

# Hipertensión pulmonar de altura: patogenia y manejo de la enfermedad

## High altitude pulmonary hypertension: pathogenesis and disease management

Aníbal Valentín Díaz-Lazo <sup>1,2,a</sup>, José Guillermo Ercilla Sánchez <sup>3,a</sup> 

### Filiación y grado académico

<sup>1</sup> Hospital Daniel Alcides Carrión, Huancayo, Peru.

<sup>2</sup> Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Peru.

<sup>3</sup> Instituto Nacional EsSalud Cardiovascular, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico cardiólogo.

### Contribución de los autores

**AVDL:** análisis de resultados, discusión y revisión final del artículo.

**JGES:** análisis de resultados, discusión y revisión final del artículo.

### Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Recibido:** 01-02-2022

**Aceptado:** 02-03-2022

**Publicado en línea:** 18-03-2022

### Citar como

Díaz-Lazo AV, Ercilla Sánchez JG. Hipertensión pulmonar de altura. Rev Peru Cienc Salud. 2022; 4(1): 28-38. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2022.4.1.367>

### Correspondencia

Aníbal Valentín Díaz Lazo

Dirección: Calle Ricardo Palma 553. Lima, Perú.

CP: 15112

Telf.: 04810838

Email: [andiaz55@hotmail.com](mailto:andiaz55@hotmail.com)

## RESUMEN

El propósito del artículo es revisar la patogenia y manejo de la hipertensión pulmonar de altura (HPA), que es una enfermedad producto de la exposición crónica a la altitud y, en la actualidad, no está definido si es problema de salud pública o una enfermedad rara. La prevalencia de la HPA es variable según la localización geográfica, ambiental y genética. La población que vive en altura está expuesta crónicamente a una hipoxia alveolar; este hecho ocasiona vasoconstricción y después una remodelación vascular pulmonar. La HPA generalmente es asintomática; recién en estadios avanzados produce sintomatología caracterizada por disnea de esfuerzo y fatiga. El diagnóstico preciso es cateterismo cardiaco derecho con valores de presión arterial media mayores a 30 mmHg o presión arterial pulmonar sistólica mayor a 50 mmHg. El tratamiento ideal es el descenso del poblador a lugares bajos. Su pronóstico es bueno en la mayoría de los casos.

**Palabras clave:** hipoxia, hipertensión pulmonar, altitud, prevalencia (Fuente: DeCS - BIREME).

## ABSTRACT

The purpose of this article is to review the pathogenesis and management of altitude pulmonary hypertension (APH), which is a disease resulting from chronic exposure to altitude and, at present, it is not defined whether it is a public health problem or a rare disease. The prevalence of APH varies according to geographic, environmental and genetic location. The population living at high altitude is chronically exposed to alveolar hypoxia; this causes vasoconstriction and then pulmonary vascular remodeling. APH is usually asymptomatic; only in advanced stages does it produce symptoms characterized by exertional dyspnea and fatigue. The accurate diagnosis is right heart catheterization with mean arterial pressure values greater than 30 mmHg or systolic pulmonary artery pressure greater than 50 mmHg. The ideal treatment is the descent of the patient to low places. Prognosis is good in most cases.

**Keywords:** hypoxia, pulmonary hypertension, altitude, prevalence (Source: MeSH-NLM).

## INTRODUCCIÓN

Se estima que, aproximadamente, más de 81,6 millones de personas habitan entre los 2500 y 5500 metros sobre el nivel del mar (m s. n. m.)<sup>(1)</sup>; asimismo, millones de personas viajan cada año a dichas zonas por motivos laborales, practicar deporte o para hacer turismo<sup>(2-5)</sup>. Según Tremblay et al.<sup>(1)</sup>, cerca de 7,8 millones de peruanos habitan entre los 2500 y 5000 m s. n. m., de altitud y alrededor de 4 millones entre los 3500 y 5000 m s. n. m. En la altitud existe mayor radiación ultravioleta, fuertes vientos, temperaturas bajas y disminución de la humedad, lo que ha determinado un ambiente propio<sup>(2-4)</sup>. Hurtado et al. realizaron estudios en nativos sanos en los andes peruanos en las décadas de 1950 y 1960, explicando el proceso de aclimatación, policitemia, hipertensión pulmonar y presión arterial sistémica baja<sup>(6)</sup>.

La exposición a la hipoxia hipobárica se acompaña de cambios fisiológicos en el ser humano, siendo las modificaciones más relevantes a nivel del sistema cardiopulmonar<sup>(7,8)</sup>. La hipoxia ambiental asociada con la exposición a grandes altitudes facilita la detección de disfunción vascular pulmonar y sistémica en una etapa temprana<sup>(9)</sup>. Asimismo, se ha establecido una categorización sobre los niveles de altitud del siguiente modo: altura moderada (1500-2500 m), altura elevada (2500-3500 m), altura muy elevada (3500-5800 m) y altura extremadamente elevada (mayor a 5800 m)<sup>(10)</sup>; en ese contexto, la gran altitud constituye un laboratorio natural para la investigación médica<sup>(9)</sup>.

Según la duración de la exposición a la hipoxia existe la forma aguda, crónica e intermitente<sup>(11)</sup>, y la hipoxia hipobárica puede incrementar los niveles de estrés oxidativo ocasionando daño celular y generar varias enfermedades de altura<sup>(12)</sup>. Las principales enfermedades de altura que se presentan por desadaptación al entorno ambiental son: el mal agudo de montaña (MAM), el edema cerebral agudo de altura (ECAA), el edema pulmonar agudo de altura (EPAA), el mal subagudo de montaña (MSM), la hipertensión pulmonar de altura (HPA) y el mal de montaña crónico (MMC), las cuales se presentan de acuerdo al tiempo de exposición de la altura<sup>(13-16)</sup>.

La HPA es una enfermedad crónica relacionada con la altitud, caracterizada por hipoxemia y deterioro del rendimiento al ejercicio. Afecta a los residentes que habitan permanentemente en altitudes superiores a 2500 m s. n. m.,<sup>(17,18)</sup> y está asociada a una remodelación vascular pulmonar caracterizada por una neomuscularización proliferativa de vasos pulmonares arteriales distales con engrosamiento de la adventicia<sup>(2)</sup>. En el transcurso del tiempo se han realizado múltiples estudios con el

propósito de conocer los efectos de la hipoxia aguda y crónica en las personas, para lo cual se utilizaron laboratorios simulados creando ambientes de baja presión a nivel del mar (hipoxia normobárica) o se estudiaron en ambientes naturales a diferentes niveles de altitud (hipoxia hipobárica)<sup>(19)</sup>.

En la actualidad, no se sabe con certeza si la HPA es un problema de salud pública o una enfermedad rara para los habitantes de la altura<sup>(20)</sup>. En nuestro país, donde existen varias ciudades y localidades rurales ubicadas a más de 3000 m s. n. m. de altitud donde es posible su aparición, la misma que no es diagnosticada oportunamente porque no se realiza una evaluación sistemática con dicho propósito. En ese contexto, el objetivo del artículo es revisar los aspectos epidemiológicos, patogenia, diagnóstico y manejo de la HPA a partir de lo cual se deban tomar las decisiones oportunas para un mejor control de la enfermedad.

## MÉTODOS

Se buscaron estudios que evaluaran la HPA y que estuvieran registradas en las bases de datos bibliográficas ubicadas en Internet, tales como Medline, Scopus, Web of Science, EMBASE y Scielo, entre enero y abril del 2021. La búsqueda se hizo con PubMed y Google Académico. Los términos de búsqueda fueron obtenidos a partir de la interrelación de las siguientes palabras: hipertensión pulmonar en altitud, hipertensión pulmonar en altura, mal de montaña crónica, hipertensión pulmonar por hipoxia crónica, y la combinación de estos. Adicionalmente se revisaron la lista de referencias bibliográficas de los artículos más relevantes que hacían referencia al tema principal de investigación en revistas arbitradas o repositorios de universidades. Se elaboró el contenido por subtemas<sup>(21)</sup>.

### Hipertension pulmonar de altura

#### Definición

La HPA es definida por consenso cuando las personas que habitan a más de 2500 m s. n. m. de altitud presentan un nivel de presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor a 30 mmHg o la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) mayor a 50 mmHg, medido en reposo y a la altura del corazón, con ausencia de enfermedad cardiaca y pulmonar. Para realizar la medición se emplea el cateterismo cardiaco derecho porque permite la valoración directa de las presiones y de forma indirecta de los flujos<sup>(11,16)</sup>.

#### Epidemiología

La HPA es una de las patologías que afectan a las poblaciones que viven a gran altitud por períodos

prolongados <sup>(2,16,22)</sup>. Se ha reportado que las personas que habitan en la altura presentan respuestas variables de la presión arterial pulmonar frente a la hipoxia; así, mientras que algunos presentan respuestas exageradas, otros lo hacen en menor intensidad, lo que generalmente es evidenciado en aquellas personas que han vivido a gran altura durante muchas generaciones de años <sup>(23,24)</sup>. Según investigaciones previas, en diferentes poblaciones del mundo se reporta una prevalencia de HPA entre el 3,23 % y 20,0 % cuando la exposición a la altura es crónica, en casos de exposición crónica intermitente es del 9,0 % y en casos de exposición aguda oscila alrededor del 4,0 % <sup>(11,22, 25-27)</sup>, siendo más frecuente en los varones <sup>(22,26,27)</sup>. Actualmente, en nuestro medio no se dispone de datos precisos sobre la prevalencia de la HPA, porque no se evalúa sistemáticamente para el diagnóstico de esta enfermedad.

**Clasificación**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la HPA está considerada en el grupo tres con la denominación de hipoxia sin enfermedad pulmonar <sup>(6,10)</sup>. Asimismo, existen diversidad de clasificaciones de la severidad de HPA según el nivel de corte del valor de la PAPm, de acuerdo a los estudios hemodinámicos o ecocardiográficos realizados; sin embargo, consideramos que la siguiente clasificación es la más adecuada para pobladores de altura <sup>(15,28)</sup>: HPA leve (PAPm = 31-49 mmHg), HPA moderada (PAPm = 50-69 mmHg) y HPA severa (PAPm = > 70 mmHg).

**Etiología**

En altitudes superiores a 2500 m s. n. m., la presión barométrica es menor, lo que resulta en una disminución de la presión parcial de oxígeno en el aire, permaneciendo invariable la fracción inspirada de oxígeno (21 %), por lo que la cantidad de oxígeno que llega a los alvéolos es mucho menor que a nivel del mar, lo que produce hipoxia e hipoxemia <sup>(25)</sup>. En una persona con predisposición genética, la hipoxia desencadena vasoconstricción pulmonar, posteriormente ocurre remodelación vascular pulmonar y disminución de la disponibilidad intrínseca del óxido

nítrico (ON); estos cambios traen como consecuencia la generación de la HPA <sup>(22)</sup>.

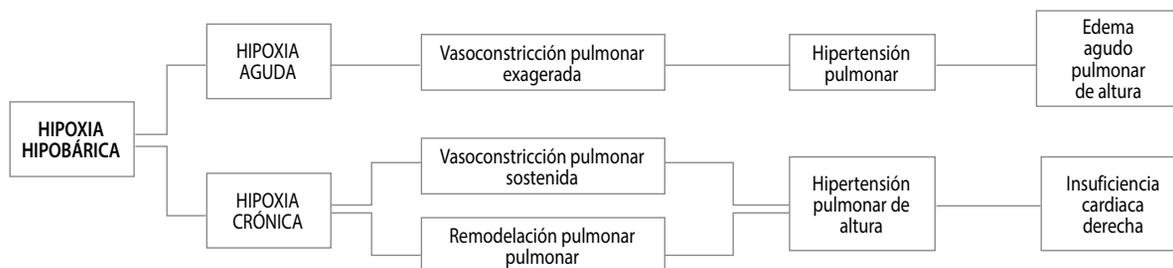
**Fisiopatología**

La patogenia de la HPA es multifactorial y se caracteriza por un incremento de la presión de la arteria pulmonar, siendo en la mayoría de los casos de grados leves a moderados; sin embargo, en algunas personas es posible evidenciar las formas severas <sup>(8,17,29)</sup>.

**Efecto de la hipoxia crónica sobre el sistema vascular pulmonar**

La hipoxia crónica produce una serie de cambios fisiológicos en el individuo que habita en la altura, principalmente en el pulmón donde se produce vasoconstricción pulmonar sostenida y remodelación vascular, lo que progresivamente ocasionará incremento de la resistencia vascular e hipertensión pulmonar <sup>(8,22,29)</sup>. La HPA puede ocurrir en el pulmón sano en respuesta a un nivel bajo de oxígeno atmosférico, lo que se observa en poblaciones que viven a gran altura <sup>(30)</sup>. Se ha reportado que frente a la hipoxia existe una respuesta fisiológica que está dirigida a reducir la perfusión de las áreas pulmonares pobremente ventiladas y redistribuir más el flujo sanguíneo a zonas mejor ventiladas <sup>(31)</sup>.

Durante las primeras etapas de la exposición a la hipoxia existe una contracción de los vasos pulmonares en respuesta a la hipoxia alveolar. Esta situación puede ser reversible con un aumento de la concentración de oxígeno inspirado; sin embargo, con la hipoxia crónica, hay liberación de vasoconstrictores como la endotelina y serotonina, que también sirven como factores de crecimiento. Estos factores conducen a hiperplasia de la íntima e hipertrofia de la media; la hipoxia parece estimular la proliferación de fibroblastos a partir de los miofibroblastos locales, para dar inicio a la neomuscularización, todo lo cual lleva a un incremento del tono vascular <sup>(31,32)</sup>. La remodelación vascular, en algunos casos parcialmente, se revierte con oxígeno <sup>(32)</sup> (ver Figura 1).



**Figura 1.** Fisiopatología de la hipertensión pulmonar de altura <sup>(30-32)</sup>

Se ha demostrado que existe una relación inversa entre la presión arterial pulmonar (PAP) y la presión arterial alveolar (PAO<sub>2</sub>), presentándose una PAP más alta en aquellos con una PAO<sub>2</sub> más baja<sup>(32)</sup>; sin embargo, existe una variabilidad significativa entre las respuestas de los pacientes a la hipoxia. Las razones de esta variabilidad, no están claras, pero en algunos pacientes hay un mayor aumento de la PAP cuando son hipóxicos, lo que se traduce en un mayor riesgo de remodelado vascular a largo plazo<sup>(32)</sup>. Las personas que habitan en la altura frente a la hipoxia crónica muestran diferencias en la respuesta vascular pulmonar; en ese sentido, se ha reportado que las poblaciones indígenas de las mesetas tibetanas y andinas difieren en sus respuestas fenotípicas adaptativas a la hipoxia a gran altitud. Estas diferencias se manifiestan a nivel de la ventilación en reposo, de la respuesta ventilatoria hipóxica, de la saturación de oxígeno y en la concentración de hemoglobina<sup>(15,24,33)</sup>.

El principal mecanismo de la detección de oxígeno celular implicado en la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia es la vía del factor inducible por hipoxia (FIH). Los FIH son factores de transcripción que inducen la activación de varios genes en respuesta a la hipoxia, inicialmente identificados como reguladores de la eritropoyetina (EPO), la hormona responsable del aumento de los glóbulos rojos en respuesta a niveles bajos de oxígeno. Además, se ha descubierto que los FIH regulan la expresión de genes que son importantes para la angiogénesis, el metabolismo celular, el desarrollo cardiovascular y el control cardiovascular<sup>(34)</sup>.

Los tibetanos exhiben presiones arteriales pulmonares normales o hipertensión pulmonar leve y no presentan cambios patológicos de la remodelación vascular<sup>(10,11,24)</sup>, a diferencia de los pobladores andinos quienes muestran cambios fisiopatológicos evidentes<sup>(24)</sup>. Estas diferencias

están relacionadas con el tiempo de habitar en altura; los tibetanos llevan residiendo entre los 25 000 y 50 000 años mientras que los andinos residen un menor tiempo, aproximadamente entre 11 000 y 13 000 años<sup>(8,10,24)</sup>.

El incremento del hematocrito y de la hemoglobina influyen negativamente con la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular<sup>(10,24)</sup>. Los tibetanos tienen menor concentración de hematocrito que los andinos; la distensibilidad vascular y la respuesta al gasto cardiaco están deteriorados en los pobladores de la altura con variabilidad individual y racial<sup>(24)</sup>. En los pacientes con HPA, la producción endógena de vasodilatadores pulmonares es baja, incluida el óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), la enzima responsable de producir el óxido nítrico vasodilatador<sup>(2)</sup>. Los niveles de prostanoídes, que son la otra clase de vasodilatadores, están disminuidos en pacientes con HPA y la administración de prostaglandina I<sub>2</sub> (prostaciclina) puede mejorar los síntomas y disminuir la presión arterial pulmonar en el grupo de pacientes con HPA<sup>(3,35)</sup>.

La variabilidad fenotípica de la HPA estaría relacionada con la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON), siendo más alta en los tibetanos en comparación a los andinos<sup>(10,24)</sup>. Siques et al demostraron que la hipoxia continua disminuye la síntesis y la biodisponibilidad del ON<sup>(36)</sup>. Estudios previos han demostrado que los tibetanos nativos, en comparación con los chinos "han" o los nativos sudamericanos de gran altitud, tienen una notable falta de muscularización de las arterias pulmonares y una menor respuesta vasoconstrictora pulmonar hipóxica y concentración de hemoglobina<sup>(37)</sup>. Esto sugiere que la protección de los tibetanos contra las enfermedades relacionadas con la altitud podría deberse a factores genéticos<sup>(37)</sup> (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Diferencias demográficas, clínicas y genéticas entre los andinos y tibetanos

Características	Andinos	Tibetanos
Tiempo de vivir en altura <sup>22,34</sup>	+ 11 000 años	+ 25 000 años
Saturación arterial de oxígeno (SO <sub>2</sub> ) <sup>19,22</sup>	Menor	Mayor
Concentración de hemoglobina <sup>19,22,35</sup>	Incrementado	Normal o leve incremento
Capacidad ventilatoria <sup>5</sup>	Leve incremento	Mayor incremento
Presión arterial pulmonar <sup>19,22,35</sup>	Elevado	Normal o mínima elevación
Resistencia vascular pulmonar <sup>5,19</sup>	Elevado	Normal o mínima elevación
Biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) <sup>33</sup>	Normal	Incrementado
Proceso de adaptación <sup>36</sup>	Fenotípica	Genotípica
Diámetro torácico <sup>19,37</sup>	Incrementado	Normal
Mutación de Genes <sup>36</sup>	Parcialmente (haplotipos/heterocigotos)	Haplotipos/homocigotos
Variantes EGLN1 <sup>(35,38)</sup>	Sí	Sí
Variantes EPAS1 <sup>(34,35,38)</sup>	No	Sí

**Efecto de la hipoxia crónica a nivel molecular**

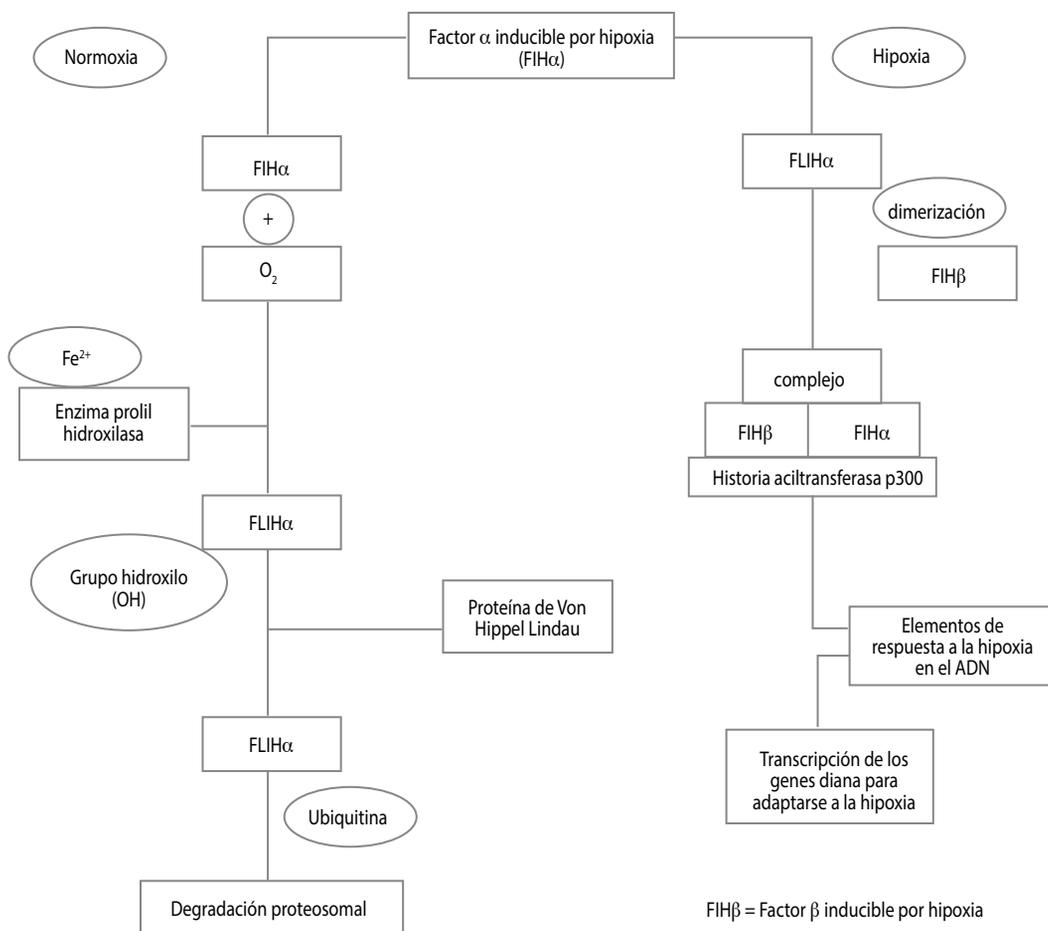
La hipoxia altera la actividad de los canales iónicos, regula la actividad de los canales de potasio y modula la actividad de los canales de calcio, ocasionando un incremento del calcio intracelular. Estos cambios aumentan la proliferación de la célula muscular lisa, reducen la apoptosis de las células musculares lisas y alteran la actividad endotelial, favoreciendo la producción de sustancias vasoconstrictoras tales como la endotelina, tromboxano A<sub>2</sub>, y otros <sup>(31)</sup>.

El ON es un vasodilatador importante en la circulación pulmonar, lo cual está disminuido en la hipertensión pulmonar <sup>(31)</sup>. La alteración en el transporte de potasio (K<sup>+</sup>) y calcio (Ca<sup>2+</sup>) a través de sus respectivos canales iónicos modula estos procesos al afectar el volumen celular, el potencial de membrana, la concentración de Ca<sup>2+</sup> citosólico, la transcripción de genes, la apoptosis y la progresión del ciclo celular <sup>(30)</sup>. No está claro cómo los canales de K<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> “perciben” los cambios en la tensión del oxígeno o cómo su actividad y expresión se “adaptan” de alguna manera a altitudes más elevadas <sup>(30)</sup>.

Asimismo, la evidencia acumulada sugiere un papel del proceso de la inflamación y el estrés oxidativo en la hipertensión pulmonar hipóxica <sup>(24)</sup>.

**Factor inducible por hipoxia (FIH)**

El factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) está conformado por dos subunidades: HIF-1α sensible al oxígeno y el HIF-1β que es expresada constitutivamente; el HIF-1 activa la transcripción de genes que codifican enzimas transportadoras y proteínas mitocondriales que disminuyen la utilización de oxígeno al cambiar el metabolismo oxidativo al metabolismo glicolítico; también promueve la angiogénesis y la diferenciación celular <sup>(43)</sup>. En condiciones de normoxia, el FIH-1 se degrada mediante la vía de señalización de Von Hippel-Lindau (VHL), la poliubiquitinización y la degradación proteosomal; por otro lado, el FIH-1 en condiciones de hipoxia se estabiliza, se dimeriza con la subfracción FIH-1β, formando el complejo de respuesta al estímulo hipóxico, a partir del cual se expresan los genes adaptativos contra la hipoxia <sup>(43,44)</sup> (ver Figura 2).



**Figura 2.** Regulación de los niveles del factor α inducible por hipoxia según disponibilidad de oxígeno <sup>(10,24,44,46)</sup>

## Factores relacionados con HPA

Diversos factores, que serán descritos a continuación, intervienen en el comienzo y la progresión de la HPA<sup>(18,27)</sup>:

### A. Edad

Por cada década de vida, la PAPs se incrementa en aproximadamente 1,5 mmHg<sup>(45)</sup>. Según Gou et al.<sup>(25)</sup>, el incremento de la edad fue asociado a riesgo independiente de HPA (60 años vs 40 años; OR = 2,92; IC95 % = 1,28-6,66).

### B. Sexo

Las tasas más bajas de HPA se reportan en mujeres premenopáusicas en comparación con los hombres que viven en altitudes elevadas, lo que pudiera estar en relación a las hormonas sexuales femeninas y a un aumento asociado en la frecuencia respiratoria<sup>(21,46)</sup>.

### C. Genético

Los estudios sostienen que los factores genéticos juegan un rol importante<sup>(36)</sup>. Existen diversos patrones genéticos que permiten adaptarse a la vida en las alturas sin ningún problema de salud y el sistema del factor inducible por hipoxia (FIH) es la mejor vía genética que permite controlar la respuesta a la hipoxia celular<sup>(24,43)</sup>. El análisis del genoma ha revelado que los factores 1 y 2 inducibles por la hipoxia (FIH-1 y FIH-2) desempeñan un papel importante en la adaptación a la hipoxia<sup>(47)</sup>. En los tibetanos se han identificado los siguientes genes de proteína 1 del dominio endotelial Per-Arnt-Sim (PAS) (EPAS1 codificado al FIH-2α) y el homólogo 1 del EGL-nine (EGLN1, codificado al FIH-prolil hidroxilasa 2); estas variantes estarían relacionados con la disminución de la concentración de hemoglobina<sup>(10,24,48)</sup>, mientras que en los andinos se ha reportado la variante EGLN1 pero sin asociación significativa sobre la concentración de hemoglobina<sup>(26)</sup>. La hematoxigenasa 2 (HDMX2) ha sido recientemente identificada como un modificador del metabolismo de la hemoglobina en los tibetanos<sup>(10,24)</sup>. La baja concentración de la hemoglobina y la reducción de la viscosidad sanguínea pueden ser mecanismos que permitan mantener normal el sistema cardiopulmonar de los tibetanos<sup>(10,24)</sup>.

La hipoxia continua ocasiona una disminución de la síntesis y disponibilidad del óxido nítrico (ON) en el pulmón, sin embargo, en los tibetanos nativos se ha reportado elevadas concentraciones de ON en comparación a otras poblaciones a similar altitud; en la guanilato ciclasa (GUCY1A3) la variante A680T-1α, puede proteger contra el desarrollo de la HPA a través del incremento del ON celular<sup>(31,49)</sup>. El grupo étnico sherpa que vive en Nepal tiene el alelo G del polimorfismo

Glu 298Asp del gen óxido nítrico sintetasa<sup>(24)</sup>. El alelo I está asociado con un nivel reducido de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), lo cual tiene un efecto vasodilatador sobre la circulación pulmonar debido a la disponibilidad reducida de la angiotensina II<sup>(31)</sup>. En la población etíope existirían diferentes genes involucrados en la fisiología vascular como la quimiocina 17 (CXC17) y el factor activador plaquetario acetil hidralasa 1b subunidad catalítica 3 (PAFAH1B3C)<sup>(24)</sup>. Estudios realizados en peruanos que habitan en altura han encontrado que la variante EGLN1, producto de la selección natural, mejora el aporte de oxígeno durante el ejercicio en los andinos quechuas<sup>(50)</sup>. Asimismo, en otro estudio realizado en residentes de Cerro de Pasco, ciudad ubicada a 4380 m de altitud, se reportan las variantes genéticas CAST y MCTP2, las cuales podrían estar asociadas a hipertensión pulmonar y obesidad en el MMC<sup>(51)</sup>.

### D. Altitud

La gran altitud es definida convencionalmente por encima de 2500 m s. n. m. ó 8 250 pies; a partir de ese nivel, los niveles de saturación de oxígeno en la sangre arterial comienzan a caer en la mayoría de las personas<sup>(52)</sup>. La hipoxia hipobárica ocurre cuando al ascender a la altura existe menor presión barométrica<sup>(13)</sup>; a pesar de que la concentración de oxígeno permanece igual (21%), existe disminución de la presión parcial de oxígeno inspirado (POi2) y de la saturación de hemoglobina arterial (Sat O<sub>2</sub>)<sup>(13)</sup>. Se ha reportado que el ascenso a una altitud terrestre entre los 3 800 y 4 600 m s. n. m. se asocia con una elevación de la presión arterial pulmonar media de hasta 20-25 mmHg y la presión arterial pulmonar sistólica de hasta 30-40 mmHg<sup>(8)</sup>.

### E. Obesidad

La obesidad ha sido asociada al incremento de la resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y para algunos tipos de cáncer; también se ha reportado su asociación con enfermedades de altura (mal agudo de altura, hipertensión pulmonar de altura y mal crónico de montaña), lo que estaría en relación a las alteraciones metabólicas y al deterioro de la ventilación por la obesidad, lo que a su vez se agrava la hipoxia hipobárica, llevando a una hipoxemia y originando el desarrollo de las enfermedades de altura<sup>(53)</sup>. En pacientes obesos a una altitud de 2240 m se ha sugerido que una combinación de obesidad y gran altitud conduce al desarrollo de HPA<sup>(54,55)</sup>, reportándose una prevalencia del 96,5% de HPA en pacientes con obesidad mórbida<sup>(54,55)</sup>. Los mecanismos involucrados incluyen a la insuficiencia respiratoria, la alteración de las vías del óxido nítrico, el estado inflamatorio, el

desequilibrio de especies reactivas de oxígeno y otros cambios metabólicos<sup>(11)</sup>. Gou et al.<sup>(26)</sup> reportan que el síndrome metabólico es un factor de riesgo asociado a HPA (OR = 3,12; IC95 % = 1,11-1,81). Asimismo, la hipoventilación alveolar y el índice de masa corporal (IMC) son factores de riesgo independientes para la gravedad de HPA<sup>(56)</sup>.

#### F. Eritrocitosis excesiva

Es considerada eritrocitosis exagerada con niveles de hemoglobina  $\geq$  a 21 mg/dL en hombres y  $\geq$  a 19 mg/dL en mujeres<sup>(8,16)</sup>. El aumento de la masa de glóbulos rojos durante la exposición a grandes altitudes aumenta la viscosidad de la sangre<sup>(8)</sup>. La relación entre la resistencia vascular pulmonar y la viscosidad sanguínea es lineal, mientras que la relación entre el hematocrito y la viscosidad sanguínea es curvilínea. Las estimaciones de la resistencia vascular pulmonar para el diagnóstico de enfermedad vascular pulmonar a grandes altitudes pueden corregirse por el hematocrito, que es más fácil de medir que la viscosidad<sup>(20)</sup>.

#### G. Apnea del sueño

Un estudio previo, hace referencia a que la prevalencia de la apnea del sueño es mayor en pacientes que habitan en altura, comparativamente en relación a quienes viven a nivel del mar (77 % vs. 54 %;  $p < 0,001$ )<sup>(57)</sup>. La HPA en los pobladores de altura se asocia con apnea del sueño e hipoxemia, incluso cuando se ajusta por edad, sexo e índice de masa corporal, lo que sugiere interacciones fisiopatológicas entre la hemodinámica pulmonar y la apnea del sueño<sup>(18)</sup>.

#### H. Deficiencia de hierro

Durante condiciones hipóxicas, el proceso de degradación proteosomal de la FIH- $\alpha$  se inhibe por lo que aumenta dicho factor. Las enzimas del dominio del prolil-hidroxilasa (PHD) son los responsables de la degradación para lo cual requiere de dioxígeno, oxoglutarato y el hierro ferroso para catalizar<sup>(42)</sup>. Cuando existe deficiencia de hierro es probable que la degradación proteosomal del FIH-alfa no se diera con efectividad. Según Smith et al. (2009), la infusión de hierro produce una caída de PASP en cuestión de horas a pesar de que los individuos estén expuestos a hipoxia hipobárica durante varios días<sup>(58)</sup>. Por otro lado, la deficiencia de hierro inducida por sangría repetida en pacientes con mal de montaña crónica resulta en un aumento significativo en la presión sistólica arterial pulmonar<sup>(58)</sup>.

En la HPA al inicio de la enfermedad puede cursar de forma asintomática; posteriormente, la presentación

clínica inicial es de tipo inespecífica, incluyéndose disnea de esfuerzo, fatiga, dolor torácico, tos, déficit cognitivo y síncope<sup>(15,19,31)</sup>. Asimismo, dolor torácico opresivo, hemoptisis, síncope y, en estadios avanzados, es posible apreciar los siguientes signos: incrementos del segundo ruido cardíaco, soplo sistólico de insuficiencia tricúspidea, impulso ventricular derecho intenso, reflujo hepatoyugular, ingurgitación yugular, edema de miembros inferiores, hepatoesplenomegalia y ascitis<sup>(31)</sup>.

#### Criterios de diagnóstico

Según el consenso internacional, los criterios de diagnóstico para la HPA incluyen una PAPm mayor a 30 mmHg o una PAPs mayor a 50 mmHg medida en habitantes sanos de altura. Otros criterios adicionales considerados son: hipertrofia ventricular derecha, signos de insuficiencia cardíaca, hipoxemia moderada en ausencia de enfermedad cardiopulmonar coexistente y eritrocitosis excesiva (concentración de hemoglobina  $>19$  g/dL en mujeres y  $> 21$  g/dL en hombres)<sup>(16,18)</sup>. La saturación de oxígeno arterial (Sat O<sub>2</sub>) en sangre a determinada altitud no está relacionado con la edad, el peso, el tabaquismo, la frecuencia cardíaca o incluso con experiencias previas a la altura<sup>(59)</sup>; el cálculo de la Sat O<sub>2</sub> responde a la siguiente fórmula:  $\text{Sat O}_2 = 103,3 - (\text{altitud} \times 0,0047) + Z$ , siendo  $Z = 0,7$  en varones y  $1,4$  en mujeres<sup>(59)</sup>.

#### Exámenes de apoyo al diagnóstico

La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar cardiomegalia con signos de congestión pulmonar. El electrocardiograma (ECG) puede mostrar signos de hipertrofia ventricular derecha con sobrecarga sistólica, bloqueo completo de la rama derecha, presencia de onda T prominentes en derivaciones inferiores<sup>(32,47)</sup>. Las pruebas de función pulmonar son empleadas para determinar la presencia de alguna enfermedad pulmonar<sup>(15)</sup>. La ecocardiografía es la herramienta de detección más útil para la HPA<sup>(30)</sup>. Una forma indirecta de realizar la medición no invasiva de la PAPs es a través del empleo de la ecocardiografía doppler, que consiste en la determinación de la presión sistólica del ventrículo derecho y se calcula mediante la ecuación de Bernoulli modificada ( $\text{PAPs} = 4V^2 + \text{PAD}$ ), considerando  $V$  = gradiente pico de insuficiencia tricúspidea y  $\text{PAD}$  = la presión de aurícula derecha. La  $\text{PAD}$  se puede calcular mediante el diámetro de la vena cava inferior y su variación con la inspiración. Chemla et al. han reportado que la PAPm, en reposo puede predecirse a partir de la PAPs aplicando la siguiente fórmula:  $\text{PAPm} = 0,61 \times \text{PAPs} + 2$  mmHg.<sup>(45)</sup> Asimismo, se encontró una fuerte correlación entre la PAPm y PAPs ( $r = 0,98$ ) utilizando la ecocardiografía doppler<sup>(23)</sup>. Kojonazarov et al.<sup>(60)</sup> evaluando a 60 (100 %) personas que viven entre 2600 y 3500 m s. n.

m., encontró hipertensión pulmonar (HP) en el 62% de las personas mediante estudio ecocardiográfico a través de la medición del tiempo de aceleración del flujo pulmonar; y mediante cateterismo cardiaco derecho encontró en el 46,77 %; asimismo, el índice de correlación entre la ecocardiografía y los estudios de cateterismo fue de  $r^2 = 0,78$ . La gammagrafía de ventilación y perfusión resulta útil para descartar enfermedades tromboembolicas a través de la demostración de defectos de perfusión <sup>(15)</sup>. La angiotomografía sirve para evaluar la severidad y extensión del proceso tromboembólico <sup>(15)</sup>. El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro para el diagnóstico de la HPA <sup>(30)</sup>; mide las presiones de la arteria pulmonar sistólica, diastólica y media. La presión capilar pulmonar, la resistencia vascular pulmonar y otras variables hemodinámicas de estratificación de riesgo que pueden determinar la severidad y pronóstico.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades que pueden asociarse a la HPA, tales como el asma bronquial, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI), disfunción sistólica del VI, enfermedad pulmonar intersticial, apnea obstructiva del sueño, y fibrosis quística <sup>(10,22,32)</sup>.

### Complicaciones

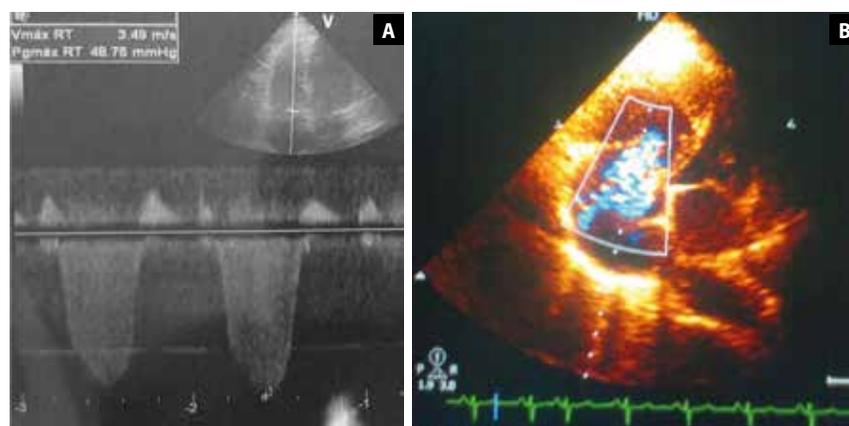
En la hipertensión pulmonar, la sobrecarga de presión del ventrículo derecho conduce a una función diastólica del VI anormal <sup>(56)</sup>. La HPA se asoció con una frecuencia cardíaca nocturna más alta, hipoxemia e intervalo QTc más prolongado en comparación con personas sanas que habitan en altura y a nivel del mar, lo cual puede representar un sustrato para un mayor riesgo de arritmias cardíacas malignas <sup>(61)</sup>.

### Tratamiento

Existen múltiples opciones <sup>(30,31)</sup>. El principal manejo ideal satisfactorio en la mayoría de pacientes es la migración a baja altitud <sup>(15,30)</sup>; existe también tratamiento farmacológico con diferentes mecanismos de acción: los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil) que promueven la vasodilatación y la disminución de la presión arterial pulmonar <sup>(31)</sup>. Se ha reportado que el sildenafil puede ser predominantemente eficaz durante la hipoxia en condiciones de reposo y puede mejorar la respuesta atenuada en la contractilidad del ventrículo derecho observada con el ejercicio <sup>(62)</sup>. Otro medicamento es la acetazolamida, que es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un fármaco que se utiliza con relativa frecuencia que tiene efecto diurético débil e incrementa la saturación de oxígeno nocturno por reducción de la hipoventilación, lo que ocasiona una reducción de la policitemia secundaria y disminución de la resistencia vascular pulmonar <sup>(30,63)</sup>. Otro fármaco que se emplea es el bosentán, que actúa como bloqueador de los receptores de la endotelina. También en algunas situaciones especiales puede ser beneficioso el empleo de la oxigenación extracorpórea membrana venovenoso y, por último, el trasplante pulmonar cuando se presenta hipertensión pulmonar irreversible <sup>(64)</sup>.

### Pronóstico

Las investigaciones reportan que después de dos años de descender a niveles bajos de altitud, la presión arterial pulmonar media se puede normalizar; sin embargo, la hipertensión pulmonar pudiera incrementarse si retorna a la altura. En otras ocasiones puede progresar a hipertensión pulmonar irreversible, donde la única opción es el trasplante pulmonar, reportándose un promedio de supervivencia de 10,7 años después de haber sido transplantado <sup>(63)</sup>.



**Figura 3.** La velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y el gradiente transvalvular de aurícula y ventrículo derecho, que permite medir de forma indirecta la PSAP (A) y crecimiento auricular y ventricular derecho (B)

## CONCLUSIONES

La revisión ha permitido conocer los efectos de la hipoxia hipobárica a que están expuestos un porcentaje importante de la población peruana que habita en lugares y ciudades de gran altitud, quienes están en riesgo potencial de padecer de HPA, que se presenta como consecuencia de una vasoconstricción pulmonar y remodelamiento vascular ocasionado por hipoxia crónica en habitantes de altura con predisposición genética y la presencia de otros factores. Al inicio de la HPA no existen síntomas, posteriormente suele presentar disnea de esfuerzo y en casos de gravedad hay síntomas de falla cardíaca derecha. De acuerdo a protocolos internacionales ante la sospecha de HPA, la primera evaluación que debe realizarse para evaluar la baja o alta probabilidad de HPA es con ecocardiografía doppler color, siendo el diagnóstico certero a través del cateterismo cardíaco derecho. El tratamiento ideal es el cambio de residencia a lugares más bajos.

## REFERENCIAS

1. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *PNAS* [Internet]. 2021 [Consultado 2022 Ene 18]; 118(18): e2102463118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2102463118>
2. Robinson JC, Abbott C, Meadows CA, Roach RC, Honigman B, Bull TM. Long-Term Health Outcomes in High-Altitude Pulmonary Hypertension. *High Alt Med Biol*. [Internet]. 2017 Mar [Consultado 2022 Ene 18]; 18(1): 61-66. doi: 10.1089/ham.2016.0098
3. West JB, Luks AM, Schoene RB, and Milledge JS. *High Altitude Medicine and Physiology*. 5.a ed. Boca Raton: CRC Press; 2012.
4. Garrido E, Botella de Maglia J, Castillo O. Acute, subacute and chronic mountain sickness. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 Mar 17 [Consultado 2022 Ene 18]; S0014-2565(20): 30064-3. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.013
5. Neupane M, Swenson ER. High altitude pulmonary hypertension. 2 *Advances in Pulmonary Hypertension* [Internet]. 2017 [Consultado 2022 Ene 18]; 15(3): 149-157. <https://doi.org/10.21693/1933-088X-15.3.149>
6. Wayne TF Jr. Cardiovascular medicine at high altitude. *Angiology* [Internet]. 2014 Jul [Consultado 2022 Ene 18]; 65(6): 459-72. doi: 10.1177/0003319713497086
7. Peñaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007; 115: 1132-1146.
8. Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A, Kosanovic D, Weissmann N, Ghofrani HA, Sarybaev AS, Schermuly RT, et al. Pulmonary Hypertension in Acute and Chronic High Altitude Maladaptation Disorders. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Feb 10 [Consultado 2021 Ene 18]; 18(4): 1692. doi: 10.3390/ijerph18041692
9. Scherrer U, Allemann Y, Jayet PY, Rexhaj E, Sartori C. High altitude, a natural research laboratory for the study of cardiovascular physiology and pathophysiology. *Prog Cardiovasc Dis*. [Internet]. 2010 May-Jun [Consultado 2021 Jun 18]; 52(6): 451-5. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.002
10. Barry PW, Pollard AJ. Enfermedad de la altitud. *BMJ*. [Internet]. 2003 Abr 26 [Consultado 2021 Jun 18]; 326(7395): 915-9. doi: 10.1136/bmj.326.7395.915
11. Brito J, Siques P, Pena E. Long-term chronic intermittent hypoxia: a particular form of chronic high-altitude pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. [Internet]. 2020 Oct 13 [Consultado 2021 Jun 18]; 10(1 Suppl): 5-12. doi: 10.1177/2045894020934625
12. Pena E, El Alam S, Siques P, Brito J. Oxidative stress and diseases associated with high-altitude exposure: antioxidants (Basel). [Internet]. 2022 Ene 28 [Consultado 2021 May 15]; 11(2): 267. doi:10.3390/antiox11020267
13. Siques P, Brito J, Ordenes S, Pena E. Involvement of overweight and lipid metabolism in the development of pulmonary hypertension under conditions of chronic intermittent hypoxia. *Pulm Circ*. [Internet]. 2020 Oct 13 [Consultado 2021 May 15]; 10(1Suppl): 42-49. doi: 10.1177/2045894020930626
14. Maggiorini M, Leon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension a pathophysiological entity to different diseases [Internet]. *Eur respir J*. 2003; 22: 1012-1025.
15. Santos-Martínez LE, Gómez-Tejada RA, Murillo-Jáuregui CX, Hoyos-Paladines RA, Poyares-Jardim CV, Orozco-Levi IM. Exposición crónica a la altura. Características y diagnóstico. *Arch Cardiol Mex*. [Internet]. 2021 Nov 1 [Consultado 2021 May 15]; 91(4): 500-507 doi:10.24875/ACM.20000447
16. León-Velarde F, Maggiorini M., Reeves J. T., Aldashev A., Asmus I., Bernardi L., et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt. Med. Biol*. [Internet]. 2005 [Consultado 2021 May 15]; 6:147-157. doi: 10.1089/ham.2005.6.147
17. Furian M, Latshang TD, Aeschbacher SS, Ulrich S, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM, Aldashev A, Bloch KE. Cerebral oxygenation in highlanders with and without high-altitude pulmonary hypertension. *Exp Physiol*. [Internet 2015 Ago [Consultado 2021 May 15]; 100(8): 905-14. doi: 10.1113/EP085200
18. Latshang TD, Furian M, Aeschbacher SS, Ulrich S, Osmonov B, Mirrakhimov EM, et al. Association between sleep apnoea and pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders. *Eur Respir J*. 2017 Feb 2; 49(2): 1601530. doi: 10.1183/13993003.01530-2016
19. Bussotti M, Marchese G. High Altitude Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. [Internet]. 2018 [Consultado 2021 Abril 10]; 18(3): 187-198. doi: 10.2174/1871529X18666180518085245
20. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. *Eur Respir J*. [Internet]. 2019 Jun 27 [Consultado 2021 Abr 10]; 53(6):1900985. doi: 10.1183/13993003.00985-2019.
21. Squires BP. Biomedical review articles: what editors want from authors and peer reviewers. *CMAJ*. 1989 Ago 1; 141(3): 195-7.
22. Ulloa NA, Cook J. Altitude Induced Pulmonary Hypertension. 2021 Feb 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310385/>
23. Aldashev AA, Sarybaev AS, Sydykov AS, Kalmyrzaev BB, Kim EV, Mamanova LB, et al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet]. 2002 Nov 15 [Consultado 2021 Abril 10]; 166(10): 1396-402. doi: 10.1164/rccm.200204-345OC

24. Grimminger J, Richter M, Tello K, Sommer N, Gall H, Ghofrani HA. Thin Air Resulting in High Pressure: Mountain Sickness and Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Can Respir J*. [Internet]. 2017 [Consultado 2021 Abr 10]; 2017:8381653. doi:10.1155/2017/8381653
25. León-Velarde F, Ramos MP, Hernandez JA, De Idiaquez D, Muñoz LS, Gaffo A, et al. The role menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol*. 1997 Jan; 272(1): R90-94.
26. Gou Q, Shi R, Zhang X, Men Q, Li X, Rong X, et al. The prevalence and risk factors of high altitude pulmonary hypertension among native Tibetans in Sichuan Province China. *High Alt Met Biol*. [Internet]. 2020 Dic [Consultado 2021 Abr 10]; 21(4): 327-335b. doi:10.1089/ham.20200022
27. Negi PC, Marwaha R, Asotra S, Kandoria A, Ganju N, Sharma R, et al. Prevalence of high altitude pulmonary hypertension among the natives of Spiti Valley-a high altitude region in Himachal Pradesh, India. *High Alt Med Biol*. [Internet]. 2014 Dic [Consultado 2021 Abr 10]; 15(4): 504-10. doi: 10.1089/ham.2013.1112
28. Qian Z, Fan A, Dawa, Dawaciren, Pan B. Retrospective cohort analysis of heart rate variability in patients with high altitude pulmonary hypertension in Tibet. *Clin Cardiol*. [Internet]. 2020 Mar [Consultado 2021 Abr 10]; 43(3): 298-304. doi: 10.1002/clc.23312
29. Sydykov A, Muratali Uulu K, Maripov A, Cholponbaeva M, Khan T, Sarybaev A. A Case of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in a High-Altitude Dweller. *High Alt Med Biol*. [Internet]. 2019 Sep [Consultado 2021 Abr 10]; 20(3): 303-306. doi: 10.1089/ham.2018.0132
30. Xu XQ, Jing ZC. High-altitude pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. [Internet]. 2009 Mar [Consultado 2021 Abr 10]; 18(111):13-7. doi: 10.1183/09059180.00011104
31. Mirrakhimov AE, Strohl KP. High-altitude Pulmonary Hypertension: an Update on Disease Pathogenesis and Management. *Open Cardiovasc Med J*. [Internet]. 2016 Feb 8 [Consultado 2021 Abr 10]; 10:19-27. doi: 10.2174/1874192401610010019
32. McGettrick M, Peacock A. Group 3 pulmonary hypertension: Challenges and opportunities. *Glob Cardiol Sci Pract*. [Internet]. 2020 Abr 30 [Consultado 2021 Abr 10]; 2020(1): e202006. doi: 10.21542/gcsp.2020.6
33. Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol*. 2000 Feb; 72(1): 201-28.
34. Charolidi N, Carrol V. Hipoxia e hipertension pulmonary. En: Zheng J Zhou Ch, editores. *Hypoxia and Human Diseases*. London: IntechOpen; 2017. doi: 10.5772/67151
35. Crosswhite P, Sun Z. Molecular mechanisms of pulmonary arterial remodeling. *Mol Med*. [Internet]. 2014 Abr 22; [Consultado 2021 Abr 10]; 20(1):191-201. doi: 10.2119/molmed.2013.00165
36. Siques P, López de Pablo AL, Brito J, Arribas SM, Flores K, Arriaza K, et al. Nitric oxide and superoxide anion balance in rats exposed to chronic and long term intermittent hypoxia. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2014 [Consultado 2021 Abr 10]; 2014:610474. doi: 10.1155/2014/610474
37. Groves BM, Droma T, Sutton JR, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Physiol* [Internet]. 1993 [Consultado 2021 Abr 10]; 74: 312-318.
38. Hanaoka M, Droma Y, Basnyat B, Ito M, Kobasahy N, Katsuyama Y, et al. Genetic variants in EPAS1 contribute to adaptation to high-altitude hypoxia in Sherpas. *PLoS ONE*, [Internet]. 2012 [Consultado 2021 Jul 25]; 7(12): e50566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050566>
39. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev*. [Internet]. 2014 Oct 15 [Consultado 2021 Jul 25]; 28(20): 2189-204. doi: 10.1101/gad.250167.114
40. Cayo E, Amaru R, Paton D, Quispe T, Mansilla S, Luna J. Valores de hemoglobina en la población de Chorolque a 5000 msnm. *Rev Med La Paz*. 2020; 26(1): 32-37.
41. Horiuchi T, Droma Y, Kinota F, Kobayashi N, Ota M, Hanaoka M. Gene-gene interaction between EPAS1 and EGLN1 in patients with high-altitude pulmonary edema. *Shinshu J Med*. [Internet]. 2018 [Consultado 2021 Jul 25]; 63(3): PA 3060 doi: 10.1183/13993003.congres-2018.PA3060
42. Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, Aldashev A, Zhao L. Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease. *Circulation*. [Internet]. 2015 [Consultado 2021 Jul 25]; 131: 582-590 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONHA.114.006977>
43. Calle X, Jiménez-Gallegos D, Muñoz-Córdova F, Sánchez P, Lavandero S. Mecanismo sensor y de adaptación a los niveles de oxígeno y su implicancia en las enfermedades cardiovasculares: a propósito del Premio Nobel de Fisiología-Medicina 2019. *Rev Chil Cardiol*. [Internet]. 2019 Dic [Consultado 2021 Jul 25]; 38(3): 225-235. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602019000300225>
44. Frise MC, Robbins PAP. The pulmonary vasculature – lessons from Tibetans and from rare diseases of oxygen sensing. *Experimental Physiology* [Internet]. 2015 Nov 1 [Consultado 2021 Jul 25]; 100(11): 1233-1241 <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.080507>
45. Lichtblau M, Saxer S, Furian M, Mayer L, Bader PR, Scheiwiller PM, et al. Cardiac function and pulmonary hypertension in Central Asian highlanders at 3250 m. *Eur Respiratory J*. [Internet]. 2020 [Consultado 2021 Jul 25]; 56: 1902470 doi: 10.1183/13993003.02474-2019
46. León-Velarde F, Ramos MA, Hernández JA, De Idiáquez D, Muñoz LS, Gaffo A, et al. El papel de la menopausia en el desarrollo del mal de montaña crónico. *Soy. J. Physiol*. 1997; 272 (1 Pt 2): R90 – R94.
47. Li C, Li X, Xiao J, Liu J, Fan X, Fan F, Lei H. Genetic changes in the EPAS1 gene between Tibetan and Han ethnic groups and adaptation to the plateau hypoxic environment. *Peer J*. [Internet]. 2019 Oct 28 [Consultado 2021 Jul 25]; 7: e7943. doi:10.7717/peerj.7943
48. Bi D, Xiao H, Zhou C, Zhou J, Deng X, Liu X. Systems biology approach to study the high-altitude adaptation in tibetans. *Braz. Arch. Biol. technol*. [Internet]. 2013 Feb [Consultado 2021 Jul 25]; 56 (1): 53-60. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132013000100007>
49. Wilkins MR, Aldashev AA, Wharton J, Rhodes CJ, Vandrovicova J, Kasperaviciute D, et al. Variante Marletta MA  $\alpha$ 1-A680T en GUCY1A3 como un candidato que confiere protección contra la hipertensión pulmonar entre los montañeses de Kirguistán. *Circ Cardiovasc Genet*. [Internet]. 2014 [Consultado 2021 May 5]; 7 (6): 920-929. doi:10.1161 / CIRCGENETICS.114.000763
50. Brutsaert TD, Kiyamu M, Revollendo GE, Isherwood JL, Lee FS, Rivera ChM, et al. Association of EGLN1 gene with high aerobic capacity of Peruvian Quechua at high altitude. *Proc Nat Acad Sci USA*. [Internet]. 2019 [Consultado 2021 Jul 25]; 116(1): 100-105. doi: 10.1073/pnas.1811101116

- tado 2021 May 5]; 116(48): 24006-24011. doi: 10.1073/pnas.2000495117
51. Gazal S, Espinoza JR, Austerlitz F, Marchant D, Marcalupu JL, Rodriguez J, et al. The genetic Architecture of Chronic Mountain Sickness in Peru. *Front Genet.* [Internet]. 2019 [Consultado 2021 May 5]; 10: 690. doi: 10.3389/fgene.2019.00690
  52. Julian CG, Moore LG. Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes (Basel).* [Internet]. 2019 Feb 15 [Consultado 2021 May 5]; 10(2): 150. doi: 10.3390/genes10020150
  53. San Martin R, Brito J, Siques P, Leon-Velarde F. Obesity as a conditioning factor of altitude sickness. *Obes Facts.* [Internet]. 2017 Sep [Consultado 2021 May 5]; 10(4): 363-372. doi: 10.1159/00047746
  54. Raw R. Obesity and pulmonary hypertension. What's the link? *BJMP* 2009; 2: 4-5.
  55. Lupi-Herrera E, Seoane M, Sandoval J, Casanova JM, Bia-loszozki D. Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. *Chest.* 1980; 78: 553-558.
  56. Valencia-Flores M, Rebollar V, Santiago V, et al. Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude. *Int J Obes.* 2004; 28: 1174-1180.
  57. 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.* [Internet]. 2017 Mar [Consultado 2021 May 5]; 18(1): 11-19. doi:10.1089/ham.2016.0102
  58. 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: 1444-1450.
  59. Lorente-Aznar T, Pérez-Aguilar G, García-Espot A, Benabarre-Ciria S, Mendia-Gorostidi JL, Dols-Alonso D, et al. Estimación de la saturación arterial de oxígeno en función de la altitud. *Med Clin (Barc).* [Internet]. 2016 Nov 18 [Consultado 2021 Jun 23]; 147(10): 435-440. doi: 10.1016/j.medcli.2016.07.025
  60. Kojonazarov BK, Imanov BZ, Amatov TA, Mirrakhimov MM, Naeije R, Wilkins MR, et al. Noninvasive and invasive evaluation of pulmonary arterial pressure in highlanders. *Eur Respir J.* 2007; 29(2): 352-6.
  61. Aeschbacher SS, Latshang TD, Sheraliev U, Marazhapov NH, Ulrich S, Sooronbaev TM, Bloch KE, Furian M. Altered cardiac repolarisation in highlanders with high-altitude pulmonary hypertension during wakefulness and sleep. *J Sleep Res.* [Internet]. 2020 Ago 9 [Consultado 2021 Jun 23]; e13153. doi: 10.1111/jsr.13153
  62. Kjærgaard J. Assessment of right ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography. *Dan Med J.* 2012 Mar; 59(3): B4409.
  63. 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.* [Internet]. 2005 Dic 1 [Consultado 2021 Jun 23]; 172(11): 1427-33. doi: 10.1164/rccm.200505-807OC
  64. Taimeh Z. Assessment and treatment of the failing right heart considerations for transplantation referral. *J Thorac Dis.* 2019 Sep; (supl 14): S1817-S1820