

CORAZÓN Y CIRCULACIÓN PULMONAR EN GRANDES ALTURAS: NATIVOS NORMALES Y MAL DE MONTAÑA CRÓNICO

Drs. Dante Peñaloza*; Javier Arias Stella**

RESUMEN

Antecedentes – Más de 140 millones de personas habitan en alturas sobre los 2500 metros. De ellos 80 millones viven en el Asia y 35 millones en los Andes. En la región andina existe la mayor densidad de población sobre los 3500 metros. El objetivo primario de este artículo es revisar la fisiología, patología, patogénesis y aspectos clínicos del corazón y la circulación pulmonar en los nativos normales de la altura y en los pacientes con mal de montaña crónico.

Métodos y Resultados – Se realizó una sistemática revisión de la literatura mundial comenzando por los estudios pioneros realizados en los Andes por los investigadores peruanos hace varias décadas. Los trabajos originales fueron rigurosamente analizados. Se revisó también las traducciones al inglés de artículos originalmente escritos en idioma chino. La hipertensión pulmonar en los nativos de grandes alturas está relacionada con un retardo en la remodelación postnatal de las arterias pulmonares distales. La magnitud de la hipertensión pulmonar aumenta con el nivel de altitud y con el grado de ejercicio. La hipertensión pulmonar de la altura revierte después de prolongada residencia a nivel del mar. Cuando se pierde la capacidad de adaptación a la altura se desarrolla el cuadro clínico denominado Mal de Montaña Crónico. Estos pacientes tienen moderada a severa hipertensión pulmonar asociada a marcada hipoxemia y exagerada policitemia. El Mal de Montaña Crónico tiene similitud con otras entidades clínicas por desadaptación a la altura descritas en China y Kirgyzstan.

(*): Laboratorio Cardiovascular, Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia

(**): Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia

Versión traducida del artículo The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes: Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness, publicado en *Circulation* 2007;115:1132-1146.

Conclusiones – El corazón y la circulación pulmonar del nativo normal de la altura tienen características que difieren de las que se observan en el residente de nivel del mar. El MMC es un cuadro clínico por desadaptación a la altura y constituye un problema de salud pública. Por esta razón, es esencial difundir las medidas de prevención y tratamiento.

Palabras Clave: Altitud. Hipertensión pulmonar. Mal de Montaña Crónico.

ABSTRACT

Background – More than 140 million people worldwide live above 2500 m. Of them 80 million live in Asia and 35 million in the Andean mountains. This latter region has the major population density living above 3500 m. The primary objective of this article is to review the physiology, pathology, pathogenesis and clinical features of the heart and pulmonary circulation in healthy highlanders and patients with chronic mountain sickness.

Methods and Results – A systematic review of world-wide literature was undertaken beginning with the pioneering work done in the Andes several decades ago. Original articles were analyzed in most cases and English abstracts or translations of articles written in Chinese were reviewed. Pulmonary hypertension (PH) in healthy highlanders is related to a delayed postnatal remodeling of the distal pulmonary arterial branches. The magnitude of PH increases with the level of altitude and the degree of exercise. There is reversal of PH after prolonged residence at sea level. Chronic Mountain Sickness (CMS) develops when the capacity for altitude adaptation is lost. These patients have moderate to severe PH with accentuated hypoxemia and exaggerated polycythemia. The clinical picture of CMS differs from subacute mountain sickness and resembles other chronic altitude diseases described in China and Kirgyzstan.

Conclusions – The heart and pulmonary circulation in

healthy highlanders have distinct features in comparison with sea level residents. CMS is a public health problem in the Andean mountains and other mountainous regions around the world. Therefore, dissemination of preventive and therapeutic measures is essential.

Key Words: high altitude, pulmonary hypertension, chronic mountain sickness

INTRODUCCIÓN

El nativo normal de grandes alturas (GA) vive en un ambiente de hipoxia hipobárica y consecuentemente baja presión parcial de oxígeno inspirado. Como resultado, desarrolla hipoxia alveolar, hipoxemia y policitemia. A pesar de ello, el nativo de la altura es capaz de realizar actividad física similar y aún mayor que el residente de nivel del mar (NM). Este fenómeno ha sido atribuido a mecanismos adaptativos que ocurren en las diferentes etapas del sistema de transporte de oxígeno con la meta final de disminuir el gradiente total de PO₂ desde el ambiente hipóxico al nivel tisular.

El corazón y la circulación pulmonar del nativo normal de GA tienen peculiares características fisiológicas y anatómicas que semejan a otras condiciones clínicas asociadas con hipoxia alveolar, hipoxemia y policitemia. El nativo normal de la altura tiene hipertensión pulmonar (HP), hipertrofia ventricular derecha (HVD) e incremento de células musculares lisas (CML) en las arterias pulmonares distales. Estas características se tornan exageradas cuando el nativo sano pierde su capacidad de adaptación a la altura y desarrolla Mal de Montaña Crónico (MMC). Las características fisiológicas, patológicas, patogénicas y clínicas del corazón y la circulación pulmonar, tal como fueron descritas en el trabajo pionero de los investigadores peruanos, serán descritas a la luz de los estudios posteriores realizados en otras áreas geográficas.

NATIVOS NORMALES DE GRANDES ALTURAS

Patogénesis de la Hipertensión Pulmonar Hipóxica Crónica

Reeves y Grover en una reciente revisión histórica resaltaron el hecho de que fueron los científicos peruanos los primeros en demostrar la patogénesis de la HP hipóxica crónica en el ser humano, un concepto que ha sido comprobado por numerosas investigaciones posteriores. Más aún, los autores destacan el considerable impacto que este concepto patogénico ha tenido en el desarrollo de las nuevas investigaciones relacionadas con la HP hipóxica, siendo paradójico que la autoría de este concepto permaneció ignorada por décadas (1). En esta revisión resumiremos la secuencia de eventos

TABLA 1. Parámetros Respiratorios y Hematológicos en Residentes a Nivel del Mar y en Nativos de Altura

	Lima 150 m PB = 753 torr	Morococha 4540 m PB = 445 torr
PaCO ₂ , mm Hg	40	29
PaO ₂ , mm Hg	90	50
SaO ₂ , %	97	79
Hb, g/dL	15	20
Hct, %	45	60

Los valores son promedios de varios estudios. Fuente: Ref. 38

que nos condujeron a desarrollar este concepto. La historia comienza hace más de cuatro décadas cuando nuestro grupo realizó estudios de electrocardiografía (ECG) y vectocardiografía (VCG) en los nativos sanos residentes en Morococha, Perú, una comunidad andina ubicada a 4540 m. En la Tabla I se muestran algunos parámetros respiratorios y hematológicos de los nativos de Morococha en comparación con los que se observan en residentes de la costa.

Estudiamos ocho grupos de edad en los nativos de GA, desde el recién nacido hasta los 60 años de edad y los resultados fueron comparados con grupos similares de residentes a NM. En el recién nacido de GA y del NM los estudios de ECG y VCG mostraron un grado similar de HVD. Sin embargo, después del nacimiento se pone en evidencia una clara divergencia. A NM la HVD disminuye prontamente y hacia los 4 a 6 meses de edad es reemplazada por predominio eléctrico del ventrículo izquierdo. En contraste, a 4540 m la HVD disminuye lentamente y la evidencia eléctrica de HVD persiste aún en la edad adulta. (2,3) (Figura 1A). Estos hallazgos fueron confirmados por observaciones anatómicas realizadas en corazones de residentes de GA y NM, desde el recién nacido hasta los 80 años de edad, muertos en accidentes o por enfermedades sin compromiso cardiopulmonar (4,5) (Figura 1B, 1C).

Estas observaciones nos condujeron a postular que en GA los cambios postnatales de la presión en la arteria pulmonar (PAP) y en la estructura de las pequeñas arterias pulmonares probablemente diferían de los cambios descritos a nivel del mar. Por tanto, se realizaron estudios de cateterismo cardíaco en 32 niños de 1 a 14 años de edad y 38 adultos, nativos de GA viviendo a 4540 m (6-8). Un grupo de recién nacidos en GA fue también estudiado por otros investigadores peruanos (9). En este grupo se encontró HP con una presión arterial media (PAPm) de 60 mm Hg, hallazgo similar al descrito en recién nacidos de NM. Sin embargo, después del nacimiento los cambios de la PAP fueron muy diferentes a NM y GA. En contraste con la rápida

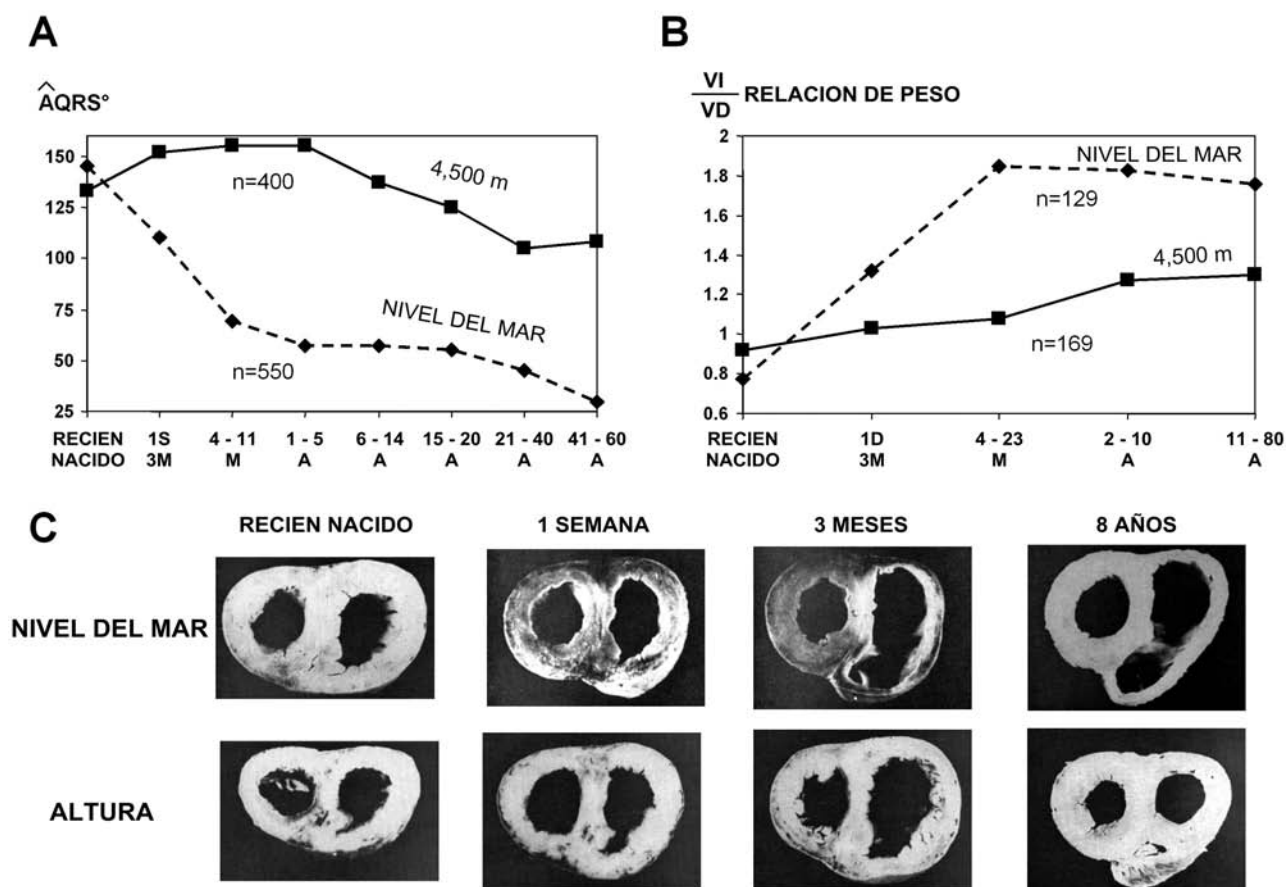


Figura 1. A. Relación entre $\hat{A}QRS^\circ$ y la edad en nativos de GA y residentes de NM estudiados en sus respectivos lugares de residencia. HVD expresada por $\hat{A}QRS^\circ > 135^\circ$ es similar en recién nacidos de NM y recién nacidos de GA (4540 m). Los cambios postnatales son divergentes. La HVD disminuye lentamente y persiste hasta la edad adulta en los nativos de GA. En contraste, la HVD es prontamente reemplazada por predominio ventricular izquierdo en infantes nacidos a NM. B. El índice de pesos VI/VD confirma la diferencia en los cambios postnatales entre NM y GA. C. La sección transversal de corazones muestra la ausencia de involución de la HVD en los niños nacidos en GA. Cada sección muestra el VD en el lado derecho de la figura y el VI en el lado izquierdo. GA indica gran altitud; NM, nivel del mar; HVD, hipertrofia ventricular derecha. Los Paneles A and B están diseñados con datos obtenidos de las referencias 2-5. El Panel C es una reproducción modificada de la figura 3 de la referencia 15, con permiso de American Academy of Pediatrics.

normalización de la PAPm descrita a NM, la PAPm disminuye lentamente en GA y un grado leve o moderado de HP persiste hasta la edad adulta a 4540 m de altura (Figura 2 A). A las 72 horas después del nacimiento la PAPm fue 55 mm Hg y descendió a 45 mm Hg en niños de 1 a 5 años de edad. En adolescentes y adultos de GA se registró una PAPm de 28 ± 10.5 mm Hg, en contraste con 12 ± 2.2 mm Hg en 25 residentes de NM (6-8). La resistencia vascular pulmonar (RVP) fue 5 veces mayor en GA que a NM. La frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco, la presión auricular derecha y la presión arterial pulmonar "cuña" (pulmonary wedge pressure) fueron similares a NM y en GA (Tabla 2). El retardo postnatal en la declinación de la PAP en GA ha sido recientemente confirmado por metodología no invasiva (doppler-ecocardiografía) en niños de Bolivia

y China (10,11). La lenta reducción de la HVD en GA ha sido también confirmada en niños de La Paz, Bolivia (3600 m) por ecocardiografía (12).

Paralelamente a nuestros estudios fisiológicos, se realizaron estudios histológicos cuantitativos de las arterias pulmonares en nativos de GA y residentes de NM que habían fallecido en accidentes o por enfermedades sin compromiso cardiopulmonar. Se estudiaron las arterias pulmonares distales y las arteriolas en 30 nativos de GA y 30 habitantes de NM, desde recién nacidos hasta los 76 años de edad. No se encontró diferencias en los recién nacidos de ambos grupos, siendo común el hallazgo del "patrón fetal", caracterizado por incremento de las CML en las pequeñas arterias pulmonares y muscularización de las arteriolas y, como consecuencia, engrosamiento de la

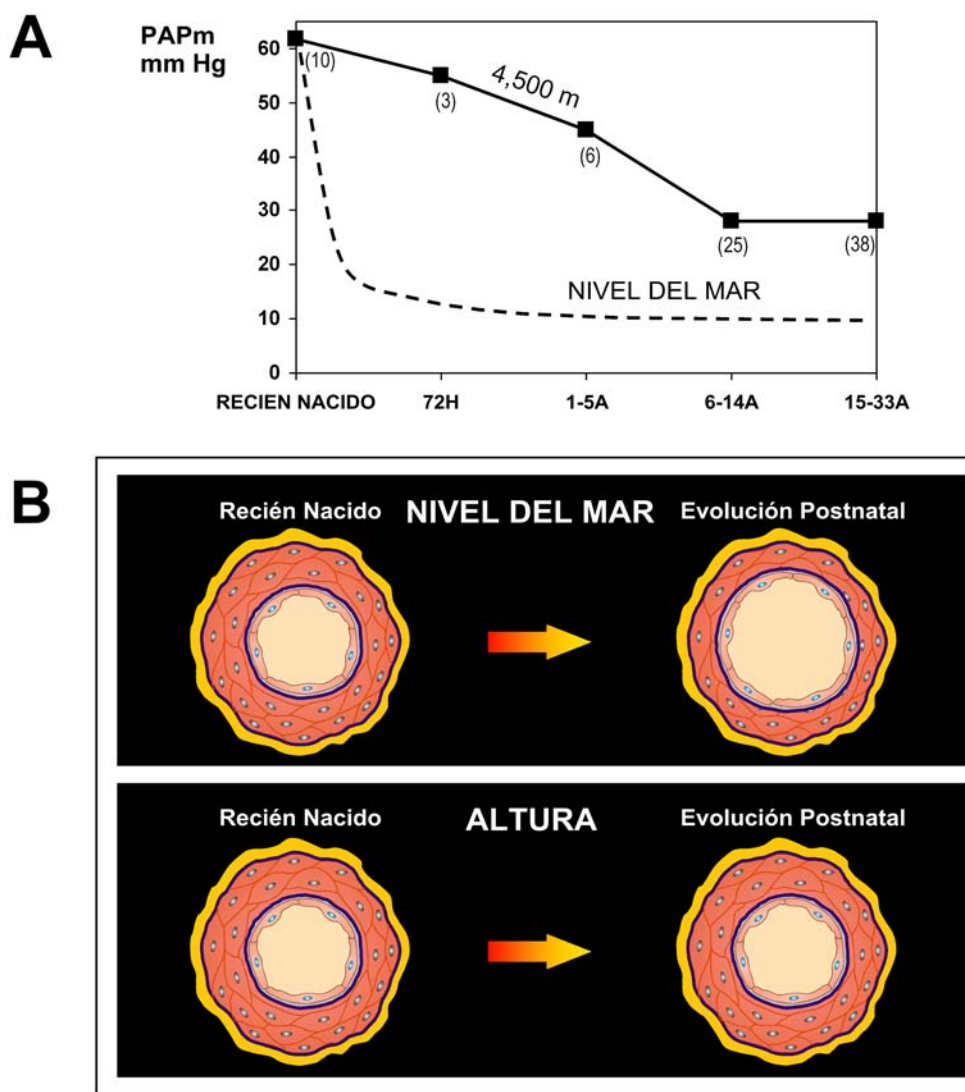


Figure 2. A. Relación entre PAP y edad en nativos de GA (4500 m) en comparación con los datos descritos a NM. En el recién nacido la PAPm es ~60 mmHg, similar a la descrita a NM. En cambio, los cambios postnatales difieren en ambos niveles. A NM la PAPm declina rápidamente y adquiere el valor normal del adulto luego de 48 a 72 horas después del nacimiento. En contraste, en el nativo de GA el grado de HP declina lentamente con el incremento de la edad y puede persistir hasta la edad adulta. Los números entre paréntesis indican el número de casos. B. Representación esquemática del remodelamiento postnatal de las arterias pulmonares distales. Este proceso de maduración ocurre rápidamente en los lactantes nacidos a NM, en contraste con el lento proceso que tiene lugar en GA. La Figura 2 ha sido diseñada con los datos obtenidos de las referencias 6-9,13-16.

pared y estrechamiento de la luz vascular. Este hallazgo histológico se observó también en niños, adolescentes y adultos de GA. En contraste, en los residentes de NM se observó rápida disminución de las CML en las arterias distales y desaparición de las mismas en las arteriolas y, como consecuencia, adelgazamiento de la pared y ensanchamiento de la luz vascular. Estos estudios histológicos significan que en el nativo de GA existe, en comparación con el habitante de NM, un retardo en el proceso postnatal de remodelación de las arterias y arteriolas pulmonares (13,14) (Figuras 2B; 3A, 3 B).

En conjunto, las observaciones descritas indican que en GA existe un proceso evolutivo, en la fase postnatal del ciclo de vida, que difiere del que se observa a NM en varios aspectos: PAP, remodelación vascular pulmonar y predominio anatómico y eléctrico ventricular. La persistencia postnatal de HP en GA implica un retardo en el cierre del conducto arterioso y, como consecuencia, un incremento en la prevalencia del conducto arterioso persistente (15). La evidencia indica que el principal factor responsable de la HP en el nativo de GA es la persistencia de una gruesa capa de CML en

TABLA 2. 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
SaO ₂ , %	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 indica índice cardiaco; PAD, presión en aurícula derecha; PAPm, valor medio de PAP; PWP, pulmonary wedge pressure; RVP, Resistencia vascular pulmonar. Referencias 7, 8.

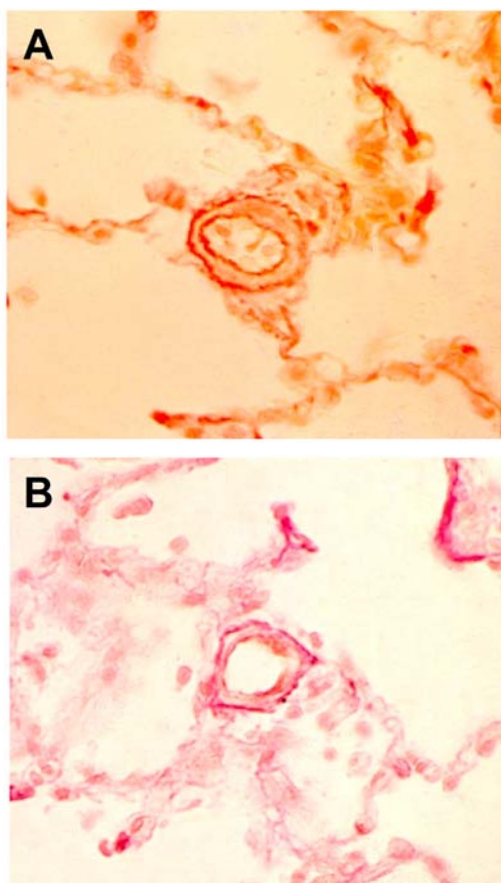


Figura 3. A Secciones transversales de las arterias pulmonares distales correspondientes a un niño de ocho años de edad, nativo de GA. A. Pequeña arteria pulmonar a nivel alveolar, con una gruesa capa muscular media debido a incremento de CMLs entre las dos capas elásticas. Elastic Van Gieson (EVG) stain x 25. B. Arteriola pulmonar muscularizada con un diámetro medio de 15 µm y una definida capa muscular media entre las láminas elásticas interna y externa. Este hallazgo hace contraste con las arteriolas pulmonares de NM las cuales tienen una única lámina elástica sin capa muscular. Weigert's fuchsin-resorcin stain, x 25. Referencias 13-16.

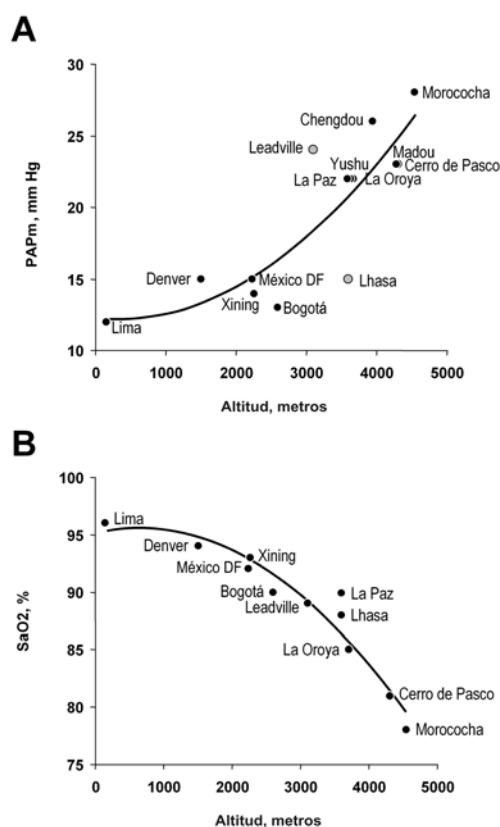


Figure 4. A. Relación entre el nivel de altitud y la PAPm. Entre ambos parámetros existe una relación directa representada por una línea parabólica, de tal modo que por encima de los 3000 m moderados incrementos de altitud implican un significativo aumento de la PAPm. Esta correlación tiene dos excepciones (símbolos grandes). La PAPm en Leadville, Colorado (3100 m) es mayor que la esperada para esta altitud. La PAPm en Lhasa, Tibet (3600 m) es menor que la esperada para esta altitud. B. Relación entre el nivel de altitud y la SaO₂. Hay una relación inversa entre estas dos variables. Leadville y Lhasa siguen la tendencia general a diferencia de lo que ocurre con la PAPm. Ver la Tabla 3 para referencias y para los valores de PAPm y SaO₂ a diferentes altitudes.

las arterias pulmonares distales y en las arteriolas, lo cual incrementa la resistencia vascular pulmonar (1,15,16). El factor vasoconstricción es secundario desde que la administración de oxígeno disminuye la PAP sólo en 15 a 20%. Otros factores como la hipervolemia, policitemia e incremento de la viscosidad sanguínea, considerados como factores causales en los estudios iniciales (17), en la actualidad son considerados factores secundarios. El rol principal de los cambios estructurales en la patogénesis de la HP de GA se ha confirmado por la lenta declinación de la PAP cuando el nativo de la altura es trasladado a NM donde la PAP se torna normal luego de dos años de residencia a este nivel (18). Los recientes avances en el mecanismo molecular de la HP hipóxica crónica escapan a los propósitos de esta revisión.

Presión Arterial Pulmonar, Saturación Arterial de Oxígeno y Nivel de Altitud

El nivel de altitud tiene una relación inversa con la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y una relación directa con la PAP. Líneas parabólicas de orientación opuesta representan esta correlación, de tal modo que ligeros o moderados incrementos de altitud sobre los 3000 m están asociados con importantes cambios de la SaO₂ y la PAP (Figuras 4A, 4B). Valores normales de la PAPm se han descrito en Denver, Colorado (19,20), ciudad de Méjico (21), Bogotá, Colombia (22) y Xining, en Qinghai, China (23), ciudades ubicadas por debajo de 3000 m. Valores de PAPm ~22 mm Hg y SaO₂ 85-90% se han descrito en ciudades ubicadas entre 3500-3700 m, tales como La Paz, Bolivia (24), La Oroya, Perú (25) y Yushu en Qinghai, China (26). Valores mayores

de la PAPm entre 23 y 28 mm Hg y SaO₂ 78-81% se han descrito en Chengdou, Qinghai, China (27) y en las poblaciones andinas de Cerro de Pasco y Morococha (8,28), ciudades ubicadas sobre los 4000 m (Tabla 3). Hay dos notables excepciones a la relación entre nivel de altitud y la PAP (Figura 4A). Un valor de PAPm mayor al esperado se encontró en Leadville, Colorado (3100 m) en adolescentes nativos de ancestro Europeo y relativamente “recién llegados” a la altura (19,20). De otro lado, un valor de PAPm menor al esperado se encontró en Lhasa, Tibet (3600 m) en nativos con el más antiguo ancestro de vida en la altura (29). Los valores de PAPm en Leadville y Lhasa son independientes de los respectivos valores de SaO₂ como se muestra en la Figura 4B. Estos hallazgos sugieren que, en adición al nivel de altura y el grado de hipoxia, el número de generaciones y milenios de vida en la altura es un factor genético determinante del grado de HP. Esta hipótesis fue propuesta por Grover y col. (19, 29) luego de sus investigaciones en Leadville hace cuatro décadas. Las recientes observaciones en Lhasa, Tibet, confirman esta visionaria hipótesis.

La PAP en GA tiene amplia variabilidad. En la mayoría de nuestros nativos adultos a 4540 m, la PAPm fue mayor de 25 mmHg. Sin embargo, 10% tuvieron valores normales y 10% tuvieron valores de PAPm mayores de 40 mm Hg, incluyendo un sujeto con PAPm de 62 mm Hg (8). Esta variabilidad de la PAPm en la altura fue también descrita en los residentes de Leadville, Colorado, tanto en reposo como durante el ejercicio y también en respuesta al estímulo hipóxico agudo (19,20,30). Grover y col. describieron variabilidad de la

TABLA 3. Presión Arterial Pulmonar y Saturación Arterial de Oxígeno a Varias Alturas

Primer Autor (Ref.)	Lugar	Altitud, m	PAPm, mm Hg (n)	SaO ₂ , % (n)
Penaloza (8)	Lima, Perú	150	12 ± 2 (25)	96 ± 2.1 (25)
Grover (20)	Denver, Colorado	1500	15 ± 3 (56)	94 (19)
Michelis (21)	Ciudad de Méjico, Méjico	2240	15 ± 2 (21)	92 (21)
Miao (23)	Xining, Qinghai, China	2261	14 ± 2 (34)	93 (34)
Ordoñez (22)	Bogotá, Colombia	2600	13 ± 3 (18)	90 (18)
Grover (20)	Leadville, Colorado	3100	24 ± 7 (50)	89 (50)
Antezana (24)	La Paz, Bolivia	3600	22 ± 1 (11)	90 ± 0.8 (11)
Groves (29)	Lhasa, Tibet	3600	15 ± 1 (5)	88 ± 1.8 (5)
Yang JS (26)	Yushu, Qinghai, China	3680	22 ± 4 (17)	-
Hultgren (25)	La Oroya, Perú	3700	22 ± 4 (26)	85 (27)
Yang Z (27)	Chengdou, Qinghai, China	3950	26 ± 2 (22)	-
Yang JS (26)	Madou, Qinghai, China	4280	23 ± 3 (12)	-
Penaloza (28)	Cerro de Pasco, Perú	4340	23 ± 5 (12)	81 ± 4.6
Penaloza (8)	Morococha, Perú	4540	28 ± 11 (38)	78 ± 4.8 (38)

Las cifras de PAPm son valores medios ± DE. Las cifras de SaO₂ son valores medios o medios ± DE

TABLA 4. Cambios Hemodinámicos Inducidos por el Ejercicio en Nativos de Altura Normales (4540 m) y Residentes a Nivel del Mar Estudiados en su Respectivo Lugar de Residencia

	Nativos de Altura (n=22; edad 17-22 a)		Sujetos de Nivel del Mar (n=35; edad 17-34 a)		Altura vs Nivel del Mar % de cambio
	Reposo	Ejercicio	Reposo	Ejercicio	P
Hb, g/dL	19.4 ± 1.87	20.1 ± 1.83	14.8 ± 0.88	15.4 ± 0.95	NS
SaO ₂ , %	78.4 ± 4.93	69.4 ± 5.50	95.7 ± 2.06	94.9 ± 2.12	< 0.001
FC, l/pm	77 ± 13.4	140 ± 21.2	68 ± 7.9	128 ± 13.5	NS
IC, L • min ⁻¹ • m ⁻²	4.0 ± 0.72	7.7 ± 1.27	4.0 ± 1.00	6.8 ± 1.03	NS
SI, ml • latido ⁻¹ • m ⁻²	52 ± 9.5	56 ± 7.9	59 ± 13.0	54 ± 8.8	< 0.05
PAD, mm Hg	2.7 ± 1.76	0.9 ± 2.59	2.6 ± 1.32	0.2 ± 2.94	-
PPA, mm Hg	29 ± 10.8	60 ± 17.0	12 ± 2.2	18 ± 2.7	< 0.001
PWP, mm Hg	5.3 ± 1.96	6.0 ± 3.51	6.5 ± 1.68	7.3 ± 2.46	-
RVP, din • s • cm ⁻⁵	332 ± 187.2	372 ± 144.2	73 ± 24.4	65 ± 16.7	< 0.02

Valores medios ± DE. SI indica stroke index; otras abreviaturas como en Tabla 2. Referencia 36.

reactividad vascular pulmonar a la hipoxia en humanos y animales y propusieron el concepto de variabilidad individual y variabilidad inter e intra especies (31). Hay individuos hiperreactivos e hiporeactivos y hay probable transmisión genética de la susceptibilidad al estímulo hipóxico (32). La edad es un factor importante de variabilidad de la PAP en GA. Los recién nacidos y los lactantes son hiperreactivos a la hipoxia de las GA y algunos de ellos desarrollan severa HP e insuficiencia cardíaca debido a la excesiva capa de CML en las pequeñas arteria pulmonares (33). Una condición similar se ha inducido experimentalmente en terneros (34) y se ha observado también en otro grupo de terneros recién nacidos a 4300 m de altura (35).

Presión Arterial Pulmonar y Saturación Arterial de Oxígeno durante el Ejercicio

Los primeros estudios sobre la respuesta cardiopulmonar al ejercicio en nativos andinos fueron realizados por investigadores peruanos. Treinta y cinco nativos, soldados en su gran mayoría, fueron estudiados en Morococha, Perú, a 4,540 m de altura y los resultados fueron comparados con los obtenidos en 25 residentes de NM, estudiantes de medicina voluntarios. Ambos grupos fueron sometidos a un discreto grado de ejercicio en posición supina, con una carga de trabajo de 50 watts (36). La respuesta de la PAP al ejercicio fue muy diferente a NM y en GA, a pesar de similar incremento en el consumo de oxígeno y en el gasto cardíaco. La PAPm incrementó de 29±10 a 60±17 mm Hg en los nativos de GA y de 12±2.2 a 18±2.7 en los residentes de NM. Estos cambios corresponden a incrementos de 100% en GA y 50% a NM (Tabla 4). La HP inducida por el ejercicio en nativos de la altura fue confirmada por estudios posteriores realizados en Leadville, Colorado (19,20), La Paz, Bolivia (24) y la Oroya, Perú (25). La magnitud de la respuesta de la PAP al ejercicio estuvo

en relación directa con el nivel de altitud y con el grado de la carga de trabajo. La probable influencia de factores genéticos en la magnitud de la respuesta fue demostrada por investigadores asiáticos quienes encontraron menor respuesta hipertensiva al ejercicio en los nativos tibetanos que en los inmigrantes chinos de raza Han, los cuales son considerados “recién llegados” a las GA (26).

La hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio en los nativos de GA está relacionada principalmente con la estructura de las pequeñas arterias pulmonares y de las arteriolas lo cual implica elevada RVP desde el período basal. Por tanto, durante el ejercicio hay limitación en la distensión del lecho vascular pulmonar y en su capacidad de acomodación del flujo sanguíneo pulmonar incrementado, contrariamente con lo que ocurre en los residentes de NM en los cuales hay un discreto incremento de la PAP. La vasoconstricción es un factor que contribuye al incremento de la RVP en el nativo de GA debido al mayor grado de hipoxemia durante el ejercicio. Ello explica la parcial reducción de la PAP luego de la administración de oxígeno (19,20,25). Cuando nuestros nativos de GA fueron sometidos a un discreto grado de ejercicio, la SaO₂ disminuyó considerablemente, de 78±4.9 a 69±5.5% en tanto no se observó variación significativa en los sujetos de NM, 96±2.0 a 95±2.1% (Tabla 4). La reducción de la SaO₂ durante el ejercicio en la altura fue señalada por primera vez en tres estudios realizados en diferentes alturas en 1962, nativos de Leadville, Colorado a 3,100 m (19), nativos de Morococha, Perú a 4540 m (6) y montañistas estudiados en los Himalayas a 7,200 m (37). La magnitud de reducción de la SaO₂ con el ejercicio está relacionada con el nivel de altitud y la intensidad del ejercicio. La reducción de la SaO₂ durante el ejercicio en los nativos de la altura ocurre a pesar del incremento en la ventilación y del aumento en la capacidad de

difusión pulmonar. Se ha postulado que durante el ejercicio la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO₂) disminuye debido al acortamiento del tiempo de tránsito de la sangre a través del lecho capilar pulmonar lo que limita la difusión de oxígeno a través de la barrera alveolo-capilar. Como consecuencia, la SaO₂ disminuye significativamente en GA debido a que se proyecta en el segmento descendente de la curva de disociación de oxi-hemoglobina (Hb-ODC).

Capacidad Máxima Aeróbica en el Nativo Normal de Grandes Alturas

Las primeras investigaciones realizadas sobre este tópico mostraron que los nativos andinos, residentes en alturas sobre los 4000 m, eran capaces de realizar fuerte actividad física por períodos de tiempo prolongados. Hurtado (38) describió en estos sujetos valores de consumo máximo de oxígeno (VO₂max) similares a los observados en Sherpas (39) y Tibetanos (40) durante grados extremos de ejercicio. Estas observaciones condujeron a la hipótesis de que los nativos de GA pueden lograr un alto nivel de adaptación como resultado de un proceso natural de selección a través de numerosas generaciones con residencia en un ambiente de hipoxia crónica desde tiempos prehistóricos (41). Investigaciones subsecuentes realizadas en nativos andinos confirmaron altos valores de VO₂max (42). Se realizó una comparación entre un grupo de nativos de GA habituados a trabajos recios y a deportes y un grupo de atletas de NM con prolongada aclimatación a 4000 m. Ambos grupos exhibieron alto grado de capacidad aeróbica, superior a un tercer grupo de residentes de NM no atletas aclimatados a la misma altura (45). Sin embargo, se observó algunas diferencias entre nativos de GA y atletas de NM en el incremento de la ventilación durante el ejercicio realizado en la altura. La ventilación incrementó normalmente en los atletas de NM en relación con relativa hipoventilación observada en los nativos de GA, hallazgo similar al observado en los Sherpas residentes a 4800 m (39). La relativa hipoventilación durante el ejercicio máximo o

submáximo es una característica del nativo andino y se ha atribuido a relativa insensibilidad de los cuerpos carotídeos al estímulo hipóxico (44).

Otra característica del nativo de GA es el normal incremento del gasto cardiaco durante el ejercicio. Este hallazgo fue reportado por primera vez para grados leves de ejercicio (36) y confirmado posteriormente para grados submáximo y máximo de ejercicio. Estas observaciones están en contraste con el reducido incremento del gasto cardiaco durante el ejercicio en la altura que se ha descrito en residentes de nivel del mar, tanto en atletas como en sujetos sedentarios. Hallazgo similar se ha observado en atletas de ancestro europeo nativos de Leadville, Colorado, a 3100 m de altura (41). La notable performance durante el ejercicio del nativo andino de GA, no obstante la relativa hipoventilación, ha sido atribuida a un superior sistema de transporte de oxígeno incluyendo la preservación del gasto cardiaco, el incremento de la capacidad de difusión pulmonar y probable adaptación a nivel tisular.

Regresión de la Hipertensión Pulmonar en el Nativo de Grandes Alturas luego de Prolongada Residencia a Nivel del Mar

Hay escasos reportes sobre cambios en la hemodinámica cardio-pulmonar de nativos de GA luego de haber cambiado su residencia a NM. Nuestro grupo realizó estudios en 11 soldados nativos de Cerro de Pasco (4340 m) y los estudios fueron repetidos luego de dos años de residencia a nivel del mar (18). Al cabo de este tiempo la PAPm se redujo a valores normales y este hallazgo estuvo asociado con reducción de la frecuencia cardiaca (FC) e incremento del gasto cardiaco (GC) y del volumen latido (VL) (Tabla 5).

La disminución de la FC fue altamente significativa y 7 de los 11 sujetos tuvieron una FC en reposo menor de 60 latidos por minuto, lo cual ha sido atribuido a incremento de la actividad parasimpática. El GC incrementó moderadamente después de dos años de residencia a NM. El incremento del GC no está relacionado a un aumento del consumo de oxígeno.

TABLA 5. Cambios Hemodinámicos en Nativos de Altura (4540 m) luego de 2 Años de Residencia a Nivel del Mar

	A Gran Altura (n=11; edad 20 a)	Luego de 2 Años a Nivel del Mar (n=11; edad 22 a)	Altura vs Nivel del Mar P
Hb, g/dL	18.5 ± 1.81	13.5 ± 0.81	< 0.001
Hct, %	55.4 ± 5.3	41.9 ± 2.8	< 0.001
SaO ₂ , %	78.5 ± 4.16	97.3 ± 2.25	< 0.001
FC, l/pm	77 ± 12.9	59 ± 7.0	< 0.001
IC, L • min-1 • m-2	3.8 ± 0.71	4.3 ± 0.67	< 0.05
SI, ml • latido-1 • m-2	50 ± 8.9	74 ± 12.0	< 0.001
PPA, mm Hg	24 ± 5.2	12 ± 1.9	< 0.001
RVP, din • s • cm-5	334 ± 90.9	145 ± 35.5	< 0.001

Valores medios ± DE. Abreviaturas como en Tablas 2 y 4. Referencia 18.

Está en relación con una reducción de la diferencia de oxígeno arterio-venosa y con una disminución del contenido de oxígeno arterial debido a una significativa reducción de la concentración de hemoglobina. El moderado incremento del GC y la gran reducción de la FC explican el incremento altamente significativo del VL in nativos de GA después de dos años de residencia a NM.

La PAPm y la RVP también disminuyeron significativamente después de dos años de residencia a MN y alcanzaron niveles similares a los observados en residentes de NM. Este hallazgo hace contraste con la ligera reducción de la PAPm y la RVP que se obtiene luego de la inhalación de oxígeno cuando el nativo reside en la altura. Estas observaciones resaltan la importancia de la estructura de las arterias pulmonares distales en el mecanismo de la HP en GA. Hay un argumento adicional en apoyo de este mecanismo. A pesar de que la PAPm se torna normal después de dos años de residencia a nivel del mar, la respuesta de la PAP al ejercicio fue similar a la observada en GA, esto es 100% de incremento al mismo grado de ejercicio. Esta observación sugiere que la involución de las gruesas arterias y arteriolas pulmonares no es completa luego de prolongada residencia a nivel del mar. La reducción de la PAPm en el nativo de la altura luego de prologada residencia a nivel del mar ha sido también observada por Grover y col. en una adolescente nativa de Leadville, Colorado (3100 m), con ancestro europeo, luego de un año de residencia a NM (45).

Rol de la Hipertensión Pulmonar de Grandes Alturas en el Proceso de Adaptación

El proceso de adaptación a la altura implica cambios en el sistema de transporte de oxígeno. El rol de la HP en este proceso no ha sido claramente establecido. La HP observada en GA es un marcador de hipoxia crónica pero no se ha demostrado una relación causal con la adaptación a la altura y algunas hipótesis "teleológicas" no han sido confirmadas. La HP es un epifenómeno durante la adaptación a la altura. En un ambiente de hipoxia crónica, con pocas excepciones, hay una relación directa entre el nivel de altitud, el grado de hipoxia alveolar y la magnitud de la HP. Un grado leve o moderado de HP es compatible con una vida normal en GA. Sin embargo, un grado severo de HP está siempre asociado con enfermedades por desadaptación a la altura. La HP de GA está asociada a cambios estructurales de las arterias pulmonares que involucionan luego de prolongada residencia a NM. En contraste a la HP, la policitemia de la altura es un componente fundamental del sistema de transporte de oxígeno y de la adaptación a la altura. Sin embargo, excesiva policitemia también está asociada con

enfermedades por desadaptación a la altura.

Nuevos conocimientos en la biología de GA han iluminado el tópico controversial de la relación entre la HP de la altura y el proceso de adaptación. Una PAP normal no esperada, asociada con mínima reactividad vascular pulmonar al estímulo hipóxico, ha sido hallada en el nativo tibetano que vive el Lhasa a 3600 m (29). Sin embargo, esta observación es concordante con el hallazgo en estos sujetos de arterias y arteriolas pulmonares con una estructura similar a la descrita a nivel del mar (46). Adicionalmente, el nativo tibetano tiene una SaO₂ más elevada y una Hb más baja en comparación con el nativo andino y con los inmigrantes chinos de raza Han, con ancestro de NM, que habitan en Lhasa desde hace casi una centuria. El nativo tibetano tiene mayor capacidad de ventilación, mejor respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico y mayor rendimiento en respuesta al ejercicio.

En conjunto, los hallazgos descritos indican cambios adaptativos en el sistema de transporte de oxígeno y sugieren que el nativo tibetano habría logrado óptima adaptación a GA siguiendo un proceso de selección natural a través de milenios y de numerosas generaciones viviendo en la más extensa y elevada meseta del mundo. En contraste, el nativo andino estaría inmerso todavía en un lento proceso de adaptación que podría durar milenios. El nativo tibetano habría logrado una adaptación genotípica en tanto que el nativo Andino estaría inmerso en un proceso de adaptación fenotípica (47-49).

Mayor soporte a esta hipótesis se encuentra en las observaciones sobre la adaptación animal a GA. Los animales nativos de GA tales como el yak, la marmota de las nieves y la rata "pika" que habitan en los Himalayas y que han precedido a la vida humana por milenios, tienen la PAP y las arterias pulmonares con caracteres normales. En contraste, los animales domésticos tales como los bovinos, el cerdo, el cobayo, animales que fueron transportados a los Andes por los conquistadores españoles, tienen HP y gruesas arterias y arteriolas pulmonares (50). Habría adaptación genotípica en el primer grupo y adaptación fenotípica en el segundo grupo (50,51). Los resultados de un elegante experimento de cruce entre el yak y la vaca dan mayor soporte a esta hipótesis (52).

En conjunto, estos nuevos conocimientos, indicarían que la normalidad de la PAP y de las arterias pulmonares en el residente de GA es una evidencia de plena adaptación. En contraste, la HP y las gruesas arterias y arteriolas pulmonares sería evidencia de incompleta adaptación pero compatible con la vida normal en la altura (29,50). Un severo grado de HP está asociado con enfermedad por adaptación a la altura y riesgo de muerte si no se implementa precoz tratamiento de esta condición clínica.

MAL DE MONTAÑA CRÓNICO

En 1928 el Profesor Carlos Monge hizo la primera descripción clínica del Mal de Montaña Crónico (CMS) en los Andes del Perú y consideró que la excesiva policitemia era la característica principal de esta enfermedad por desadaptación a la altura (53). Posteriormente, el Profesor Hurtado puso en evidencia que la hipoventilación alveolar es el mecanismo primario del MMC ocasionando severa hipoxemia y consecuentemente exagerada policitemia (38). Rotta y col. fueron los primeros en describir el hallazgo de HP en un caso de MMC (17). Peñaloza y col., trabajando en Cerro de Pasco, Perú (4540 m) realizaron investigaciones clínicas y hemodinámicas en 10 pacientes con MMC (28,54). Investigadores bolivianos reportaron dos estudios en pacientes con MMC (55,56). Posteriormente no se han realizado estudios con cateterismo cardiaco en la región Andina. Investigadores de China y Kyrgyzstan han publicado algunas observaciones sobre MMC y enfermedades relacionadas.

Definición de Mal de Montaña Crónico

Un consenso internacional sobre enfermedades crónicas por desadaptación a la altura fue publicado en el 2005 y establece la siguiente definición: "Un síndrome clínico que ocurre en nativos o en residentes con prolongada residencia sobre los 2500 m. Está caracterizada por excesiva eritrocitosis (mujeres Hb \geq 19 gr/dL; hombres Hb \geq 21 gr dL), severa hipoxemia y, en algunos casos, moderada o severa HP la cual puede evolucionar a corazón pulmonar y a insuficiencia cardiaca. El cuadro clínico de MMC desaparece gradualmente después de descender a baja altitud y reaparece al retornar a la altura" (57).

Prevalencia del MMC y Excesiva Eritrocitosis

El concepto de excesiva eritrocitosis (EE) está estrechamente relacionado con la prevalencia de MMC. Este tema ha sido investigado en Perú, Bolivia, China y Kyrgyzstan. Investigadores peruanos realizaron un estudio epidemiológico sobre EE en nativos de Cerro de Pasco (4340 m) y estudiaron la distribución gaussiana de la Hb en 5 grupos de edad. Un valor umbral de Hb de 21.3 (valor medio $18 \pm 2DS$) fue propuesto como criterio para EE. La prevalencia de EE incrementó de 6.8% en el grupo más joven (20-29 años) a 33.7% en el grupo de mayor edad (60-69 años) con una prevalencia promedio de 15.6% (58). En el mismo nivel de altitud estos investigadores describieron una prevalencia de EE tan alta como 32.4% en casos asociados con enfermedades pulmonares (59).

Investigadores de Bolivia han reportado una prevalencia de MMC de 6-8% en la población masculina de La

Paz (3600 m) (60). Otros estudios en La Paz han descrito una frecuencia hospitalaria de 28% en pacientes con enfermedades respiratorias asociadas (61). Investigadores de China realizaron estudios epidemiológicos de MMC y EE en la meseta de Qinghai-Tibet a tres niveles de altitud y encontraron una prevalencia global de 5.6% en inmigrantes chinos de raza Han y 1.2% en nativos tibetanos (62). Investigadores de Kyrgyzstan realizaron estudios en las montañas del Pamir y Tien-Shan (3000-42000 m) y encontraron una prevalencia de HP y corazón pulmonar en 4.6% de la población masculina (63). La prevalencia de CMS y EE es más alta en hombres que en mujeres e incrementa con el nivel de altitud, la edad y la asociación con enfermedades pulmonares, el tabaquismo y la polución ambiental.

Patogénesis del Mal de Montaña Crónico

Hiperventilación es una característica del nativo normal de GA. Una gradual reducción de la hiperventilación equivalente a una relativa hipoventilación es el probable mecanismo inicial de una cascada de eventos que conducen a un deterioro progresivo de la adaptación y al desarrollo del MMC. Una reducción de la ventilación alveolar induce hipoxemia de mayor grado que el observado en el nativo normal. En consecuencia, hay una respuesta incrementada de eritropoyetina, exagerada policitemia y mayor grado de HP. La compleja interacción de los cambios respiratorios y hematológicos conduce a la aparición de síntomas neuropsíquicos.

El MMC es una variedad de hipoventilación alveolar crónica que resulta en un complejo síndrome integrado por cuatro componentes principales. Las características respiratorias son hipoventilación alveolar, relativa hipercapnea, desequilibrio de la relación ventilación/perfusión (V/Q), incremento del gradiente alveolo-arterial de PO₂ (A-a PO₂) y acentuada hipoxemia. Las características hematológicas son excesiva policitemia, incremento de la viscosidad sanguínea y expansión del volumen sanguíneo total y pulmonar. Las anomalías cardiopulmonares incluyen moderada a severa HP e HVD que puede evolucionar a corazón pulmonar hipóxico y en algunos casos a insuficiencia cardiaca congestiva.

El complejo sintomático del MMC semeja el cuadro clínico que se observa como complicación de otros síndromes de hipoventilación alveolar crónica tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de hipoventilación del obeso, el síndrome de apnea del sueño obstructivo, el síndrome de apnea del sueño central, enfermedades neuromusculares y las deformaciones acentuadas de la pared torácica (64)

Cuadro Clínico Cardiopulmonar del Mal de Montaña Crónico

Estudios pioneros sobre el cuadro clínico cardiopulmonar del MMC fueron realizados por investigadores peruanos en 10 pacientes de sexo masculino, de 22 a 51 años de edad, los cuales habían nacido y vivido en las inmediaciones de Cerro de Pasco (4340 m). Estos pacientes no tenían antecedentes de enfermedad pulmonar ni habían trabajado en minas o en otras ocupaciones que impliquen manipulación de sustancias contaminantes. Se hicieron estudios clínicos y hemodinámicos y los resultados fueron comparados con un grupo de nativos sanos residente en la misma comunidad (28,54). Estudios respiratorios han sido publicados por investigadores peruanos y norteamericanos (65,66). En las últimas décadas investigadores asiáticos han realizado estudios clínicos en pacientes con MMC y han descrito un cuadro clínico (67,68) que semejan la descripción clásica hecha por investigadores peruanos (28,54).

La sintomatología clínica del MMC está caracterizada por disminución de la tolerancia al ejercicio, desórdenes del sueño, cefalea, mareos, zumbido de oídos, parestesias, agotamiento físico y fatiga mental. El examen físico muestra acentuación del aspecto rubicundo propio del nativo sano siendo frecuente la aparición de cianosis. La cianosis es de grado variable siendo particularmente visible en los lechos ungueales, en los pabellones

auriculares y en los labios. En algunos casos la piel de la cara tiene aspecto negruzco y las mucosas y conjuntivas tienen un color rojo oscuro. Es frecuente el hallazgo de dedos en palillo de tambor. El segundo ruido pulmonar está incrementado y es frecuente su asociación con un suave soplo sistólico de carácter eyectivo. En algunos casos se observa signos de leve o moderada insuficiencia cardíaca. La presión sistémica diastólica está con frecuencia incrementada, lo cual se ha relacionado con la excesiva policitemia (28,54).

El área cardíaca está significativamente aumentada en el estudio radiológico del tórax debido al aumento en las dimensiones de las cámaras derechas. Se observa prominencia de la arteria pulmonar y acentuación de la trama vascular pulmonar tanto central como periférica. Estos hallazgos son indicativos de HP e HVD (28,54,67,68). Se ha demostrado una relación directa entre la PAPm y las dimensiones cardíacas (28).

El electrocardiograma muestra con frecuencia ondas P picudas y de voltaje incrementado en las derivaciones II, III y aVF, así como en las derivaciones precordiales derechas. El eje medio de $\hat{A}QRS^{\circ}$ está desviado a la derecha. Es común el hallazgo de QRS de tipo rS en las derivaciones precordiales desde V1 a V6. La onda T es con frecuencia negativa en precordiales derechas. Estos hallazgos son indicativos de HVD y sobrecarga de las cavidades derechas como consecuencia del incremento en el grado de HP (28,54,67,68). Se ha demostrado una relación directa entre la PAPm y la desviación derecha de $\hat{A}QRS^{\circ}$ (28).

Cuando los pacientes con MMC son trasladados a NM, la sintomatología mejora rápidamente en tanto que la evidencia de HP y HVD disminuye en el ECG y en rayos X del tórax. La magnitud de estos cambios es mayor en los pacientes con más prolongada residencia a nivel del mar (28,54)

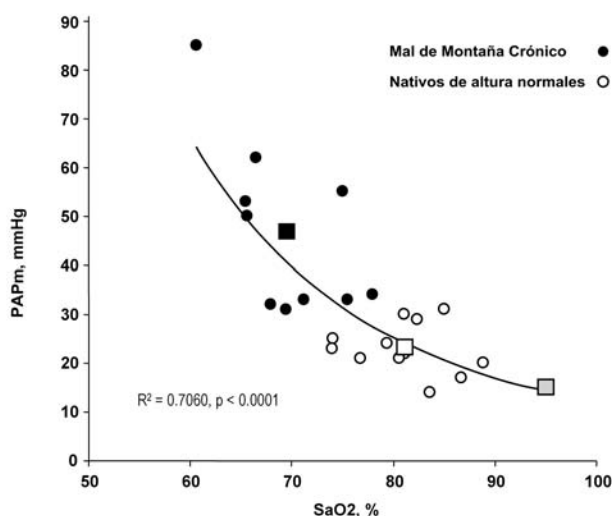


Figure 5. Relación entre la PAPm y la SaO2 en pacientes con MMC. Entre ambas variables existe una relación inversa. A medida que la SaO2 disminuye la PAPm incrementa, de tal forma que el paciente que tiene la SaO2 más baja exhibe la PAPm más alta (círculos cerrados). Con fines de comparación se muestra los valores obtenidos en los nativos normales de GA (círculos abiertos). Se muestra también los valores promedios de PAPm correspondientes a ambos grupos y a los residentes de NM (símbolos cuadrados). Figura diseñada en base a datos de las referencias 28,54.

Cateterismo Cardíaco y Hemodinámica Cardiopulmonar en el Mal de Montaña Crónico

Rota y col. fueron los primeros en realizar un cateterismo cardíaco en un caso de MMC, nativo de Morococha, Perú, a 4540 m. Este paciente tenía Hb 26 gr/dL, PAPm 35 mm Hg y SaO2 78% (17). Posteriormente nuestro grupo realizó cateterismo cardíaco en 10 casos de MMC que residían en Cerro de Pasco (4540 m) y los valores medios para la Hb, SaO2 y PAPm fueron 24 ± 2 gr/dL, $70 \pm 5\%$ y 47 ± 17 mm Hg mm respectivamente (28,54) lo que indica mayores grado de policitemia, hipoxemia e HP en comparación con los nativos normales de GA. La PAPm fue mayor de 25 mm Hg en todos los pacientes y el valor mayor fue 85 mm Hg. La Figura 5 muestra la relación inversa que existe entre la PAPm y la SaO2. A medida que la SaO2 disminuye la PAM incrementa de tal modo que el paciente con la

más baja SaO₂ tiene la más elevada PAPm. Los valores obtenidos en los pacientes con MMC en comparación con los nativos normales de GA y los residentes de nivel del mar se muestran en la Fig. 5 y en la Tabla 6.

La respuesta hemodinámica al ejercicio se estudio en un subgrupo de pacientes con MMC sometidos a ligera carga de trabajo (50 w) y los resultados obtenidos fueron los siguientes: el índice cardiaco aumentó de 4.05 a 7.24 L/min/m², la SaO₂ disminuyó de 71.3 a 61.4.% y la PAPm incrementó de 37 a 82 mmHg. Desde que el gasto cardiaco incrementó en una forma normal, el importante aumento de la PAPm es principalmente atribuido a un incremento de la RVP debido a la gruesa capa media de las pequeñas arterias pulmonares y secundariamente a vasoconstricción debido a la exagerada hipoxemia (28). Cuando los pacientes con MMC fueron trasladados a NM, la SaO₂ se normalizó en tanto que la Hb, y la PAPm disminuyeron gradualmente, observándose los mayores cambios en los pacientes con más prolongada residencia a NM. Sin embargo, después de 2 meses la PAPm no descendió a valores normales debido a una incompleta remodelación de la estructura arterial y arteriolar pulmonar (28).

La hemodinámica cardiopulmonar también ha sido estudiada en otras regiones geográficas. Hecht y McClement reportaron el caso de un hombre de 28 años con el cuadro de MMC residiendo en Fairplay, Colorado (3015 m). Después de dos años de residencia en Los Angeles se obtuvo una recuperación parcial, persistiendo cierto grado de hipoxemia, policitemia y HP, lo cual fue atribuido por los autores a una enfermedad pulmonar subclínica (69). Investigadores de Bolivia realizaron dos estudios de MMC en La Paz, Bolivia (3600 m). Ergueta y col. encontraron valores promedios de Hb 26 d/L, PAPm 51 mm Hg y SaO₂ 84% en dos pacientes con MMC (55). Manier y col. estudiaron ocho pacientes y reportaron valores medios de Hb 21 ± 1 gr/dL y PAPm

27 ± 10 mm Hg (56).

Investigadores chinos han realizado estudios clínicos y epidemiológicos en las últimas décadas. Sin embargo, las observaciones hemodinámicas son limitadas. Pei y col. estudiaron 17 pacientes con MMC en Lhasa, Tibet (3600 m), la mayoría de ellos inmigrantes de la etnia Han y fumadores. Cinco de ellos fueron sometidos a cateterismo cardiaco y el valor promedio de la PAPm fue 40 mm Hg, excediendo grandemente los valores descritos en los nativos normales de GA (67). Yang y col. reportaron un valor promedio de PAPm de 31 mm Hg en seis pacientes con MMC estudiados en Chengdou (3950 m) (27). Wu y col. describieron 18 casos que desarrollaron MMC a 3700-4200 m de altura, pero fueron estudiados después de una semana, durante su recuperación, en Xining (2200 m) y sólo en cinco pacientes se encontró leve a moderada HP, lo cual fue atribuido por los autores a la baja altitud del lugar donde se realizó el estudio (70); La discreta HP que se observa en este estudio está en contraste con la definida HVD detectada por ECG en pacientes con MMC en Perú (28,54), Bolivia (60) y China (67,68). La Tabla 7 muestra los estudios de hemodinámica cardiopulmonar realizados en diferentes regiones geográficas.

Mal de Montaña Crónico Primario y Secundario

Alta prevalencia de enfermedades pulmonares y consecuente incremento de la morbilidad y mortalidad se ha descrito en Bolivia (60,61), Colorado, USA (71,72), China (62) y Kyrgyzstan (73). El Profesor Monge fue el primero en mencionar la posible asociación entre MMC y enfermedades pulmonares, asociación que ha sido confirmada en diferentes áreas geográficas (59-62,71-73). Los raros reportes patológicos de pacientes que mueren con el diagnóstico de MMC e insuficiencia cardiaca muestran evidencia de leve o moderada enfermedad pulmonar u otras condiciones asociadas

TABLA 6. Valores Hemodinámicos en Mal de Montaña Crónico en Comparación con Nativos de Altura Normales y con Sujetos a Nivel del Mar

	Nivel de Mar Controles (n=25; edad 17-23 a)	Nativos de Altura Controles (n=12; edad 19-38 a)	CMS Sujetos (n=10; edad 22-51 a)	CMS vs Nativos de Altura P
Hb, g/dL	14.7 ± 0.88	20.1 ± 1.69	24.7 ± 2.36	< 0.001
Hct, %	44.1 ± 2.59	59.4 ± 5.4	79.3 ± 4.2	< 0.001
SaO ₂ , %	95.7 ± 2.07	81.1 ± 4.61	69.6 ± 4.92	< 0.001
PAD, mm Hg	2.6 ± 1.31	2.9 ± 1.4	3.9 ± 1.8	NS
PPA, mm Hg	12 ± 2.2	23 ± 5.1	47 ± 17.7	< 0.001
PWP, mm Hg	6.2 ± 1.71	6.9 ± 1.4	5.7 ± 2.3	NS
RVP, din • s • cm-5	69 ± 25.3	197 ± 57.6	527 ± 218.1	< 0.001
CI, L • min-1 • m-2	3.9 ± 0.97	3.8 ± 0.62	4.0 ± 0.93	NS

Valores medios ± DE. Abreviaturas según la Tabla 2. Referencias 8, 28.

TABLA 7. Presión Arterial Pulmonar en el Mal de Montaña Crónico, Enfermedad Cardíaca de Altura y Mal de Montaña Subagudo

Primer Autor (Ref.)	Lugar	Altitud, m	Diagnóstico	PPA, mm Hg (n)
Rotta (17)	Morococha, Perú	4540	MMC	35 (1)
Penaloza (28)	Morococha, Perú	4540	MMC	47 ± 17 (10)
Ergueta (55)	La Paz, Bolivia	3600	MMC	51 (2)
Manier (56)	La Paz, Bolivia	3600	MMC	27 ± 10 (8)
Pei (67)	Lhasa, Tibet	3600	MMC	40 ± 11 (5)
Yang Z (27)	Chengdou, Qinghai, China	3950	MMC	31 (6)
Wu (70)	Guolok * Qinghai, China	3700-4200	MMC	18 ± 8 (18)
Wu (83)	Qinghai-Tibetan Plateau, China†	3000-5000	ECGA	36 ± 3 (108)
Cheng (84)	Qinghai-Tibetan, Plateau, China †	3000-5000	ECGA	28 ± 4 (10)
Aldashev (63)	Montañas Tien-Shan & Pamir, Kyrgyzstan ‡	2800-3100	CPGA	32 ± 4 (11)
Ma Ru-Yan (77)	Qinghai-Tibetan, Plateau, China †	2440-3700	MMS	72 ± 17 (55)

MMC indica Mal de Montaña Crónico; ECGA, Enfermedad cardíaca de GA; CPGA, cor pulmonale de grandes alturas; MMS, Mal de Montaña Subagudo en niños. Las cifras de PAPm son valores medios o valores medios ± DE.

* Cateterización cardíaca en Xining, China, 2261 m

† Ecocardiografía Doppler en Xining, China, 2261 m

‡ Cateterización cardíaca en Bishkek, Kyrgyzstan, 760 m

tales como obesidad y xifoesciosis, indicando que estos casos fueron realmente formas secundarias de MMC. Un paciente con estas características fue estudiado por nosotros y en la autopsia mostró severa hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho (Fig. 6A), excesiva muscularización de las arterias pulmonares distales, engrosamiento de la adventicia y trombos en algunas pequeñas o medianas arterias pulmonares (74) (Figuras 6A a 6C).

El MMC puede ser considerado como una enfermedad de amplio espectro. En un extremo del espectro está la enfermedad genuina o primaria de MMC, conocida como enfermedad de Monge, y en el otro extremo del espectro está la variedad secundaria de MMC asociada con obvia enfermedad pulmonar. Sin

embargo, la mayoría de los casos están en la mitad del espectro y pueden representar formas no reconocidas de anomalías respiratorias desde que no es fácil excluir la influencia del tabaquismo y de la contaminación ambiental, factores frecuentemente mencionados en las publicaciones sobre MMC. El tipo primario de MMC es diagnosticado después de excluir enfermedades pulmonares mediante pruebas de función pulmonar. Este tipo de MMC es debido a hipoventilación pulmonar y está relacionado con el incremento de la edad, el aumento de peso, desórdenes del sueño y otros factores que en GA se tornan importantes causas de acentuada hipoxemia debido a la forma de la curva de disociación de la oxi-hemoglobina.

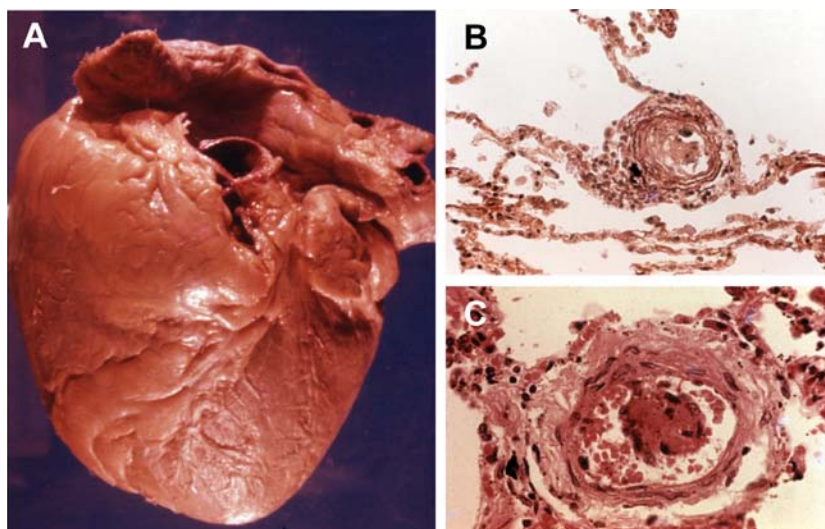


Figure 6. Hallazgos postmortem en una mujer de 45 años de edad nativa de Cerro de Pasco, Peru (4300 m). Falleció con el diagnóstico de MMC y acentuada xifoesciosis. A. Severa hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho con prominencia del tronco de la arteria pulmonar. B. Pequeña arteria pulmonar distal con gruesa capa muscular media entre dos láminas elásticas y engrosamiento de la adventicia por fibras colágenas. Elastic Van Gieson stain x 25. C. Pequeña arteria pulmonar con hallazgos similares y trombo parcialmente organizado. Hematoxyline-Eosine, x 40. Reproducción de referencia 74, con permiso de British Medical Journals.

Diagnóstico Diferencial del MMC con otras Enfermedades por Desadaptación a la Altura

Mal de Montaña Subagudo

Hace 5 décadas se describió en bovinos una forma espontánea de insuficiencia cardíaca denominada “brisket disease” que ocurría luego de ser trasladados para pastear en altitudes entre 2500 y 3700 m en las Montañas Rocosas de los Estados Unidos. Estos animales desarrollaban excesiva HP, exagerada hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho e insuficiencia cardíaca. Los animales morían si permanecían en la altura y un hallazgo característico en el autopsia era excesiva hipertrofia de la capa media muscular de las pequeñas arterias pulmonares. Los animales que eran trasladados nuevamente a bajas alturas para su recuperación tenían una rápida mejoría con remisión espontánea de la insuficiencia cardíaca y de la hemodinámica

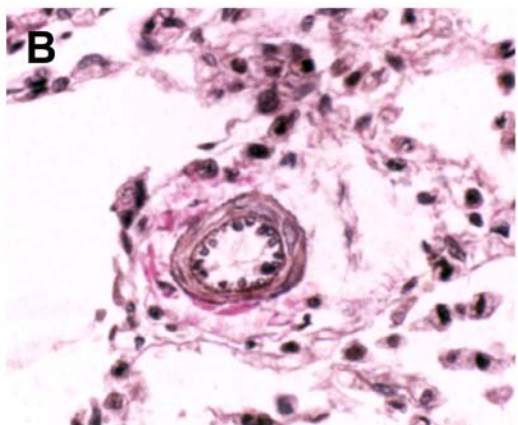


Figura 7. Hallazgos postmortem en un infante muerto con el cuadro clínico de insuficiencia cardíaca congestiva en Rio Pallanga, Perú (4700 m) A. El corazón tiene exagerada HVD. B. Sección transversa de una arteriola pulmonar a nivel alveolar que muestra excesiva muscularización. Elastic Van Gieson stain x 40. Estos hallazgos semejan a los que han sido descritos en el Asia con el nombre de MMS. En este paciente no hubo evidencia alguna de cardiopatía congénita, miocardiopatía ni enfermedad pulmonar.

cardiopulmonar (75). Posteriormente, el cuadro clínico y hemodinámico fue reproducido experimentalmente en terneros trasladados a 3900 m y los hallazgos fueron atribuidos al desarrollo de exagerado grosor de las pequeñas arterias pulmonares y, como consecuencia, excesiva vasoreactividad hipóxica (54).

Hace 5 décadas investigadores chinos describieron en lactantes la contraparte del “brisket disease” y le dieron el nombre de “Enfermedad Cardíaca de Grandes Alturas (ECGA) de Tipo Pediátrico” (76). Esta enfermedad ocurre en lactantes chinos de la etnia Han que han nacido en niveles bajos y luego son trasladados a GA donde desarrollan HP e insuficiencia cardíaca luego de algunas semanas o meses con resultado fatal si los niños no eran trasladados a lugares bajos. El primer artículo en inglés sobre esta enfermedad fue publicado en 1988 con el nombre de Mal de Montaña Subagudo (MMS) y resaltó el hallazgo de extrema hipertrofia de la capa media de las pequeñas arterias pulmonares y masiva hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho (33). Severa HP, detectada por eco-Doppler, se ha descrito recientemente en estos pacientes pediátricos (77) (Tabla 7). El MMS es raramente observado en adultos pero ha sido descrito en soldados que tienen activa labor de patrullaje a más de 6000 m en los Himalayas, con rápida recuperación cuando son trasladados a lugares bajos (78). Una revisión de MMS infantil ha sido publicada en los últimos años (79). EL MMS no es frecuente en los Andes pero algunos casos han sido observados en lactantes que murieron, sin historia previa cardiopulmonar, en una comunidad del Perú a 4700 m (Figura 7A,7B).

Hay diferencias fundamentales, clínicas y fisiopatológicas, entre el MMC y el MMS. El MMC es una enfermedad crónica que ocurre en adultos luego de prolongada residencia en GA. El MMS es una entidad de curso subagudo que ocurre en lactantes de nivel del mar pocos meses después de ser trasladados a GA. Los pacientes con MMS tienen severo grado de HP, HVD y, consecuentemente, insuficiencia cardíaca, en tanto que la hipoxemia y policitemia son de grado leve. El mecanismo primario en la enfermedad de Monge es hipoventilación, en tanto que el mecanismo inicial en el MMS es vasoconstricción debida a exagerada reactividad vascular pulmonar hipóxica como consecuencia de excesiva muscularización de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares. En suma, el mecanismo básico es respiratorio en el MMC y vascular en el MMS (54,80) (Figura 8).

Enfermedad Cardíaca de Grandes Alturas de Tipo Adulto

Hace 4 décadas investigadores chinos describieron una entidad clínica denominada Enfermedad Cardíaca de Grandes Alturas (ECGA) del Adulto. Se trata de una

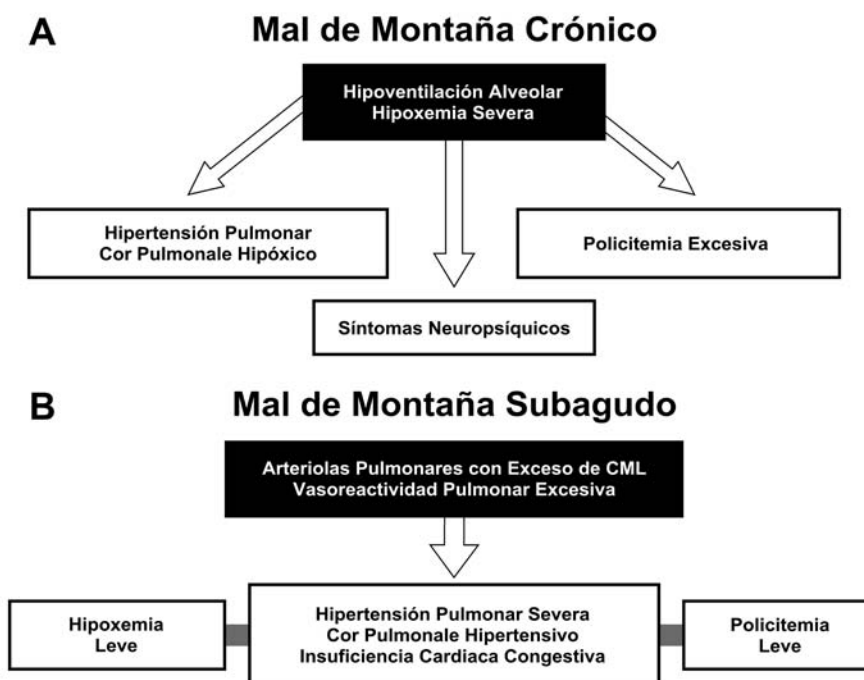


Figura 8. A. Patogénesis del MMC. La gradual disminución de la hiperventilación y su reemplazo por hipoventilación alveolar en nativos con prolongada residencia en GA induce severa hipoxemia, exagerada policitemia y síntomas neuro-psíquicos. En estos pacientes hay moderada a severa HP y algunos casos pueden evolucionar al corazón pulmonar hipóxico y a la insuficiencia cardíaca. B, Patogénesis del MMS. Algunos infantes recién llegados a GA desarrollan cantidad excesiva de CMLs en las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares. Como consecuencia tienen exagerada reactividad vascular hipóxica lo cual resulta en severa HP, corazón pulmonar hipertensivo e insuficiencia cardíaca. En estos niños la hipoxemia y policitemia son de grado leve.

enfermedad crónica por desadaptación a la altura que ocurre en nativos de la altura o en residentes de lugares bajos que migraron a grandes alturas donde permanecieron por varias décadas. Estos pacientes desarrollan HP, HVD e insuficiencia cardíaca, con grados discretos o moderados de hipoxemia y policitemia (81,82). Sin embargo, una revisión actual de la publicaciones chinas demuestra que en la mayoría de los casos existe policitemia, a veces severa, incluyendo el último artículo original publicado en 1990 (83). Más aún, Wu y col. han reconocido que las publicaciones sobre esta entidad clínica, la mayoría de su propio grupo, realmente corresponden a MMC (85). Adicionalmente, la evidencia clínica de HP obtenida por ECG, VCG y rayos-X del tórax no difiere de las observaciones realizadas en pacientes con MMC.

Los autores chinos mencionan que en esta entidad clínica no hay mediciones confiables de la PAP mediante cateterismo cardíaco. Hay sólo dos reportes de PAP obtenidos por doppler-ecocardiografía después de una semana de recuperación en una ciudad de baja altura (Xining a 2200 m) y los valores calculados de PAPm fueron 36 ± 3 y 28 ± 4 mm Hg. (83-85), valores menores que los descritos en el MMC (Tabla 7).

Corazón Pulmonar de Grandes Alturas

Los investigadores de Kirgizstan no tienen publicaciones con el nombre de MMC. Hace algunas décadas describieron en nativos de la altura una entidad clínica caracterizada por HP sintomática que puede evolucionar a corazón pulmonar e insuficiencia cardíaca y la denominaron Corazón Pulmonar de Grandes Alturas (CPGA) (63,73,86), denominación similar a la propuesta por investigadores peruanos en 1971 (28,54). Esta entidad clínica se observa en personas que residen en grandes alturas de las Montañas del Tien-Shan y el Pamir (2800-4200 m) y su prevalencia es de 4% en la población masculina. El cuadro clínico se caracteriza por un grado variable de HP, HVD e insuficiencia cardíaca, en ausencia de significativa hipoxemia y policitemia (63,73,86).

La auscultación cardíaca y los hallazgos obtenidos por ECG y rayos-X del tórax son similares a los observados en pacientes con MMC (28,54) y con la ECGA descrita en China (82,83). Estudios con cateterismo cardíaco se han realizado en cientos de casos. Se ha descrito un valor promedio de PAPm 32 ± 4 mm Hg (rango 20-61 mm Hg) en 11 pacientes con evidencia de corazón pulmonar (63). Este valor es menor que el descrito en el MMC (Tabla 7). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los

estudios de cateterismo fueron realizados después de una semana de residencia en Bishkek (700 m), la capital de Kirgizstan, En suma, la principal diferencia con el MMC es la ausencia de severa hipoxemia y policitemia, lo cual puede ser en parte atribuido a la baja altura donde los pacientes fueron estudiados.

Comparación Hemodinámica entre las Enfermedades Crónicas por Desadaptación a la Altura

Actualmente no hay información disponible que demuestre diferencias hemodinámicas significativas entre MMC, ECGA y CPGA. La mayoría de las publicaciones describen moderado grado de HP en estas entidades clínicas. Sin embargo, severos grados de HP (PAPm \geq 40 mm Hg) se ha descrito solamente en el MMC (Tabla 7). Adicionalmente, no hay diferencias significativas cuando la magnitud de la HP es evaluada por ECG, VCG y rayos-X de tórax. Es posible que estas tres entidades sean variantes de una sola enfermedad crónica que ocurre por desadaptación a la vida en GA: Por tanto, es procedente realizar una revisión del Consenso sobre enfermedades crónicas de la altura (57) y una enmienda a este documento ha sido recientemente propuesta (87).

Prevención y Tratamiento del Mal de Montaña Crónico

El MMC es un problema de salud pública en la población de los Andes y de otras regiones montañosas en el mundo. Por tanto, el gobierno, las instituciones médicas y los médicos que residen en lugares de altura, deben en conjunto contribuir a la difusión de las medidas preventivas orientadas a modificar los factores de riesgo tales como el tabaco, la obesidad, la contaminación doméstica e industrial y las enfermedades pulmonares (57).

El tratamiento tradicional y definitivo del MMC es el descenso a lugares bajos o a NM. La consecuencia es una pronta mejoría de los síntomas subjetivos y de los desórdenes del sueño. La hipoxia alveolar, la hipoxemia y la cianosis desaparecen. La policitemia disminuye y después de algunas semanas o meses, la Hb y el Hct retornan a los valores de NM. La HP y la HVD disminuyen gradualmente y desaparecen luego de uno a dos años (18,28,54).

La sangría o la hemodilución isovelémica son procedimientos paliativos para reducir la exagerada policitemia y logran mejoría parcial de los signos y síntomas (88,89). Otros procedimientos usan drogas estimulantes de la respiración tales como la medroxiprogesterona y la acetazolamida con lo cual mejora la ventilación y consecuentemente se obtiene reducción del hematocrito y mejoría de la sintomatología (66,90).

Se han ensayado drogas vasodilatadoras para reducir la HP de la altura. Calcioantagonistas tales como la Nifedipina, usada previamente para la prevención y tratamiento del edema pulmonar agudo por ascensión a la altura (EPAA), se ha ensayado también en el MMC con el resultado de una reducción parcial y transitoria de la HP (91). Vasodilatadores pulmonares selectivos, actualmente usados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), está siendo ensayados para el tratamiento de la HP de la altura. El Sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, se ha ensayado en habitantes de la altura con HP sintomática y después de algunos meses se ha observado mejoría de la hemodinámica pulmonar y de la tolerancia al ejercicio (92). Análogos de la Prostaciclina e inhibidores de la Endotelina, usados actualmente para el tratamiento de la HAPI, pueden ser opciones futuras para la terapia del MMC. El Oxido Nítrico inhalado, útil en el tratamiento del EPAA, puede ser una opción para el alivio transitorio de una emergencia hipóxica aguda en pacientes con MMC.

CONCLUSIONES

Estudios pioneros de investigadores peruanos contribuyeron a elucidar la patogénesis de la HP y la HVD en los nativos normales de GA. El principal factor responsable de estas características es el retardo postnatal del remodelamiento de las arterias pulmonares distales y arteriolas. Existe una relación directa entre el nivel de altitud y la magnitud de la PAP. Sin embargo, el nivel de altura y el grado de hipoxia no son los únicos factores determinantes del nivel de la PAP. Existe evidencia de que el ancestro de vida en la altura y número de generaciones en la altura, así como el proceso de selección natural, son factores que contribuyen a determinar el nivel de la PAP en la altura. Estos factores explican el valor normal de la PAP en nativos tibetanos que tienen el más antiguo ancestro de vida en la altura (Lhasa, Tibet, a 3600 m), en contraste con altos valores de PAP en una población que vive a menor altura (Leadville, Colorado, a 3100 m) a donde migró procedente de la costa hace apenas 6 décadas. El MMC es el resultado de la pérdida de la capacidad de adaptación a la vida en GA. La disminución de la de la ventilación ocasiona severa hipoxemia, exagerada policitemia y moderada a severa HP. Investigadores peruanos realizaron los primeros estudios de la hemodinámica cardiopulmonar en pacientes con MMC. El cuadro clínico del MMC semeja otras entidades clínicas que ocurren como consecuencia de hipoventilación alveolar crónica. El MMC semeja también otras enfermedades crónicas por desadaptación a la altura, tales como la ECGA descrita en China y el CPGA

descrito en Kirgystan. HP es el común denominador de estas enfermedades crónicas de la altura en tanto que la hipoxemia y la policitemia son más acentuadas en el MMC. El MMC difiere del MMS, entidad clínica que se caracteriza por severa HP debido a una gruesa capa de CML en las pequeñas arterias pulmonares y arteriolas, las cuales tienen exagerada vasoreactividad hipóxica. El MMC es un problema de salud pública en los Andes y en otras regiones montañosas. Por tanto, es importante la difusión de las medidas preventivas y las estrategias terapéuticas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los Profesores Carlos Monge Medrano y Alberto Hurtado quienes sentaron las bases para la medicina de altura en la región andina. Agradecemos también a quienes fueron nuestros colaboradores en el Laboratorio Cardiovascular del Instituto de Investigaciones de la Altura y el Departamento de Patología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Expresamos nuestra gratitud al Bachiller en Ciencias, señor Héctor Villagarcía, por su diligencia en la diagramación de este artículo.

Declaración de Intereses

Ninguno

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reeves JT, Grover RF. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol.* 2005;98:384-389.
2. Penalzoza D, Gamboa R, Dyer J, Echevarría M, Marticorena E. The influence of high altitudes on the electrical activity of the heart. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in the newborn, infants and children. *Am Heart J.* 1960;59:111-128.
3. Penalzoza D, Gamboa R, Marticorena E, Echevarría M, Dyer J, Gutierrez E. The influence of high altitudes of the electrical activity of the heart. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in adolescence and adulthood. *Am Heart J.* 1961;61:101-115.
4. Arias Stella J, Recavarren S. Right ventricular hypertrophy in native children living at high altitude. *Am J Pathol.* 1962;41:55-64.
5. Recavarren S, Arias-Stella J. Right ventricular hypertrophy in people living at high altitudes. *Brit Heart J.* 1964;26:806-812.
6. Penalzoza D, Sime F, Bancharo N, Gamboa R. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitude. Fifth Aspen Lung Conference: Normal and Abnormal Pulmonary Circulation. *Med Thorac.* 1962;19:449-460.
7. Sime F, Bancharo N, Penalzoza D, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. *Am J Cardiol.* 1963;11:143-149.
8. Penalzoza D, Sime F, Bancharo N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *Am J Cardiol.* 1963;11:150-157.
9. Gamboa R, Marticorena E. Presión arterial pulmonar en el recién nacido en la grandes alturas. *Arch Inst Biol Andina.* 1971;4:55-66.
10. Niermeyer S. Cardiopulmonary transition in the high altitude infant. *High Alt Med Biol.* 2003;4:225-239.
11. Ru-Yan Ma, Hai-Ying Q, Peng Y, Kun S, Ri-Li Ge. Comparative study of pulmonary arterial pressure in healthy children at different altitude by Doppler echocardiography. [Abstract 197]. *High Alt Med Biol.* 2004;5:259.
12. 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;2:63-68.
13. Arias Stella J, Saldaña M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. *Circulation.* 1963;28:915-925.
14. Arias-Stella J, Castillo Y. The muscular pulmonary arterial branches in stillborn natives of high altitudes. *Laboratory Investigation.* 1966;15:1951-1959.
15. Penalzoza D, Arias-Stella J, Sime F, Recavarren S, Marticorena E. The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes: Physiological, anatomical and clinical observations. *Pediatrics.* 1964;34:568-582.
16. Arias-Stella J. Morphological patterns: Mechanism of pulmonary arterial hypertension. In: *Life at High Altitudes.* Washington, DC: Pan American Health Organization. Scientific Publication No. 140; 1966: 9-12.
17. Rotta A, Cánepa A, Hurtado A, Velásquez T, Chávez R. Pulmonary circulation at sea level and at high altitude. *J Appl Physiol.* 1956;9:328-336.
18. Sime F, Penalzoza D, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Brit Heart J.* 1971;33:647-657.
19. Vogel JHK, Weaver WF, Rose RL, Blount SG, Grover RF. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). *Med. Thorac.* 1962; 19:269-285.
20. Grover RF. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. In: Fishman AP, ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal.* Philadelphia, Pa: University of Pennsylvania; 1990: 283-299.
21. Michelli A, Villacis P, De la Mora P, Alvarez V. Observaciones sobre los valores hemodinámicos y respiratorios obtenidos en sujetos normales. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1960;30:507-511.
22. Ordoñez JH. Physiological observations in residents of Bogotá, Colombia, altitude 8700 feet. *Rocky Mtn Med J.* 1969;66:33-36.
23. Miao CY, Sun SY, Tan XF, Yeng ZG, Xiao SJ. Analysis of pulmonary arterial pressure in 162 subjects at high altitude [in Chinese]. *Chin J Circ.* 1989;4:27-29.
24. Antezana G, Barragan L, Coudert J, Cudkowitz L, Durand J, Lockhart A, Mensch-Dechene J, Paz Zamora M, Spielvogel H, Vargas E, Zelter M. The pulmonary circulation of high altitude natives. In: Brendel W, Zink RA, eds. *High Altitude Physiology and Medicine.* New York, NY: Springer-Verlag; 1982:142-149.
25. Hultgren HN, Kelly J, Miller H. Pulmonary circulation in acclimatized man at high altitude. *J Appl Physiol.* 1965;20:233-238.
26. Yang JS, He ZQ, Zhai HY, Yan Z, Zhang HM, Qin F. A study of the pulmonary artery pressure in healthy people living at lowland and high altitude under exercise [in Chinese]. *Chin J Cardiovasc Dis.* 1987;15:39-41.
27. Yang Z, He ZQ, Liu XL. Pulmonary hypertension and high altitude [in Chinese]. *Chin J Cardiovasc Dis.* 1985;13:32-34.
28. Penalzoza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med.* 1971;50:728-743.
29. Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J, Rapmund G, Sun S, Janes C, Moore LG. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658m. *J Appl Physiol.* 1993;74:312-318.
30. Grover RF. Pulmonary hypertension: The price of high living. In: Wagner WW, Weir EK, eds. *The Pulmonary Circulation and Gas Exchange.* Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1994:317-341.
31. Grover RF, Vogel JHK, Averill KH, Blount SG. Pulmonary hypertension. Individual and species variability relative to vascular reactivity. *Am Heart J.* 1963;66:1-3.

32. Grover RF, Will DH, Reeves JT, Weir EK, McMurtry IF, Alexander AF. Genetic transmission of susceptibility to hypoxic pulmonary hypertension. *Prog Resp Res.* 1975;9:112-117.
33. Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, Anand IS, Harris E, Harris P, Heath D. Subacute infantile mountain sickness. *J Pathol.* 1988;155:161-170.
34. Grover RF, Reeves JT, Will DH, Blount SG. Pulmonary vasoconstriction in steers at high altitude. *J Appl Physiol.* 1963;18:567-574.
35. Stenmark KR, Fasules JW, Hyde DM, Voelkel NF, Henson J, Tucker A, Wilson H, Reeves JT. Severe pulmonary hypertension and arterial adventitial changes in newborn calves at 4,300m. *J Appl Physiol.* 1987;62: 821-830.
36. Banchemo N, Sime F, Penaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *Circulation.* 1966;33:249-262.
37. West JB, Gill MB, Lahiri S, Milledge JS, Pugh LGCE, Ward MP. Arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *J Appl Physiol.* 1962;7:617-621.
38. Hurtado A. Animals in high altitude: resident man. In: *Handbook of Physiology: adaptation to the environment.* Washington, DC: American Physiological Society; 1964: 843-860.
39. Lahiri S, Milledge JS. Sherpa physiology. *Nature.* 1965;207:610-612.
40. Chen QH, Ri-Li Ge, Wang XZ, Chen HX, Wu TY, Kobayashi T, Yoshimura K. Exercise performance of Tibetan and Han adolescents at altitudes of 3417 and 4300 m. *J Appl Physiol.* 1997;83:661-667.
41. Grover RF, Reeves JT, Grover EB, Leathers JE. Muscular exercise in young men native to 3,100 m altitude. *J Appl Physiol.* 1967;22:555-564.
42. Elsner RW, Bolstad A, Forno C. Maximum oxygen consumption of Peruvian Indians native to high altitude. In: Weihe WH, ed. *The Physiological Effects of High Altitude.* New York: MacMillian Publisher; 1964:217-223.
43. Kollias J, Buskirk ER, Akers RF, Pokop EK, Baker PT, Picón-Reátegui E. Work capacity of long-time residents and newcomers to altitude. *J Appl Physiol.* 1968;24:792-799.
44. Severinghaus JW, Bainton CR, Carcelen A. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Respiration Physiol.* 1966;1:308-334.
45. Grover RF, Vogel JHK, Voigt GC, Blount SG. Reversal of high altitude pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1966;18:928-933.
46. Gupta ML, Rao KS, Anand IS, Banerjee AK, Boparai MS. Lack of smooth muscle in the small pulmonary arteries of the native Ladakh- is the Himalayan highlander adapted? *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1201-1204.
47. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001;2:257-279.
48. Beall CM. Tibetan and Andean contrast in adaptation to high altitude hypoxia. *Adv Exper Med Biol.* 2000;475:63-74.
49. Rupert JL, Hochachka PW. The evidence of hereditary factors contributing to high altitude adaptation in Andean natives: a review. *High Alt Med Biol.* 2001;2:235-256.
50. Heath D, Williams DR, eds. *High-altitude medicine and pathology.* 4th ed. Adaptation to hypobaric hypoxia. Oxford: Oxford University Press; 1995:403-415.
51. Tucker A, Rhodes J. Role of vascular smooth muscle in the development of high altitude pulmonary hypertension: An interspecies evaluation. *High Alt Med Biol.* 2001;2:173-189.
52. Anand IS, Harris E, Ferrari R, Pearce P, Harris P. Pulmonary hemodynamics of the yak, cattle and cross breeds at high altitude. *Thorax.* 1986;41:696-700.
53. Monge M. *La Enfermedad de los Andes. Síndromes eritrémicos.* Lima, Peru: Anales de la Facultad de Medicina; 1928.
54. Penaloza D, Sime F, Ruiz L. Cor pulmonale in chronic mountain sickness: present concept of Monge's disease. In: Porter R, Knight J, eds. *High Altitude Physiology: Cardiac and Respiratory Aspects.* Edinburgh and London: Churchill Livingstone; 1971: 41-60.
55. Ergueta J, Spielvogel H, Cudkowitz L. Cardio-respiratory studies in chronic mountain sickness (Monge's Syndrome). *Respiration.* 1971;28:485-517.
56. Manier G, Guénard H, Castaing Y, Varenne N, Vargas E (1988) Pulmonary gas exchange in Andean natives with excessive polycythemia-effect of hemodilution. *J Appl Physiol.* 65:2107-2117
57. 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. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005;6:147-157.
58. Monge-C C, Arregui A, León-Velarde F. Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *Int J Sports Med.* 1992;13:S79-S81.
59. León-Velarde F, Arregui A, Vargas M, Huicho L, Acosta R. Chronic mountain sickness and chronic lower respiratory tract disorders. *Chest.* 1994;106:151-155.
60. Vargas E, Spielvogel H. Chronic mountain sickness, optimal hemoglobin and heart disease. *High Alt Med Biol.* 2006; 7:138-149
61. Zubieta-CG, De Urioste L, Zubieta-CL. High altitude residents in Bolivia. In: Ohno H, Kobayashi T, Masuyama S, Nakashima M, eds. *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology.* Matsumoto, Japan: Dogura & Co, Ltd.; 1998:185-189.
62. Wu TY, Li W, Li Y, Ri-Li G, Cheng Q, Wang Z, Zhao G, Wei L, Jin Y, Don G. Epidemiology of chronic mountain sickness: ten year's study in Qinghai-Tibet. In: Ohno H, Kobayashi T, Masuyama S, Nakashima M, eds. *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology.* Matsumoto, Japan: Dogura & Co, Ltd.; 1998:120-125.
63. Aldashev A, Sarybaev AS, Sydkykov AS, Kalmyrzaev BB, Kim EV, Mamanova LB, Maripov R, Kojonazarov BK, Mirrakhimov MM, Wilkins MR, Morrell NW. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: Association with angiotensin-converting enzyme genotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1396-1402.
64. Krachman S, Criner GJ. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med.* 1998;19:139-155.
65. Monge-C C, León Velarde F, Arregui A. Chronic mountain sickness. In: Horbein TF, Schoene RB, eds. *High Altitude. An Exploration of Human Adaptation.* New York, NY: Marcel Dekker Inc.; 2001:815-838.
66. Kryger MH, Grover RF. Chronic Mountain Sickness. *Seminars in Respiratory Medicine.* 1983;5:164-168.
67. Pei SX, Chen XJ, Si Ren BZ, Liu YH, Chen XS, Harris EM, Anand IS, Harris, PC. Chronic mountain sickness in Tibet. *QJ Med.* 1989;266:555-574.
68. Wu TY. Chronic mountain sickness on the Qinghai-Tibetan plateau. *Chinese Med J.* 2005;118:161-168.
69. Hecht HH, McClement JH. A case of "chronic mountain sickness" in the United States. *Am J Med.* 1958;25:470-477.
70. Wu TY, Miao CY, Li WS, Cheng QH, Xu FD, Wang XZ, Wei TY, Chao GC. Studies on high altitude pulmonary hypertension [in Chinese with English abstract]. *Chin J. High Alt Med.* 1999;9:1-8.
71. Kryger MH, Aldrich F, Reeves JT, Grover RF. Diagnosis of air obstruction at high altitude. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117:1055-1058.
72. Moore LG, Rohr AL, Maisenbach JK, Reeves TJ. Emphysema mortality is increased in Colorado residents at high altitude. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 126:225-228.
73. Mirrakhimov MM. Chronic high-altitude cor pulmonale. In: *Pulmonary Arterial Hypertension. Transactions of the International Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension.* Frunze, Kyrgyzstan: Kyrgyz Institute of Cardiology; 1985:267-287.

74. Arias-Stella J, Krüger H, Recavarren S. Pathology of chronic mountain sickness. *Thorax*. 1973;28:701-708.
75. Hecht HH, Kuida H, Lange RL, Thorne JL, Brown AM. Brisket disease. II. Clinical features and hemodynamic observations in altitude-dependent right heart failure of cattle. *Am J Med*. 1962;32:171-183.
76. Wu DC y Liu YR. High altitude heart disease [in Chinese]. *Chin J Pediat*. 1955; 6:348-350.
77. Ru-Yan Ma, Pang Y, Ri-Li Ge. Clinical study of 55 cases of high altitude heart disease in children in Qinghai [Abstract 196]. *High Alt Med Biol*. 2004;5:259.
78. Anand IS, Malhotra R, Chandershekhar Y, Bali HK, Chauhan SS, Jindal SK, Bhandar RK, Wahi PL. Adult subacute mountain sickness: A syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude. *Lancet*. 1990;335:561-565.
79. Anand IS, Wu TY. Syndromes of subacute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2004;5:156-170.
80. Penalzoza D. Chronic mountain sickness of the respiratory type: an open debate of scoring systems used for its diagnosis. *J Qinghai Med College*. 2004;25:248-255.
81. Chinese Medical Association for High Altitude Medicine. Recommendation for the classification and the diagnostic criteria of high altitude diseases in China [in Chinese]. *Chin J High Alt Med*. 1966;6:2-4.
82. Ri-Li Ge, Gaowa H, Guo-en J, Ying-Zhong Y. High-altitude heart diseases in Qinghai-Tibet. In: Viscor G, Ricart A, Leal C, eds. *Health & Height. Proceedings of the 5th World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology*. Barcelona: Universitat de Barcelona Publicacions; 2003:197-204.
83. Wu TY, Jing BS, Xu FD, Cheng QH. Clinical features of adult heart diseases. An analysis of 202 cases [in Chinese with English abstract]. *Acta Cardiovasc & Pulm Dis*. 1990;9:32-35.
84. Cheng DS, Yang YX, Bian HP, Lu YZ, Liu PF, Zhou HL, Go BH. A study on altitude hypoxic pulmonary hypertension by Doppler echocardiography [in Chinese with English abstract]. *Chin J High Alt Med*. 1996;6:28-31.
85. Wu TY, Zhang Q, Jin B, Xu F, Cheng Q, Wang X. Chronic mountain sickness (Monge's disease): an observation in Qinghai-Tibet Plateau. In: Ueda G, Reeves JT, Sekiguchi M, eds. *High Altitude Medicine*. Matsumoto, Japan: Shinshu University Press; 1992:314-324.
86. Sarybaeb A, Mirrakhimov M. Prevalence and natural course of high altitude pulmonary hypertension and high altitude cor pulmonale. In: Ohno H, Kobayashi T, Masuyama S, Nakashima M, eds. *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology*. Matsumoto, Japan: Dogura & Co, Ltd.; 1998:126-131.
87. Penalzoza D. High altitude pulmonary hypertension. Reappraisal of the consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. In: Aldashev A, Naeije R eds. *Problems of High Altitude Medicine and Biology*. Dordrecht, The Netherlands, Springer; 2007: 11-37.
88. Wu TY. Excessive polycythemia of high altitude: an analysis of 82 cases [in Chinese]. *Chin J Hematol*. 1979;3:27-32.
89. Winslow RM, Monge-C C, Brown EG, Klein HG, Samquist F, Winslow NJ, McKneally SS. Effects of hemodilution on O₂ transport in high altitude polycythemia. *J Appl Physiol*. 1985;59:1495-1502.
90. Richalet JP, Rivera Chira M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Ptitjean O, Lasne F, Moutereau S, León-Velarde F. Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness [Abstract 193]. *High Alt Med Biol*. 2004;5:528.
91. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, Noriega I, Velarde FL, Richalet JP. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J*. 1998; 12:1181-1185.
92. Aldashev AA, Kojonorazov BK, Amatov, TA, Sooronbaev TM, Mirrakhimov MM, Morrell NW, Wharton J, Wilkins MR. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005;60:683-687.