasa, Tibet. *N Engl J Med.* 1995 Nov 9;333(19):1248-52. doi: 10.1056/NEJM199511093331903. PMID: 7566001.
 21. Ferraretti G, Abondio P, Alberti M, Dezi A, Sherpa PT, Cocco P, Tiriticco M, Di Marcello M, Gniecchi-Ruscone GA, Natali L, Corcelli A, Marinelli G, Peluzzi D, Sarno S, Sazzini M. Archaic introgression contributed to shape the adaptive modulation of angiogenesis and cardiovascular traits in human high-altitude populations from the Himalayas. *Elife.* 2024 Nov 8;12:RP89815. doi: 10.7554/eLife.89815. PMID: 39513938; PMCID: PMC11548878.
 22. Tashi T, Scott Reading N, Wuren T, Zhang X, Moore LG, Hu H, Tang F, Shestakova A, Lorenzo F, Burjanivova T, Koul P, Guchhait P, Wittwer CT, Julian CG, Shah B, Huff CD, Gordeuk VR, Prchal JT, Ge R. Gain-of-function EGLN1 prolyl hydroxylase (PHD2 D4E:C127S) in combination with EPAS1 (HIF-2) polymorphism lowers hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *J Mol Med (Berl).* 2017 Jun;95(6): 665-670. doi: 10.1007/s00109-017-1519-3.
 23. Arima H, Nishimura T, Koirala S, Nakano M, Ito H, Ichikawa T, Pandey K, Pandey BD, Yamamoto T. Sex differences in genotype frequency and the risk of polycythemia associated with rs13419896 and rs2790859 among Tibetan highlanders living in Tsarang, Mustang, Nepal. *J Physiol Anthropol.* 2024 Oct 15;43(1):25. doi: 10.1186/s40101-024-00372-5. PMID: 39407294; PMCID: PMC11477017.
 24. Villafuerte FC. New genetic and physiological factors for excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Dec 15;119(12):1481-6. doi: 10.1152/japplphysiol.00271.2015.
 25. Stobdan T, Akbari A, Azad P, Zhou D, Poulsen O, Appenzeller O, Gonzales GF, Telenti A, Wong EHM, Saini S, Kirkness EF, Venter JC, Bafna V, Haddad GG. New Insights into the Genetic Basis of Monge's Disease and Adaptation to High-Altitude. *Mol Biol Evol.* 2017 Dec 1;34(12):3154-3168. doi: 10.1093/molbev/msx239. PMID: 29029226; PMCID: PMC5850797
 26. Alarcón-Yaquetto DE, Caballero L, Gonzáles GF. Association Between Plasma N-Acylethanolamides and High Hemoglobin Concentration in Southern Peruvians

- an Highlanders. *High Alt Med Biol.* 2017 Dec;18(4):322-329. doi: 10.1089/ham.2016.0148.
27. Hillard CJ. The Endocannabinoid Signaling System in the CNS: A Primer. *Int Rev Neurobiol.* 2015;125:1-47. doi: 10.1016/bs.irn.2015.10.001.
28. Vázquez C, Tolón RM, Pazos MR, Moreno M, Koester EC, Cravatt BF, Hillard CJ, Romero J. Endocannabinoids regulate the activity of astrocytic hemichannels and the microglial response against an injury: In vivo studies. *Neurobiol Dis.* 2015 Jul;79:41-50. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.005. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25917763.
29. Hillard CJ. Endocannabinoids and the Endocrine System in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2015a;231:317-39. doi: 10.1007/978-3-319-20825-1_11. PMID: 26408166; PMCID: PMC6813821.
30. Luo Q, Chen S, Deng J, Shi L, Huang C, Cheng A, Liu W, Fang J, Tang L, Geng Y, Chen Z. Endocannabinoid hydrolase and cannabinoid receptor 1 are involved in the regulation of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in type 2 diabetes. *Metab Brain Dis.* 2018 Oct;33(5):1483-1492. doi: 10.1007/s11011-018-0255-x.
31. Maccarrone M, Rapino C, Francavilla F, Barbonetti A. Cannabinoid signalling and effects of cannabis on the male reproductive system. *Nat Rev Urol.* 2021 Jan;18(1):19-32. doi: 10.1038/s41585-020-00391-8.
32. Stembridge M, Ainslie PN, Boulet LM, Anholm J, Subedi P, Tymko MM, Willie CK, Cooper SM, Shave R. The independent effects of hypovolaemia and pulmonary vasoconstriction on ventricular function and exercise capacity during acclimatisation to 3800 m. *J Physiol.* 2019 Feb;597(4):1059-1072. doi: 10.1113/JP275278. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29808473; PMCID: PMC6376077.
33. Vásquez-Velásquez C, Gonzales GF. Evaluation of the hemoglobin cutoff point for anemia in adult women residents of different altitudinal levels in Peru. *PLoS One.* 2024 Jul 30;19(7):e0307502. doi: 10.1371/journal.pone.0307502. PMID: 39078861; PMCID: PMC11288407.
34. Ou LC, Sardella GL, Leiter JC, Brinck-Johnsen T, Smith RP. Role of sex hormones in development of chronic mountain sickness in rats. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Jul;77(1):427-33. doi: 10.1152/jap-1994.77.1.427. PMID: 7961265
35. Gonzales GF, Chung FA, Miranda S, Valdez LB, Zauborny T, Bustamante J, Boveris A. Heart mitochondrial nitric oxide synthase is upregulated in male rats exposed to high altitude (4,340 m). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Jun;288(6):H2568-73. doi: 10.1152/ajpheart.00812.2004
36. Kjaergaard AD, Teumer A, Marouli E, Deloukas P, Kuš A, Sterenborg R, Åsvold BO, Medici M, Ellervik C. Thyroid function, pernicious anemia and erythropoiesis: a two-sample Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet.* 2022 Aug 17;31(15):2548-2559. doi: 10.1093/hmg/ddac052. PMID: 35225327
37. Henning Y, Adam K, Gerhardt P, Begall S. Hypoxic and hypercapnic burrow conditions lead to downregulation of free triiodothyronine and hematocrit in Ansell's mole-rats (*Fukomys anselli*). *J Comp Physiol B.* 2024 Feb;194(1):33-40. doi: 10.1007/s00360-023-01526-0.
38. Lencu C, Alexescu T, Petrulea M, Lencu M. Respiratory manifestations in endocrine diseases. *Clujul Med.* 2016;89(4):459-463. doi: 10.15386/cjmed-671.
39. Tsubulnikov S, Maslov L, Voronkov N, Oeltgen P. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold. *Hormones (Athens).* 2020 Sep;19(3):329-339. doi: 10.1007/s42000-020-00200-2.
40. Mejía OM, Prchal JT, León-Velarde F, Hurtado A, Stockton DW. Genetic association analysis of chronic mountain sickness in an Andean high-altitude population. *Haematologica.* 2005 Jan;90(1):13-9. PMID: 15642663
41. van Patot MC, Gassmann M. Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2. *High Alt Med Biol.* 2011 Summer;12(2):157-67. doi: 10.1089/ham.2010.1099. PMID: 21718164
42. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-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
43. Hanaoka M, Droma Y, Basnyat B, Ito M,

- Kobayashi N, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M. Genetic variants in EPAS1 contribute to adaptation to high-altitude hypoxia in Sherpas. *PLoS One*. 2012;7(12):e50566. doi: 10.1371/journal.pone.0050566
44. Villafuerte FC, Corante N, Anza-Ramírez C, Figueroa-Mujica R, Vizcardo-Galindo G, Mercado A, Macarilupú JL, León-Velarde F. 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. doi: 10.1152/japophysiol.00107.2016.
 45. 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
 46. Xu J, Yang YZ, Tang F, Ga Q, Wuren T, Wang Z, Ma L, Rondina MT, Ge RL. CYP17A1 and CYP2E1 variants associated with high altitude polycythemia in Tibetans at the Qinghai-Tibetan Plateau. *Gene*. 2015 Jul 25;566(2):257-63. doi: 10.1016/j.gene.2015.04.056.
 47. Gao H, Xu J, Ma Q, Tang F, Ga Q, Li Y, Guan W, Ge RL, Yang YZ. Association Between the Polymorphism of Steroid Hormone Metabolism Genes and High-Altitude Pulmonary Edema in the Chinese Han Population. *Int J Gen Med*. 2022 Jan 20;15:787-794. doi: 10.2147/IJGM.S345495. PMID: 35087285; PMCID: PMC8787081
 48. Taghvaei S, Taghvaei A, Anvar MS, Guo C, Sabouni F, Minucmehr Z. Computational study of SENP1 in cancer by novel natural compounds and ZINC database screening. *Front Pharmacol*. 2023 Jul 12;14:1144632. doi: 10.3389/fphar.2023.1144632. PMID: 37502217; PMCID: PMC10368881.
 49. Yu L, Ji W, Zhang H, Renda MJ, He Y, Lin S, Cheng EC, Chen H, Krause DS, Min W. SENP1-mediated GATA1 deSUMOylation is critical for definitive erythropoiesis. *J Exp Med*. 2010 Jun 7;207(6):1183-95. doi: 10.1084/jem.20092215
 50. Cheng J, Kang X, Zhang S, Yeh ET. SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1alpha during hypoxia. *Cell*. 2007 Nov 2;131(3):584-95. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.045. PMID: 17981124; PMCID: PMC2128732
 51. Tang S, Zhou W, Chen L, Yan H, Chen L, Luo F. High altitude polycythemia and its maladaptive mechanisms: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Aug 27;11:1448654. doi: 10.3389/fmed.2024.1448654. PMID: 39257892; PMCID: PMC11383785
 52. Gonzales-Arimborgo C, Yupanqui I, Montero E, Alarcón-Yaquetto DE, Zevallos-Concha A, Caballero L, Gasco M, Zhao J, Khan IA, Gonzales GF. Acceptability, Safety, and Efficacy of Oral Administration of Extracts of Black or Red Maca (*Lepidium meyenii*) in Adult Human Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Aug 18;9(3):49. doi: 10.3390/ph9030049. PMID: 27548190; PMCID: PMC5039502.
 53. Gonzales GF, Rubio J, Gasco M. Chronic mountain sickness score was related with health status score but not with hemoglobin levels at high altitudes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Aug 15;188(2):152-60. doi: 10.1016/j.resp.2013.06.006
 54. Azad P, Villafuerte FC, Bermúdez D, Patel G, Haddad GG. Protective role of estrogen against excessive erythrocytosis in Monge's disease. *Exp Mol Med*. 2021 Jan;53(1):125-135. doi: 10.1038/s12276-020-00550-2.
 55. Magnussen LV, Helskov Jørgensen L, Grintborg D, Andersen MS. Hepcidin Reduction during Testosterone Therapy in Men with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Biomedicines*. 2023 Nov 29;11(12):3184. doi: 10.3390/biomedicines11123184. PMID: 38137405; PMCID: PMC10740671
 56. Choque-Quispe BM, Alarcón-Yaquetto DE, Paredes-Ugarte W, Zaira A, Ochoa A, Gonzales GF. Is the prevalence of anemia in children living at high altitudes real? An observational study in Peru. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Aug;1473(1):35-47. doi: 10.1111/nyas.14356
 57. Ekart R, Taskovska M, Hojs N, Bevc S, Hojs R. Testosterone and hemoglobin in hemodialysis male and female patients. *Artif Organs*. 2014;38(7):598-603
 58. Galesloot TE, Holewijn S, Kiemeney LA, de Graaf J, Vermeulen SH, Swinkels DW. Serum hepcidin is associated with pres-

- ence of plaque in postmenopausal women of a general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(2):446–456. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302381
59. Gonzales GF, Rubin de Celis V, Begazo J, et al. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *Am J Hematol.* 2018;93(1):E12–E16. doi:10.1002/ajh.24932
 60. Modi NB, Khanna S, Rudraraju S, Valone F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rusfertide, a Hecpidin Mimetic, Following Subcutaneous Administration of a Lyophilized Powder Formulation in Healthy Volunteers. *Drugs R D.* 2024 Dec;24(4):539–552. doi: 10.1007/s40268-024-00497-
 61. 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
 62. Hanco I, Bailly S, Baillieu S, Doutreleau S, Germain M, Pépin JL, Verges S. Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in Dwellers of the Highest City in the World. *Front Physiol.* 2020 Jul 15;11:773. doi: 10.3389/fphys.2020.00773. PMID: 32760289; PMCID: PMC7373800
 63. Stauffer E, Loyrion E, Hanco I, Waltz X, Ulliel-Roche M, Oberholzer L, Robach P, Pichon A, Brugniaux JV, Bouzat P, Doutreleau S, Connes P, Verges S. Blood viscosity and its determinants in the highest city in the world. *J Physiol.* 2020 Sep;598(18):4121–4130. doi: 10.1113/JP279694
 64. Champigneulle B, Brugniaux JV, Stauffer E, Doutreleau S, Furian M, Perger E, Pina A, Baillieu S, Deschamps B, Hanco I, Connes P, Robach P, Pichon A, Verges S. Expedition 5300: limits of human adaptations in the highest city in the world. *J Physiol.* 2024 Nov;602(21):5449–5462. doi: 10.1113/JP284550.

Capítulo 12

Cambios metabólicos en el habitante de altura

Académico Honorario Dr. Fausto Garmendia Lorena

Uno de los temas trascendentales que ha sido analizado por los investigadores peruanos es, sin lugar a duda, el efecto del medio ambiente de altura sobre el metabolismo intermediario de los humanos y los seres vivos respecto a la salud y la enfermedad.

En la Tabla 1 se muestran los lugares, altitudes y condiciones ambientales en las que se han efectuado los estudios sobre este tema.

Tabla 1. Características ambientales de diversas ciudades en el Perú

Lugar	Altitud m s.n.m.	Presión barométrica mm Hg	PP de O ² mm Hg	Temperatura °C		Precipitación mm	Humedad relativa %
				Máxima	Mínima		
Lima	150	750	150	33,8	9,6	36,3	87,4
Huancayo	3260	535	112	24,0	5,6	205,,7	80,0
Cusco	3395	107	107	22,1	3,4	639,5	69,2
La Oroya	3730	480	96	15,5	2,8	572,7	67,0
Cerro de Pasco	4340	455	90	13	-5,6	1180	88,0
Morococha	4540	446	89			1198,5	59,6

m s.n.m.: metros sobre el nivel del mar. PP: presión parcial

Metabolismo hemático en la adaptación a la altura

El habitante normal adaptado a la altura, que vive sin restricciones físicas ni mentales, no es igual al habitante que vive a nivel del mar, debido a la influencia de la menor presión parcial del oxígeno inspirado en la altura, lo que

le trae una cadena de cambios en su fisiología, entre ellos el incremento en la hemoglobina, el hematocrito y en el número de hematíes ^(1,2).

Estos cambios se efectúan durante varias semanas, llegando al caso de duplicar el número de hematíes. Esto es una clara ventaja a la hora de transportar oxígeno a los tejidos; pero, puede también presentar inconvenientes debido al aumento de la viscosidad sanguínea, porque al aumentar el número de hematíes, aumenta la viscosidad y aumenta la resistencia al flujo sanguíneo ^(3,4).

La policitemia se lleva a cabo mediante la movilización de reservas de eritrocitos y hemoglobina de la médula ósea y los que iban a ser fagocitados debido a su antigüedad ⁽⁵⁾. El proceso de mayor importancia en este aspecto es la síntesis de eritropoyetina por el riñón como respuesta a la hipoxia de altura, que actúa sobre la médula ósea estimulando la producción de hematíes ^(6,7). Debido al proceso anterior, aumenta el volumen sanguíneo total, lo que permite una mayor capacidad de difusión del PO_2 del alveolo al capilar, al aumentar la superficie de contacto con este y, por lo tanto, al área por donde puede difundir el pO_2 a través de la membrana alveolo-capilar ^(8,9).

En un proceso paralelo, los hematíes incrementan la síntesis de 2,3- difosfoglicerato, que desplaza la curva de disociación de pO_2 -hemoglobina a la derecha; con lo que se facilita la liberación de oxígeno a los tejidos ⁽¹⁰⁾.

En el proceso de adaptación a la altura se produce un incremento de glóbulos rojos y de hemoglobina. Este proceso se lleva a cabo durante varias semanas, llegando al caso de duplicar el número de hematíes. Esto es una clara ventaja a la hora de transportar oxígeno a los tejidos ⁽¹¹⁾; sin embargo, puede presentar inconvenientes debido al aumento de la viscosidad sanguínea. Al aumentar el número de hematíes, aumenta la resistencia al flujo sanguíneo, se incrementa la eritropoyetina y también los reticulocitos ⁽¹²⁾. En el metabolismo del hierro se puede apreciar un descenso de las reservas de hierro (ferritina) y un incremento de la transferrina y del receptor soluble de transferrina ⁽¹³⁾.

La glicemia en la altura

Desde 1936 se ha establecido que un individuo que reside en altitudes elevadas presenta niveles de glucosa en sangre más bajos en comparación con aquellos que habitan a nivel del mar, un descubrimiento que ha sido validado posteriormente por otros estudios ^(14,15-20). En las investigaciones realizadas se empleó una variante del método de Somogyi-Nelson para medir la glucemia ⁽²¹⁾.

Se plantearon diversas hipótesis para clarificar este fenómeno, incluyendo la disminución de la concentración de glucosa en los glóbulos rojos, así como los hematocritos superiores que presentan las personas que habitan en altitudes elevadas ⁽²²⁾.

Se realizó la medición de la glucosa en sangre total, plasma y también en los eritrocitos (hematocrito), tanto en condiciones normales como tras la realización de pruebas de carga de glucosa, tanto oral como intravenosa, donde se han observado niveles de glucosa considerablemente más bajos en los habitantes de regiones de gran altitud en comparación con aquellos que viven a nivel del mar ⁽²³⁻²⁵⁾. El regreso a los niveles iniciales es más rápido y evidente en las áreas de elevada altitud que en las de nivel del mar, mientras que la disminución y posterior aumento de los ácidos grasos no esteroides fueron más marcados ⁽²⁶⁾.

En el examen de tolerancia intravenosa a la glucosa, los habitantes de las altitudes muestran un aumento máximo de glucosa que supera el observado al nivel del mar, alcanzándose a los 4 min tras la administración endovenosa de glucosa; además, la reducción de la glucosa después del aumento inicial se da de manera más rápida, lo que indica que la metabolización de la glucosa es más elevada en altitudes elevadas ⁽²⁷⁾. La disminución de la glucosa en sangre luego del incremento inicial se produjo a una velocidad mayor en las regiones montañosas. En ambas elevaciones, el metabolismo de la glucosa fluctuó en función de su concentración; en términos generales, para cualquier nivel de glucosa, su utilización es preferentemente más alta en altitudes elevadas ⁽²⁸⁾.

En las pruebas de tolerancia a la glucosa, tras la ingesta de 0,85 g o 1,5 g de glucosa por cada kilogramo de peso corporal, la absorción del compuesto en el intestino resulta similar en ambos grupos de altitud. En individuos en altitud, se detecta una diferencia arteriovenosa de glucosa más significativa a los 30 min posteriores a su ingesta, mientras que el aumento de la glucosa en el torrente sanguíneo fue equivalente en ambos conjuntos de participantes, lo que indica un mayor metabolismo de glucosa por parte de los tejidos extrahepáticos en aquellos residentes a gran altitud ^(29,30). Al evaluar los niveles de ácido láctico, no se observa una respuesta tras 180 min ⁽³¹⁾.

Dado que la mayoría de los estudios se han centrado en individuos masculinos, se vio la necesidad de abordar este vacío de conocimiento mediante la comparación de las características fisiopatológicas de mujeres que residen en altitudes elevadas con aquellas que viven a nivel del mar. Se realizó un análisis

que abarcó desde el periodo fetal hasta la vejez. Los resultados indicaron que los fetos nacidos en altitudes son de menor tamaño en comparación con los que nacen a nivel del mar. Las recién nacidas en zonas elevadas presentan dimensiones más reducidas en comparación con las recién nacidas al nivel del mar, así como con sus contrapartes masculinas; es decir, el peso al nacer disminuye conforme aumenta la altitud. Por otro lado, tanto el peso como el volumen de la placenta son mayores en altitudes. Se observaron pocas variaciones desde el nacimiento hasta la pubertad. La fase reproductiva en zonas de gran altitud es más breve que en el nivel del mar, debido a una aparición de la menarquia más tardía y una menopausia más anticipada, aunque la fertilidad se mantiene comparable. Las mujeres adultas que habitan en altitudes elevadas presentan niveles de glucosa en sangre más bajos, mayor sensibilidad a la insulina endógena, así como niveles más altos de ácido úrico, hemoglobina y hematocrito ^(32,33).

Las evaluaciones de sobrecarga de glucosa, ya sean administradas por vía oral o intravenosa, ofrecen una comprensión más profunda del metabolismo intermedio en individuos que residen a gran altitud. En estos sujetos se observaron niveles notablemente más bajos de glucosa en el plasma venoso en estado basal, lo que lleva a la conclusión de que la reducción en la glicemia de los habitantes de las alturas se atribuye, en gran medida, a una mayor reactividad a la insulina endógena ^(20, 34).

Se ha utilizado tolbutamida, un medicamento de la clase de las sulfonilureas que causa reducción en los niveles de glucosa en sangre, como parte del tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, con el objetivo de evaluar su impacto en la activación de los receptores hipotalámicos que facilitan la secreción de hormona de crecimiento. En un hombre adulto originario de Morococha, a una altitud de 4540 metros sobre el nivel del mar, se observó que la tolbutamida provocaba una liberación más pronta de la hormona de crecimiento en comparación con el nivel del mar ⁽³⁵⁻³⁶⁾.

Alteraciones metabólicas en prediabetes y diabetes de nivel del mar y de la altura

De acuerdo con la Organización Mundial de Salud (OMS) la prediabetes se define como al estado metabólico en el cual una persona tiene una glicemia en ayunas entre 100 a 125 mg/dL, más altos de lo normal, pero no lo suficientemente altos como para ser diagnosticada como diabetes tipo 2 ^(37,38).

Los individuos diabéticos que habitan en zonas elevadas (DMALT) generalmente presentan niveles basales de glucosa y de HbA1c inferiores a los observados en

aquellos diabéticos que residen a nivel del mar (DMNM). La reducción en la presión de oxígeno en altitudes elevadas se ve compensada por un aumento notable en la hemoglobina y el hematocrito en comparación con los DMNM. La condición diabética no influye en la presión parcial de oxígeno ni en la saturación ^(39,40).

Al comparar el metabolismo intermediario basal y posprandial de pacientes con diabetes *mellitus* tipo2 (DM2) de nivel del mar (NM) con los de altura (ALT), los DMNM tuvieron el índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA), glucosa (G), triglicéridos (Tg) y HOMA más altos que los de altura. La DM2 altera el metabolismo intermediario basal y también el posprandial, tanto a nivel del mar como en la altura⁽³⁹⁾. En la altura, el trastorno de Tg y AGNE es mayor ⁽⁴¹⁾.

Se observó una reducción estadísticamente significativa ($p<0,01$) en los promedios de glucosa en sangre en ayunas (230,2 mg/dL) en comparación con los niveles posprandiales (115 mg/dL). La actividad física incrementó el control de la glucosa en sangre tras las comidas en individuos con diabetes tipo 2 en altitudes elevadas ⁽⁴¹⁾ (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Variables clínicas y de laboratorio de pacientes con DM-2 de Lima y Cusco

	Edad años	Peso kg	Talla m	IMC m/kg ²	PAS mm Hg	PAD Mm Hg	HbA1c %
Lima n=33	54,4	62,9	1,56	26,6	121,3	73,3	10,4
Cusco n=33	55,6	68,3	1,59	26,7	120,3	75,1	8,9
p	0,695	0,003	0,000	0,997	0,430	0,591	0,365

IMC: índice de masa corporal. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 3. Variables de laboratorio de pacientes con DM- 2 de Lima y de Cusco

	Col total mg/Dl	TG mg/dL	Col HDL mg/dL	VLDL mg/dL	Col LDL mg/dL	Col no HDL mg/dL	Glucosa Mg/dL	Insulina uUI/mL	AGNE mEq/L	HOMA R
Lima n=33	198	33,7	180,1	32,7	39,4	164,3	142,5	8,41	480,5	2,57
Cusco n=33	211,2	42,7	248	40,4	118,5	164,8	145,9	10,0	663,6	3,16
P	0,215	0,021	0,044	0,790	0,114	0,67	0,625	0,43	0,000	0,954

Col: colesterol. TG: triglicéridos. AGNE: ácidos grasos no esterificados.

Como se puede apreciar en las tablas, los diabéticos de altura tuvieron valores significativamente más altos de peso, talla, HDL, Tg y AGNE. Los pacientes con DM2, expuestos a una altura de 3395 m s.n.m., mostraron pocas diferencias metabólicas en comparación a los pacientes DM2 de nivel del mar ⁽⁴²⁾.

Un total de 14 mujeres y 11 hombres diagnosticados con diabetes *mellitus* tipo 2, residentes a gran altitud (Cusco, 3395 metros sobre el nivel del mar), con edades comprendidas entre los 40 y 72 años, se sometieron a dos evaluaciones: una inicial (A) y otra posejercicio preprandial (B), la cual consistió en una caminata de 30 min a una velocidad de 4 km por hora (3 METS). Se recogieron muestras de sangre en estado de ayuno y tras un desayuno de 730 calorías (55,4% provenientes de grasas, 37,2% de carbohidratos y 7,3% de proteínas), para determinar los niveles de glucosa, colesterol total, HDL, triglicéridos, insulina y ácidos grasos no esterificados (AGNE) durante un periodo de seis horas. También se evaluaron los niveles de colesterol VLDL, LDL, colesterol No HDL y HOMA-IR. Se observó una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre las medias de glucosa en estado basal (230,2 mg/dL) y posprandial (115 mg/dL) ⁽⁴¹⁾. La actividad física contribuyó a una mejora en el control de la glucosa posprandial en individuos con DM2 a gran altitud ⁽⁴³⁾.

Shen *et al.* demostraron que la exposición a la altura determina una lentificación del efecto hipoglicémico de la metformina; sin embargo, el efecto hipoglucémico es similar ⁽⁴⁴⁾. La posibilidad de tener efectos adversos graves de acidosis láctica es mayor en los pacientes con DM2 en la altura que a nivel del mar ^(45,46). En los diabéticos de altura se puede observar un efecto menos reductor de la glucosa por los hipoglicémicos ⁽⁵⁰⁾.

Se ha observado que la exposición a la altura determina una disminución de peso que mejora el metabolismo de los diabéticos ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾.

A medida que se eleva la altitud, los niveles del factor inducido por hipoxia (HIF-1 α) aumentan en individuos con diabetes *mellitus* tipo 2, mientras que las células progenitoras endoteliales circulantes (EPCS) muestran una disminución, lo cual está estrechamente relacionado con la severidad de la patología vascular ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. La saturación de oxígeno en la sangre es más baja y se observa un cambio del pH sanguíneo hacia un estado más alcalino en individuos sanos que están a gran altitud ⁽⁵²⁾. Estos elementos son reconocidos como factores clave para una mayor captación de glucosa en los glóbulos rojos, tanto en la ruta de Embden-Meyerhof como en la vía de la pentosa-fosfato ⁽⁵³⁾.

En relación con la evaluación de la tolerancia a la glucosa, hemos observado variaciones significativas únicamente al tener en cuenta el volumen neto de plasma, en contraste con la sangre total, como ha sido indicado por Picón Reátegui^(19,20).

Perfil hormonal de la mujer en la altura

El estudio del ciclo menstrual demostró que el diámetro preovulatorio folicular fue menor ($P < 0,001$) en la altura que a nivel del mar. La ovulación después del pico de LH se presentó antes en la altura que a nivel del mar. Los niveles de la FSH sérica fueron más altos en la fase luteal tardía y en la fase folicular temprana en la altura que a nivel del mar ($P < 0,05$). Los picos de LH y FSH fueron similares a nivel del mar y en la altura. Durante la fase folicular temprana los niveles de estradiol fueron más altos en la altura que a nivel del mar ($P < 0,05$). El pico de estradiol fue en el día -1 a nivel del mar y en el día 0 en la altura. En la ovulación, los niveles del estradiol en las mujeres de nivel del mar fueron 55,1% del pico; no obstante, permanecieron en niveles altos (80% del pico) en mujeres de altura ($P < 0,05$). El segundo incremento del estradiol ocurrió más temprano a nivel del mar que en la altura. En los días +12 a +15. Hubo una declinación en el estradiol en las mujeres de nivel del mar ($P < 0,05$); pero no en las de altura ($P > 0,05$). Los niveles de la progesterona en los días +5 y +8 a +12 fueron significativamente más altos a nivel del mar que en la altura. Esta información sugiere que el perfil hormonal durante el ciclo hormonal es diferente en la altura que a nivel del mar probablemente por efecto de la presión barométrica baja⁽⁵⁴⁾.

Función endocrina testicular en la altura

Se han presentado evidencias que demuestran que en la altura, tanto en la exposición aguda como en la permanente, se afecta la función endocrina testicular. En la exposición aguda a la altura hay una normal producción de testosterona (T); pero su excreción está disminuida, lo que condiciona una mayor disponibilidad del andrógeno circulante. El incremento de la T permitiría regular la hiperventilación que se produce durante la exposición aguda a la altura para evitar llevar a una alcalosis prolongada por pérdida de CO_2 . Hay disminución de la T cuando la PAO_2 es menor de 60 mm Hg. En el nativo de altura, la relación a T/E2 es mayor que a nivel del mar, tanto en condiciones basales como posestimulación (GnRh, HCG). En el mal de montaña agudo no se observa el incremento de la testosterona. En pacientes con mal de montaña crónico hay una disminución de la T y de la respuesta al hCG, probablemente como consecuencia de la hipoxemia prolongada⁽⁵⁵⁾. El proceso que conduce a la hipoxe-

mia y a la eritrocitosis excesiva es la mayor disponibilidad de testosterona que se incrementa con la edad. Este aumento provocará apneas durante el sueño asociadas con hipoventilación e hipercapnia, complicando la situación. La caída drástica de la presión parcial de oxígeno en sangre, así como la eritrocitosis excesiva, disminuirían los niveles de testosterona en el caso del mal de montaña crónico (MMC), intentando revertir la condición, aunque esto no sucede, ya que es probable que la disponibilidad de testosterona en el mal de montaña crónico también esté aumentada. La incidencia de cáncer de próstata es mayor entre hombres que residen en altitudes elevadas. Esta prevalencia más alta podría ser explicada por el incremento en la disponibilidad de testosterona en relación con el estrógeno en entornos de altitud, especialmente en adultos mayores ⁽⁵⁶⁾.

Metabolismo proteico

El metabolismo proteico se caracteriza por la degradación de proteínas en triptéidos, dipéptidos y aminoácidos libres, a través de la acción de enzimas proteolíticas, a lo largo del tracto gastrointestinal, para posteriormente pasar al interior del enterocito, al sistema portal y finalmente al hígado, en el cual un aminoácido es transportado al sistema sanguíneo o es sometido a un proceso de catabolismo ⁽⁵⁶⁾.

Los aminoácidos catabolizan solo cuando se excede la cantidad de proteínas requeridas por el organismo para la biosíntesis, formando amoniaco, resultado de la desaminación oxidativa de glutamato. El amonio resultante es un elemento tóxico para el sistema nervioso central, por lo que debe ser eliminado por tres vías: síntesis de urea, formación de glutamina por órganos extrahepáticos y excreción renal en la orina ⁽⁵⁷⁾.

Metabolismo lipídico

En un estudio en los Andes centrales, los mayores niveles de hemoglobina estuvieron asociados directamente con mayores concentraciones de colesterol total ($P < 0,001$), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad ($P < 0,002$), colesterol-no HDL ($P < 0,01$) y triglicéridos ($P < 0,01$). No se observó asociación de hemoglobina con la glucemia ($P > 0,05$). Las concentraciones del colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad y glucemia estuvieron asociados directamente con la presión arterial diastólica ⁽⁵⁸⁾.

Embarazo en la altura

En mujeres en edad reproductiva, los niveles plasmáticos de estradiol, progesterona y prolactina son menores en la altitud que a nivel del mar ^(54,59), mientras que sucede lo contrario al controlar los niveles séricos de la hormona foliculoestimulante durante la perimenopausia ⁽⁶⁰⁾. En una revisión sobre los procesos asociados con mantener un embarazo en mujeres nacidas a nivel del mar que cursan su embarazo en la altitud, en aquellas que viajan intermitentemente, o en las que nacen y residen en la altura, se demuestra que la frecuencia de malformaciones congénitas es elevada en la altitud ^(61,62), al igual que las tasas de mortalidad fetal tardía, los nacidos pequeños para su edad gestacional y la preeclampsia se encuentran incrementadas en la altura, y asociadas con valores altos de hemoglobina materna ($>14,5$ g/dL) ⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾. El embarazo en una mujer expuesta de forma aguda, intermitente o permanente a las grandes altitudes, genera mayores riesgos en comparación con un embarazo desarrollado a nivel del mar ⁽⁶²⁾.

El embarazo de alto riesgo en zonas de gran altitud incrementa su morbimortalidad a niveles superiores a los 2500 m s.n.m. Aparte de la altitud, existen otros elementos que influyen, tales como las desigualdades sociales, los obstáculos culturales, los aspectos prehospitales y la insuficiencia en el desarrollo adecuado de las infraestructuras de salud. Las razones más comunes para el ingreso en unidades de terapia intensiva por embarazo crítico son los trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo (las mujeres nativas parecen tener una mejor protección), las hemorragias, así como las infecciones y la sepsis. En América Latina, se encuentran 32 unidades de cuidados intensivos situadas a partir de los 2500 m s.n.m. La gasometría arterial en altitudes elevadas se ve influenciada por las variaciones en la presión barométrica. La evaluación de estos valores es fundamental para la gestión de emergencias obstétricas en altas altitudes, en especial en lo que respecta a enfermedades respiratorias y metabólicas ⁽⁶⁴⁾.

La altitud influye en la reducción del peso del recién nacido, presentando una disminución de aproximadamente cien gramos por cada mil metros de aumento en la elevación durante el tercer trimestre del embarazo, lo que se traduce en un crecimiento restringido dentro del útero. Esta limitación en el crecimiento intrauterino incrementa las tasas de mortalidad neonatal o infantil, tanto en zonas a nivel del mar como en áreas de mayor altitud ⁽⁶⁵⁾. Sin embargo, existen investigaciones que aún no concluyen si la mortalidad asociada a la restricción del peso intrauterino en altitudes elevadas es comparable a la observada a nivel del mar. El embarazo aumenta la ventilación en la madre y eleva la

saturación de oxígeno en sangre en altitudes elevadas, lo cual contribuye a prevenir la restricción del crecimiento intrauterino que no esté relacionada con la altitud. La hipoxia crónica interfiere en la adaptación del sistema circulatorio materno durante el embarazo, manifestándose a través de un volumen sanguíneo reducido y una disminución en el gasto cardíaco en comparación con las condiciones a nivel del mar. El desarrollo y la reestructuración de la arteria uterina y otros vasos uteroplacentarios son deficientes en altitudes elevadas en comparación con el nivel del mar, resultado de una menor redistribución del flujo sanguíneo desde la arteria ilíaca externa hacia las arterias uterinas, así como también de un flujo arterial uterino disminuido, especialmente hacia el final del embarazo ⁽⁶⁵⁾.

Un elemento de gran relevancia económica se relaciona con la cría de camélidos sudamericanos, los cuales no siempre han habitado en zonas montañosas. Se ha observado que durante el periodo precolombino se encontraban pastando en la costa. En el presente, la cría de llamas, alpacas, guanacos y vicuñas se lleva a cabo en áreas elevadas, donde han logrado adaptarse a través de modificaciones biológicas, morfológicas y de comportamiento, lo que les facilita vivir y reproducirse sin restricciones ⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾.

Bibliografía

1. Aldovero I. Fisiología a grandes alturas. Cuadernos del Tomás, 2017; (9) :9-16. ISSN 1889-5328.
2. Avellanas ML. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la compresión y manejo de las enfermedades críticas?. Medicina Intensiva 2018; 42 (6): 380-390. DOI: 10.1016/j.medin.2017.08.006.
3. Werner EJ. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. Clin Perinatol. 1995;22(3):693-710. PMID: 8521689.
4. Huamana Ch, Sarmiento W , Cordova-Heredia G , Cruz-Huanca L , Damian-Saavedra P , Antonio D. Prediction of blood viscosity based on usual hematological parameters in a clinically healthy population living in a high-altitude city. High Altitude Medicine & Biology 2022;23(1):78-84. - doi: 10.1089/ham.2021.0165.https://doi.org/10.1089/ham.2021.0165.
5. Gonzales GF. Contribución peruana a la hematología en poblaciones nativas de altura. Acta Andina 1998; 7(2): 105-130.
6. Bernal M, Cruz S. Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. Revista Investig. Salud Univ. Boyacá. 2014; 1(1): 73 – 96.
7. Peralta MA, Zanguña LF, Cruz SG. Niveles de eritropoyetina y reticulocitos en residentes de bajas alturas migrantes a medianas alturas. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, 2017; 49 (4): 535-539.
8. Amaru R, Quispe T, Mamani LF, Mancilla S, Valencia JC, Patón D, Carrasco M. Adaptación hematológica del habitante andino a la altura. Hematol Méx 2023; 24 (2): 52-67.
9. Dueñas C, Fortich A, Ruiz G. La membrana alveolo-capilar. Rev colomb. neumol. .2016;9;26(3). Disponible en: https://doi.org/ 10.30789/ rcneumologia.v26.n3.2014.38.
10. Trompetero-González AC, Cristan-

- cho-Mejía É, Benavides-Pinzón WF, Mancera-Soto EM, Ramos-Caballero DM . Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *rev.fac.med.* 2015; 63(4): 717-725. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012000112015000400018&lng=en. <https://doi.org/10.15446/rev-facmed.v63.n4.50>.
11. Gonzales GF, Tapia V. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. *rev.fac.med.* 2007; 15(1): 80-93. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562007000100010&lng=en.
12. Blanco-Santos Y, Areces A, Gámez A. Síndrome de hiperviscosidad: características fisiopatológicas y clínicas. 2020; 59 (278): e840. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/840.
13. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarcadores de metabolismo y nutrición de hierro. *Rev. perú. med. exp. salud pública.* 2017; 34(4): 690-698. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342017000400017&lng=es.
14. Forbes, WH. Blood sugar and glucose tolerance at high altitudes. *Am. J. Physiol* 1936;116: 309.
15. San Martín MS. Distribución de la glucosa sanguínea y su variación con el cambio de altitud. *An. Fac. Ciencias Médicas.* Lima, 1940; 23: 312,3.
16. Monge-Casinelli CC: Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y en la altura. *An Fac Med Lima* 1949; 82: I.
17. Picón-Reátegui E: Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and at high altitude. *Metabolism* 1962; 11 : 1148-54.
18. Calderón R, LLerena L: Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes* 1965;14: 100.
19. Garmendia F, Arroyo J, Muro M. Glicemia del nativo normal de la altura. *Arch. Inst. Biol. Andina* 1970; 3 (5-6): 20.
20. Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E. Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. *Arch Inst Biol Andina.* 1972;5(1):51-56.
21. González GH Castellanos OF. Alternativas de modificación del método de Somogyi-Nelson para la determinación de azúcares reductores a partir de sus posibilidades químicas. *Revista Ingeniería e Investigación* 2003; 52.
22. Woolcott O, Castillo O. Metabolismo de la glucosa en el habitante de la altura: Replanteando evidencias. *Arch Biol Andina.* 2008;14(1):51-62.
23. Gonzales GF. Hemoglobina y testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev. perú. med. exp. salud publica.* 2011; 28(1): 92-100. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1726-46342011000100015&lng=es>.
24. Llanos IC , Maselli MdeC, Valdez S. Guía práctica sobre la prueba oral de tolerancia a la glucosa. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2024;58 (2): 80-85 ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea).
25. Picón-Reátegui E. Intravenous glucose tolerance at sea level and at high altitude. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1964;23 (12):12556-61. DOI:10.1210/icem-23-121256Gonzales G. Metabolism at high altitude *Acta Andina* 2001; 9 (1-2): 31.
26. Picón-Reátegui E. Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and at high altitudes. *Metabolism.*1962;11:1148-54.
27. Picón-Reátegui E. Effect of chronic hypoxia on the action of insulin in carbohydrate metabolism. *J Appl Physiol.* 1966 Jul;21(4):1177-80. doi: 10.1152/jappl.1966.21.4.1177. PMID: 5916647.
28. Villena JE. Cambios metabólicos en la hipoxia crónica. *Acta Andina* 1998; 7(2): 95-103.
29. Gonzales G. Metabolismo en las grandes alturas. *Acta Andina.*2001; 9. 29-43. 10.20453/v9i1-2.1823.
30. Woolcott OO, Ader M, Bergman RN. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes. *Endocr Rev.* 2015 Apr;36(2):149-

73. doi: 10.1210/er.2014-1063. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25675133; PMCID: PMC4399271.
31. Viruez-Soto JA, Ibáñez-Velasco BR, Jiménez-Torres F, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce MA, Vera-Carrasco O. Depuración de lactato a gran altitud. Cuad. - Hosp. Clín. .2019; 60(1): 32-36. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762019000100005&lng=es.
32. Padilla R, Sifuentes W, Garmendia F, Alarcón J, Fernández A. La vida reproductiva de la mujer residente y migrante de altura. Rev Med Peruana 1996; 68: 4-7.
33. Garmendia-Lorena F, Pando-Álvarez R. Características fisiopatológicas de la mujer residente en la altura en Perú. Diagnostico 2023 ;62(2): e453. Disponible en: <https://revistadiagnostico.fihu.org.pe/index.php/diagnostico/article/view/453>.
34. Baracco R , Mohanna S , Seclén S. Determinación de la sensibilidad a la insulina usando el método HOMA en poblaciones adultas habitantes de grandes alturas y a nivel del mar. Rev Med Hered . 2006; 17(4): 206-211. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2006000400004&lng=es.
35. Torres JA. Modificación de la concentración sanguínea de glucosa y AGNE por la tolbutamida en el sujeto normal de altura, Morococha (4500 m). Tesis Bachiller. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú, 1971.
36. Garmendia F, Urdanivia E, Torres J y col Efecto de la tolbutamida sobre la concentración de insulina, cortisol y hormona del crecimiento en la altura. VIII Congreso Panam. Endocrinol. Buenos Aires. Res. 13,1974.
37. Pando-Álvarez R, Garmendia-Lorena F, Fernández-Giusti A, Castro-Tutaya N. Características metabólicas de personas con prediabetes. Diagnostico 2024;63(1):22-6. Disponible en: <https://revistadiagnostico.fihu.org.pe/index.php/diagnostico/article/view/498>.
38. Vera-Ponce W, Loayza-Castro JA, Zuzunaga-Montoya FE, Sanchez-Tamay NM, Bustamante-Rodríguez JC , Valladolid-Sandoval LAM et al., Prevalence and incidence of prediabetes in Latin America. A systematic review and meta-analysis. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2025; 24:25 <https://doi.org/10.1007/s40200-024-01549-6> .2.
39. Garmendia F, Pando R, Valqui W, Jamieson C, Blusfstein N. Metabolismo intermediario basal y postprandial en diabetes mellitus tipo 2 a nivel del mar y altura. Diagnóstico 2019; 58. 11-16. 10.33734/diagnostico.v58i1.28.
40. Koufakis T, Karras SN, Mustafa OG, Zebekakis P, Kotsa K. The effects of high altitude on glucose homeostasis, metabolic control, and other diabetes-related parameters: From animal studies to real life. High Alt Med Biol. 2019;20(1):1-11. doi: 10.1089/ham.2018.0076. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30362832.
41. Garmendia F, Pando R, Torres W, Valqui W, Mendoza Y. Efecto del ejercicio preprandial sobre el metabolismo intermediario basal y post-prandial en personas con diabetes tipo 2 a grandes alturas. An. Fac. med. 2019; 80(4): 465-469. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000400009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v80i4.17252>.
42. Picón-Reátegui, E., Buskirk ER, Baker PT. Blood glucose in high- altitude natives and during acclimatization to altitude. J. Appl. Physiol. 1970;29(5): 560-563
43. Moreno-Bayona JA, Cote F. Ejercicio intermitente de alta intensidad como estrategia terapéutica para diabéticos tipo 2 residentes en alturas intermedias. Rev Cubana Salud Pública. 2016; 42(4): 524-535. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000400004&lng=es.
44. Shen Y, Luo X, Qin N, Hu L, Luo L, Wang Z, Sun Y, Wang R, Li W. Effects of plateau hypoxia on population pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in patients with type 2 diabetes. 2023;48(4):481-490. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220267. PMID: 37385610.

45. Solano M., González AC., Álvarez M., Llorente B., Echegaray M. Acidosis láctica en paciente diabético tratado con metformina. *An. Med. Interna (Madrid)* . 2004; 21(6): 38-40. Disponible en: http://scielo.isci.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004000600008&lng=e
46. Nieto-Ríos JF, Montoya-Roldán D, Serna-Higueta LM, Ocampo-Kohn C, Aristizábal-Alzate A, Zuluaga-Valencia GA. Acidosis láctica por metformina. Reporte de dos casos. *Iatreia*. 2018;31(2):191-196. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n2a07.
47. Castillo O. Resistencia a la insulina y altura. *An. Fac. med.* 2015 ;76(2): 181-186. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102555832015000300011&lng=es. <http://dx.doi.org/dx.doi.org/10.15381/anales.v76i2.11145>
48. Palmer B, Clegg D. Ascent to altitude as a weight loss method: the good and bad of hypoxia inducible factor activation. *Obesity*. 2014;22(2):311-17.
49. Voss JD, Allison DB, Weber BK, Otto JI, Clark I. Lower obesity rate during residence at high altitude among a military population with frequent migration: A quasi experimental model for investigating spatial causation. *Plos One*. 2014;9(4)/e93493.
50. Wagner-Grau P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno: Rol del hierro intracelular. *Acta méd peruana* . 2011; 28(3): 163-168. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172011000300008&lng=es
51. Kunz GA, Liang G, Cuculi F, Gregg D, Vata KC, Shaw LK, et al Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. *Am Heart J*. 2006 Jul;152(1):190-5. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.001.
52. Sainz Menéndez Benito. alteraciones del equilibrio ácido básico. *Rev Cubana Cir (Internet)*. 2006 Mar (citado 2025 Abr 18); 45(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932006000100011&lng=es.
53. Escudero F, Gonzales GF, Góñez C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 ;55(1):49-58. doi: 10.1016/0020-7292(96)02697-5. PMID: 8910083.
54. Gonzales GF, Villena A, Llaque W, Kaneku L, Coyotupa J, Guerra-García R. Función endocrina testicular en la exposición aguda la altura y en el nativo andino. *Rev Per Endocrinol Metab* 1997;3:62-76.
55. Torres V, Ali Paz GI Metabolismo de proteínas. *Rev. Act. Clin. Med* 2025 . Disponible en: http://revistasbolivianas.umsa.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000200003&lng=pt.
56. San Miguel SJL. Metabolismo de proteínas en niños residentes de gran altitud: estudio piloto sobre la utilización de técnicas con isótopos estables. *SCIENTIFICA* 2007; 5(5): 5-13. Disponible en : http://revistasbolivianas.umsabv.bo/b_scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1813-00542007000200003&lng=pt.
57. Gonzales G, Tapia V. Asociación de los diferentes niveles de hipoxemia en la altura con el perfil lipídico y la glucemia en varones y mujeres a 4.100 m de altitud en los Andes Centrales del Perú *Endocrinología y Nutrición* 2013; 60(2):79-86 DOI: 10.1016/j.endonu.2012.06.002.
58. Gonzales GF, Carrillo CE. Low serum prolactin levels in native women at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet*. 1993 Nov;43(2):169-75. doi: 10.1016/0020-7292(93)90325-q. PMID: 7905433.
59. Gonzales GF, Góñez C. High serum follicle stimulating hormone (FSH) during perimenopause at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;68(2):159-61. Herrera R , Lora JA , Ingalls TH , Marticorena E. Congenital malformations in the newborns at high altitude. *Archivos de Biología Andina* 1977; 7 (2): 94-101.
60. Gonzales GF. Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012; 29(2):242-249. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342012000200013&lng=es.
61. Klebermass-Schrehof K, Waldhoer T,

- Yang L. The effect of altitude on birth-weight/length ratio: a population-based study over 36 years in an altitude range from sea level to 1,700m. *High Alt Med Biol.* 2022 Mar;23 (1):90-95. doi: 10.1089/ham.2021.0153. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35290747.
63. Avila-Hilari A, Tinoco-Solórzano A, Vélez-Páez J, Avellanas-Chavala ML, Embarazo crítico en la altitud: una mirada en América Latina. *Medicina Intensiva* 2024;48 (7):411-420.
64. Moore LG. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *High Alt Med Biol.* 2003 Summer;4(2):141-56. doi: 10.1089/152702903322022767. PMID: 12855048.
65. Quispe E. Adaptaciones hematológicas de los camélidos sudamericanos que viven en zonas de elevadas altitudes *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* 2011; 5(1):11-35.
66. Mendoza G, Jiménez M, Paucar R, Ticlla I. Evaluación de la tolerancia a la glucosa y a la sensibilidad de la insulina en crías de "llama" *lama glama* en el centro de investigación y desarrollo de camélidos sudamericanos – LACHOCC, PERÚ *Sagasteguiana* 2014; (1): 19 - 30. ISSN 2309-5.

Capítulo 13

Función tiroidea en habitantes de la altura. Efecto del ambiente físico y la deficiencia de yodo en el proceso de aclimatación y adaptación

**Académico Honorario Dr. Eduardo A. Pretell,
Académico Asociado Dr. Arturo Villena Pacheco,
Académico de Número Dr. Jaime E. Villena Chávez**

Introducción

El ambiente físico de las zonas de altura presenta un conjunto de retos fisiológicos como consecuencia de la hipoxia hipobárica, temperaturas bajas, escasa humedad, mayor radiación ultravioleta e ionizante y, frecuentemente, la deficiencia de yodo. En respuesta a estas condiciones adversas, las poblaciones humanas que residen de forma permanente en la altura han desarrollado una serie de mecanismos adaptativos para mejorar la captación, el transporte y la utilización del oxígeno, preservando de esta manera la homeostasis metabólica en situaciones de estrés ambiental constante.

En este escenario, las hormonas tiroideas desempeñan un rol fundamental en la regulación del metabolismo celular, estimulando la utilización del oxígeno en los tejidos a través de la activación de genes vinculados a la termogénesis y la producción de ATP ⁽¹⁾. La triiodotironina (T3) regula directamente los procesos oxidativos a nivel mitocondrial, desempeñando una función crucial en la adaptación energética ⁽²⁾, principalmente en los ambientes caracterizados por menor temperatura e hipoxia ambiental. La biosíntesis de las hormonas tiroideas, a su vez, puede ser influenciada por los factores ambientales propios de la altura y por la disponibilidad de yodo, un micronutriente esencial que, desde el origen de la Tierra, es escaso en extensas áreas de la corteza terrestre, particularmente en áreas montañosas como la cordillera de los Andes, situación mantenida de manera permanente debido a fenómenos geológicos de lixiviación y erosión del suelo.

El efecto de la hipoxia crónica en los sistemas hematológico, respiratorio, cardiovascular y reproductivo ha sido extensamente estudiado; sin embargo, en ninguno de estos estudios se han tomado en cuenta los efectos de la posible concurrencia de disfunción tiroidea debida a la deficiencia de yodo, ni se ha investigado la evolución de los cambios que pueden ocurrir a través de los ciclos de vida. Esta falta constituye una restricción crucial en la comprensión completa de los procesos de adaptación humana en áreas andinas.

En la literatura, numerosas investigaciones han mostrado cambios en la función tiroidea en sujetos del nivel del mar expuestos de forma aguda a la altura, pero son escasos los estudios que examinan el estado de la función tiroidea en poblaciones nativas expuestas crónicamente a los factores ambientales ⁽³⁻⁶⁾, y sus hallazgos no son concluyentes ni definitivos, debido a la diversidad en los diseños de los estudios, en los métodos utilizados, en las altitudes analizadas y en las diferencias étnicas y demográficas de las poblaciones evaluadas.

En el presente artículo se exponen resultados de estudios originales realizados en el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia sobre el estado y el rol de la función tiroidea en nativos residentes en diferentes niveles de altura de la cordillera de los Andes a través de los diferentes ciclos de la vida, incluyendo los recién nacidos, considerados por Hurtado como los recién llegados a la altura ⁽⁷⁾, así como también estudios sobre la respuesta a la exposición aguda de nativos del nivel del mar a la altitud. Consideramos que estos estudios contribuyen al mejor conocimiento de la relación entre elementos genéticos, ambientales y nutricionales en el proceso de adaptación fisiológica a la altura.

Exposición crónica

Estudios en jóvenes y adultos

El principal desafío para la vida en la altura es la baja tensión de oxígeno, frente a lo cual el organismo ha desarrollado mecanismos de adaptación que favorecen la liberación de oxígeno a nivel tisular. Entre estos mecanismos, la disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, demostrada por Aste Salazar y Hurtado en 1944 ⁽⁸⁾, reviste particular importancia. Se ha demostrado que el 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno ^(9,10), que su producción aumenta con la hipoxia ^(11,12) y que las hormonas tiroideas contribuyen al control del DPG aumentando su producción ⁽¹³⁾, habiéndose observado que en el hipotiroidismo se incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno ^(14,15). Se conoce, por otro lado, que la deficiencia de yodo, frecuente en las áreas montañosas, puede causar hipotiroidismo ⁽¹⁶⁾.

Los efectos de las condiciones ambientales de la altura sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio, hematológico, etc., han sido ampliamente investigados; sin embargo, en ninguno de estos estudios se ha tomado en cuenta los efectos de la posible concurrencia de disfunción tiroidea a consecuencia de la deficiencia de yodo, ni se ha investigado la evolución de los cambios que pueden ocurrir a través de los ciclos de la vida.

La función tiroidea y su interrelación con los factores ambientales de la altura y su rol en los procesos de adaptación de los nativos a su medioambiente en función de la edad y el sexo fue el tema de una tesis desarrollada en nuestro laboratorio en 1976 ⁽¹⁷⁾. Se determinaron los niveles del hematocrito, la tiroxina (T4) y el 2,3-DPG séricos en un grupo de 114 sujetos nativos de Cerro de Pasco (4340 m s.n.m.), 69 hombres y 41 mujeres, de 6 a 80 años, clínicamente normales, y en un grupo control del nivel del mar (Lima, 150 m s.n.m.), compuesto por 98 sujetos, 54 hombres y 44 mujeres.

Los resultados del estudio, como se muestra en la Figura 1, confirmaron que los niveles del hematocrito, tanto en los hombres como en las mujeres de la altura, son significativamente más altos que a nivel del mar y que aumentan notoriamente con la edad en los hombres y en menor grado en las mujeres, mientras que a nivel del mar solo los hombres sufren un incremento importante, pero de menor magnitud. Los niveles del 2,3-DPG, igualmente, estuvieron más elevados en la altura y se incrementan con la edad en ambos sexos, de forma más acentuada en los hombres, en correlación directa con el hematocrito; a nivel del mar no se observaron cambios. Los resultados de la investigación de la función tiroidea en relación con la edad y el sexo representan un aporte nuevo para el conocimiento de los fenómenos de adaptación a la altura; se observó que la curva de descenso fisiológico de T4 con la edad es más marcada en la altura y que la caída se acentúa en el grupo de edad mayor de 41 años (Tabla 1).

Estos hallazgos son sumamente interesantes. El hecho de que la curva de disminución de los niveles de T4 en los nativos de la altura guarde una relación inversa a la elevación del hematocrito, lo cual no ocurre en los nativos del nivel del mar, demuestra el efecto negativo de la hipoxia en la síntesis de las hormonas tiroideas, el cual se acentúa con la edad (Figura 2), probablemente agravado por la deficiencia de yodo que existe en la altura. Esta correlación no se hace evidente en las mujeres porque el aumento del hematocrito en ellas no es significativo. Respecto a las consecuencias de la disminución de T4 en el proceso de adaptación a la hipoxia, se puede especular que es favorable, porque disminuye la actividad metabólica celular y, consecuentemente, la de-

manda de oxígeno, pero que, por otro lado, genera el riesgo de hipotiroidismo con la consecuente disminución de 2,3-DPG e incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los niveles de 2,3-DPG en este estudio no aparecen afectados por la disminución de T4 con la edad, probablemente porque los valores individuales de los sujetos estudiados estuvieron dentro del rango normal y/o por una mayor síntesis compensatoria de T3, como ocurre con la deficiencia de yodo, y lo hemos observado en otras investigaciones descritas más abajo. La disminución de la función tiroidea con la edad en la altura y la observación de niveles hormonales más altos en los hombres ha sido confirmada por Ma C. *et al.* en poblaciones nativas de la altura en el Tíbet ⁽⁶⁾.

Figura 1. Cambios en los niveles del hematocrito, 2,3- DPG y T4 en relación con la edad y el sexo (adaptada de la referencia 17).

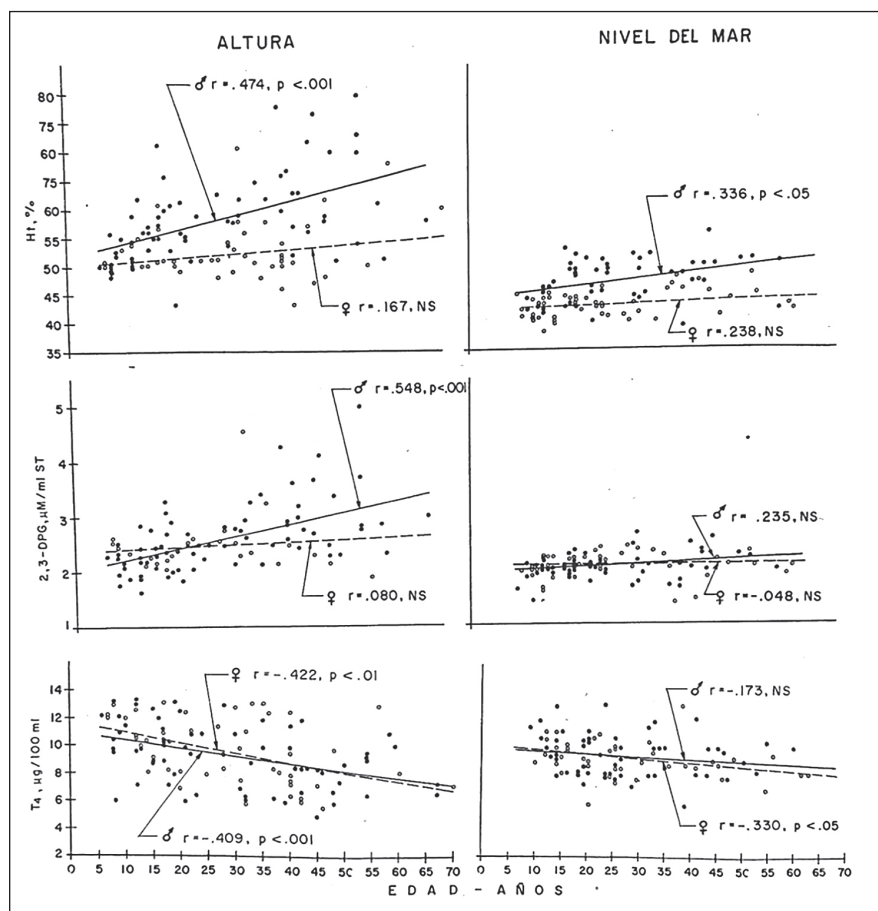


Tabla 1. Comparación estadística de los valores del hematocrito, 2,3 - DPG y T4, entre grupos de edad de sujetos nativos de la altura y del nivel del mar (adaptado de la ref. 17)

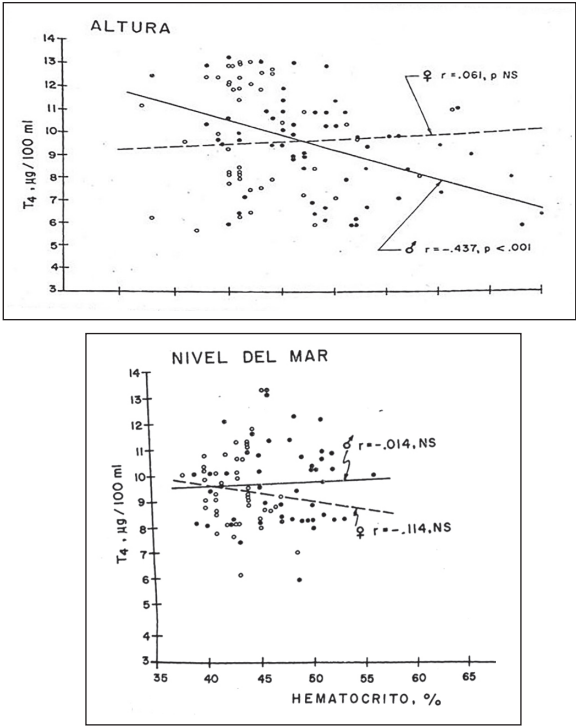
Edad, años	Hematocrito (%)				2,3 DPG				T4 total µg/dL			
	Altura		Nivel del mar		Altura		Nivel del mar		Altura		Nivel del mar	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
6 a 15	53,1±0,8	51,7±0,7	43,0±0,7	42,3±0,7	2,21±0,07	2,35±0,06	2,01±0,04	1,99±0,07	10,6±0,4	11,2±0,6	10,5±0,4	9,7±0,4
16 a 40	58,9±1,3	52,4±1,0	47,4±0,7	42,9±0,1	2,63±0,10	2,62±0,14	2,05±0,04	2,16±0,03	9,5±0,4	9,8±0,4	9,2±0,3	9,5±0,3
≥41	62,7±2,0	52,8±2,7	49,3±1,3	44,4±0,9	3,09±0,16	2,12±0,12	2,27±0,07	2,00±0,09	8,3±0,4	7,5±0,9	9,2±0,3	8,4±0,3

El efecto de la deficiencia de yodo, sobreagregado al efecto del ambiente de la altura sobre la función tiroidea, fue investigado en un grupo de 45 hombres adultos normales de 15 a 60 años (NNA) y 11 sujetos con enfermedad de Monge de 23 a 52 años de edad (EM), nativos de Cerro de Pasco (4340 m s.n.m.). En todos los sujetos se colectaron muestras casuales de orina para determinar la concentración urinaria de yodo (CUI) y muestras de sangre venosa para medir los niveles de T4 y TSH. Para efectos comparativos, se estudió un grupo control *yodo suficiente* (GC) del nivel del mar (Lima, 150 m s.n.m.). Se encontró deficiencia de yodo en el 57% de los sujetos de la altura, con una CUI media de 46 µg/24h (rango normal 100-299 µg/L) ⁽¹⁸⁾; consecuentemente, para el análisis de los datos, el grupo de la altura fue subdividido en *yodo suficientes* (I-S) y *deficientes de yodo* (I-D).

El resultado del análisis de los datos de acuerdo con el estado de la nutrición de yodo muestra que el nivel de T4 en el subgrupo de nativos normales *yodo suficientes* es comparable al del grupo control, mientras que el nivel es significativamente más bajo en el subgrupo con deficiencia de yodo (Tabla 2).

Los resultados en el grupo de pacientes con enfermedad de Monge demuestran que la función tiroidea estuvo más afectada. Los niveles de T4 fueron significativamente más bajos en comparación con los sujetos normales, tanto en el subgrupo *yodo suficiente* como en el subgrupo con deficiencia de yodo, y el nivel fue aun más bajo en el subgrupo EM-ID ⁽¹⁹⁾.

Figura 2. Correlación entre los niveles de T4 con el hematocrito (adaptado de la referencia 17)



Los hallazgos en este grupo de pacientes demuestran que la sumación de la deficiencia de yodo a los factores ambientales de la altura agrava el riesgo de hipotiroidismo, con la consiguiente disminución del 2,3-DPG, el aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno ⁽¹⁹⁾ y el desarrollo de la enfermedad de Monge.

Tabla 2. Deficiencia de yodo y función tiroidea en nativos de la altura (3430 m s.n.m.)

	Nativos normales n=51		Enfermedad de Monge n=11		Grupo control	
	T4 µg/dL	TSH µU/mL	T4 µg/dL	TSH µU/mL	T4 µg/dL	TSH µU/mL
Sin deficiencia de yodo	9,9 ± 2,2	3,3 ± 1,5	6,5 ± 0,9	4,2 ± 0,8	9,2 ± 0,2	2,5 ± 0,4
Yodo deficientes	7,0 ± 1,4	5,2 ± 1,5	4,7 ± 1,0	5,9 ± 1,1		
p	< ,001	< 0,05	< ,01			

Estudios complementarios en jóvenes y ancianos han contribuido a ampliar el conocimiento sobre la función tiroidea en nativos de la altura. Se investigó la función tiroidea de una población joven de la altura en un grupo de 25 jóvenes

de Cerro de Pasco y un grupo control comparable de 43 nativos de Lima, con nutrición normal de yodo, diferenciándose entre sí por el elevado nivel del hematocrito y el bajo nivel de hemoglobina en el grupo de la altura.

Los resultados mostraron valores similares de T4, T4-libre y TSH, y niveles significativamente más altos de T3, así como también de la relación T3/T4 en el grupo de la altura frente al grupo control (Tabla 3). Estos hallazgos son altamente sugestivos de que, ante la hipoxia, la glándula tiroidea incrementa la síntesis de T3 o, alternativamente, que se incremente la conversión de T4 a T3, contribuyendo a mejorar el consumo de oxígeno y el proceso de adaptación al medioambiente de la altura ⁽²⁰⁾.

Por otro lado, uno de los pocos estudios de la función tiroidea en gerontes de la altura fue llevado a cabo en un grupo de 27 varones oriundos de Cusco (3300 m), cuya edad promedio fue de $74,7 \pm 2,7$ años y un grupo control de 24 varones de Lima (150 m), de $73,8 \pm 2,8$ años. Ambos grupos tuvieron una CUI >80 µg/L. En todos los sujetos se tomaron muestras de sangre venosa para el análisis de hormonas tiroideas y TSH; en un subgrupo se investigó la respuesta de TSH a la administración endovenosa de 200 µg de TRH.

Tabla 3. Efecto de la altura sobre la función tiroidea en varones jóvenes yodo suficientes*

Variable	Altura (4340 m)	Lima (150 m)	p
	n=25	n=43	
Edad, años	31,1 ± 3,9	23,8 ± 2,7	
IMC kg m ²	22,6 ± 1,9	23,7 ± 2,0	
Hemoglobina, gr/dL	7,9 ± 1,7	15,4 ± 0,7	
Hematocrito, %	55,7 ± 4,1	45,9 ± 2,5	
Concentración urinaria de yodo, µg/L	228 ± 131	260 ± 129	
T4, µg/dL	8,6 ± 1,0	8,6 ± 1,0	
T4-L, ng/dL	1,8 ± 0,25	1,7 ± 0,2	
T3, ng/dL	108,2 ± 13,1	101 ± 14,2	0,024
T3/T4	12,8 ± 2,0	11,7 ± 1,8	0,024
TSH, µU/mL	2,0 ± 0,8	1,83 ± 0,9	

Los resultados mostraron niveles de T4 significativamente más bajos en los nativos de Cusco que en los de Lima ($6,2 \pm 1,8$ vs. $9,2 \pm 1,6$ µg/dL, $p=0,001$), y niveles más altos de T3 ($123,5 \pm 22,8$ vs. $121,8 \pm 38,9$ ng/dL) y de TSH ($2,4$

vs. 1,7 $\mu\text{U/mL}$), así como también de la relación T3/T4, en un nivel ligeramente mayor que en los jóvenes ⁽²¹⁾.

En resumen, se puede resaltar que los resultados de estas investigaciones demuestran un descenso más acentuado de la función tiroidea con la edad en la altura que a nivel del mar, debido principalmente al ambiente hipóxico, que puede ser agravado por la deficiencia de yodo, un fenómeno geológico natural permanente en las zonas montañosas.

1. En la altura se observan niveles más altos de T3 y de la relación T3/T4, lo que sugiere un cambio fisiológico de la función tiroidea, con un incremento en la síntesis de T3 o, alternativamente, una mayor proporción en la conversión periférica de T4 a T3, para favorecer la utilización del oxígeno y el metabolismo celular.
2. La deficiencia de yodo afecta la función tiroidea en todos los ciclos de la vida, disminuyendo la producción de las hormonas tiroideas. A su vez, los bajos niveles de estas hormonas pueden, potencialmente, contribuir al proceso de desadaptación de la vida en la altura. Es una prioridad la prevención de esta deficiencia y es altamente beneficioso para la salud ⁽²²⁾.

Función tiroidea de la unidad materno-fetal

Introducción

La adaptación fisiológica al ambiente de gran altitud representa un desafío importante para la unidad materno-fetal, especialmente debido a la hipoxia hipobárica crónica que caracteriza estas regiones. Este tipo de hipoxia puede inducir alteraciones significativas en múltiples sistemas hormonales, entre ellos el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, cuya función es esencial para el desarrollo neurológico, la maduración placentaria y la expresión génica fetal durante la gestación temprana. En condiciones de hipoxia crónica, como las observadas en poblaciones que habitan a más de 2500 m s.n.m., se ha documentado una modulación del eje tiroideo tanto en la madre como en el feto, lo cual puede comprometer la homeostasis materna y el crecimiento fetal. Por tanto, comprender la respuesta de la función tiroidea en este contexto es crucial para identificar riesgos perinatales, implementar estrategias de monitoreo endocrino y fortalecer el cuidado de la salud materno-infantil en zonas de altura.

Gestación en la altura

Aproximadamente 170 millones de personas habitan en altitudes superiores a los 2500 m s.n.m., lo que ha motivado múltiples estudios sobre los efectos de la hipoxia hipobárica en el embarazo. Las investigaciones en poblaciones del Himalaya y los Andes, donde se concentra la mayoría de esta población, han evidenciado que la exposición prolongada a la hipoxia durante la gestación induce alteraciones vasculares en la madre y el feto. Estas disfunciones aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares perinatales y pueden tener consecuencias a largo plazo para la salud del recién nacido.

La adaptación materno-fetal a la hipoxia está condicionada por factores genéticos relacionados con la permanencia del hombre en la altura. Aunque los estudios andinos han contribuido significativamente al conocimiento actual, persisten brechas sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados, lo que hace necesaria una mayor investigación orientada a estrategias preventivas y terapéuticas ⁽²³⁾.

Efecto de la altura en el recién nacido

Valero-Ramos *et al.* han demostrado que, en un ambiente de gran altura como la ciudad de Juliaca, Perú (3828 m s.n.m.), la adaptación neonatal a la hipoxia hipobárica es un proceso más lento que lo descrito en recién nacidos a nivel del mar. Mediante un estudio descriptivo realizado en 81 neonatos se demostró que la saturación de oxígeno mejora gradualmente desde 69,1% a los 5 min hasta alcanzar 90,5% a las 2 h posparto. Simultáneamente, la frecuencia cardíaca y respiratoria descienden progresivamente hasta estabilizarse alrededor de las 6 h de vida. Estos resultados demuestran que en altura la homeostasis neonatal requiere un mayor tiempo de adaptación y sugieren la necesidad de elaborar protocolos clínicos diferenciados de monitoreo del neonato de altura ⁽²⁴⁾.

Estudios sobre fisiología pituitario-tiroidea de los recién nacidos de altura

Villena *et al.* ⁽²⁵⁾ exploraron la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo en neonatos nacidos a gran altitud (Cerro de Pasco, 4300 m s.n.m.) en comparación con neonatos nacidos al nivel del mar (Lima, 150 m s.n.m.). Se evaluaron concentraciones hormonales (TSH, T4, T3 y T4 libre) en sangre materna y de cordón umbilical, así como la evolución de estas hormonas durante las primeras 48 h de vida. Se observaron importantes diferencias en los patrones de

secreción y en los tiempos de respuesta posnatal del eje tiroideo entre ambos grupos, particularmente una menor y más tardía elevación de T3 y T4 libre en neonatos de altura. Se hallaron los siguientes resultados:

Condiciones fisiológicas maternas y neonatales:

- Las madres residentes a gran altitud mostraron un hematocrito significativamente más alto, reflejando policitemia adaptativa a la hipoxia crónica.
- Los neonatos de altura presentaron menor peso y talla al nacer, mayor hematocrito y menor temperatura rectal, evidenciando condiciones intrauterinas adversas y una mayor carga hipóxica fetal.

Hormonas tiroideas en cordón umbilical:

- A diferencia de los neonatos al nivel del mar, los nacidos en altura no mostraron concentraciones de T4 ni TSH significativamente mayores que sus madres.
- Esto sugiere una atenuación de la actividad tiroidea fetal o un retraso en la maduración del eje HHT en condiciones de hipoxia.

Respuesta posnatal del eje tiroideo:

- El pico de TSH a los 30 min después del nacimiento fue semejante en ambos grupos, aunque su declinación fue más lenta en neonatos de altura.
- La elevación de T4 y T4 libre ocurrió más tarde en altura (después de los 60 min), y los niveles de T3 fueron significativamente más bajos y con un pico más tardío (24 h vs. 2 h al nivel del mar).
- La proporción T3/T4 también fue menor y más tardía en los neonatos de altura, indicando una conversión periférica de T4 a T3 reducida, posiblemente como mecanismo adaptativo a la hipoxia.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la exposición aguda a la hipoxia en gran altitud altera la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en el neonato. Las respuestas endocrinas parecen ser moduladas por mecanismos compensatorios que buscan conservar energía y reducir el consumo de oxígeno, retardando la activación tiroidea posnatal.

Además, la hipoxia podría afectar tanto la secreción central de TSH como la conversión periférica de T4 a T3, que depende de la acción de la deiodinasa

tipo I que se caracteriza por su sensibilidad al oxígeno. Estos cambios podrían tener implicancias clínicas en la maduración metabólica y neurológica del recién nacido, considerando que la T3 es crucial para el desarrollo cerebral temprano.

Este estudio también resalta la importancia de monitorear la función tiroidea neonatal en contextos de gran altitud, sobre todo en poblaciones donde la hipoxia crónica puede afectar la transición endocrina normal tras el nacimiento.

Reserva pituitaria de TSH en recién nacidos a gran altitud

Guevara *et al.* ⁽²⁶⁾ estudiaron la reserva pituitaria de TSH en recién nacidos a término, hijos de madres sanas, comparando un grupo de altura (Cerro de Pasco, 4200 m s.n.m.) con uno del nivel del mar (Lima, 150 m s.n.m.). Todos los neonatos recibieron una dosis intravenosa de TRH y se midieron los niveles de TSH en sangre a distintos tiempos posadministración. Se realizaron los siguientes estudios:

Comparación de variables maternas y neonatales entre recién nacidos a gran altura y al nivel del mar

- Los recién nacidos a gran altura presentaron menor peso y talla, pero mayor hematocrito neonatal y mayor peso placentario.
- Se observaron niveles significativamente mayores de CUI (concentración urinaria de yodo) en las madres a gran altura.
- La temperatura corporal del neonato es consistentemente más baja en el grupo de altura.
- El coeficiente placentario, una relación entre el peso de la placenta y el del recién nacido, es mayor en altura, reflejando una adaptación placentaria a la hipoxia crónica.

Estos hallazgos se reflejan en la Tabla 4 y en la Figura 3.

Respuesta de TSH a TRH en recién nacidos en altura vs. nivel del mar (Tabla 5 y Figuras 4 y 5).

- TSH basal (0'): no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Esto sugiere que los niveles iniciales de TSH en recién nacidos son similares, independientemente de la altitud.
- TSH a los 180': los valores de TSH a los 180 min fueron significativamente mayores en los neonatos nacidos en altura en comparación con los del

nivel del mar ($p = 0,05$). Este hallazgo sugiere una mayor sensibilidad o respuesta sostenida a TRH en condiciones de hipoxia crónica de altura.

- Incremento máximo ($\mu\text{U/mL}$ y %): aunque el incremento absoluto y porcentual de TSH fue alto en ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Esto indica que la magnitud máxima de respuesta es comparable, pero la duración y el mantenimiento del estímulo difieren.

Tabla 4. Comparación de variables maternas y neonatales entre recién nacidos a gran altura y al nivel del mar

Variable	Altura (n=7)	Nivel del mar (n=7)	p
Edad materna (años)	25,0 \pm 4,2	25,7 \pm 7,9	NS
Hematocrito materno (%)	44,8 \pm 3,6	39,4 \pm 4,8	<0,001
Concentración urinaria de yodo ($\mu\text{g/l}$)	380 \pm 384	86,3 \pm 86,3	< 0,01
Peso placentario (g)	656,3 \pm 90,8	530 \pm 63	< 0,01
Coeficiente placentario	0,220 \pm 0,020	0,164 \pm 0,016	<0,001
Edad gestacional (semanas)	39,4 \pm 0,8	39,6 \pm 0,6	NS
Apgar (min 1)	9	9	NS
Peso neonatal (g)	2928,7 \pm 157,9	3234 \pm 341	< 0,05
Talla neonatal (cm)	49,7 \pm 5,8	51,4 \pm 1,4	< 0,05
Hematocrito neonatal (%)	58,6 \pm 3,1	49,0 \pm 5,2	< 0,01
Temperatura rectal ($^{\circ}\text{C}$)			
- 0 min	35,1 \pm 0,3	36,5 \pm 0,3	<0,001
- 30 min	35,4 \pm 0,4	36,6 \pm 0,3	<0,001
- 120 min	35,5 \pm 0,3	36,8 \pm 0,2	<0,001
- 180 min	35,6 \pm 0,2	36,9 \pm 0,2	<0,001

Tabla adaptada con permiso del coautor ⁽²⁶⁾

- Área bajo la curva hasta los 120': la mayor área bajo la curva en el grupo de altura indica una respuesta más prolongada de TSH tras la administración de TRH, lo que puede interpretarse como una posible adaptación fisiológica al entorno hipóxico.

- Caída del pico: la caída del pico de TSH fue significativamente menor en el grupo de altura. Esto sugiere una recuperación más lenta de la respuesta hormonal, posiblemente debido a un mayor requerimiento de estimulación tiroidea en hipoxia.

Figura 3. Cambios de la temperatura rectal en los primeros 180 min de vida en RN de nivel del mar y de la altura (con permiso del coautor (27)).

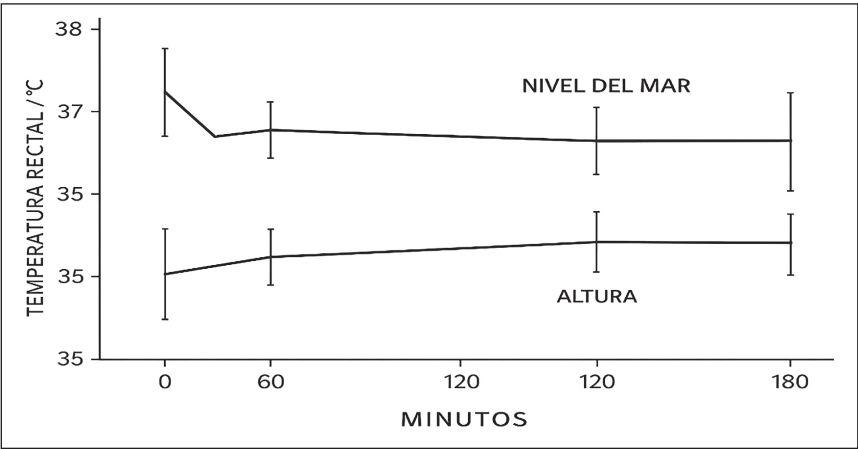


Tabla 5. Respuesta de TSH a la administración de TRH EV en RN de altura y de nivel del mar (con permiso del coautor (26))

Variable	Grupo Altura (X± DS)	Grupo Nivel del Mar (X± DS)	p
TSH basal (0') (μU/mL)	11,9 ± 4,7	10,5 ± 4,2	ns
TSH a los 180' (μU/mL)	138,0 ± 50,0	89,0 ± 39,0	0,05
Incremento máximo de TSH (μU/mL)	130,5 ± 50,8	130,3 ± 32,3	ns
Incremento máximo de TSH (%)	1163 ± 423	1361 ± 493	ns
Área bajo la curva hasta 120' (cm²)	36,89±34,70	22,30 ± 27,8	0,05
Caída del pico TSH (μU/mL)	11,5 ± 7,6	31,4 ± 8,1	0,05

En neonatos nacidos en gran altitud (Cerro de Pasco a >4300 m s.n.m.) se observa una respuesta incrementada de TSH a la TRH; en contraste, en neonatos nacidos a nivel del mar, la respuesta de TSH a la TRH es menos pronunciada y sigue un patrón fisiológico esperable en condiciones de normoxia ambiental.

Estos cambios diferenciales pueden explicarse por la hipoxia crónica perinatal que altera la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y/o una posible resistencia periférica a las hormonas tiroideas o alteraciones en el metabolismo

del yodo. Los niveles más bajos de T4 observados en estudios previos en este mismo grupo podrían deberse a alteraciones en la conversión o secreción de T4 y T3, o a una inmadurez funcional tiroidea.

Figura 4. Respuesta individual de TSH a la administración de TRH en RN de altura y de nivel del mar (con permiso del coautor (26)).

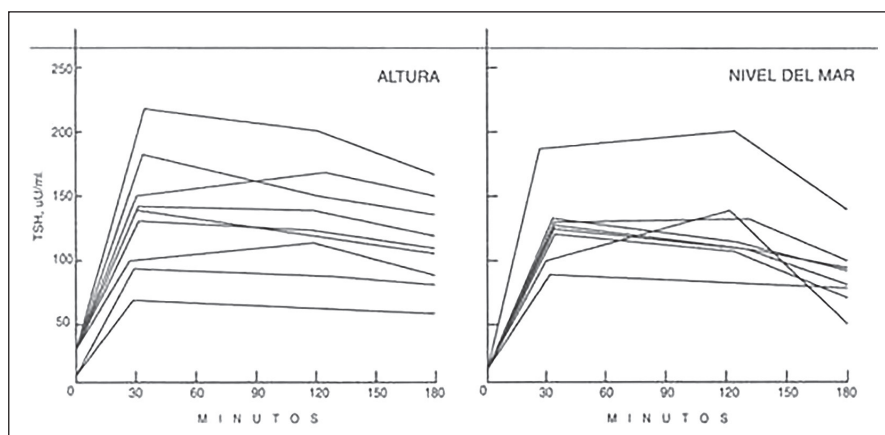
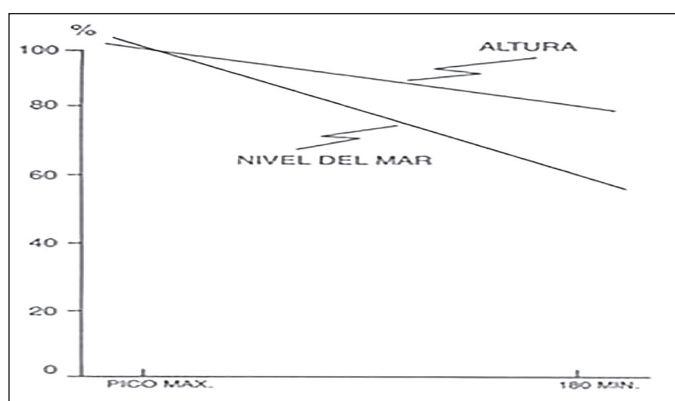


Figura 5. Caída porcentual de TSH en recién nacidos de altura y de nivel del mar (con permiso del coautor (26)).



La lentitud en la caída de la TSH también sugiere alteraciones en el metabolismo, depuración o retroalimentación negativa de TSH en condiciones hipóxicas, posiblemente agravadas por la exposición a bajas temperaturas.

La hipótesis de que los neonatos de altura se comportan funcionalmente como prematuros, debido a una maduración tardía del sistema tiroideo, es consistente con los hallazgos de bajos niveles de T4 total y libre al nacimiento, retardo en la conversión periférica de T4, mayor incidencia de prematuridad, retardo

en el crecimiento intrauterino (RCIU) y mayor mortalidad neonatal en altura ^(27, 28). Dado el rol de las hormonas tiroideas en la maduración pulmonar y neurológica, estas alteraciones podrían tener implicancias clínicas en el riesgo de enfermedad respiratoria neonatal, disfunción neurocognitiva e incluso desarrollo motor en los primeros años de vida.

Recientemente, Zárate y colaboradores ⁽²⁹⁾ evaluaron la función tiroidea neonatal en distintos niveles de altitud del territorio peruano mediante el tamizaje neonatal de TSH. Se encontró que los valores de TSH aumentan progresivamente con la altitud, observándose niveles significativamente mayores en localidades como Puno (>3800 m s.n.m.) en comparación con Lima (150 m s.n.m.). Esta elevación en las concentraciones de TSH no necesariamente indica hipotiroidismo congénito, sino que probablemente refleja una respuesta fisiológica adaptativa a la hipoxia crónica, característica de los entornos andinos.

La prevalencia de TSH ≥ 5 mUI/L fue mayor en zonas de altura, pero se interpretó como parte de un mecanismo compensatorio del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides frente a la hipoxia. Esto implicaría una sobreestimación diagnóstica del hipotiroidismo congénito si se usan puntos de corte universales sin considerar la altitud. En términos fisiológicos, se postula que la hipoxia podría inducir mayor secreción de TRH y TSH, alteraciones en la conversión periférica de T4 a T3, cambios en la expresión de las deiodinasas y en los transportadores tiroideos. El autor recomienda establecer valores de referencia de TSH ajustados por altitud para evitar falsos positivos en el diagnóstico de disfunción tiroidea en neonatos de zonas andinas. Esta respuesta hormonal elevada parece ser una adaptación fisiológica más que una patología ⁽²⁹⁾.

Los hallazgos presentados resaltan la compleja interacción entre la hipoxia de gran altitud y la función endocrina neonatal. La respuesta tiroidea prolongada y la menor conversión periférica de T4 a T3 en neonatos de altura pueden estar relacionadas con un mecanismo de adaptación metabólica para conservar energía y optimizar el consumo de oxígeno. La hipoxia crónica fetal genera una activación sostenida del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, lo que podría influir en el desarrollo neurológico y metabólico a largo plazo.

La mayor excreción urinaria de yodo en madres de altura es un hallazgo relevante, ya que podría indicar una mayor demanda metabólica de yodo o una mayor eliminación compensatoria. Esto sugiere la necesidad de monitorear el estado nutricional de yodo en gestantes de altura para garantizar un adecuado desarrollo fetal. Asimismo, el mayor coeficiente placentario en altura respalda

la hipótesis de una adaptación placentaria que favorece la transferencia de oxígeno y nutrientes al feto.

En términos clínicos, estos resultados enfatizan la importancia del monitoreo endocrino neonatal en poblaciones de altura, ya que una disfunción tiroidea prolongada podría tener implicaciones en el crecimiento y desarrollo del recién nacido. Además, la menor temperatura rectal en neonatos de altura subraya la necesidad de estrategias de manejo térmico adecuadas, como el contacto piel a piel y el uso de incubadoras.

Los hallazgos indican que la adaptación neonatal a la hipoxia de altura implica una respuesta tiroidea alterada y una menor capacidad de termorregulación. La activación más prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en altura podría estar relacionada con la necesidad de mantener el metabolismo y la termogénesis en un entorno con menor disponibilidad de oxígeno.

Conclusiones

La hipoxia crónica fetal en altura se asocia con menor peso al nacer, mayor hematocrito neonatal y mayor susceptibilidad a la hipotermia.

La función tiroidea neonatal en altura muestra una respuesta más prolongada de TSH y una conversión periférica de T4 a T3 más lenta.

La placenta en altura presenta un mayor peso y coeficiente placentario, lo que podría ser un mecanismo compensatorio para el suministro de oxígeno y nutrientes.

Se recomienda un monitoreo continuo de la función tiroidea y la termorregulación en neonatos nacidos en gran altitud para prevenir complicaciones neonatales.

Estos estudios proporcionan una base científica para comprender las diferencias fisiológicas entre neonatos de altura y nivel del mar, con implicaciones importantes para la salud neonatal en regiones de gran altitud.

Estudios en la exposición aguda

Introducción

Los deportes de montaña y la actividad minera han renovado el interés sobre las investigaciones de la exposición aguda a la altura ante el incremento de los viajeros interesados en estas actividades

En la exposición aguda a la altura operan mecanismos fisiológicos multisistémicos desencadenados por la activación del factor inducible por hipoxia, que tienden a conservar la homeostasis de la oxigenación corporal frente a la hipoxia hipobárica, en un proceso denominado aclimatación que inicia inmediatamente y que puede durar algunas semanas. Entre estos mecanismos destacan el aumento del flujo sanguíneo cerebral, el incremento de la ventilación pulmonar, de la frecuencia y gasto cardíacos, la vasoconstricción de la arteria pulmonar, la bicarbonaturia, la elevación de la eritropoyetina, de la hemoglobina y de la masa de glóbulos rojos, entre otros ⁽³¹⁾, y, como veremos más adelante, la activación del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.

1.1. Eje hipotálamo-hipofisario

Rastogi *et al.* ⁽³²⁾ estudiaron las alteraciones en los niveles séricos de T3, T4, TSH y TBG, la respuesta de TSH a 100 µg IV de TRH y la excreción urinaria de T3 y T4, en ocho hombres sanos a nivel del mar (NM), y en los días 1, 2, 4, 8 y 16 después de la llegada por vía aérea a una altitud de 3700 m, y durante los días 5 hasta después de su regreso a NM. No hubo alteraciones significativas en los niveles séricos de TSH y TBG o en la respuesta del TSH al TRH durante la exposición a la altura o durante su regreso a NM., Sin embargo, hubo una elevación aguda del T3 sérico total a partir de un valor basal medio de 128 ± 13 ng/dL, que aumentó a 320 ± 18 el día 1 y se mantuvo significativamente elevado en 225 ± 48 hasta el día 8 de llegada a la altura. Del mismo modo, el T4 total sérico aumentó del nivel basal de $9 \pm 0,9$ µg/dL a $15,2 \pm 1,2$ y se mantuvo elevado hasta el día 16, siendo de $11 \pm 1,19$ µg/dL durante los días 5 a 7 después de volver a NM. La excreción urinaria de T3 y T4 disminuyó. Postularon que el compartimento de la distribución de hormonas tiroideas o su metabolismo pudiera ser menor en la altura, además de una alteración de la capacidad de fijación de las globulinas transportadoras de hormonas tiroideas.

Richalet *et al.* ⁽³³⁾ investigaron si la respuesta hipofisaria a la estimulación con factores hipotalámicos está disminuida por hipoxia, para lo cual evaluaron la respuesta de TSH, hormonas tiroideas, prolactina, hormonas se-

xuales y hormona del crecimiento a la inyección de TRH, GnRH y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) en ocho hombres en condiciones de normoxia y en exposición de 3 a 4 días a una altitud de 4350 m. Las hormonas tiroideas estaban elevadas en la altura (16 a 21%), mientras que los niveles de TSH se mantuvieron sin cambios; FSH y prolactina disminuyeron y LH no cambió.

Los niveles de norepinefrina y cortisol estuvieron elevados y no se observaron cambios en los niveles de epinefrina, dopamina, hormona del crecimiento (GH), IGF-1 e IGFBP-3. La media de la respuesta a los factores hipotalámicos fue similar en ambas altitudes para todas las hormonas estudiadas, excepto para la respuesta de GH a la administración de GHRH, y la T4 total fue menor en hipoxia durante 45 a 60 min después de la inyección. El efecto de la hipoxia sobre la respuesta a los factores hipotalámicos fue similar entre los sujetos. Se concluye que la exposición de 3 a 4 días a la hipoxia a gran altitud induce cambios en los niveles hormonales, pero la respuesta hipofisaria a los factores hipotalámicos no parece estar atenuada ⁽³³⁾.

Keenan *et al.* ⁽³⁴⁾ estudiaron a ocho mujeres sanas, quienes fueron monitoreadas a intervalos de 10 a 20 min durante un periodo de 6 h para detectar adaptaciones endocrinas dinámicas a cuatro altitudes: 450 m, 4800 m (campo base), 6050 m, y de nuevo a los 4800 m (en descenso) después de un periodo de aclimatación (A) (4800 m). Las hormonas cuantificadas fueron: hormona del crecimiento (GH), prolactina (PROL), cortisol (Cort), hormona estimulante de la tiroides (TSH), y tiroxina libre. Se encontraron cambios altamente significativos en la secreción intermitente de T4 libre, TSH, prolactina y cortisol a lo largo del tiempo hasta el ascenso a una altitud de 6050 m, que disminuyó durante el periodo de aclimatación, así como en la cantidad secretada de hormona por pico que igualmente disminuyó durante el periodo de aclimatación, demostrando el control adaptativo dependiente de la frecuencia y de la amplitud de las señales neuroendocrinas hipotalámicas en condiciones de esfuerzo, hipoxia, nutrición, estrés y fatiga.

Mordes *et al.* ⁽³⁵⁾ estudiaron 17 hombres como parte de la Expedición Americana de Investigación Médica al Monte Everest de 1981. Los estudios de línea base se realizaron a nivel del mar. Los sujetos fueron estudiados después de siete a nueve días a 5400 m. Catorce fueron estudiados de nuevo después de 7 a 17 días a 6300 m. Su estancia total media en altitud extrema fue de $17,9 \pm 1,0$ días.

La concentración sérica de T4 total aumentó significativa y progresivamente desde el nivel del mar hasta los 6300 m. La captación de T3 por la resina disminuyó ligeramente en ambas altitudes. Esto sugirió un aumento de la globulina fijadora de tiroxina sérica, lo que fue confirmado por la observación de aumentos significativos en su concentración a 5400 y 6300 m en comparación con el nivel del mar. El índice de T4 libre sérico también aumentó progresivamente con el aumento de la altitud, así como la T4 libre medida por diálisis. El T3 se incrementó en ambas altitudes. Sin embargo, el índice de T3 libre y el medido por diálisis fueron similares en las tres altitudes. Hubo un aumento significativo de T4/T3 con la altitud y el rT3 fue mayor en ambas altitudes sin diferencia entre ellas. La tiroglobulina fue similar en las tres altitudes. Los anticuerpos antitiroideos fueron negativos en el grupo y la respuesta del TSH al TRH fue exagerada en dos de cinco sujetos, siendo la respuesta de prolactina similar en las tres altitudes. Se concluye que existiría una disfunción pituitario-tiroidea en la altitud extrema que se debería a una alteración del punto de ajuste de control pituitario de retroalimentación por una menor conversión intrapituitaria de T4 a T3.

De estos estudios se puede concluir:

Durante el ascenso pasivo o activo a la altura se produce un incremento de la frecuencia y de la amplitud de la secreción de TSH, cuyas concentraciones permanecen inalterables.

La respuesta del TSH al TRH es conservada, salvo en dos casos en las cuales la respuesta fue exagerada, lo que se puede atribuir a una menor conversión intrapituitaria de T4 a T3.

Se produce un aumento de las hormonas tiroideas, secundario a la mayor secreción pulsátil de TSH o a que el compartimiento de distribución o el metabolismo de las hormonas tiroideas sea menor en la altura.

1.2 Hormonas tiroideas

Surks *et al.* ⁽³⁶⁾ estudiaron a ocho residentes del nivel del mar antes, durante y después de 28 días de exposición a 14 100 pies de altitud. La concentración plasmática media de PBI y la capacidad de unión de la globulina fijadora de tiroxina se elevaron dentro de los 3 días, alcanzaron un máximo después de 9 días, descendiendo entre 12 y 15 días después para volver a los valores basales a los 4 días del descenso a nivel del mar. A pesar de una mayor intensidad de unión de tiroxina por proteínas plasmáticas, la concentración de la tiroxina libre plasmática se incrementó con la altitud.

Dado que la distribución electroforética de las proteínas plasmáticas no se alteró, la deshidratación del plasma en la fase inicial de la exposición a la altitud sería la responsable de la mayoría de las alteraciones observadas en la unión de la tiroxina.

Moncloa *et al.* ⁽³⁷⁾ estudiaron diez varones adultos jóvenes, nativos de nivel del mar, que fueron llevados a Cerro de Pasco (4300 m) durante 2 semanas; la captación de I131 se incrementó de $34,4 \pm 2,5\%$, a las 24 h a $51,4 \pm 3,7\%$. La tasa metabólica basal no se alteró.

Pretell *et al.* ⁽³⁸⁾ estudiaron once mujeres adultas (20 a 27 años) expuestas a una altura de 4340 m durante tres semanas. El basal de T4 - I fue $5,3 \pm 2 \mu\text{g/dL}$ y se elevó significativamente a $6,6 \pm 2$ el primer día y a $7,0 \pm 3$ al noveno día.

En cinco sujetos, el pico máximo ocurrió el 1.^{er} y 3.^{er} día, en los restantes entre el sexto y el noveno día, sin guardar relación con la fase del ciclo menstrual. La captación tiroidea de I-131 a las 48 h fue significativamente mayor en la altura (33,6%) que a nivel del mar (29,2%) durante los primeros días de exposición, pero similar al octavo día. La tasa de salida del I-131 tiroideo acumulado a nivel del mar fue acelerada con la exposición a la altura ($\text{kg} = 0,022 \text{ fr/día}$), mientras que dicha tasa para el I-131 captado en la altura fue significativamente menor ($\text{kg} = 0,012 \text{ fr/día}$). Al octavo día, la prueba de KCIO_4 fue negativa; el PBI -131 estuvo en niveles normales bajos ($0,028\text{d/L}$) y el BEI -131 fue 84,2%. El análisis cromatográfico de este último, a las 24 y 48 h de administrado el I-131, reveló, respectivamente, 81 y 32% de I- Libre, 3 y 14% de MIT + DIT, y 13 y 50% de T3 y T4, siendo la relación MIT + DIT / T3 +T4 de 0,23 y 0,28. Estos resultados sugieren una hiperactividad tiroidea durante los primeros días de exposición a la altura, seguida de una moderada lentitud en la síntesis hormonal, sin evidencia de defecto en la organificación del I-131.

Chakraborty *et al.* ⁽³⁹⁾ estudiaron 15 sujetos de nivel del mar (Calcuta) a gran altitud (Sandakpu, 3658 m) y luego de retornar a nivel del mar. Las temperaturas durante el estudio oscilaron entre 26°C y 15°C a nivel del mar y entre 6°C y 0°C en la altitud. Los niveles plasmáticos de T3, T4 y TBG estaban elevados significativamente ($p < 0,001$) a gran altitud en comparación con los valores de referencia al nivel del mar. Los cocientes T4/TBG y T3/TBG estuvieron inalterados a gran altitud. Por lo tanto, los cambios aparentes en las hormonas tiroideas a gran altitud no parecen afectar a la tiroides en general en los seres humanos, ya que la TSH plasmática permanece inalterada a gran altitud.

Kotchen *et al.* ⁽⁴⁰⁾ estudiaron once voluntarios durante una exposición de 3 días a una altitud simulada de 12 000 pies. Aunque la concentración plasmática de TSH no varió en la altitud, del valor previo a la exposición de $4,6 \pm 0,5$ $\mu\text{UI/mL}$, los valores de T4 total se incrementaron a $8,8 \pm 0,6$ pg/dL y $9,3 \pm 0,9$ pg/dL en el segundo y tercer día de hipoxia, respectivamente, con respecto al valor basal de $6,9 \pm 0,6$ $\mu\text{g/dL}$. La tiroxina libre se alteró del mismo modo, no así el porcentaje de captación de T3. En el primer día de recuperación al nivel del mar, ninguna de las mediciones tiroideas difirió significativamente del valor basal. La ausencia de un incremento de la TSH y las alteraciones que se producen rápidamente en la tiroxina sugieren un cambio de compartimento intravascular en la altitud en lugar de una secreción de tiroxina mediada por la hipófisis, según los autores.

Sawhney *et al.* ⁽⁴¹⁾ estudiaron los niveles circulatorios de T4, T3, rT3, TSH, la respuesta de TSH a la TRH, las proteínas fijadoras de hormona tiroidea y la concentración de T3 de los eritrocitos en residentes eutiroideos sanos del nivel del mar (SLR), durante tres semanas de estancia a una altitud de 3500 m (forasteros, SJ), SLR que se mantienen a gran altitud (HA de 3 meses a 10 años [ALL]), nativos de altura (HAN) y hombres eutiroideos durante la exposición intermitente a una altitud simulada de 3500 m en una cámara hipobárica mantenida a una temperatura entre 22 °C y 24 °C. El estrés hipóxico simulado o natural produce una marcada elevación en plasma de T4 y T3 dentro de las 4 h y los niveles aumentados se mantuvieron durante todo el período de exposición. Los niveles circulatorios de T4 y T3 fueron más altos en HAN y ALL en comparación con SLR. La concentración de T3 en los eritrocitos disminuyó ($p < 0,01$) en HA, mientras que los valores de rT3, TBG y la capacidad de unión de TBG y TBPA no mostraron ningún cambio apreciable. La TSH plasmática a gran altitud en SJ, ALL y HAN no fue significativamente diferente de los valores de SLR.

La respuesta de la TSH a la TRH en la LLA permaneció inalterada. Además, cuando se trató con L-tiroxina por 11 días, a hombres eutiroideos que fueron expuestos a una altitud simulada, hubo una elevación tanto en T4 como en T3 que sugiere que este aumento era independiente de la secreción hipofisaria de TSH. Tanto T4 como T3 volvieron a niveles normales cuando SJ y HAN regresaron al llano. El mantenimiento de niveles circulatorios más altos de hormonas tiroideas en el grupo ALL y HAN a gran altitud indica que el aumento de las hormonas tiroideas a gran altitud podría ser una característica adaptativa al estrés hipóxico.

Hacney *et al.* (42) estudiaron el efecto de la exposición a la gran altitud y al frío en las hormonas tiroideas durante una expedición al monte McKinley en 15 hombres. Se tomaron muestras de sangre en reposo para análisis de TSH, T4, T4 libre, T3, T3 libre, rT3 y cortisol, en tres ocasiones: línea de base en los EE. UU. continentales una semana antes de la expedición (PRE-I), línea de base en Alaska inmediatamente antes de la expedición (PRE-II) e inmediatamente después del descenso tras la expedición (POST). El análisis estadístico indicó que no se produjeron diferencias significativas entre PRE-I y PRE-II ($p > 0,05$). Sin embargo, se produjo una reducción significativa ($p < 0,05$) desde la PRE-II hasta la POST expedición en TSH, T3 y T3 libre. Además, rT3 y cortisol aumentaron significativamente de PRE-II a POST, mientras que T4 y T4 libre se mantuvieron sin cambios. El aumento (delta = POST menos PRE-II) del cortisol se correlacionó negativamente con la disminución (delta) de la TSH ($r = -0,52$, $p = 0,05$) y T3 ($r = -0,49$, $p < 0,06$). La reducción de T3 se correlacionó inversamente con el aumento de rT3 (comparación delta, $r = -0,66$, $p < 0,01$). Los hallazgos demuestran que las concentraciones en reposo de hormonas tiroideas se ven interrumpidas por una expedición de montañismo; específicamente, parece desarrollarse una «condición de T3 bajo» relacionada con el estrés ambiental. Estos cambios parecen estar relacionados con una alteración de la conversión periférica de T4 a T3, posiblemente provocada por elevaciones en los niveles de cortisol circulante.

Savourey *et al.* (43) estudiaron nueve sujetos que recibieron aclimatación intermitente a baja presión en una cámara barométrica (8 h diarias durante 5 días, día 1 a 4500 m, día 5 a 8500 m) antes de una expedición al Himalaya. Los cambios hormonales y bioquímicos se estudiaron utilizando muestras de sangre venosa tomadas a nivel del mar antes y después de la aclimatación, después del regreso de la expedición y 1 y 2 meses después del descenso. Se midieron las concentraciones de hormonas tiroideas, adrenalina, noradrenalina (NA), aldosterona, renina, arginina vasopresina, péptido atrial natriurético auricular, prolactina, cortisol, insulina, endotelina 1, osmolalidad plasmática, glucosa, colesterol total, proteínas totales, prealbúmina, transferrina, complemento 3C, apolipoproteínas A1 y B y hierro sérico. La aclimatación no indujo alteraciones en los datos hormonales, excepto en NA, con aumentos de alrededor de 1,5 veces ($p < 0,05$) y bioquímicos. Después de la expedición, las respuestas hormonales se caracterizaron por una mayor concentración total de triyodotironina (+18%, $P < 0,05$), mientras que otras hormonas no variaron. Se encontró una relación lineal entre la hormona estimulante de la tiroides y los cam-

bios en la masa corporal después de la expedición ($r = 0,67$, $p < 0,05$). El aumento observado de las concentraciones de proteínas plasmáticas y colesterol total ($p < 0,05$) podría estar relacionado con la restauración de la masa corporal magra. A los 1 y 2 meses después del regreso, no se observaron cambios en las hormonas, pero se notó una disminución significativa en la concentración de transferrina. La mayor concentración sérica de hierro reportada después de 1 mes ($p < 0,05$) podría haber sido el resultado de una hemólisis fisiológica. Se concluyó que tanto la aclimatación como la expedición en el Himalaya afectaron el estado hormonal y el estado bioquímico del cuerpo, aunque los cambios observados fueron leves y revirtieron rápidamente.

Barnholt *et al.* ⁽⁴⁴⁾ estudiaron 26 hombres jóvenes de peso normal durante 3 semanas. Un grupo (grupo hipocalórico [HYPO], $n = 9$) se mantuvo al nivel del mar y consumió un 40% menos de calorías de las necesarias para mantener el peso corporal. Otros dos grupos fueron enviados a 4300 metros (Pikes Peak, CO), donde un grupo (ADQ, $n = 7$) fue alimentado adecuadamente para mantener el peso corporal y el otro (grupo deficiente [DEF], $n = 10$) tenía calorías restringidas. HYPO experimentó una reducción inducida por la restricción calórica en muchas hormonas como la insulina, la testosterona y la leptina. En la altitud, la glucosa, la insulina y la epinefrina en ayunas mostraron un aumento moderado en DEF en comparación con ADQ. La tiroxina libre, la hormona estimulante de la tiroides y la norepinefrina mostraron patrones similares entre los dos grupos de altitud. El cortisol matutino inicialmente aumentó más en DEF que en ADQ a 4300 m, pero la diferencia desapareció el día 5. La testosterona aumentó en ambos grupos de altitud de forma aguda, pero disminuyó con el tiempo solo en DEF. La adiponectina y la leptina no cambiaron significativamente respecto a los valores basales del nivel del mar en ninguno de los grupos de altitud, independientemente de la ingesta de energía. Estos datos sugieren que la hipoxia tiende a aumentar las concentraciones de hormonas en la sangre, pero la anorexia suprime elementos de la respuesta endocrina, dando como resultado la preservación de las reservas de energía, aunque puede sacrificar la facilitación del suministro de oxígeno y el uso de combustibles eficientes en oxígeno.

Von Wolff *et al.* ⁽⁴⁵⁾ estudiaron TSH, T4 libre y T3 libre, entre otras hormonas, en 21 hombres y 19 mujeres a 550 m (línea de base) ($n = 40$), durante el ascenso a 4844 m ($n = 38$), 6022 m ($n = 31$) y 7050 m ($n = 13$), a 4844 m ($n = 29$) después de la aclimatación y después de la expedición ($n = 38$).

Las concentraciones de TSH no fueron diferentes en comparación con la línea de base, excepto a los 7050 m de altitud, donde fueron 1,7 veces mayores. La T4 libre aumentó con cada altitud de $12,7 \pm 1,5$ pmol/L antes de la expedición para alcanzar 16,1 pmol/L a 7050 m. Durante la aclimatación a 4844 m, la concentración de esta hormona disminuyó, pero se mantuvo más alta que la línea de base. Estos cambios fueron menos pronunciados para T3 libre; a 4844 m, las concentraciones aumentaron significativamente, pero a 6022 m y 7050 m de altitud las concentraciones fueron similares a las basales. El eje tiroideo era parcialmente dependiente de la hipoxia. La TSH fue dependiente de la paO_2 , y el T3 libre de la saturación de O_2 y paO_2 .

De los estudios reseñados se puede colegir que el ascenso a la altura produce elevación de la captación de radioyodo y de las hormonas tiroideas, ya sean determinadas como PBI, T4 total, T4 libre, índice de T4, T3, T3 libre y T4/T3, indicando que este aumento a gran altitud podría ser una característica adaptativa al estrés hipóxico.

En algunos estudios se encontró elevación del rT3 por efecto del aumento de cortisol o de la deprivación calórica.

Se elevan también los niveles de TBG, aunque la unión de hormonas tiroideas no varía.

En la mayoría de los estudios, el TSH permanece invariable, salvo en las alturas extremas en las cuales se elevó en dos estudios.

Bibliografía

1. Sestoft L. Metabolic aspects of the calorigenic effect of thyroid hormone in mammals. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980 Nov;13(5):489-506. doi: 10.1111/j.1365-2265.1980.tb03415.x. PMID: 7014041.
2. Sinha RA, Yen PM. Metabolic Messengers: Thyroid Hormones. *Nat Metab*. 2024 Apr;6(4):639-650. doi: 10.1038/s42255-024-00986-0. Epub 2024 Apr 26. PMID: 38671149; PMCID: PMC7615975.
3. Ramírez G, Herrera R, Pineda D, Bittle PA, Rabb HA, Bercu BB. The effects of high altitude on hypothalamic-pituitary secretory dynamics in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):11-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01887.x. PMID: 7641401.
4. Basu M, Pal K, Malhotra AS, Prasad R, Sawhney RC. Free and total thyroid hormones in humans at extreme altitude. *Int J Biometeorol*. 1995 Aug;39(1):17-21. doi: 10.1007/BF01320888. PMID: 7558406.
5. Nepal O, Pokhrel BR, Khanal K, Gyawali P, Malik SL, Koju R, Kapoor BK. Thyroid hormone levels in highlanders- a comparison between residents of two altitudes in Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2013 Jan-Mar;11(41):18-21. doi: 10.3126/kumj.v11i1.11017. PMID: 23774407).
6. Ma C, Zhong J, Zou Y, Liu Z, Li H, Pang J, Liu X, Zejipuchi, Tian L, Hou L, Wang D, Cheng X, Qiu L. Establishment of Ref-

- erence Intervals for Thyroid-Associated Hormones Using refine R Algorithm in Chinese Population at High-Altitude Areas. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2022 Feb 11; 13:816970. doi: 10.3389/fendo.2022.816970. PMID: 35222276; PMCID: PMC8874314).
7. Hurtado, A.: In Dill, D.B., editor: *Handbook of Physiology*, Washington. D.C., 1964, Section 4, American Physiological Society, p. 843.
 8. Aste-Salazar, H. and Hurtado, A. 1944. The affinity of hemoglobin for oxygen at sea level and at high altitudes, *Amer. J. Physiol.* 142:733-743.
 9. Benesch, R. and Benesch R. E. 1967. The Effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem. Res. Comm.* 26 (2): 162-167.
 10. Chanutin, A. and Curnise, R.R., 1967. Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys* 121: 96-102.
 11. Lefant, C. Torrance, J. English, E. Finch, C.A., Reynafarje, C., Ramos, J. and Faura, J. 1968. Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin and organic phosphate levels. *J Clin Invest* 47: 2652-2656.
 12. Gerlach, E. and Duhm, J. 1972. 2,3 DPG metabolism of red cells: regulation and adaptative changes during hypoxia. In: *Oxygen affinity of hemoglobin and red cell acid base status*. Ed Rorth and Astrup. Copenhagen. Munksgaard. P 552-569.
 13. Gahlenbeck, H. and Barteis, H. 1968. Veränderungen der Sauerstoffbindungskurven des Blutes bei Hyperthyreosen und nach Gabe von triiodthyronin bei Gesunden und bei Ratten. *Klin Wschr* 46: 547-548.
 14. Bansi, H. W. 1929. Arbeitstoffwechsel und Kreislauf bei Endokrinen Erkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 55: 347-350.
 15. Zondek, H. 1929. Über das Verhalten des Kreislaufs und der O₂ - Dissoziation des Blutes bei Morbus Basedow und Praebasedow. *Dtsch Med Wschr.* 55: 345-346.
 16. Zimmermann M., Boeldert K., Iodine deficiency and thyroid disorders. Published online, 2015 www.thelancet.com/diabetes-endocrinology.
 17. Wong difosfoglicerato y tiroxina sérica en sujetos normales nativos de la altura, Tesis de Bachiller de Farmacia y Bioquímica. 1977, UNMSM.Kuo E.T., (E.A. Pretell, Director de Tesis): Correlación entre los niveles de 2,3-
 18. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 2007. WHO, UNICEF, ICCIDD.
 19. Pretell EA, Villena A, Villena J: Thyroid function under high altitude and iodine deficiency environmental conditions. 1989. *Settime Giornate Italiane della Tiroide*, Santa Margherite Ligure, Geneva.
 20. Villena J, Franco J, Medina N, Castillo C, Pretell EA. Función tiroidea en adultos jóvenes de altura y de nivel del mar. 1993. *Acta Andina*.2:59-60.
 21. Villena A: Estudios endocrino-metabólicos en varones ancianos de Lima (150 msnm) y Cusco (3,400 msnm), 1994, *Acta Andina* 3:29-40.
 22. Pretell EA: Deficiencia de yodo y salud pública. Exitosa campaña para su eliminación en América. Perú un modelo sostenible. 2023. *Diagnóstico* 62:90-104.
 23. Gonzalez-Candia A & Herrera EA. High Altitude Pregnancies and Vascular Dysfunction: Observations From Latin American Studies. *Front. Physiol.* 2021; 12:786038.
 24. Valero-Ramos, WR; Hanco-Zirena, I; Coronel-Bejar, M; Dueñas-Castillo, JR vol. 26, núm. 3, 2009, pp. 151-155. Características del período de adaptación del recién nacido en la altura. *Acta Médica Peruana*. 2009; 26(3): p. 151-155.
 25. Villena A, Pretell EA, Manucci E & Wong E. Perinatal Pituitary-Thyroid Function at High Altitude. In *Frontiers in Thyroidology*. Boston, MA: Medeiros-Neto., Gaitan, E (eds); 1986.
 26. Guevara J, Villena A & Pretell EA. Evaluación de la reserva pituitaria de TSH en recién nacidos normales de altura. *Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo*. 1999; 4(2): 91-97.
 27. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001 Summer;2(2):257-79. doi: 10.1089/152702901750265341. PMID: 11443005..
 28. Julian CG, Wilson MJ, Moore LG. Evo-

- lutionary adaptation to high altitude: a view from in utero. *Am J Hum Biol.* 2009 Sep-Oct;21(5):614-22. doi: 10.1002/ajhb.20900. PMID: 19367578; PMCID: PMC2850611.
29. Zárate M & Urrunaga R. Evaluación de la función tiroidea en recién nacidos a gran altitud. *Revista Peruana de Pediatría.* 2023; 76(2): 100-107.
30. Nuss R. Medical Conditions and High-Altitude Travel. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1866. doi: 10.1056/NEJMc2203182. PMID: 35544404.
31. Rastogi GK, Malhotra MS, Srivastava MC, Sawhney RC, Dua GL, Sridharan K, Hoon RS, Singh I. Study of the pituitary-thyroid functions at high altitude in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 Mar;44(3):447-52. doi: 10.1210/jcem-44-3-447. PMID: 65358.
32. Richalet JP, Letournel M, Souberbielle JC. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Dec;299(6):R1685-92. doi: 10.1152/ajpregu.00484.2010. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20926759.
33. Keenan DM, Pichler Hefti J, Veldhuis JD, Von Wolff M. Regulation and adaptation of endocrine axes at high altitude. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Feb 1;318(2):E297-E309. doi: 10.1152/ajpendo.00243.2019. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31770013.
34. Mordes JP, Blume FD, Boyer S, Zheng MR, Braverman LE. High-altitude pituitary-thyroid dysfunction on Mount Everest. *N Engl J Med.* 1983 May 12;308(19):1135-8. doi: 10.1056/NEJM198305123081906. PMID: 6835338.
35. Surks MI. Elevated PBI, free thyroxine, and plasma protein concentration in man at high altitude. *J Appl Physiol.* 1966 Jul;21(4):1185-90. doi: 10.1152/jap-1966.21.4.1185. PMID: 4161959.
36. Moncloa F, Guerra-García R, Subauste C, Sobrevilla LA, Donayre J. Endocrine studies at high altitude. I. Thyroid function in sea level natives exposed for two weeks to an altitude of 4300 meters. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966 Nov;26(11):1237-9. doi: 10.1210/jcem-26-11-1237. PMID: 5924284.
37. Pretell E.A., Llerena L.A., Wan M., Tello L. Cambios de la función tiroidea en la exposición a la altura. *Il Congreso Bolivariano de Endocrinología, Caracas - Venezuela, Oct. 19 al 22 de 1971, pag. 104. Resumen Nro. 3.*
38. Chakraborty S, Samaddar J, Batabyal SK. Thyroid status of humans at high altitude. *Clin Chim Acta.* 1987 Jun 30;166(1):111-3. doi: 10.1016/0009-8981(87)90205-1. PMID: 3608197.
39. Kotchen TA, Mougey EH, Hogan RP, Boyd AE 3rd, Pennington LL, Mason JW. Thyroid responses to simulated altitude. *J Appl Physiol.* 1973 Feb;34(2):165-8. doi: 10.1152/jap-1973.34.2.165. PMID: 4686349.
40. Sawhney RC, Malhotra AS. Thyroid function in sojourners and acclimatised lowlanders at high altitude in man. *Horm Metab Res.* 1991 Feb;23(2):81-4. doi: 10.1055/s-2007-1003619. PMID: 2045063.
41. Hackney AC, Feith S, Pozos R, Seale J. Effects of high altitude and cold exposure on resting thyroid hormone concentrations. *Aviat Space Environ Med.* 1995 Apr;66(4):325-9. PMID: 7794224.
42. Savourey G, Garcia N, Caravel JP, Gharrib C, Pouzeratte N, Martin S, Bittel J. Pre-adaptation, adaptation and de-adaptation to high altitude in humans: hormonal and biochemical changes at sea level. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998;77(1-2):37-43. doi: 10.1007/s004210050297. PMID: 9459519.
43. Barnholt KE, Hoffman AR, Rock PB, Muza SR, Fulco CS, Braun B, Holloway L, Mazzeo RS, Cymerman A, Friedlander AL. Endocrine responses to acute and chronic high-altitude exposure (4,300 meters): modulating effects of caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Jun;290(6):E1078-88. doi: 10.1152/ajpendo.00449.2005. Epub 2005 Dec 27. PMID: 16380390.
44. von Wolff M, Nakas CT, Tobler M, Merz TM, Hilty MP, Veldhuis JD, Huber AR, Pichler Hefti J. Adrenal, thyroid and gonadal axes are affected at high altitude. *Endocr Connect.* 2018 Oct 1;7(10):1081-1089. doi: 10.1530/EC-18-0242. PMID: 30352395; PMCID: PMC6198189.

Capítulo 14

El sistema nervioso central en la altura

Académico Asociado Dr. Alberto Arregui López

Antecedentes

El cerebro es un órgano metabólicamente «caro» que requiere un suministro continuo de oxígeno y glucosa. La pérdida del flujo sanguíneo al cerebro puede provocar daño permanente, coma o la muerte en cuestión de minutos. La gran mayoría del presupuesto total de energía del cerebro (75%) se gasta en eventos de señalización altamente especializados (propagación de potenciales de acción, restauración y mantenimiento de potenciales de membrana en reposo, reciclaje de glutamato, movilización y modificación de receptores postsinápticos) y solo el 25% se dedica a actividades celulares básicas compartidas por todas las células (es decir, recambio de fosfolípidos, fuga de protones mitocondriales, etc.) ⁽¹⁾.

El cerebro requiere más de una quinta parte de la demanda total de oxígeno del cuerpo para su funcionamiento normal. En las grandes alturas, la baja presión de oxígeno atmosférico desafía inevitablemente al cerebro, afectando muchas de sus funciones como la atención espacial voluntaria, el procesamiento cognitivo y la velocidad de atención después de una exposición a corto plazo, a largo plazo o a lo largo de la vida. Hay cambios en la atención (distracción). falta de capacidad de discernimiento, trastornos del habla, movimientos descoordinados, estados de inconsciencia muchas veces con falta de reacción total, y alteraciones visuales con ausencia de respuesta de la pupila del ojo a la luz ⁽²⁻⁴⁾.

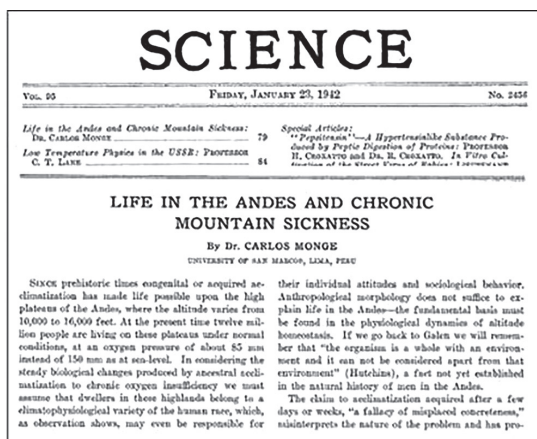
Figura 1. Facsímil del informe del Boletín de La Academia de Medicina, Año Académico 1924-1925⁽⁵⁾

El profesor Monge, describió en sesión celebrada el 2 de junio, un caso de Eritrocitosis o Síndrome de Váquez, el primero que se señala en el Perú, observado en un sujeto que ha hecho, con intervalos, largas residencias en el Cerro de Paseo. Al terminar su interesante trabajo, recomienda a los médicos que ejercen en la sierra, en las alturas, estudien la enfermedad en relación con la poliglobulia de esas zonas; y, también que se considere esta enfermedad como infortunio del trabajo, justificable de las indemnizaciones que se preceptúan en la ley de accidentes del trabajo. Esta última recomendación la retiró el autor, en vista de las observaciones hechas durante el debate.

En la página 24 del Boletín de La Academia de Medicina, Año Académico 1924-1925 se lee:

El profesor Monge, describió en sesión celebrada el 2 de junio, un caso de eritrocitosis o síndrome de Váquez, el primero que se señala en el Perú, observado en un sujeto que ha hecho, con intervalos, largas residencias en el Cerro de Paseo. Al terminar su interesante trabajo, recomienda a los médicos que ejercen en la sierra, en las alturas, estudien la enfermedad en relación con la poliglobulia de esas zonas; y, también que se considere esta enfermedad como infortunio del trabajo, justificable de las indemnizaciones que se preceptúan en la ley de accidentes del trabajo. Esta última recomendación la retiró el autor, en vista de las observaciones hechas durante el debate.

Cien años después estamos en un homenaje a Carlos Monge Medrano celebrando el centenario de la presentación de sus observaciones sobre el MMC. Sus trabajos a partir del año 1925, describiendo los síntomas y signos del MMC, que incluyen las manifestaciones neurológicas, muestran a un maestro de gran acuciosidad clínica, a un hombre inquieto por querer entender la fisiopatología del proceso de desadaptación y por su interés en las condiciones laborales de los trabajadores de las grandes alturas⁽⁵⁻⁹⁾.

Figura 2. Facsímil del trabajo publicado en la revista Science en 1942, sobre la vida en los Andes y el mal de montaña crónico⁽⁸⁾

Desde sus primeros trabajos sobre el MMC, el Dr. Monge Medrano describe en ellos los síntomas y signos referidos a posibles disfunciones del sistema nervioso central y también del sistema nervioso periférico ⁽⁵⁻⁹⁾.

Mal de montaña crónico ⁽⁵⁻⁹⁾

En seguida, se muestran referencias de los trabajos preliminares de Monge y luego se describen los síntomas o señales que podrían deberse a cambios en las funciones del sistema nervioso central.

Desde nuestro punto de vista, Mal de Montaña Crónico, significa pérdida de la aclimatación.... que quiere decir, también, adaptación insuficiente. Puede pasar por un estado agudo, el Mal de Montañas agudo: o sea el Soroche. Aún los nativos de la Altura pueden presentarlo...

En reposo, el paciente aparece eritrémico ... adquiere aspecto. rojo-púrpura al menor esfuerzo. ... Generalmente existe afonía El enfermo ..., presenta una tendencia al sueño y frecuentemente muestra síntomas de sopor. Ataques, vértigos y desfallecimientos ocurren a menudo. ... Se observan frecuentemente trastornos visuales y ceguera temporal, sordera transitoria. A veces, el paciente entra en una especie de coma asfíxico por 2 o 3 horas para retornar más tarde a su condición miserable anterior. ... Los pacientes se quejan de diversos tipos de algias. Algunos tienen penosísimos dolores localizados en las extremidades, otros se quejan de dolores muy intensos, especialmente en las uniones tendinosas y en las cavidades articulares. Estos dolores pueden desaparecer espontáneamente cuando el paciente baja a menor altura.

Se encuentra parestias variadas, en tipo y en localización. Algunos pacientes se quejan de sensaciones desagradables de calor en la cara; otros de sensaciones violentas de frío. Uno describía la sensación de agua caliente vertida en la espalda; otro sentía la de pérdida de una mano; otro como si tuviera las "piernas vendadas...

Algunos casos están más predispuestos a un síndrome congestivo cerebral (Monge, 1936). Aparece bajo la forma de crisis de intensa cefalalgia, sensación de plenitud en la cabeza, llamaradas en la cara, fotofobia, inyección de la mucosa ocular y obnubilación visual, escotomas, epífora, vértigo, mareos, dolor en el abdomen, sudoración profusa y vómitos; pulso lento, cianosis intensa... Frecuentemente, una epistaxis mejora el estado estuporoso y el paciente se alivia. La presión del líquido céfalo-raquídeo está aumentada notablemente.

Existen casos de violentas cefalalgias, de varios días de duración, que calman después de una punción lumbar. La sangría mejora la condición de estos enfermos Inmediatamente.

En este contexto (*Una epistaxis mejora el estado estuporoso y el paciente se alivia. La sangría mejora la condición de estos enfermos*) son interesantes las observaciones de Garcilaso de la Vega (1609.) en los *Comentarios Reales de los Incas. Cap. XXIV. La Medicina Que Alcanzaron. Y La Manera de Curarse*. Al hablar sobre las sangrías dice:

Es así que atinaron que era cosa provechosa y aún necesaria –la evacuación por sangría y purga. Cuando sentían mucho dolor de cabeza se sangraban de la junta de las cejas, encima de las narices.

Y sigue Monge:

En un caso reciente, Arellano ha encontrado que la presión del líquido céfalo-raquídeo sobrepasó la cifra más alta del manómetro de Claude. La punción lumbar repetida mejora al paciente. El caso de Arellano y nuestros hallazgos merecen probablemente la misma explicación. Las hemiplejias no son raras. En un caso, después de una estadía de varios años a 4,6 Km, el paciente desarrolló una sintomatología de una moderada eritemia. Súbitamente un día acusó un grado moderado de parálisis del brazo derecho y afasia. Después de unos pocos minutos, el trastorno desapareció.... El examen reveló cierto déficit mental y físico, pero después de pocos días se sintió bien. En una última ocasión desarrolló profundas alteraciones psíquicas, un marcado estado confusional y síntomas de soroche agudo, pero los signos hemipléjicos no se presentaron. Fue traído a la Costa contra su voluntad.

En casos de severo compromiso es posible encontrar marcadas alteraciones de la memoria y conducta de los pacientes. Un ingeniero tuvo crisis de confusión mental durante las cuales cometió errores groseros de aritmética y dibujo.

Además de estas formas graves del Mal de Montañas Crónico, existen casos de evolución subaguda con ligero compromiso psíquico y físico y una discreta sintomatología eritrémica. A veces, se puede encontrar algunas formas individualizadas: pulmonares, cardíacas, renales, digestivas, etc. Pero, un clínico hábil y familiarizado con la dolencia debe encontrar siempre un complejo sintomático eritrémico.

Estudios epidemiológicos

Estudios en Cerro de Pasco

En interés por la salud de los trabajadores mineros de Cerro de Pasco (4300 m) nos llevó a realizar un primer trabajo epidemiológico entre ellos y comparar los resultados con estudios neuroepidemiológicos previos realizados a nivel del mar ⁽¹⁰⁾. Posteriormente, se hicieron estudios más amplios buscando prevalencias de síntomas relacionados con los descritos para el MMC y otros problemas de naturaleza neurológica ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Tabla 1. Manifestaciones del MMC referidas por Monge Medrano a disfunciones del sistema nervioso central ⁽⁵⁻⁹⁾

- Déficit mental, cefalea, mareos, insomnio, nerviosidad, depresión, delirio, alucinaciones, migrañas* (sic), fotofobia, moscas volantes, ceguera pasajera, zumbido de oídos, sordera pasajera, parestesias, convulsiones, coma y cambios de la personalidad.

(*) Del portugués (de Brasil) para migrañas.

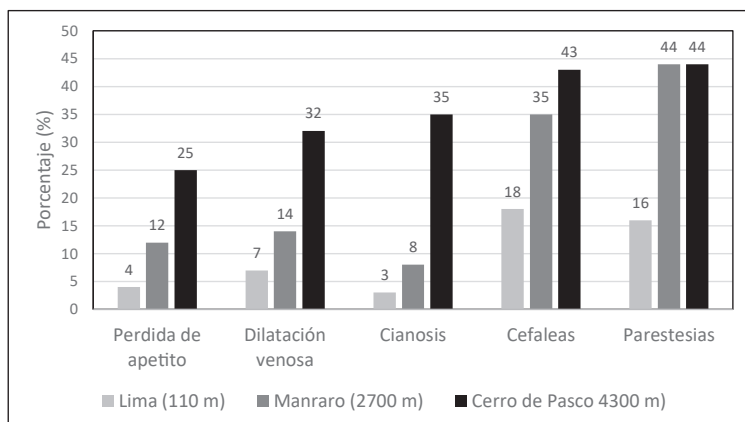
Mal de montaña crónico

Una altura de 2500 metros o más es considerada, por la mayoría de los investigadores, como aquella en la que los síntomas del MMC comienzan a verse claramente ⁽⁵⁻⁹⁾. La exposición permanente a la hipoxia de la altitud aumenta la frecuencia de este, caracterizada por el profesor Carlos Monge M. en 1928 ⁽³⁾ por la presencia de dolores de cabeza, fatiga física y mental, tristeza y/o depresión, dificultad para dormir, cianosis, parestesias, tinnitus, dilatación venosa en las manos y piernas, y un aumento de glóbulos rojos que suele ser mayor de lo esperado para la altitud de residencia (Tabla 1).

Nuestros estudios epidemiológicos en la localidad minera de Cerro de Pasco ⁽¹⁰⁻¹³⁾ (4300 metros sobre el nivel del mar; población total: 70 000) corroboraron observaciones previas ^(14, 15), que los hombres que viven permanentemente en esas altitudes tienen, con la edad, un aumento de niveles de hemoglobina > 21,3 g/dL (eritrocitosis excesiva) y de saturaciones de oxígeno inferiores al 81,5%. Los estudios epidemiológicos también mostraron que los síntomas habitualmente asociados al MMC son más frecuentes cuanto mayor es la altitud de residencia ⁽¹⁶⁾ (Figura 3).

Tabla 2. Síntomas y signos asociados al mal de montaña crónico también usados para calcular el puntaje de esa condición

Cansancio físico,
Cansancio mental
Sentimientos de tristeza y/o depresión
Dificultad para respirar al despertar
Dolores musculares y/o articulares
Cianosis de labios, cara o manos
Dilatación venosa en manos y/o pies
Zumbido en los oídos (tinnitus o acúfenos)
Parestesias en las manos y/o pies
Cefaleas

Figura 3. Algunos síntomas y signos de mal de montaña crónico en trabajadores de distintas alturas

Frecuencia de dolores de cabeza

En un primer estudio en hombres adultos con residencia permanente a 4300 metros⁽¹⁰⁾, el 32% tenía migraña (mayoritariamente migraña con aura), 15% cefaleas tensionales (episódica más que crónica) y 7% otras cefaleas.

La frecuencia de migrañas aumenta con la edad, pasando del 30,1% en el grupo de 20 a 29 años, al 36,8% en el grupo de 50 a 59 años. Las cefaleas tensionales episódicas también muestran esta tendencia. Hay un aumento específico por edad en la frecuencia de hemoglobina alta ($Hb > 213$ mg), de baja saturación de oxígeno ($O_2 < 81,5\%$) y puntajes altos de MMC. Los hombres con migraña y aquellos con más de dos dolores de cabeza al mes tienen los niveles más altos de hemoglobina y puntajes altos de mal de montaña en comparación con los hombres sin dolores de cabeza.

En un estudio posterior⁽¹¹⁾ la tasa de prevalencia de todas las cefaleas (migraña, tensional y otras) entre los hombres adultos de altura fue del 46,3%. Analizadas por separado, la migraña presentó una prevalencia del 28,2%, la tensional del 12,9% y la de otras cefaleas del 5,2% (Tabla 3). La frecuencia de migrañas aumentó ligeramente a partir de los 30 años, del 1% a los 20-29 años al 36,5% entre los 50-59 años, luego bajó al 34,5% después de los 60 años. Esta tendencia también se encontró en las cefaleas tensionales en su conjunto. Entre estos, sin embargo, el tipo episódico (la cefalea tensional más frecuente) mostró un aumento con la edad entre los 20 y los 60 o más años.

La frecuencia de hemoglobina alta, saturación baja de O_2 y puntajes altos de MMC aumentan constantemente con la edad. Además, los niveles de hemog-

lobina y los puntajes de MMC son más altos entre los hombres con migrañas, pero no hay diferencias en la saturación de O₂. Entre los hombres con migraña, el 22,1% presentó hemoglobina alta (> 21,3 g/dL) y el 21,0% puntajes altos de MMC en comparación con el 11,0% y el 5,2% de hombres sin cefaleas.

De los hombres con cefaleas, más de dos veces al mes el 75% tiene migraña y el resto cefaleas tensionales episódicas. Estos también tuvieron niveles más altos de hemoglobina y puntajes más altos de MMC que los hombres sin cefaleas o los hombres con una baja frecuencia de cefaleas. La alta prevalencia de migrañas en una población general expuesta crónicamente a la hipoxia no tiene mecanismos hasta ahora conocidos.

Tabla 3. Frecuencia de cefaleas en hombres de Cerro de Pasco

Clasificación		% (n= 472)
0.0 Sin cefalea		46,2
1.0 Migraña		28,2
sin aura		5,9
con aura		10,2
vertebrobasilar		6,6
no clasificable		5,5
2.0 Tipo tensional		12,9
episódica		11,7
crónica		0,8
no clasificable		0,4
3.0 - 13.0 Otros tipos		5,2
No examinados		7,4
Total		100,0

Comorbilidad de migraña con depresión y mal de montaña crónico y prevalencias de cefaleas, puntajes altos de depresión y de mal de montaña crónico ^(13,17,18)

Quince preguntas sobre la depresión se utilizaron para determinar los niveles de depresión de las personas que respondieron la encuesta. Los puntajes con dos desviaciones estándar por encima de la media se consideraron puntajes altos de depresión. Los puntajes de depresión y de mal de montaña crónico son significativamente más altos en hombres con migrañas, particularmente en aquellos que tienen migraña con aura y migraña vértebrobasilar, en comparación con los hombres sin dolores de cabeza (Figura 4).

La frecuencia de puntajes altos de depresión aumenta con la edad, pasando del 4,1% en el grupo de menor edad (20-29 años) al 20,7% en el grupo de 50-59 años. Hay una correlación positiva entre los puntajes de depresión y los puntajes de MMC, este último, un síndrome con una alta frecuencia de migrañas.

Los datos epidemiológicos sugieren la coexistencia de migraña, depresión y MMC entre los hombres de altura y posibles mecanismos comunes producidos en el sistema nervioso como respuesta a la hipoxia crónica.

La presencia conjunta de migrañas y depresión ha sido mencionada por diversos autores ^(19,22) y considero que nuestro estudio es uno de los pocos que ha documentado esta relación en una población de gran altitud. ^(13,17,18, 22).

Figura 4. Frecuencia de puntajes altos de depresión y de mal de montaña crónico en hombre de Cerro de Pasco con distintos tipos de cefaleas

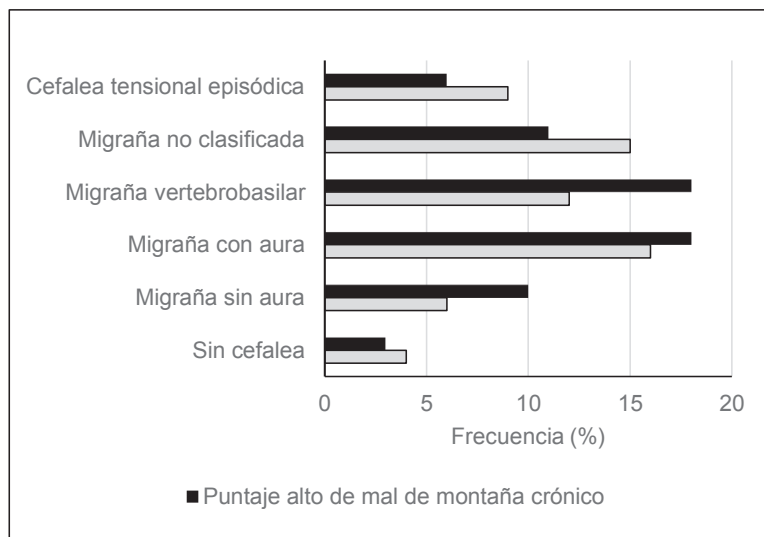


Tabla 4. Frecuencia relativa y tasa de probabilidad (odds ratio) de migraña y puntaje alto de depresión en varones de Cerro de Pasco con puntaje alto de mal de montaña crónico comparado con el de varones con puntajes normales

Puntaje de mal de montaña crónico				
	Alto (n=37)	Normal (n=320)	TP (IC 95%)*	Valor de P
Con migraña	48,3%	26,5%	2,6 (1,2-4,3)	0,013
Con puntaje alto				
de depresión	16,7%	6,5%	2,8 (1,0-8,4)	0,044

* TP (IC 95%): tasa de probabilidad (odds ratio)/intervalo de confianza de 95%.

Los resultados muestran una coexistencia más que casual entre la migraña, la depresión y el MMC. Los datos epidemiológicos obtenidos son de tipo transversal, es decir, en un momento dado, y no permiten contestar la pregunta obvia: ¿cuál aparece primero, la depresión, la migraña o el MMC? Sin embargo, los resultados de la Tabla 4 nos permiten especular sobre lo siguiente: no tener migraña en la altura parece proteger de la posibilidad de tener un puntaje alto de depresión o de MMC; es decir, los riesgos son bajos.

Si asumimos que la migraña es una predisposición genética, se puede sugerir que los individuos que la padecen tienen más posibilidades de presentar síntomas de depresión o de MMC que aquellos que no tienen migraña. Los pocos estudios epidemiológicos longitudinales que han observado la asociación entre migraña y depresión sugieren esta posibilidad ⁽²¹⁾. ¿Cuál, entonces, es el otro factor de riesgo en la población de altura? Un factor de riesgo ambiental común a las tres, aparte de posibles factores genéticos, es la hipoxia crónica, que podría producir cambios neuroquímicos cerebrales que explicarían, en parte, algunos de los síntomas de los tres síndromes. En apoyo de esta hipótesis se tiene el dato de que tanto la depresión como la migraña tienen un sustrato de alteraciones neuroquímicas que pueden ser modificadas farmacológicamente con, por ejemplo, antidepresivos ^(24, 25).

¿Podrían ser útiles en la prevención de algunos de los síntomas del MMC? Pero, indudablemente, estos resultados y especulaciones no son la verdad final. Para acercarse a ella habrá que realizar estudios longitudinales de cohortes y seguimiento de casos y controles en el tiempo, hacer protocolos de tratamiento preventivo basados en estas nuevas nociones, y plantear hipótesis de trabajo para llevar a cabo estudios experimentales que nos permitan acercarnos a una visión más detallada de lo que está pasando en el cerebro de seres que viven en ambientes con bajas presiones de oxígeno. Mientras tanto, nuestros resultados tan solo permiten sugerir una hipótesis de trabajo que, basada en datos epidemiológicos y experimentales, tiene que ser aprobada o rechazada en el futuro.

Alteraciones de la visión en la hipoxia crónica

La retina contiene muchos neurotransmisores ⁽²⁶⁾, entre ellos el glutamato (neurotransmisor excitador que se encuentra en los fotorreceptores); el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es un neurotransmisor inhibitorio presente en las células horizontales y bipolares; la glicina (neurotransmisor inhibitorio que se encuentra en las células bipolares de cono); y varios neuropéptidos (sustancia P, encefalina, glucagón, somatostatina, neurotensina, neuropéptido Y, polipéptido intestinal vasoactivo y colecistoquinina) que se encuentran en las

células amacrinas. Asimismo, la adenosina puede actuar como neurotransmisor o neuromodulador en la retina.

El glutamato, el GABA y la glicina son los principales neurotransmisores de la retina y representan más del 90% de las sinapsis de la retina. Los otros neurotransmisores constituyen una pequeña fracción de todas las sinapsis de la retina.

Los neurotransmisores desempeñan un papel importante en el desarrollo de la retina, el funcionamiento fisiológico normal y las enfermedades. Por ejemplo, el glutamato y la dopamina apoyan a las poblaciones de células en la retina en desarrollo. Una perturbación en la señalización del glutamato es un factor que contribuye a las distrofias de la retina y al comportamiento celular disfuncional, algo muy posible en personas expuesta crónicamente a la hipoxia.

Mortalidad por accidente cerebrovascular en Cerro de Pasco (4300 m)

Para el cálculo de los riesgos relativos y los *odds ratios* (razón de posibilidades) de muerte por accidente cerebrovascular (ACV), se usaron los datos de los certificados de defunción de la Municipalidad de Cerro de Pasco y se compararon con los de la Municipalidad de Jesús María en Lima ⁽¹³⁾. La posibilidad de morir por un ACV en Cerro de Pasco (4300 m), comparado con Lima (a nivel del mar), es de 2,5:1 en hombres mayores de 65 años. Según los médicos que trabajan en Cerro de Pasco, los ACV serían la primera causa de muerte hospitalaria en hombres mayores de 65 años en la misma localidad minera, seguidos por el cáncer gástrico y el *cor pulmonare* (una complicación frecuente del MMC).

Además de la edad y la hipoxia ambiental que conduce a una policitemia excesiva, hasta la fecha no se han encontrado otros factores de riesgo para muertes tan frecuentes por los ACV. Las trombosis son complicaciones frecuentes de la policitemia vera y afectan a la vasculatura cerebral, así como a la circulación arterial en otros órganos como el estómago y el duodeno, donde a menudo se producen hemorragias. En la actualidad, no está claro cómo la hipoxia puede afectar a la vasculatura cerebral para producir un accidente cerebrovascular. Tal vez se pueda dar algo de luz a partir de los estudios de los vasos capilares (ver más adelante el estudio sobre capilares en animales experimentales) y las células endoteliales en el cerebro, que contienen abundantes mitocondrias. Como mostraremos más adelante, la respiración mitocondrial está afectada en la hipoxia crónica y es posible que la disfunción mitocondrial de las células endoteliales producida por la hipoxia pueda ser un factor de riesgo para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares en las grandes altitudes.

Estudios experimentales

Cambios neuroquímicos en cerebros de animales de experimentación expuestos a hipoxia crónica

La exposición prolongada a la hipoxia durante los períodos del desarrollo puede dar lugar a perturbaciones de la maduración del SNC ^(3,4). De hecho, estos estudios relacionan a la hipoxia, antes y durante el parto, como una de las principales causas de varios trastornos del SNC en desarrollo, como la parálisis cerebral y el retraso mental. Las condiciones experimentales que intentan simular la hipoxia perinatal han mostrado, por ejemplo, alteraciones de la hidroxilación del triptófano y la de tirosina ^(4, 27). Además, las agresiones hipóxicas agudas al cerebro adulto, que se sabe que ocurren en condiciones como episodios de hipotensión y envenenamiento por monóxido de carbono, han producido alteraciones en el metabolismo y los niveles de los neurotransmisores del SNC ⁽²⁷⁻³¹⁾.

Así, se han observado aumentos transitorios en los niveles de GABA ⁽³⁴⁾, así como disminuciones en la síntesis de monoaminas ⁽²⁸⁾ y acetilcolina ⁽³¹⁾. Estos desequilibrios en los neurotransmisores se han asociado con cambios de comportamiento que parecen estar correlacionados con dichas alteraciones bioquímicas ⁽³⁵⁾.

La hipoxia crónica de animales jóvenes o adultos se ha estudiado principalmente desde el punto de vista cardiopulmonar y endocrino ^(36, 37). Los pocos estudios de fisiopatología cerebral en condiciones de hipoxia crónica también han implicado alteraciones en los neurotransmisores del SNC ^(3, 4). Por lo tanto, la búsqueda de posibles cambios neuroquímicos en los cerebros de animales expuestos a hipoxia crónica era relevante para la comprensión de la naturaleza y magnitud de los cambios en el sistema nervioso central durante situaciones de estrés ambiental, como la hipoxia crónica que afecta a una gran población de habitantes de gran altitud en todo el mundo y que se encuentra como una complicación de la enfermedad cardiopulmonar crónica en el hombre ⁽³⁷⁾.

En nuestro trabajo inicial ⁽³⁸⁾ encontramos una reducción significativa de los niveles de GABA, de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) [L glutamato 1-carboxilasa, [EC 4.1.1.15] y de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) [EC 3.4.15.1] actividades en la sustancia negra de ratas adultas jóvenes sometidas a hipoxia crónica durante 3 semanas. Además, se encontraron cambios menores en la concentración de estas sustancias en el cuerpo estriado, el hipotálamo y el cerebelo.

Los niveles de sustancia P y met-enkefalina, péptidos que funcionan como

neurotransmisores, también se han encontrado elevados en la sustancia negra de animales hipóxicos ⁽³⁹⁾.

La sustancia negra, un área del cerebro crucial para el movimiento y el aprendizaje, libera dopamina, un neurotransmisor que facilita la comunicación entre neuronas y permite la coordinación motora. Los neuropéptidos sustancia P y la met-enkefalina, localizados en la sustancia negra, cumplen una función en la percepción del dolor y la respuesta al estrés, incluyendo la inhibición de las neuronas nociceptivas.

La sustancia P también se encuentra en elevadas concentraciones en las terminales de las neuronas primarias aferentes de la médula espinal, y puede ser el mediador en la primera sinapsis de las vías para el dolor leve. También se encuentra en elevadas concentraciones en el sistema sustancia negra-cuerpo estriado, donde su concentración es proporcional a la de la dopamina; asimismo, se halla en el hipotálamo, donde puede tener un papel en la regulación neuroendocrina. En el intestino parece participar en el reflejo mientérico.

Tabla 5. Niveles inmunorreactivos de sustancia P y met-enkefalina en áreas cerebrales de ratas hipóxicas (n=9) comparadas con controles (n=9)

		Sustancia P ^a	Met-enkefalina ^a
Cuerpo estriado	control	69, 1 ± 8,9	154, 5 ± 8,9
	hipóxico	67, 1 ± 8,2	138, 9 ± 9,1
Globo pálido	control	45 2 ± 6 ,7	214,6 ± 32,8
	hipóxico	45,3 ± 4,6	261,3 ± 24 ,0
Sustancia negra	control	308 ,2 ± 38 ,9	7 5,0 ± 7,1
	hipóxico	461 3 ± 58,3 ^b	107,9 ± 6,7 ^c
Hipotálamo	control	58,2 ± 14 5	150 ,8 ± 23,2
	hipóxico	46,8 ± 9,6	161,1 ± 9,5

^a Sustancia P y met-enkefalina: pmoles/g tejido ± d.e.m.

^b p < 0,05 comparados con controles.

^c p < 0,005 comparados con controles.

Estudios del sistema dopaminérgico en hipoxia crónica⁽⁴²⁾

Nuestro trabajo ⁽⁴²⁾ midiendo con autorradiografía los receptores D1 y D2 de dopamina, así como el receptor de la recaptación de dopamina en el cerebro de animales de experimentación sometidos a hipoxia crónica, muestran un aumento de la densidad de receptores recaptadores de dopamina en el cuerpo estriado sin cambios en los receptores D1 o D2.

Los receptores de la recaptación de dopamina están involucrados en la inactivación presináptica de la dopamina y son uno de los lugares de acción de la cocaína en el cerebro, habiéndose demostrado que la exposición a la cocaína disminuye los receptores del [3H] mazindol en el cuerpo estriado ⁽⁴⁰⁾.

El cuerpo estriado recibe señales de dopamina de la sustancia negra y del área tegmental ventral, que es una parte del mesencéfalo. Esta estructura es muy importante para gestionar recompensas, motivaciones y emociones. Además, es fundamental en la ruta de la dopamina y participa en comportamientos adictivos y otras actividades cerebrales.

La sustancia negra es una estructura cerebral que forma parte de los ganglios basales. Si bien es muy pequeña, esta estructura es esencial en la forma en que el cerebro controla los movimientos del cuerpo. También interviene en la señalización química en el cerebro que afecta el aprendizaje, el estado de ánimo, el juicio, la toma de decisiones y otros procesos.

La masticación de la hoja de coca, común entre los habitantes de gran altitud de los Andes, es beneficiosa para los síntomas relacionados con el estrés o el MMC, como la fatiga física y mental ^(40, 41); su uso disminuye con la altitud de residencia, cuanto menor la altitud, menor es la frecuencia de consumo.

Nuestro hallazgo de un aumento de los receptores de captación de dopamina en el cuerpo estriado hipóxico y la acción conocida de la cocaína que reduce los sitios de captación de dopamina nos permiten especular sobre posibles mecanismos que pueden explicar, por un lado, porqué el consumo de hoja de coca es poco común en altitudes más bajas y, por otro lado, sobre los posibles mecanismos que pueden estar operando en los humanos que consumen cocaína compulsivamente

Los datos experimentales sobre el efecto que la hipoxia crónica tiene sobre neurotransmisores muestran una alteración de neurotransmisores como el GABA, la sustancia P, la encefalina, la enzima convertidora de angiotensina ^(12,13), y del transportador de catecolaminas ⁽¹⁴⁾ así como alteraciones de la respiración mitocondrial en la corteza cerebral ⁽¹⁵⁾. Esta evidencia experimental y la coexistencia de síntomas referidos al sistema nervioso central en la depresión, la migraña y el MMC, nos permiten especular sobre la posibilidad de mecanismos cerebrales comunes para las tres entidades clínicas. Los datos también permiten sugerir que los síntomas subjetivos que acompañan el MMC ⁽⁴⁾ sean muy similares a los que ocurren en la depresión ^(6,7); por ejemplo, fatiga fácil

o sensación de falta de energía física y mental, tristeza, irritabilidad, alteraciones del sueño (insomnio, hipersomnia). Es interesante que ancestralmente se hayan combatido los síntomas del MMC con hoja de coca ⁽¹⁶⁾. La cocaína actúa bloqueando y disminuyendo el transportador de catecolaminas ⁽¹⁷⁾, precisamente el receptor que se ha encontrado incrementado en la hipoxia crónica experimental ⁽¹⁴⁾. No es extraño que drogas que actúan como bloqueadores del transporte de catecolaminas (p. ej. antidepresivos tricíclicos) sean útiles en el tratamiento preventivo de la migraña y de la depresión ⁽¹⁰⁾.

Modificación del receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) del glutamato en áreas cerebrales de roedores durante la hipoxia crónica⁽⁴³⁾

Para marcar el receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) del glutamato se usa [3H]MK-801. Este se une al receptor de NMDA en membranas preparadas de la corteza cerebral, el hipocampo y el cuerpo estriado de ratas a 10 semanas de hipoxia hipobárica intermitente (4300 m; 450 Torr) y se comparan los resultados con los de los controles normóxicos. La corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado de los animales hipóxicos tienen una reducción del 36, 35 y 31% en los sitios de unión (*Bmax*) y una disminución del 29, 32 y 17% (lo que refleja una

Figura 5. Autorradiografía del marcador del receptor de la reincorporación de dopamina usando [3H]-mazindol en el cuerpo estriado de ratones controles e hipóxicos. Ha servido para cuantificar la densidad del receptor de dopamina en distinta áreas cerebrales ⁽⁴²⁾

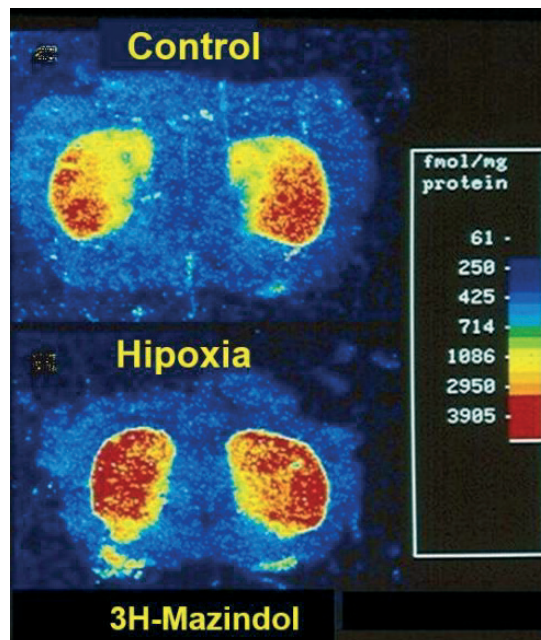


Tabla 6. Medición por autorradiografía cuantitativa de los receptores D1 y D2 de dopamina y de los receptores de la recaptación de dopamina en el cuerpo estriado y sustancia negra de ratones control e hipóxicos ⁽⁴²⁾

	Receptores de dopamina		Receptores de recaptación
	D1	D2	de dopamina
	[³ H]-SCH23390	[³ H]-YM-09151-2	[³ H] Mazindol
Cuerpo estriado			
Control (n =4)	1420 ± 96	610 ± 39	1465 ± 59
Hipóxico (n=3)	1595 ± 86	580 ± 50	1852 ± 65*
Sustancia negra			
Control (n = 4)	572 ± 33	139 ± 3	567 ± 46
Hipóxico (n = 3)	727 ± 58	132 ± 2	649 ± 15

Todos los valores son la media (fmol/mg proteína) ± d.e.m.
* P = 0,007 por prueba T de Student cuando se compara con control.
Fuente: (ref.: 12)

mayor afinidad) en la constante de disociación (*Kd*) en comparación con los controles. El receptor NMDA está alterado en varias regiones cerebrales de ratas que se desarrollan en un ambiente hipóxico.

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el sistema nervioso. Su receptor, el NMDA, está involucrado en una variedad de estados patológicos. Dentro de los que son relevantes para esta revisión acerca de la clínica del MMC se encuentra el trastorno depresivo mayor, en el que los receptores NMDA pueden tener un papel, ya que la ketamina, un antagonista del receptor NMDA, ha demostrado ser prometedora en su tratamiento. Asimismo, en el caso del tinnitus y las migrañas, el magnesio, un regulador importante del receptor NMDA que afecta la excitabilidad de las neuronas, la transmisión de señales y la reacción al dolor, se utiliza como terapia para las migrañas, y los receptores NMDA podrían tener un papel en su desarrollo ⁽⁴⁴⁾.

Estudio de capilares cerebrales en hipoxia crónica ⁽⁴⁵⁾

En una colaboración entre el Laboratorio de Neurociencias de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el departamento de Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine (St. Louis, Missouri), se estudió el efecto de la hipoxia hipobárica crónica (28 días, 455 Torr) en los vasos cerebrales de ratones Balb/c. En comparación con los controles de la misma edad

mantenidos al nivel del mar, los capilares de los ratones hipóxicos perfundidos con emulsión fotográfica muestran una marcada dilatación en todas las áreas cerebrales estudiadas. La longitud capilar por unidad de volumen de tejido (L_v) es mayor en la capa granular del cerebelo, el núcleo caudado, el globo pálido, la sustancia negra, el colículo superior y la circunvolución dentada.

Tabla 7. Constantes de saturación para la unión de [3H]MK-801 a la corteza cerebral, el hipocampo y el cuerpo estriado de ratas control e hipóxicas (REF)

	K_d (nM)	B_{max} (fmol/mg of protein)
Corteza cerebral Con-		
troles ($n \pm 4$)	3,08 \pm 0,51	2905 \pm 55
Hipóxicos ($n \pm 4$)	2,21 \pm 0,12*	1854 \pm 116**
Hipocampo		
Controles ($n \pm 4$)	3,21 \pm 0,19	3794 \pm 115
Hipóxicos ($n \pm 4$)	2,17 \pm 0,24*	2465 \pm 75*
Cuerpo estriado		
Controles ($n \pm 4$)	2,83 \pm 0,09	2387 \pm 52,7
Hipóxicos ($n \pm 4$)	2,35 \pm 0,21**	1656 \pm 44,6*

Todos los valores son medias \pm d.e. *P , < 0,0005 en comparación con los controles.

**P < 0,02 en comparación con los controles.

Hay un aumento selectivo de L_v en el hipocampo (CA1 estratos piramidales y *lacunosum* y CA3 estratos piramidales y *oriens*) y en las capas V y VI de la corteza somato-sensorial, capas II, III, V y VI de la corteza motora y capas II y III de la corteza auditiva. También se determinó un aumento en el área de superficie capilar por unidad de volumen de tejido en varias áreas del cerebro, incluida la capa IV de la corteza somato-sensorial, donde la L_v no aumentó significativamente.

La conductancia de difusión de O_2 y la PO_2 en los tejidos se estimaron con un modelo matemático. La remodelación del diámetro y la longitud del capilar durante la hipoxia crónica explica el aumento significativo de la conductancia del O_2 a los tejidos cerebrales. Además, la PO_2 tisular estimada en la hipoxia cerebral crónica está marcadamente aumentada en el núcleo caudado y la sustancia negra en comparación con la hipoxia aguda. Estos resultados sugieren que la formación de nuevos capilares es un mecanismo importante para restaurar el déficit de O_2 en la hipoxia cerebral crónica y que las tasas locales de utilización de energía pueden influir en la angiogénesis en diferentes áreas del cerebro.

Otros laboratorios han demostrado angiogénesis en condiciones de hipoxia crónica, pero han sugerido que sus resultados indican que el aumento de la vascularización del cerebro en la hipoxia hipobárica progresa desde una fase

temprana de hipertrofia microvascular hasta una hiperplasia microvascular posterior ⁽⁴⁵⁾.

La Figura 6 muestra que los capilares del hipocampo de ratones hipóxicos crónicos muestran un aumento selectivo en la longitud capilar por unidad de volumen y en sus diámetros en comparación con los controles normóxicos

Alteraciones de la cadena respiratoria durante hipoxia crónica ⁽⁴⁷⁾

Aunque existe un conocimiento considerable del metabolismo oxidativo del cerebro durante las lesiones hipóxicas agudas ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾, hay poca información disponible sobre los efectos de la exposición prolongada a la hipoxia en la función mitocondrial del cerebro. Durante la hipoxia aguda, los niveles de lactato cerebral aumentan a medida que disminuye la fosfocreatina, y solo cuando la hipoxia se vuelve más severa se ve afectada la concentración de nucleótidos de adenina. Los niveles de NADH y la relación redox se mantienen durante la hipoxia leve, pero a medida que disminuye la disponibilidad de oxígeno, tanto el NADH como la relación NADH/NAD aumentan, aunque los niveles de ATP permanecen sin cambios.

El conocimiento de los cambios bioquímicos en las mitocondrias cerebrales de los animales en desarrollo expuestos a hipoxia crónica ha sido relevante para la comprensión de la naturaleza y magnitud de los cambios bioquímicos cerebrales durante situaciones de estrés hipóxico ambiental, como ocurre en las regiones andinas de América del Sur. También ha proporcionado pistas sobre cómo el cerebro de los mamíferos en desarrollo se adapta a las grandes alturas.

En la Tabla 8 se muestran los resultados de la respiración mitocondrial y las actividades de dos enzimas (complejos I y IV) de la cadena respiratoria que transporta electrones en las mitocondrias cerebrales de ratones jóvenes expuestos a hipoxia crónica durante 3 semanas. Después de este tiempo, las frecuencias respiratorias (estado 3, estado 4 y estado desacoplado) y la tasa de control respiratorio disminuyen significativamente en comparación con el grupo de control del nivel del mar. La relación ADP/O no difirió entre los controles y los hipóxicos. También disminuyen las actividades enzimáticas del complejo I y del complejo IV.

Conclusión

Los estudios experimentales en hipoxia crónica muestran angiogénesis de capilares en varias regiones cerebrales además de las alteraciones de la cadena respiratoria de las mitocondrias. Existen alteraciones de varios neurotransmisores y sus receptores en partes del cerebro que regulan funciones neurales lo-

cales y de otras regiones del sistema nervioso central. Queda por establecer si estas alteraciones funcionales pueden explicar los síntomas y signos vistos en pobladores de las grandes alturas, quienes pierden la capacidad de adaptación al ambiente hipóxico, esto es, el mal de montaña crónico descrito clínicamente por el Dr. Carlos Monge Medrano hace 100 años. El camino por delante es largo y probablemente infinito

Figura 6. Los capilares del hipocampo de ratones hipóxicos crónicos (A) muestran un aumento selectivo en la longitud capilar por unidad de volumen (L_v) y en sus diámetros en comparación con los controles normóxicos (B). CA1, cuerno de Amón 1; CA3, cuerno de Amón 3; DG: giro dentado. Barra de escala en amarillo, 100 μm .

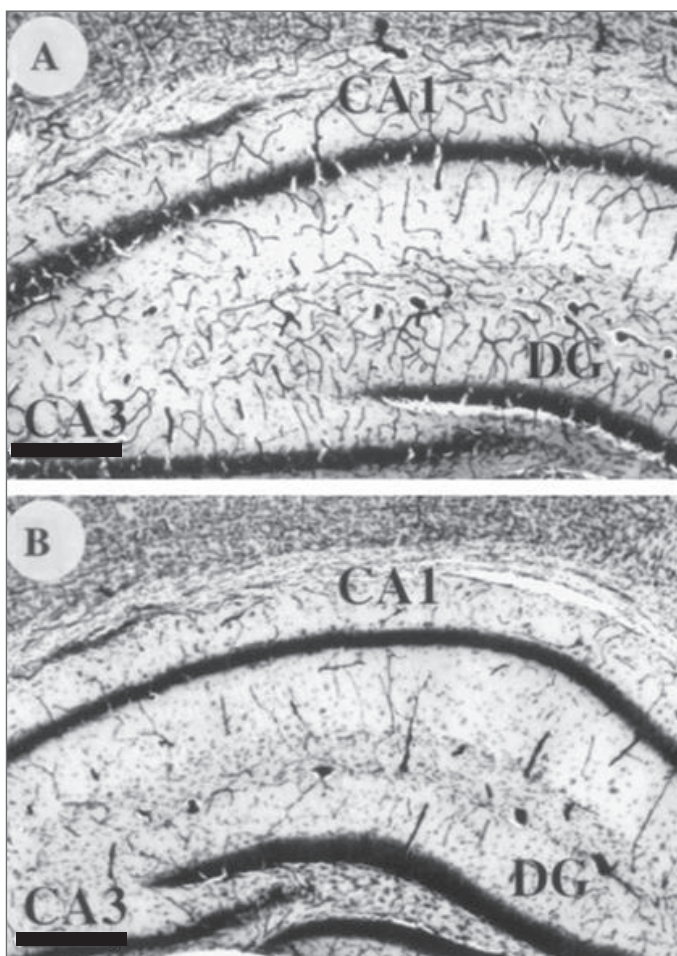


Tabla 8. Cambios en las tasas respiratorias mitocondriales y las actividades de NADH CoQ reductasa (complejo 1) y de citocromo C oxidasa (complejo 4) en ratones hipóxicos (cámara hipóxica simulando 4300 m y por 21 días) comparados con controles de nivel del mar

	Controles (n = 6)	Hipóxicos (n = 6)
Tasa respiratoria (nmol O ₂ /min por mg de proteína)		
Estado 3	248,6 ± 2,9	131,9 ± ,7*
Estado 4	32,9 ± 1,1	22,5 ± 0,5*
Desacoplado	276,4 ± 7,2	220,6 ± 6,0*
Tasa de control respiratorio °	7,5 ± 0,4	5,7 ± 0,1*
ADP/O (nmol de ADP/nano-atomo de O ₂)	2,9±0,1	2,8 ± 0,1
NADH CoQ reductasa (complejo I; μmol/min por mg proteína)	57,8 ± 10,8	40,4 ± 12,7*
Citocromo c oxidasa (complejo IV; nmol/min por mg de proteína)	70,2 ± 10,0	52,8 ± 5,5*

Todos los valores son medias ± desviación estándar.

* P < 0,05 (prueba de Student cuando se compara controles).

° Tasa respiratoria en estado 3/tasa respiratoria en estado 4.

Fuente: ref. 16.

Agradecimientos

- En 1981 me hice cargo del Laboratorio de Neurociencias de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), laboratorio que existió hasta el 2001 en el tercer piso del local de la UPCH en el distrito de San Martín de Porres, gracias a la gentileza de los doctores Alberto Cazorla y Ramiro Castro de la Mata quienes cedieron un espacio para ello en el Departamento de Fisiología de entonces. Por ese laboratorio pasaron para hacer sus trabajos de investigación, en orden alfabético, Jaime Boero, Ricardo Cáceda, Juan Carlos Chávez, Jorge Gamboa, Ana Teresa Haustein y Paola Pichiule. Gracias a ellos y a sus inquietudes se lograron las publicaciones que se han mencionado en este trabajo. Los estudios experimentales fueron financiados por el Wellcome Trust y un Fellowship del Simon Guggenheim Foundation a mi persona.
- La colaboración con el laboratorio de transporte de oxígeno que iniciara Carlos Monge C. en la UPCH y el uso de la cámara hipóxica fue muy importante por las discusiones, los trabajos en conjunto y los logros y las frustraciones a lo largo de esos años.

- Los médicos Juan Cabrera V, Darwin Vizcarra, Hugo Umeres, Raúl Acosta, Daniel Arbaiza y Samuel Paredes, miembros de los Departamento de Neurología y Medicina de la UPCH, fueron parte del equipo que participó en los estudios neuroepidemiológicos en colaboración con Carlos Monge C, Fabiola León Velarde, y Rosemarie Hardmeier del Departamento de Fisiología de la UPCH y de Marcel Valcárcel del Departamento de Ciencias Sociales de la Pontificia Universidad Católica.
- Los estudios epidemiológicos iniciales fueron financiados por el NINCDS (estudios en Lima) y por ADEC-ATC (Cerro de Pasco). Estudios epidemiológicos posteriores fueron financiados por el IDRC de Canadá.
- A Patricia, Alberto, Massiel y Denise por su paciencia y cariño.

Bibliografía

1. Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and Energy Metabolism of the Brain. En; Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. Edición 6. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Capítulo 31: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20413/>
2. Wooley DE, Herrero SM, Timiras P. (1963) CNS excitability changes during altitude acclimatization and deacclimatization in rats. *Am J Physiol.* 1963; 205:727-732. doi: 10.1152/ajplegacy.1963.205.4.727
3. Timiras PS, Woolley DE. Functional and morphologic development of brain and other organs of rats at high altitude. 1966 Jul-Aug;25(4):1312-20. PMID: 4958118
4. Timiras PS. Hypoxia and the CNS: maturation and adaptation at high altitude. *Int J Biometeorol.* 1977; 21:147-156. doi: 10.1007/BF01553708
5. Monge C. Sobre el primer caso de Policitemia encontrado en el Perú. *Boletín de la Academia Nacional de Medicina de Lima.* 1925.
6. Monge C, Encinas E, Heraud C, Hurtado A. La enfermedad de las Andes. *Anales de la Facultad de Medicina.* 1928; 11:1-314.
7. Monge MC. La enfermedad de los Andes (Síndromes eritrémicos). *Anales de la Facultad de Medicina.* 1928; 11:1-134.
8. Monge C. Life in the Andes and chronic mountain sickness. *Science.* 1942; 95:79-84 DOI: 10.1126/science.95.2456.79
9. Monge C. Chronic Mountain Sickness. *Physiological Reviews,* Vol. 23, No. 1, 1943, pp. 166-184.
10. Arregui A. León Velarde F. Valcárcel M. Salud y Minería. El Riesgo del Mal de Montaña Crónico entre Mineros de Cerro de Pasco. Lima: ADEC-ATC, /Mosca Azul Editores. 1990.
11. Arregui A. Cabrera J. León-Velarde F. Paredes S. Vizcarra D. Arbaiza D. High prevalence of migraine in a high-altitude population. *Neurology,* 1991; 41: 1678-1680. DOI: 10.1212/wnl.41.10.1668
12. Arregui A, León-Velarde F, Cabrera J, Paredes S, Vizcarra, Umeres H. Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. *Cephalalgia* 1994; 14: 339-341. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1994.1405339.x
13. León-Velarde F. Arregui A. Desadaptación a la Vida en las Grandes Alturas, Lima, IFEA/UPCH 1994. <http://hdl.handle.net/10625/14076>
14. Whittembury J, Monge C. High altitude haematocrit and age. *Nature (London)* 1972; 238: 278-279. DOI: 10.1038/238278b0
15. Monge C., Whittembury J. Chronic Mountain Sickness. *Neurology,* 1991; 41: 1678-1680. DOI: 10.1212/wnl.41.10.1668

- tain sickness and the physiopathology of hypoxemic polycythemia. En: Sutton JR, Jones NL, Houston CS (eds). *Hypoxia: Man at Altitudes*. New York: Thieme-Stratton, Inc; 1982. p. 51-56.
16. Arregui A, León-Velarde F, Lip C. Enfermedades Asociadas a Riesgo Eléctrico y Altura de Trabajo en el Subsector Eléctrico Nacional. ADEC/ATC, Abril, 1991.
 17. Arregui A. ¿Es la depresión más frecuente en la altura? Un estudio piloto. *Rev Med Hered* 1995; 6:182-186.
 18. Arregui A, Cabrera J, León-Velarde F, Vizcarra D, Umeres H, Acosta R, Paredes S. Mal de Montaña, migraña y depresión: ¿Coexistencia casual o causal? Posible rol de la hipoxia ambiental. *Rev Med Hered* 1995; 6:163-167.
 19. Ryn Z. Nervous system and altitude syndrome of high-altitude asthenia. *Acta Med Pol* 1979; 20:155-169.
 20. Breslau N, Merikangas KR, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994; 44: 17-22. PMID: 7969941
 21. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47: 849-853. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810210057008
 22. Kious BM, Bakian A, Zhao J, Mickey B, Guille C, Renshaw P, Sen S. Altitude and risk of depression and anxiety: Findings from the Intern Health Study. *Int Rev Psychiatry*. 2019; 31:637-645. doi:10.1080/09540261.2019.1586324
 23. Gamboa JL, Cáceda R, Arregui A. Is depression the link between suicide and high altitude? *High Altitude Medicine and Biology*, 2011; 12:403-404. [PubMed: 22206568]
 24. Wachowska K, Bliźniewska-Kowalska K, Sławek M, Szulc A, Maes M, y otros: Common pathomechanism of migraine and depression *Psychiatr Pol*. 2023; 57:405-419. doi: 10.12740/PP/Online-First/143982
 25. Yang Y, Ligthart L, Terwindt GM³, Boomsma DI, Rodriguez-Acevedo AJ, Nyholt DR. Genetic epidemiology of migraine and depression. *Cephalalgia* 2016; 36:679-91. doi: 10.1177/0333102416638520.
 26. Pourcho RG. Neurotransmitters in the retina. *Current Eye Research*, 1996; 15: 797-803. <https://doi.org/10.3109/02713689609003465>
 27. Hedner T, Lundberg P, Engel J. Effect of hypoxia on monoamine synthesis in brains of developing rats. *Biol. Neonate*. 1977; 31:122- 126. doi 10.1159/000240952
 28. Davis JN, Carlsson A. The effect of hypoxia on monoamine synthesis, levels and metabolism in rat brain. *J Neurochem*. 1973; 21:783-790. doi: 10.1111/j.1471-4159.1973.tb07522.doi: 10.3389/fpsy.2023.1196113
 29. Duffy TE, Nelson SR, Lowry OH. Cerebral carbohydrate metabolism during acute hypoxia and recovery. *J Neurochem*, 1972; 19:959-977. doi: 10.1111/j.1471-4159.1972.tb01417.x
 30. Bowen DM, Goodhardt MJ, Strong AJ, Smith CB, White P, Branston NM, y col. Biochemical indices of brain structure, function and hypoxia in cortex from baboons with middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*. 1976;117: 503-507. doi: 10.1016/0006-8993(76)90757-5
 31. Gibson GE, Shimada M, Blass J P. Alterations in acetylcholine synthesis and cyclic nucleotides in mild cerebral hypoxia. *J Neurochem*. 1978; 31:757-760. doi: 10.1111/j.1471-4159.1978.tb00107.x
 32. Soulier V, Cottet-Emard JM, Pequignot J, Hanchin F, Peyrin L, Pequignot JM., Differential effects of long-term hypoxia on norepinephrine turnover in brain stem cell groups. *J. Appl. Physiol*.1992; 73:1810-1814. //doi.org/10.1152/jap-1992.73.5.1810
 33. Speiser Z, Amitzi Zonder J, Ashkenazi R, Gitter S, Cohen, S. Central catecholaminergic dysfunction and behavioural disorders following hypoxia in adult rats, *Behav Brain Res*. 1990; 37:19-27. doi: 10.1016/0166-4328(90)90068-p
 34. Wood JD, Watson WJ, A. J. Duck-er AJ. The effect of hypoxia on brain γ-aminobutyric acid levels. *J Neurochem*. 1968; 15:603-608. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90068-p](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90068-p)

- org/10.1111/j.1471-4159.1968.tb08959.x
35. Brown RM, Snider SR, Carlsson A. Changes in biogenic amine synthesis and turnover induced by hypoxia and/or foot shock stress II. The central nervous system. *J. Neural Transmission* 35, 293–305 (1974). <https://doi.org/10.1007/BF02205226>
36. Barer GR, Herget JP, Sloan JM, Suggett AJ. The effect of acute and chronic hypoxia on thoracic gas volume in anaesthetized rats. 1978; *J Physiol.* 277: 177–192. doi: 10.1113/jphysiol.1978.sp012268
37. Hunter C, Barer GR, Shaw JW, Clegg EJ. Growth of the heart and lungs in hypoxic rodents: A model of human hypoxic disease. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1974; 52:153–162. doi: 10.1042/cs0460375
38. Arregui A, Barer G. Chronic hypoxia in rats: alterations of striato-nigral angiotensin converting enzyme, GABA, and glutamic acid decarboxylase. *J. Neurochem.*, 34 (1980) 740–743. doi: 10.1111/j.1471-4159.1980.tb11206.x
39. Arregui A, Barer GR, Emson PC. Neurochemical studies in chronic hypoxia: substance P, met-enkephalin, GABA and angiotensin-converting enzyme. *Life Sci.* 1981; 28:2925–2929. DOI: 10.1016/0024-3205(81)90268-x
40. Verma V. Classic Studies on the Interaction of Cocaine and the Dopamine Transporter *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015; 13:227–238. doi: 10.9758/cpn.2015.13.3.227
41. Fuchs A., Burchard R., Curtain CC, De Azeredo PR, Frisancho AR, Gagliano JA, y otros. Coca Chewing and High-Altitude Stress: Possible Effects of Coca Alkaloids on Erythropoiesis. *Current Anthropology*, 1978; 19:277–291. <http://www.jstor.org/stable/2741994>
42. Arregui A, Hollingsworth L, Penney JB, Young AB. Autoradiographic evidence for increased dopamine uptake sites in striatum of hypoxic mice, *Neurosci Lett*, 1994; 167:195–197. doi: 10.1016/0304-3940(94)91060-x
43. Pichiule P, Chávez JC, Boero J, Arregui A. Chronic hypoxia induces modification of the *N*-methyl-D-aspartate receptor in rat brain. *Neurosci Lett.* 1996; 218: 83–86. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(96\)13113-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(96)13113-X)
44. Jewett BE, Thapa B. Physiology, NMDA Receptor. [Updated 2022 Dec 11]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island, FL. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519495/8>
45. Boero J, Ascher J, Arregui A, Rovainen C, Woolsey TA. Increased brain capillaries in chronic hypoxia. *J Appl Physiol.* 1999; 86:1211–1219. DOI: 10.1152/jap-1999.86.4.1211
46. Harik SI, Hritz MA, LaManna JC. Hypoxia-induced brain angiogenesis in the adult rat. *J Physiol* 1995; 485: 525–530. DOI: 10.1113/jphysiol. 1995.sp020748
47. Chávez JC, Pichiule P, Boero J, Arregui A. Reduced mitochondrial respiration in mouse cerebral cortex during chronic hypoxia. *Neurosci Lett.* 1995; 193:169–172 : 10.1016/0304-3940(95)11692-p
48. Chance B, Williams GR. The respiratory chain and oxidative phosphorylation, *Adv Enzymol.* 1956; 17: 65–134. doi: 10.1002/9780470122624.ch2
49. Clark JB, Nicklas WJ. The metabolism of rat brain mitochondria, *J. Biol. Chem.*, 245 (1970) 4724–4731. doi.org/10.1016/S0021-9258(18)62854-6
50. Garofalo O, Cox D.W.G. and Bachelard, H.S., Brain levels of NADH and NAD⁺ under hypoxic and hypoglycemic conditions in vitro, *J Neurochem.*, 51 (1988) 172–176. doi: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb04851.x



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).



Ricardo Amaru M.D.

<https://orcid.org/0000-0003-2765-9748>

Hematólogo / Biólogo Molecular

Director, Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés

Académico, Academia Boliviana de Medicina

Académico, Academia Nacional de Ciencias de Bolivia

Académico, Academia de Ciencias de América Latina

Reseña biográfica

Ricardo Amaru es un médico oncohematólogo y biólogo molecular. Se desempeña como profesor en la Cátedra de Bioquímica-Biología Molecular y director de la Unidad de Biología Celular en el Departamento de Ciencias Funcionales de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz – Bolivia. También es miembro de reconocidas academias de ciencias.

Después de concretar sus estudios en la Facultad de Medicina-UMSA, el Dr. Amaru completó una beca en Hematología en el Ospedali Riuniti di Bergamo, Italia, donde formó parte de los primeros trasplantes alogénicos de células progenitoras de sangre periférica en leucemias agudas (Leukemia 1996;10:860-865). También formó parte de un equipo de investigación relacionado con la clonación de genes ZFM Isoforma B4 (NCBI: L49380) y ZFM Isoforma B3 (NCBI: L49345). Posteriormente, fue elegido para liderar un nuevo equipo de investigación que clonó un gen genómico TAL1 (NCBI: AF415167) y un nuevo gen reordenado SIL (NCBI: AF415166), esto le permitió establecerse como investigador en biología molecular. Años más tarde, de retorno en Bolivia, en la Facultad de Medicina de la UMSA y conjuntamente la Cooperación Italiana, inició el proyecto 'Diagnóstico de leucemias para la población boliviana', cuya trayecto-

ria alberga al presente 26 años. Así también, las investigaciones del Dr. Amaru se centran en identificar las bases moleculares involucradas en la adaptación del hombre andino a gran altitud (Human Genetics 2017;101:752-767) (Genes 2023;14:1-13) donde recientemente describe el rol del gen NFKB1 (Blood 2018; 132, 2316), definir una base molecular para la 'Eritrocitosis Andina' (Rev Hematol Mex 2016;17:8-20) y encauzar los trasplantes de médula ósea en pacientes con enfermedades oncohematológicas en Bolivia (Rev Méd 2019; 25:21-28).



Dr. Alberto Arregui

Profesor Emérito de Neurología

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

<https://orcid.org/0009-0001-7092-7296>

Formación Académica

El Dr. Alberto Arregui obtuvo su título de Médico Cirujano en la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) en 1972. Posteriormente, realizó su internado médico y residencia en neurología en el prestigioso The Johns Hopkins Hospital and School of Medicine en Baltimore, Estados Unidos (1973–1977), donde además participó en actividades de investigación de alto nivel. Culminó una estancia de investigación postdoctoral en neuroquímica en la MRC Neurochemical Pharmacology Unit de la Universidad de Cambridge, Reino Unido, entre 1977 y 1979.

Cargos Académicos y Científicos

El Dr. Arregui ha ocupado cargos académicos en instituciones de renombre tanto en Estados Unidos como en Perú. Fue Profesor Asistente de Neurología en The Johns Hopkins School of Medicine (1979–1981) y desde 1981 ha sido parte fundamental del cuerpo académico de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, donde se desempeñó como Profesor de Neurología, Profesor Adjunto de Biología Molecular y Psicología, y desde 2016 es Profesor Emérito.

Ha dirigido el Laboratorio de Neurociencias (1981–2001) de la Facultad de Ciencias y ha sido editor de la Revista de Neuropsiquiatría. Además, ha tenido un rol activo en el Instituto Nacional de Salud Mental como Jefe del Servicio de Neurología entre 1981 y 1985.

Reconocimientos y Becas

Su trayectoria ha sido reconocida por diversas instituciones internacionales. Ha sido becario de la Ford Foundation, del Wellcome Trust y de la Fundación John Simon Guggenheim, esta última por su investigación sobre los efectos de la hipoxia crónica en el cerebro.

Fue distinguido con el Premio Hipólito Unanue por la mejor publicación médica en 1992 y 1995.

Es miembro académico de la Academia de Ciencias de América Latina y ha colaborado como consultor para la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y SENASA Perú.

Líneas de Investigación

El Dr. Arregui ha desarrollado una prolífica carrera investigadora centrada en:

- La neuroquímica de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington, Alzheimer y esquizofrenia.
- Las adaptaciones fisiológicas y neuropsiquiátricas a la hipoxia crónica en poblaciones que viven en altura.
- La epidemiología de la migraña, los trastornos afectivos y su relación con el mal de montaña crónico.
- El estudio de enzimas cerebrales como la enzima convertidora de angiotensina y su relación con neurotransmisores.
- El estudio de neurotransmisores y capilares cerebrales en modelos experimentales de hipoxia crónica.

Contribuciones Científicas Destacadas

Ha publicado más de 40 artículos originales en revistas científicas internacionales y ha sido autor de capítulos en libros de referencia en neurociencias.

Es coautor y coeditor de varias obras fundamentales sobre la hipoxia y su impacto en la salud pública, incluyendo los libros "La Salud de los Mineros de Cerro de Pasco", "Desadaptación a la Vida en las Grandes Alturas" e "Hipoxia: Estudios Básicos y Clínicos".

Ha liderado y participado en proyectos financiados por el International Development Research Centre (Canadá) y el Pathfinder Fund (EE.UU.), que abordaron los efectos de la altitud en la salud de mineros y mujeres usuarias de anticonceptivos orales.

Sus investigaciones han sido clave para entender las consecuencias neuropsiquiátricas y neuroquímicas de la vida en las grandes altitudes.

.



Lic. Daniela Inés Bermúdez Pumasunco

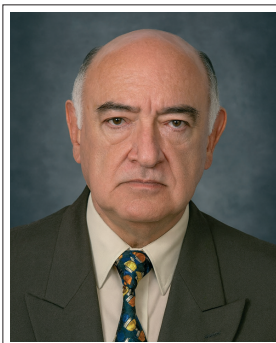
<https://orcid.org/0000-0001-7879-0485>

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. Fausto Garmendia Lorena

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6513--8743>

El Dr. Fausto Garmendia Lorena es una figura destacada en la medicina peruana, con una trayectoria de más de seis décadas dedicadas a la docencia, investigación, asistencia médica y proyección social.

En el ámbito docente, desarrolló una carrera de 50 años ininterrumpidos como profesor en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), alcanzando el rango de Profesor Principal a Tiempo Completo. Participó en la formación de cincuenta promociones de médicos, destacando en cursos como Medicina Interna e Introducción a la Clínica, y en la tutoría de internos y dirección de tesis. Fue fundador del Programa de Residentado Médico en Endocrinología y Director de la Unidad de Posgrado de su facultad. Su Manual de Endocrinología, con dos ediciones, es texto de referencia en la formación médica.

Ocupó diversos cargos de gestión académica y universitaria, entre ellos: Decano de la Facultad de Medicina, Director de la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, Director de Investigación, Presidente de la Comisión Permanente del Consejo Universitario, y miembro del Consejo Universitario y de la Asamblea Universitaria. Impulsó procesos innovadores como el cambio curricular con énfasis en investigación, ética y docencia en la comunidad, y la creación del primer Laboratorio Virtual de Anatomía Humana en la UNMSM.

En el campo de la investigación, ha contribuido con más de 180 publicaciones científicas, 37 capítulos en libros y más de 150 resúmenes en congresos. Fue fundador y director del Instituto de Investigaciones Clínicas y del Instituto de

Ética en Salud de la Facultad de Medicina, UNMSM. Es reconocido por sus estudios pioneros sobre la biopatología de altura, especialmente en el área de la endocrinología, metabolismo intermediario, y las adaptaciones hormonales del ser humano en altitud. Introdujo y adaptó técnicas avanzadas como el radioinmunoanálisis para el estudio de hormonas proteicas y esteroideas.

En su labor asistencial, se desempeñó durante 35 años en el Hospital Nacional Dos de Mayo, donde también lideró acciones clave en contextos de emergencia, como el terremoto de 1970 y la epidemia del cólera en 1993. Fue creador del Servicio de Enfermedades Infecciosas del hospital y organizador de programas de salud integral para víctimas de violencia, incluyendo la implementación de diplomaturas especializadas para la formación de profesionales en zonas vulnerables del Perú.

Ha sido merecedor de numerosos premios y distinciones, como el Premio Hipólito Unánue, el Premio Roussel, el Premio Cecilia Giribaldi, la Orden de Daniel A. Carrión en el grado de Comendador, así como reconocimientos del Colegio Médico del Perú, la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, hospitales nacionales, asociaciones médicas y entidades internacionales.

El Dr. Garmendia Lorena es considerado un verdadero maestro de generaciones, símbolo de la excelencia académica, científica y humanista, y una de las voces más influyentes en la medicina peruana contemporánea.



Dr. Gustavo F. Gonzáles 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. Agustín Iza Stoll

<https://orcid.org/0000-0002-9248-8562>

El Dr. Agustín Iza inició sus estudios de medicina en 1960 en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), donde obtuvo el grado de bachiller en Medicina (1968), el título de médico cirujano (1968), y el Doctorado en Medicina (1975). Su tesis sobre circulación colateral coronaria fue galardonada con el Primer Premio de la Fundación Hipólito Unanue. Es también especialista en Medicina Interna y Oncología Médica.

Entre 1972 y 1973, realizó una estancia de investigación cardiovascular en el Walter Reed Institute of Research (EE.UU.), bajo la dirección del Dr. Donald Gregg. Posteriormente fue *fellow* del National Institutes of Health (NIH). Continuó su formación con una Maestría en Fisiología en San Marcos, diplomaturas en gestión hospitalaria y dirección de empresas, y capacitación en docencia universitaria.

Su carrera académica en la UNMSM comenzó en 1968. Fue profesor principal desde 1985 y decano de la Facultad de Medicina (2000). Fue también profesor de posgrado en Fisiología durante más de cuatro décadas. En 2019 fue distinguido como Profesor emérito. Ha sido profesor ad honorem en otras universidades nacionales.

Fue presidente de ASPEFAM y CONAREME (2000). Entre 2020 y 2022 lideró la Red de Ciencias Básicas de ASPEFAM, impulsando estándares de contenidos mínimos para la formación médica en el Perú.

En el ámbito de gestión universitaria, fue Rector de la Universidad Científica del Sur (2004–2009) y de la Universidad Norbert Wiener (2012–2019), promoviendo innovaciones académicas y la apertura de nuevas facultades de Medicina.

En el ejercicio profesional, trabajó en ESSALUD y la FAP, donde impulsó el residenciado médico en Medicina Interna. Ocupó cargos de dirección médica en Electrolima, Plan Vital y la Clínica Benavides, con amplia experiencia en atención médica corporativa.

Fue representante del Peruvian American Medical Society (PAMS) en el Perú (2004–2005), gestionando donaciones y cooperación académica.

Como presidente de la Fundación Instituto Hipólito Unanue (2003–2004) impulsó congresos descentralizados e integradores del sector salud.

En el Colegio Médico del Perú, ha sido vicedecano nacional (2004–2005), lideró los comités de recertificación médica y presidió el Comité de Distinciones Honoríficas (2012–2023).

Ha participado en más de 200 eventos científicos y ha sido ponente en temas de medicina cardiovascular, hipertensión arterial, dislipidemias, educación médica, y acreditación institucional.

Ha participado en estudios clínicos y es autor de múltiples publicaciones científicas. Fue editor de la serie «Cátedra del Rector» y coeditor de libros académicos con la Academia Nacional de Medicina (ANM).

Miembro de 13 sociedades científicas nacionales e internacionales, ha presidido la Sociedad Peruana de Medicina Interna (1994–1995) y la Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial, y ha integrado consejos directivos de organizaciones sobre el endotelio, geriatría, lípidos y más.

Miembro de la Academia Nacional de Medicina desde 1996, fue su Presidente en el bienio 2021–2023.

Ha recibido numerosas distinciones y premio, incluyendo la Medalla al Mérito Extraordinario del Colegio Médico del Perú y el reconocimiento como Profesor Distinguido de la UNMSM.



Melisa Kiyamu Tsuchiya, PhD.

<https://orcid.org/0000-0002-4269-6822>

La Dra. Melisa Kiyamu Tsuchiya es Profesora Asociada del Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas de la Facultad de Ciencias e Ingeniería, e investigadora del Instituto de Investigación de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Es Licenciada en Biología por la UPCH y obtuvo los grados de Maestría (MA) y Doctorado (PhD) en Antropología Biológica en la State University of New York at Albany (SUNY), Estados Unidos.

Posee una sólida experiencia docente tanto en el ámbito nacional como internacional, habiendo enseñado en SUNY Albany y en la Universidad de Syracuse, Nueva York. En la UPCH, ha ejercido funciones de liderazgo académico como Jefa de Gestión Docente en la Unidad de Formación Básica Integral (UFBI), y actualmente se desempeña como Jefa de la Unidad Integrada de Gestión de la Investigación, Ciencia y Tecnología de las Facultades de Ciencias e Ingeniería y de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Su línea de investigación se enfoca en la antropología biológica, con especial énfasis en los procesos de adaptación humana a la hipoxia en altura, así como en el estudio del crecimiento y desarrollo humano en contextos de gran altitud y su influencia en los fenotipos del ejercicio. Además, explora temas relacionados con la programación fetal y su impacto en el desempeño físico.



Alexa Carolina Ku Paredes

<https://orcid.org/0009-0000-7847-540X>

Asistente de investigación en el Laboratorio de Fisiología del Transporte de Oxígeno y Adaptación a la Altura de los Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID), Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Actualmente cursa el último año de la carrera profesional de Biología en la misma universidad.

Culminó sus estudios escolares en el San Ignacio de Recalde School, donde obtuvo el Diploma del Bachillerato Internacional y el Diploma Bilingüe del mismo programa.

Su interés académico y científico se centra en el estudio de las respuestas moleculares y fisiológicas del organismo humano frente a la hipoxia en contextos de gran altitud, con un enfoque particular en las poblaciones nativas andinas del Perú. Su objetivo es contribuir al entendimiento de los mecanismos de adaptación que regulan la función del organismo en condiciones de baja disponibilidad de oxígeno.



Dr. Oscar G. Pamo Reyna

<https://orcid.org/0000-0003-3970-1229>

Especialista en medicina interna.

Profesor de clínicas médicas e historia de la medicina.

Profesor emérito de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Fellow of the American College of Physicians (ACP).

Ex presidente de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.

Ex presidente de la Asociación de Historia de la Medicina Peruana.

Autor de 125 artículos, publicados en revistas nacionales y extranjeras, y de 14 libros, sobre su especialidad, historia de la medicina y lenguaje médico.

Académico de Número y actual vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina.



Dr. Eduardo A. Pretell Zárate

<https://orcid.org/0000-0001-8814-5965>

**Afiliación institucional actual: Profesor Emérito,
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Especialidad: Endocrinología**

Resumen Profesional

El Dr. Eduardo A. Pretell Zárate es uno de los endocrinólogos más influyentes de América Latina. Su carrera abarca más de seis décadas dedicadas a la docencia, investigación científica, salud pública y gestión institucional. Es ampliamente reconocido por su liderazgo en la lucha contra los desórdenes por deficiencia de yodo (DDI), impulsando estrategias innovadoras y sostenibles que lograron la erradicación virtual del bocio y cretinismo endémicos en el Perú y demás países de Latino América.

Formado como médico cirujano en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), obtuvo el grado de Doctor en Medicina en la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), institución en la que ha desarrollado la mayor parte de su carrera docente e investigadora. Realizó estudios de posgrado en endocrinología clínica y experimental en la Universidad de Harvard y el Massachusetts General Hospital, con el auspicio de becas de los NIH, el Fogarty International Center y la American Cancer Society.

Trayectoria Académica y Docente:

En la UPCH, el Dr. Pretell fue promotor del desarrollo de la endocrinología clínica, la investigación biomédica en altura y la formación de generaciones de

médicos especialistas. Fue Jefe del Programa de Residentado en Endocrinología por más de dos décadas y dirigió el Laboratorio de Endocrinología del Instituto de Investigaciones de la Altura. Se desempeñó como Profesor Principal de Medicina hasta el año 2001, siendo distinguido luego como Profesor Emérito.

Ha sido docente invitado en universidades de América Latina, Europa y Estados Unidos, y miembro activo de comités de acreditación y mejora de la educación médica en el Perú y en organismos multilaterales.

Contribuciones a la Salud Pública

Como Ministro de Salud del Perú (1999-2001), el Dr. Pretell promovió políticas integrales de salud pública, seguridad social y control de enfermedades crónicas. Fue fundador y director del Programa Nacional de Control del Bocio y Cretinismo Endémicos (1983-1993), experiencia que ha servido de modelo regional e internacional para la erradicación de los DDI.

Su labor como consultor de la OPS, OMS, UNICEF y otras agencias internacionales ha sido clave en el diseño y evaluación de programas de micronutrientes, especialmente en poblaciones vulnerables de América Latina. Fue Coordinador Regional para América del ICCIDD y miembro del comité organizador de múltiples simposios internacionales sobre deficiencia de yodo y salud endocrina.

Producción Científica

El Dr. Pretell ha publicado más de 120 artículos científicos en revistas nacionales e internacionales, así como capítulos de libros y monografías en temas de endocrinología, nutrición, salud materno-infantil y medicina de altura. Entre sus trabajos más influyentes destacan los estudios sobre el metabolismo tiroideo en condiciones de hipoxia crónica, la fisiología fetal en la deficiencia de yodo, y el impacto de esta deficiencia sobre el desarrollo neurológico infantil.

Fue editor de Acta Médica Peruana y miembro de comités editoriales en diversas revistas científicas. Su producción ha sido ampliamente citada y reconocida a nivel internacional.

Reconocimientos y Premios

Premio Reina Sofía (1996) por su contribución a la mejora de la calidad de vida a través del control de la deficiencia de yodo.

Premio Abraham Horwitz por su liderazgo en la Salud Interamericana (2009), otorgado por la Fundación Panamericana de Salud y Educación y la OPS.

Medalla “Maestro de la Endocrinología Peruana” (2024).

Premio Malden Nesheim Nutrition Landscape (2025), American Nutrition Society.

Condecoraciones

Orden Hipólito Unanue (Gran Cruz), Orden Daniel A. Carrión (Gran Cruz), Orden del Servicio Civil del Estado, Orden Cayetano Heredia (Gran Oficial), entre otras.

Distinciones regionales como Hijo Predilecto de Contumazá y de Cajamarca; epónimos en centros de salud, jornadas científicas y servicios hospitalarios.

Afiliaciones Destacadas

Academia Nacional de Medicina del Perú – Presidente (2005, 2007), actual miembro del Comité de Calificaciones y Premios.

Sociedad Peruana de Endocrinología – Expresidente y miembro honorario.

The Endocrine Society (EE.UU.) – Miembro honorario.

International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) – Coordinador Regional para América.

Sociedad Latinoamericana de Tiroides – Presidente y actual líder de iniciativas para sostenibilidad del control de DDI.

Liderazgo e impacto

El Dr. Pretell es considerado un pionero en el campo de la endocrinología en el Perú y América Latina. Su trabajo combina excelencia clínica, rigor científico y compromiso social. La erradicación de los desórdenes por deficiencia de yodo en el Perú y América es una de las intervenciones de salud pública más exitosas del continente, gracias a su visión y liderazgo. Su ejemplo continúa inspirando a nuevas generaciones de médicos, científicos y gestores de salud.



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 Febriles en la microrred 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 profesional, 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. Samuel Vergès

ORCID (<https://orcid.org/0000-0002-0831-9222>)

El Dr. Samuel Vergès es fisiólogo y director de investigación en el Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médica (INSERM) en la Universidad Grenoble Alpes, Francia.

Su especialidad se centra en la fisiología del ejercicio y la hipoxia.

A lo largo de su carrera, ha liderado y participado en programas de investigación sobre la hipoxia de gran altitud en diversas regiones, incluyendo Europa, el Himalaya y los Andes.

Es fundador y coordinador del programa de investigación Expedición 5300, desarrollado en La Rinconada, la ciudad más alta del mundo.

El Dr. Vergès ha contribuido significativamente al avance del conocimiento en su campo, con más de 150 publicaciones internacionales.



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, cardiovasculares 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. Jaime Eduardo Villena Chávez

<https://orcid.org/0000-0002-4105-4457>

El Dr. Jaime Eduardo Villena Chávez es médico endocrinólogo, Profesor Principal de Medicina de la Facultad de Medicina “Alberto Hurtado” de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), e investigador clínico con más de 40 años de experiencia. Desarrolla actividad asistencial como endocrinólogo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia y la Clínica Delgado.

Formado en la UPCH, como médico y endocrinólogo, obtuvo los grados de Bachiller, Maestro y Doctor en Medicina y ha sido Director de Personal Docente, Vicerrector Académico y Director del Instituto de la Altura, en su alma mater. Sus principales líneas de investigación incluyen la diabetes mellitus, obesidad, enfermedades tiroideas, dislipidemias y endocrinología en altura, con un enfoque clínico-epidemiológico y de salud pública. Ha sido mentor y ha formado a varias generaciones de médicos endocrinólogos.

Ha publicado más de 60 artículos científicos indexados, capítulos de libros, consensos nacionales y regionales, y ha participado como editor de textos especializados.

Es Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina y Fellow of the American College of Endocrinology. Ha sido Presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología y Vicepresidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial y de la Asociación para el Estudio de la Obesidad y Aterosclerosis.

Ha sido condecorado con la orden Cayetano Heredia en el grado de Gran Oficial y ha recibido el Diploma al Mérito y al Mérito Extraordinario del Colegio Médico del Perú.

La trayectoria del Dr. Jaime Villena combina excelencia clínica, rigurosidad científica y un profundo compromiso con la salud de los peruanos. Ha contribuido de forma decisiva a caracterizar la carga de enfermedades endocrinas y metabólicas en el país.



Dr. Arturo Eduardo Villena Pacheco

ORCID: <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 Residência 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.



Dr. Patricio Wagner Grau

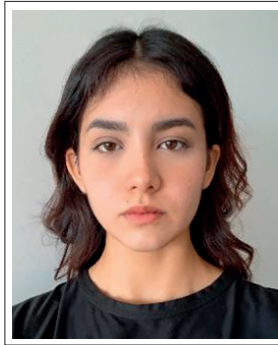
<https://orcid.org/0009-0005-8597-7009>

Es médico internista y especialista en nefrología, con el grado de Doctor en Medicina. A lo largo de su destacada trayectoria profesional, ha desempeñado importantes cargos de liderazgo en el ámbito médico y científico del Perú.

Ha sido Decano del Colegio Médico del Perú, Presidente de la Academia Nacional de Medicina y Presidente de la Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial, cargos desde los cuales impulsó políticas para el fortalecimiento de la profesión médica y el desarrollo de la investigación clínica en el país.

Es miembro activo de la Sociedad de Medicina Interna y de la Sociedad Peruana de Nefrología, entidades en las que participa activamente en la promoción de la educación médica continua y la difusión de conocimientos especializados en enfermedades renales e hipertensivas.

Su trayectoria se distingue por una sólida combinación de ejercicio clínico, docencia, gestión gremial y compromiso con el avance del conocimiento médico.



Daniela Zamalloa Bustinza

<https://orcid.org/0009-0002-8066-7149>

Daniela es asistente de investigación en el Laboratorio de Fisiología del Transporte de Oxígeno y Adaptación a la Altura, así como en el Laboratorio de Estudios en Biodiversidad (LEB), ambos pertenecientes a los Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID) de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Actualmente cursa el último año de la Carrera Profesional de Biología en la misma universidad.

Egresada del Programa del Bachillerato Internacional (IB) del Colegio La Unión, Daniela ha demostrado un firme compromiso con la generación de conocimiento científico y con una comunicación académica clara y rigurosa. Su formación combina la ecología evolutiva y la fisiología adaptativa, lo que le ha permitido integrarse activamente en investigaciones centradas en la respuesta de organismos a diversas condiciones ambientales.

Cuenta con habilidades consolidadas en análisis de datos, redacción científica y trabajo de campo, abordando los estudios desde una perspectiva interdisciplinaria que integra fisiología, ecología y conservación biológica.



***Adaptación Humana
a la Altura: Perspectivas
Fisiológicas y Biomédicas***

- Tomo I -



9 786124 921667