

MAL DE MONTAÑA CRÓNICO

Fabiola León Velarde y Carlos Monge L.

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigación de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia

RESUMEN

Se presentan las fases fisiológicas del Mal de Montaña Crónico (MMC o Enfermedad de Monge), enfermedad de desadaptación a la vida en la altura.

Cuando la presión barométrica disminuye la sangre arterial se desatura, desencadenando diversos mecanismos de defensa contra la hipoxemia. Se analiza el porque estos mecanismos de defensa contra la hypoxemia. Se analiza el porque estos mecanismos no llegan a compensar completamente la hypoxemia en el MMC, y con esta sub-compensación constituye la base de la instalación del MMC. Así mismo, se explica como la hipoventilación secundaria al envejecimiento, el sueño, o alguna disfunción pulmonar crónica, desatura la sangre en la altura por debajo de los valores ya disminuidos fisiológicamente. Esta disminución de la saturación de oxígeno en sangre, genera un aumento equivalente de la concentración de oxígeno en sangre, genera un aumento equivalente de la concentración de hemoglobina, y lleva al enfermo a una eritrocitosis excesiva para la altura de residencia con la menor disminución adicional de la saturación. La eritrocitosis excesiva interfiere con la circulación pulmonar y cerebral, y se desarrolla toda la sintomatología del MMC. Adicionalmente, se analiza el rol de la disminución de la concentración de progesterona con la menopausia, y su relación con la susceptibilidad de las mujeres nativas de altura de desarrollar MMC. Finalmente, se presentan las bases biológicas del MMC en un contexto biológico integral.

SUMMARY

This review describes the physiopathological basis of Chronic Mountain Sickness (CMS or Monge's disease of loss of adaptation to high altitude. At high altitude the arterial blood unsaturates, so several mechanisms of defence against hypoxemia should take place. This review explains why these mechanisms do not completely compensate hypoxemia in CMS, and how their undercompensation constitutes the basis for the development of CMS. Likely, it explains how hypoventilation secondary to ageing, sleep and minor lung pathological conditions will unsaturate the blood at high altitude below the already low physiological levels found at high altitude.

Because there is an equivalent increase of hemoglobin concentration to blood unsaturation, erythrocytosis becomes excessive for the altitude of residence, even with a minor additional decrease of saturation, the excessive erythrocytic response will interfere with the pulmonary and brain circulation, and lead to the symptoms of CMS. Additionally, the role of the decline of progesterone with menopause in relation to the susceptibility to develop CMS in high altitude women is analysed. Finally, this review presents the biological basis of CMS, deals with the genetic adaptation in high altitude native animals and puts CMS in the context of comparative physiology.

DESCRIPCION

El Mal de Montaña Crónico (MMC) es una enfermedad que afecta a nativos o residentes de altura. Sus síntomas más prevalentes incluyen la presencia de cefalea, mareo, disnea, insomnio, tinnitus, fatiga física y mental, alteraciones de la memoria, pérdida de apetito, dolores musculares y articulares y quemazón en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Los signos más comunes son, cianosis intermitente o permanente y dilatación de las venas de las manos y de los pies, mas los signos más incapacitantes están en relación al sistema nervioso central. La presencia de hipertrofia cardiaca derecha debida a una excesiva hipertensión arterial pulmonar es característica de las etapas más avanzadas de la enfermedad.

La enfermedad desaparece totalmente con el traslado del paciente a nivel del mar. La patofisiología está basada en la presencia de eritrocitosis excesiva secundaria a hipoxemia. La hipoxemia es el resultado de la disminución de la ventilación y/o secundaria a una disfunción pulmonar. Los síntomas de MMC se observan usualmente en adultos a partir de la década de los 40. La ventilación decrece con la edad generando en la altura un aumento de la hipoxemia y la consecuente eritrocitosis. Estas características generan la aparición insidiosa de la enfermedad, y es lo que hace difícil detectar tempranamente su aparición (Monge M. et al., 1928; Hurtado, 1942; Winslow y Monge, 1987; León-Velarde y Arregui, 1994).

Función Ventilatoria y MMC.

La función ventilatoria del pulmón da inicio al transporte de oxígeno del aire hasta las mitocondrias. En mamíferos y aves de nivel del mar, que responden a la hipoxemia con eritrocitosis, la disminución de la función ventilatoria aumenta la concentración de hemoglobina y del hematocrito. La función ventilatoria decrece con la edad, trayendo como consecuencia una caída lineal de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) (Loew y Thews, 1962; Sorbini et al., 1968). A nivel del mar, debido a la forma de la curva de disociación de la hemoglobina (CDH), la saturación de O_2 arterial está protegida de la caída de la ventilación con la edad, pero en la altura, la caída de la PaO_2 con la edad afectará de manera importante la saturación de O_2 y la respuesta eritrórica. Monge C. and Whittembury (1982) han demostrado que la ecuación que describe la caída de la PaO_2 con la edad, combinada con la que describe la respuesta de la Hb o el Hct a la PaO_2 en nativos de altura (HA), predice un aumento del Hct en función de la edad. Basados en estos, y otros estudios de tipo epidemiológico (Arregui y León-Velarde, 1990; Monge C. et al., 1992; León Velarde and Arregui, 1994), los autores postulan que a medida que avanza la edad, en la altura, se desarrolla una eritrocitosis excesiva, aumentando así la prevalencia del MMC.

Cualquier deterioro adicional de la función pulmonar acentúa la respuesta fisiológica. Adicionalmente, la capacidad vital decrece más con la edad en la altura que a nivel del mar, trayendo como consecuencia una caída adicional de los valores de saturación de O_2 arterial (León-Velarde et al., 1993). Algunos autores no han encontrado asociación entre Hct y/o Hb y edad, y han rechazado la hipótesis de considerar a la edad como factor de riesgo para la aparición del MMC. Estos autores han llevado a cabo estudios longitudinales evaluando el Hct y la edad, pero han usado, ya sea, una muestra muy pequeña (la desviación estándar de la Hb es muy grande en la altura) o no han usado metodología de tipo epidemiológico para la interpretación de sus datos (Gonzales et al 1978a; 1978b; Vargas and Villena, 1993). Además, Whittembury y Monge C., (1972), han demostrado que a 3600 m. el aumento del Hct con la edad es muy pequeño, pero que este aumento se hace mayor a medida que aumenta la altura. Cabe mencionar que, el hecho que la edad sea un factor de riesgo no significa que el 100% de las personas que envejecen en la altura se enfermarán de MMC. Aquellos que comienzan con valores de Hb hacia la izquierda de una distribución normal para la concentración de Hb (y que no presenten una disfunción o enfermedad pulmonar asociada), probablemente nunca desarrollen la enfermedad, pues no alcanzarán, a pesar del envejecimiento, los altos valores de Hb que son condición para la aparición del MMC.

La desaturación de oxígeno que se produce durante el sueño en la altura ha sido considerada un factor contribuyente para la aparición de la eritrocitosis excesiva (Kryger et al., 1978; Xu-Chu et al., 1981). Cabe anotar, que el factor edad también está presente en las características de calidad de sueño de los nativos de altura. Coote et al. (1992) ha mostrado que la aparición temprana del sueño REM es una característica de los nativos mayores de 40 años.

Debido a que los nativos de altura presentan una respuesta atenuada a la hipoxia (RAH), se ha sugerido que ésta sería la causa de la aparición del MMC. Si bien esta menor respuesta podría ser un factor contribuyente, no parecería ser «la causa» del MMC, pues hay hallazgos contradictorios al respecto. En nativos de 3,100 m., Kryger y Grover (1983), no encuentran diferencias entre una RAH y los casos de MMC. Sin embargo, Severinghaus et al. (1966) mostraron que la respuesta ventilatoria a la hipoxia, baja en nativos, es más baja en los enfermos de MMC. Este hallazgo fue confirmado por Vargas y Villena (1993). Dado que la respuesta al CO_2 fue hallada normal, consideraron que la desensibilización de los cuerpos carotídeos estaba en la base de la explicación de la etiología del MMC. Si bien todos los nativos presentan una RAH a partir de los 2 años de edad (Sorensen y Severinghouse, 1968), el MMC es más prevalente a partir de los 40 años, lo que estaría indicando más bien una diferencia en el grado de desensibilización más que una ausencia o presencia de la misma. Arias-Stella y Valcarcel (1976) mostraron que, en nativos de altura, la hiperplasia de los cuerpos carotídeos aumenta con la edad, y relacionaron estos cambios con la disminución fisiológica de la ventilación con la edad descrita por Sime et al. (1975). Si bien es difícil separar el rol que juegan los cuerpos carotídeos de aquel que juega el centro respiratorio en la génesis del MMC, la edad parecería estar involucrada en los cambios funcionales y anatómicos descritos en los nativos de altura.

De acuerdo a las consideraciones arriba expuestas, se deduce el rol fundamental que juega la disminución de la función ventilatoria en la etiología del MMC. Sin embargo, se han descrito factores adicionales que agravarían la hipoxemia: un aumento del gradiente de O_2 alveolo-arterial (A-a O_2) con «shunt» veno-arterial (Kreutzer et al., 1964; Vargas and Villena, 1992); un aumento del espacio muerto (Ergueta et al., 1971); una reducción de la relación ventilación/perfusión (Vargas and Villena, 1993); la presencia de apneas de sueño más prolongadas y de un mayor número de oscilaciones de la SaO_2 (Normand et al., 1992); el sobrepeso (Guénard et al 1984; León-Velarde et al., 1993). Adicionalmente, cualquier desorden pulmonar agravar el MMC; aún las enfermedades respiratorias crónicas bajas comunes serían un factor de riesgo para la aparición del MMC (Reátegui, 1965; León-Velarde et al., 1994).

Mal de Montaña Crónico

Hipoxemia, la causa principal del MMC.

La hipoxemia se cuantifica por medio de la medida de la saturación de oxígeno ($SaO_2, \%$) o de la presión de oxígeno en la sangre arterial, PaO_2 , ambas variables correlacionan con la CDH. Despejando PvO_2 de la ecuación combinada de difusión y convección $VO_2 = G(PaO_2 - PvO_2)$ (donde, VO_2 , es el consumo de oxígeno, que coincide con el transporte de oxígeno a los tejidos; G , es la conductancia al oxígeno; PaO_2 y PvO_2 , la presión de oxígeno en la sangre arterial y venosa y al coeficiente de capacitancia $(CaO_2 - CvO_2)/(PaO_2 - PvO_2)$, una medida de la capacidad de la sangre para combinarse con el oxígeno), Monge C. (1982;1983;1990) desarrolló un modelo matemático que permite calcular el PvO_2 en función del promedio de la concentración de Hb que se encuentra a diversas alturas. Este demuestra que la PvO_2 se mantiene prácticamente constante hasta una Hb cercana a 17 g/dl y que luego declina a pesar del continuo incremento de la Hb. Adicionalmente, el aumento de la viscosidad disminuye el flujo sanguíneo, manteniendo aún más bajo el PvO_2 .

Tenney (1993), usando otro modelo matemático, ha calculado que la SaO_2 óptima para los nativos de altura sería 70%. El considera este valor como correspondiente a una altura máxima, equivalente a la cual los humanos podrían vivir de manera permanente. Dado que a esta altura su modelo predice una Hb equivalente a alrededor de 25 g/dl ($Hct=75\%$), considera que el factor limitante no es la SaO_2 sino la eritrocitosis excesiva. Los nativos de altura, con valores normales de eritrocitosis, muestran una gran variabilidad en los valores de SaO_2 y son bastante mayores de 70%. En presencia de eritrocitosis excesiva el promedio es también mucho mayor que 70%. La gran variación en los valores de SaO_2 que se encuentra en la altura se debe a la forma de la CDH, de manera que para una pequeña variación de PO_2 se da una gran variación de SaO_2 .

Eritrocitosis excesiva

El término eritrocitosis excesiva se refiere al número de glóbulos rojos, Hct y/o concentración de Hb por encima de los valores estadísticos que le corresponden a una determinada altura. Sin embargo, la eritrocitosis de altura es siempre fisiológicamente excesiva porque para cualquier altura la concentración arterial de O_2 (CaO_2) aumenta parabólicamente en función de la altura (Monge and Whittembury, 1982). Esto trae como consecuencia, que la cantidad de oxígeno en sangre en la altura siempre sea mayor que a nivel del mar. Cuando un nativo de nivel del mar va a la altura, la caída de la PaO_2 hace descender la CaO_2 . Durante la aclimatación, la Hb aumenta más de lo necesario para corregir el déficit de O_2 , produciendo una sobre compensación a nivel arterial. Este hecho fisiológico no es necesariamente mal adaptativo porque protege la

caída de la PvO_2 , que refleja la PO_2 tisular. El problema, es en realidad cuán tolerable es un alto Hct. La aproximación epidemiológica asume que el promedio de concentración de Hb en poblaciones jóvenes aclimatadas a la altura define la normalidad y que los valores de concentración de Hb superiores al promedio más dos desviaciones estándar deberían ser considerados como excesivos. Si los síntomas de MMC están además presentes, el MMC podría ser diagnosticado, dado que existe una correlación entre la prevalencia de eritrocitosis excesiva y el puntaje de MMC (León-Velarde y Arregui, 1994). Cabe mencionar, que la eritrocitosis excesiva va acompañada de una reducción del volumen plasmático que puede llegar hasta un tercio del volumen normal (Sánchez et al., 1970).

Los valores de eritrocitosis excesiva se correlacionan con las concentraciones séricas de eritropoyetina (Epo), pero no se ha descrito una síntesis anormal de eritropoyetina en los enfermos de MMC (León-Velarde et al. 1991)

La eritrocitosis excesiva parecería autogenerarse a partir del estímulo hipódico que sumado a una mayor viscosidad sanguínea, causaría mayor hipoxia y la subsecuente producción de eritropoyetina (Bozzini et al., 1994). En la altura, la retroalimentación negativa que opera a nivel del mar (hipoxia > aumento de Epo > aumento de Hb > disminución de Epo) se habría revertido para convertirse en una retroalimentación positiva que impide la disminución en la concentración de Hb. La concentración de Epo se ha encontrado elevada en nativos de la altura cuando se les compara con nativos de nivel del mar (Winslow et al. 1989; León-Velarde et al. 1991; Dainiak et al. 1989). Estos valores, mayores que a nivel del mar, serían una indicación de la incapacidad fisiológica de evitar la hipoxia tisular a pesar de la eritrocitosis excesiva.

Hemodinámica pulmonar

En la altura, la presión arterial pulmonar (PAP) aumenta con la edad, y los enfermos de MMC presentan también una elevada (PAP) (Peñaloza, 1969; Peñaloza y Sime, 1971; Antezana et al., 1993), de manera que es difícil determinar dónde terminan los valores fisiológicos de PAP y dónde comienzan los patológicos. Se ha propuesto que el aumento de la PAP es el resultado de la vaso-constricción del árbol pulmonar, como respuesta a la hipoxia. El aumento de la viscosidad, producto de la eritrocitosis excesiva, sería también un factor contribuyente. Dado que no es claro el rol adaptativo del aumento de la PAP, en especial cuando es excesiva, consideramos que es más bien un signo de mal adaptación que se da como respuesta excesiva a la hipoxia y que aumenta con la edad, de manera similar a como lo hace la eritrocitosis. Esto trae como consecuencia la hipertrofia cardiaca derecha, propia del nativo de las grandes alturas.

Función endocrina y mal de Montaña Crónico

Entre los 4,200 a 4,500 m. los valores de T4 son similares a los de nivel del mar en hombres jóvenes (Pretell, 1989), pero declinan con la edad con una relación inversa con el Hct, aunque no presenten problemas de deficiencia de hierro (Pretell, 1986). La hipofunción tiroidea es reversible con el regreso a nivel del mar (Guerra-García et al., 1977).

Guerra-García et al. (1973a) ha descrito también, en casos de MMC estudiados a 4,300 m., una menor excreción urinaria de testosterona (luego de la administración de HCG). Además, los niveles de cortisol plasmático se elevaron menos, como respuesta a la ACTH que en nativos de altura sanos. Villena et al. (1987) ha descrito que los enfermos de MMC presentan un menor incremento de aldosterona sérica, luego de ortostasis, que los nativos sanos. En su conjunto, todos los datos endocrinológicos parecerían sugerir una merma de la función endocrina en los casos del MMC.

Mujer y mal de montaña crónico

La aparición del MMC en la mujer, depende de sus niveles de progesterona, la que combinada con estrógeno, aumenta la función ventilatoria (Regensteiner et al., 1989; Tatsumi et al., 1994). Es por este hecho, que con la menopausia, cuando bajan los niveles de progesterona, las mujeres presentan menores valores de SaO₂ y de flujo espiratorio máximo y mayores valores de Hct y de puntaje de MMC. Adicionalmente, luego de la menopausia, se encuentra una mayor prevalencia de síntomas y signos de MMC (45%), en mujeres nativas y/o residentes de 4,300, que antes de la menopausia (22%) (León-Velarde et al., 1997).

Santolaya et al. (1982), en un grupo de 162 mujeres mayores de 55 años, residentes de 2,800 m., encontró que la PO₂ arterial estaba por debajo de los valores para hombres que vivían a la misma altura. Estos autores además encontraron una elevación aguda en la PCO₂ arterial en mujeres mayores de 40 años, quienes alcanzaron valores de PCO₂ cercanos o superiores a los de hombres a una altura correspondiente. Si bien los autores no relacionan sus hallazgos con la llegada de la menopausia, sus datos coinciden con los nuestros.

La identificación de mujeres en riesgo de MMC no ha sido adecuadamente establecida pues ha estado basada en criterios establecidos en hombres. Esta extrapolación no es la más adecuada pues los valores de Hb y Hct son siempre menores en las mujeres, tanto en la altura como a nivel del mar (Berendsohn and Muro, 1957), y los casos de MMC en mujeres podrían estar subestimados. Tomando en cuenta que la menopausia llega tempranamente en la altura (Zhang et al., 1991; Villena et al., 1993; Gonzales, 1993) el MMC aparecería también tempranamente en la mujer nativa de la altura.

Aspectos terapéuticos

La hipoxemia desaparece en cuanto el paciente deja el ambiente hipoxico. Cuando se desciende a nivel del mar, y luego de dos o tres semanas de residencia, la función ventilatoria disminuye con la correspondiente elevación de la PCO₂, pero los volúmenes pulmonares se mantienen elevados (Coudert et al., 1974). La eritrocitosis adquiere los niveles de nivel del mar en pocas semanas (Coudert et al., 1974; Monge M. and Monge C., 1966) y la hipertrofia cardiaca derecha, y la hipertensión pulmonar revierten mas despacio hasta llegar a valores de nivel del mar al año o a los dos años del descenso (Sime et al., 1971; Corone et al, 1976).

Dado que el MMC es una condición reversible, cuyos síntomas y signos desaparecen a nivel del mar, el tratamiento ideal es la transferencia del paciente a niveles menores de altura o, idealmente a nivel del mar. Esto, no sólo elimina la hipoxemia, sino que además parecería que permite la síntesis de un posible factor inhibidor de la eritropoyesis (Reynafarje et al., 1972). Alternativamente, el tratamiento del MMC puede estar dirigido a disminuir la eritrocitosis, ya sea por aumento de la PaO₂, o por reducción del número de glóbulos rojos, mediante una sangría.

Las sangrías o las diluciones isovolémicas terminan con la sintomatología del MMC; estas últimas lo hacen por mayor tiempo (Sedano et al., 1988; Sedano y Zaravia, 1988). También se ha reportado que las sangrías mejoran la función pulmonar (Peñaloza et al., 1971; Cruz et al., 1979; Winslow et al., 1985) incluyendo la relación ventilación/perfusion.

También se ha ensayado la normalización de la PaO₂ por medio del uso de la medroxiprogesterona (20-60 mg diario durante 10 semanas) como terapéutica para el MMC. Esta droga aumenta la ventilación, mejora la PaO₂, baja los valores de Hct y trae la consecuente desaparición de la sintomatología del MMC (Kryger et al. 1978a; 1978b). Lamentablemente, dado que la medroxiprogesterona es una hormona femenina, su uso en hombres se ha visto limitado, sin embargo, sería el tratamiento de elección para mujeres post-menopausicas con MMC (León-Velarde., 1997). También ha sido ensayado el uso de la almitrina, una droga que estimula los quimiorreceptores periféricos. La almitrina (3 mg/kg) aumenta la PaO₂ y la frecuencia respiratoria, pero a la dosis normal del 1.5 mg/kg solo disminuye el Hct en 3.5% sin mayor cambio en la PaO₂ (Villena et al., 1985).

Los ensayos farmacológicos dirigidos a disminuir la eritrocitosis excesiva podrían incluir el uso de las metilxantinas (Schooley and Mahlmann, 1975; Ueno et al., 1988; Paul et al., 1988; Gamboa et al., 1997), los bloqueadores adrenérgicos (Fink y Fisher, 1976; 1977; Fink y Fisher, 1991; Izaguirre et al., 1994) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Islam et al., 1990; Gaston et al., 1991). En el caso de la PAP excesiva, los bloqueadores de los canales de calcio

Mal de Montaña Crónico

han sido usados experimentalmente con éxito para disminuirla (Stanbrook et al., 1984). Lamentablemente, ninguno de estos ensayos ha sido usado sistemáticamente en el tratamiento del MMC, y hasta el presente el mejor tratamiento sigue siendo el descenso a nivel del mar.

Animales genéticamente adaptados a la altura

La fisiología comparada de la perdida de la adaptación a la altura ha mostrado que este proceso afecta al hombre y a los animales domésticos, pero no a animales genéticamente adaptados a la altura (AGAA) (ver revisión de Monge C. and León-Velarde, 1991). La ausencia del MMC en animales genéticamente adaptados a la altura esta relacionada a diversas adaptaciones, no solo en la cadena de transporte de oxígeno, sino también en la circulación pulmonar.

En relación a la función ventilatoria, el hombre y los animales aclimatados a la altura, presentan una RAH, los AGAA, por el contrario, no presentan esa RAH para los mismos niveles de hipoxia. Los quimioreceptores periféricos, que median la respuesta ventilatoria a la hipoxia, se han encontrado hipertrofiados en humanos aclimatados a la altura y en animales domésticos, sin embargo, los AGAA no presentan hipertrofia de los quimioreceptores. Esto sugiere una asociación entre los hallazgos anatómicos y los funcionales. Los animales domésticos introducidos en las montañas luego de la Conquista Española tienen todos algún grado de eritrocitosis, pero los AGAA presentan ausencia de eritrocitosis o tan solo un modesto incremento en la altura (Monge C. y León-Velarde, 1991). La ausencia de la respuesta eritrocítica a la hipoxia impide que toda la carga de la aclimatación recaiga en el sistema circulatorio.

Los AGAA tienen una afinidad de la Hb por el O₂ mayor que el hombre y los animales aclimatados. Esta característica, que no favorece la entrega de O₂ a los tejidos a nivel del mar, facilita el mejoramiento del aporte de O₂ a nivel tisular en condiciones de hipoxia severa (Turek y Rakusan, 1993).

Los AGAA no presentan una respuesta vasoconstrictora a la hipoxia. Esto evita la elevación sostenida de la PAP y la consecuente hipertrofia cardiaca derecha propia del hombre y de los animales domésticos de altura (Heath and Williams, 1995). La respuesta pulmonar vasoconstrictora a la hipoxia que puede resultar benéfica en una primera fase de exposición a la hipoxia constituye un reto para el miocardio durante una exposición permanente.

Finalmente, el MMC no ha sido descrito en los AGAA, confirmando que un diseño fisiológico diferente es necesario en los sistemas de transporte de O₂ de un animal para ser considerado como adaptado. Por el contrario, una enfermedad de desacclimatación, como el MMC, es una indicación de las limitaciones del uso de la

capacidad de extensión del fenotipo mas allá de los límites de tolerancia para la vida en la altura.

ABREVIATURAS

AGAA	animales genéticamente adaptados a la altura
CaO ₂	contenido arterial de O ₂ , ml/ml
CDH	curva de disociación de la hemoglobina por el O ₂
Epo	eritropoyetina
PAP	presión arterial pulmonar
PAO ₂	presión alveolar de O ₂ , torr
PaO ₂	presión arterial de O ₂ , torr
PvO ₂	presión venosa de O ₂ , torr
PCO ₂	presión de gas carbónico, torr
SaO ₂	saturación arterial de O ₂ ,
RAH	respuesta atenuada a la hipoxia

REFERENCIAS

- Antezana G, Villena M, Aparicio O, Noriega I, Ugarte H, Valer R.** Estudio hemodinámico de la eritrocitosis de altura. (Resumen 36). Acta Andina 1993;2:41-42.
- Arias-Stella J, Valcárcel.** Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes: physiologic and pathologic significance. Human Pathol. 1976;7:361-373.
- Arregui A, León Velarde F, Valcárcel M.** Salud y Minería. El riesgo del Mal de Montaña Crónico entre mineros de Cerro de Pasco. Lima, ADEC-ATC/Mosca Azul, 1990.
- Beredsohn S, Muro M.** Constantes hematológicas en mujeres residentes de las grandes alturas. An Fac Med (Lima) 1957;40:925-935.
- Bozzini CE, Alippi RM, Barceló C, Conti MI, Bozzini C, Lezon CE and Olivera MI.** The Biology of stress erythropoiesis and erythropoietin production. In: Molecular, Cellular, and Developmental Biology of Erythropoietin and Erythropoiesis. New York Vol 718. Ann. NY Acad Sci 1994: 83-93.
- Corone P, Drouet I Escourrou P, Antezana G.** Epidemiologie cardio-vasculaire des sujets boliviens résident en haute et basse altitude. Cardiovascular epidemiologie of Bolivian altitude and low land dwellers. In Ruffi, J, Quilici JC, Lacoste MC eds Anthropologie des populations andines. Paris: INSERM 1976:441-451.

Cronic mountain sickness. In: Lung Biology in Heath and Disease, C. Lentfant ed. Marcel Dekker, Pub. (In press). Adaptado y traducido la parte de Monge C, F León-Velarde, and A. Arregui.

León Velarde F. Monge C.

- Coote JH, Stone BM, Tsang G.** Sleep of Andean high altitude natives. *Eur J of Appl Physiol* 1992;64:178-181.
- Corone P, Drouet I Escourrou P, Antezana G.** Epidemiologie.
- Cosio G.** Mining work at high altitude. *Arch Environ Health*. 1969; 19:540-7.
- Cruz JC, Díaz C, Marticorena E, Hilario V.** Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in Chronic Mountain Polycythemia. *Respiration*, 1979; 38:305-13.
- Dainiak N, Spielvogel H, Sorba S, Cudcowicks L.** Erythropoietin and the polycythemia of high altitude dwellers. In: Ascensao JL ed Molecular biology of erythropoiesis. New York, Plenum 1989; 17-21.
- Ergueta J, Spielvogel H, Cudkowickz I.** Cardio-respiratory studies in chronic mountain sickness (Monge's syndrome). *Respiration* 1971;28:485-517.
- Fink GD, Fisher JW.** Erythropoietin production after denervation or beta-adrenergic blockade. *Am J Physiol*. 1976; 230:508-13.
- Fink GD, Fisher JW.** Role of the sympathetic nervous system in the control of erythropoietin production. In: Kidney Hormones. Erythropoietin. Fisher JW ed New York, Academic Press, 1977, 2:387-413.
- Fink GD, Fisher JW.** Stimulation of erythropoiesis by beta adrenergic agonists. I. Characterization of activity in polycythemic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1977 a; 202:192-98.
- Gaston RS, Julian BA, Diethelm AG, Curtis JJ.** Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann Int Med*. 1991; 115:954-55.
- Gamboa J., M. Rivera, F. León-Velarde, M. Salazar and C. Monge C.** Pentoxifylline and enalapril and its effects on polycythemia induced by hypobaric hypoxia in mice. *Acta Andina*. VI(2):5-10, 1997.
- Gonzales GF, Guerra-García R, Niveles de hemoglobina en residentes de Cerro de Pasco (4200 m) según procedencia, actividad y edad.** En: Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de la Altura. La Oroya: Centromín Perú. 1978;166-171.
- Gonzales GF, Hum N, Guerra-García R.** Relación del hematocrito con la edad en varones de Huancayo (3200 m) y Cerro de Pasco (4200 m). En: Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de la Altura. La Oroya: Centromín Perú. 1978;82-88.
- Gonzales GF.** Menopausia en la altura. In Gonzales ed Reproducción humana en la altura. Lima;1993:57-70.
- Guénard H, Vargas E, Villena M, Carras PM.** Hypoxia et hematocrite dan la polyglobulie pathologique altitude. Hypoxemia and hematocrit in pathological high altitude polycythemia. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984;20:319-324.
- Guerra-García R, Gómez C, Zubiate M, Carmendia F.** Función suprarrenal en nativos de altura y en pacientes con mal de montaña crónico. (Resumen 24). V Jornadas Peruanas de Endocrinología. Cusco: Sociedad Peruana de Endocrinología 1973; p 42.
- Guerra-García R, Llaque WR, Coyotupa J.** Observaciones sobre la función endocrina de pacientes con mal de montaña crónico (MMC) estudiados a nivel del mar. (Resumen 52). VII Jornadas Peruanas de Endocrinología. Ica: Sociedad Peruana de Endocrinología 1977; p 80.
- Guerra-García R, Llerena LA, Garayar D, Ames R.** Función endocrina hipófiso testicular en nativos de altura y en pacientes con mal de montaña crónico (MMC). (Resumen 22). En: V Jornadas Peruanas de Endocrinología. Cusco: Sociedad Peruana de Endocrinología, 1973; p 40.
- Hearth D, Williams DR.** High-altitude medicine and pathology. Oxford, Oxford University Press 1995: p 1-449.
- Huang SY, Ning HX, Zhou ZN, Gu ZZ, Hu ST.** Ventilatory function in adaptation to high altitude: Studies in Tibet. In: West JB, Lahiri S, eds. High altitude and man. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1984:173-177.
- Hurtado A.** Chronic mountain sickness. *JAMA*. 1942;120:1278-82.
- Islam MS, Bourboigt B, Codet JP, Songy B, Fournier G, Cledes J.** Captopril induces correction of post-renal transplant erythremia. *Transpl-Int*. 1990; 3:222-25.
- Izaguirre V, Vargas M, León Velarde F, Huicho L, Barceló AC, Alippi RM, Monge C C.** Inhibitory effect of an alfa-1 adrenergic antagonist on erythropoiesis in normoxic and hypoxic mice. *Int J Clin Lab Res*. 1994; 24:213-216.
- Kreutzer F, Tenney SM, Mithocfer JC, Remmers JE.** Alveolar-arterial oxygen gradient in Andean natives at high altitude. *J Appl Physiol* 1964;19:13-16.
- Kryger M, Grover RF.** Chronic mountain sickness. *Seminars in Respiratory Medicine*. 1983; 5:164-68.

Mal de Montaña Crónico

- Kryger M, Weil J, and Grover R.** Chronic mountain polycythemia: a disorder of the regulation of breathing during sleep? *Chest (Suppl)* 1978;73:304..
- Kryger MH, Glas RD, Jackson RD, Mc Cullogh scoggin CH, Grover RF, and weil JV.** Impaired oxygenation during sleep in excessive polycythemia of high altitude: Improvement with respiratory stimulation. *Sleep* 1978;1:3-17.
- León-Velarde F, Arregui A, Monge C. C, Ruiz y Ruiz H.** Aging at high altitudes and the risk of Chronic Mountain Sickness. *J of Wild Med.* 1993;4:183-8.
- León-Velarde F, Arregui A, Vargas M, Huicho L, Acosta R.** Chronic Mountain Sickness and the effect of chronic lower respiratory disorders. *Chest*. 1994;106:151-5.
- León-Velarde F, Arregui A.** Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima:Instituto Francés de Estudios Andinos. Tomo 85. Serie: Travaux de l'Institut Français d'Etudes Andines.1994;1-145.
- León-Velarde F, Monge CC, Vidal A, Carcagno M, Criscuolo M, Bozzini CE.** Serum inmunoreactive erythropoietin in high altitude natives with and without erythrocytosis. *Exp Hematol* 1991;19:257-260.
- León-Velarde, F., M-A. Ramos, J-A. Hernández, D. de Idíquez, L.S. Muñoz, A. Gaffo, S. Córdova, D. Durand and C. Monge C.** The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am. J. of Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 272(1):R90-R94, 1997.
- León-Velarde, F., M. Rivera-Chira, R. Tapia y C. Monge C.** Efecto de la menopausia en la relación entre las presiones alveolares de O₂ y CO₂ y el Mal de Montaña Crónico. *Acta Andina*. VI(2):167-173, 1997.
- Loew PG, and Thews G.** Die altersabhängigkeit des arteriellen saurstoffdruckes bei der berufsaktiven bevolkerung (The dependency od age for arterial oxygen pressure in working population). *Klin Woch* 1962;40:1093-1098.
- Monge CC, León-Velarde F, Arregui A.** Pathophysiology and epidemiology of chronic mounatain sickness. *Int J Sports Med* 1992;(Suppl 1): S79-S81.
- Monge CC, Whittembury J.** Chronic mountain sickness and the pathophysiology of hypoxemic polycythemia. In: Sutton JR, Jones NL, Houston CS, eds. *Hypoxia: man at altitude*. New York: Thieme and Stratton, 1982:51-56.
- Monge CC.** Hemoglobin regulation in hypoxic polycythemia. In: *Adjustments to high altitude*. Chaberlayne ED, Condliffe PG eds. Bethesda MD:USPHS-NIH 1983:53-56.
- Monge CC.** Regulación de la concentración de hemoglobina en la policitemia de altura: modelo matemático. *Bull inst études andines*. 1990;19:455-467.
- Monge MC,Monge CC.** *High Altitude Diseases. Mechanisms and Management*. Springfield IL, Charles C. Thomas. 1966, 97 p.
- Monge-M C.** La enfermedad de las Andes. *Ann Fac Med* (Lima).1928;11:1-314.
- Normand H, Barrag n M, Benoit O, Bailliart O, Raynaud J.** Periodic breathing and O₂ saturation in relation to sleep stages at high altitude. *Aviat Space Environ Med* 1990;3:229-235.
- Normand H, Vargas E, Bordachar J, Benoit O, and Raynaud J.** Sleep apnea in high altitude residents (3800 m). *Int J Sports Med (Suppl 1)* 1992;540-542.
- Paul P, Rothmann SA, Meagher RC.** Modulation of erythropoietin production by adenosine. *J Lab Clin Med*. 1988; 112:168-73.
- Peñaloza D, and Sime F.** Chronic cor pulmonale ducto loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med* 1971;50: 728-743.
- Peñaloza D, Sime F, Ruiz L.** Cor pulmonale in chronic mountain sickness: Present concept of Monge's disease. In: *High Altitude Physiology: Cardiac and respiratory aspects*. Porter R, Knight J. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1971: 41-60.
- Peñaloza D.** Corazón pulmonar crónico por desadaptación a la altura (mal de montaña crónico). Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia (Tesis Doctor). 1969.
- Pretell EA,** Deficiencia de íodo y función tiroidea en nativos de altura (Resumen 15). En :IV Jornadas Científicas Estudiantiles. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia 1986; p 65.
- Pretell EA, Villena A, Villena J, Guevara J.** Cambios en la función tiroidea en nativos de altura (Resumen) En . IV Congreso Nacional de Medicina: libro de resúmenes. Lima: Asociación Médica Peruana «Daniel Alcides Carrión» 1989.
- Reátegui LL.** Soroche crónico: observaciones realizadas en el Cuzco en 30 casos. *Rev Agrup Med Amauta (Cusco)* 1965;1:7-15.

León Velarde F. Monge C.

Regensteiner JG, Woodard WD, Hagerman DD, et al. Combined effects of female hormones and metabolic rate on ventilatory drives in women. *J Appl Physiol* 1989;66:808-13.

Reynafarge C, Villavicencio D, Faura J, Zúñiga H, Anduaga G. El factor inhibidor de la eritropoyesis en nativos de la altura trasladados a nivel del mar. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1972;5:91-96.

Sánchez C, Merino C, Figallo M. Simultaneous measurement of plasma volume and red cell mass in polycythemia of high altitude. *L Appl Physiol* 1970;28:775-778.

Santolaya BR, Arraya CJ, Vecchiola DA, Fabres CH, Prieto PR, Vergara R. Gases y pH en sangre arterial en 176 hombres y 162 mujeres sanas trabajadores no mineros residentes a 2800 mts de altura. *Rev Hosp Roy H Glover (Chile)* 1982;2:7-18.

Schooley JC, Mahlmann LJ. Adenosine, AMP, cyclic AMP, theophylline and the action and production of erythropoietin. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975; 150:215-19.

Sedano O, Pastorelli J, Gómez A, Flores V. «Sangría roja» aislada vs. hemodilución isovolémica inducida en mal de montaña crónico. En: Resúmenes de Trabajos Libres. V Congreso Nacional. X Curso Internacional de Medicina Interna, [Resumen 249]. Sociedad Peruana de Medicina Interna. Lima, 1988.

Sedano O, Zaravia A. Hemodilución isovolémica inducida en mal de montaña crónica. En: Resúmenes de Trabajos Libres. V Congreso Nacional. X Curso Internacional de Medicina Interna, [Resumen 250]. Sociedad Peruana de Medicina Interna. Lima, 1988.

Severinhaus JW, Bainton CR, and Careelen A. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Resp Physiol* 1966;1:308-334.

Sime F, Monge C C, Whittembury J. Age as a cause of Chronic Mountain Sickness (Monge's disease). *Int J Biometeor* 1975;19:93-8.

Sime F, Peñaloza D, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Br Heart J* 1971;33:647-657.

Sime F. Ventilación humana en hipoxia crónica: etiopatogenia de la enfermedad de Monge o desadaptación crónica a la altura (Tesis Doctor). Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1973.

Sorbini CA, Grassi V, Solinas E, Muñesan G. Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 1968;25:3.

Sorensen SC, Severinghaus JW. Irreversible respiratory insensitivity in man born at high altitude. *J Appl Physiol* 1968;25:217-220.

Sorensen SC, Severinghaus JW. Irreversible respiratory insensitivity to acute hypoxia in man born at high altitude. *J Appl Physiol* 1968;25:217-220.

Spivak JL. Erythropoietin: a brief review. *Nephron* 1989;52:289-294.

Stanbrock HS, Morris KG, Mc Murthy IF. Prevention and several of hypoxic pulmonary hypertension by calcium antagonists. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:81-85.

Tatsumi K, Hannhart B, Moore LG. Hormonal influences on ventilatory control. In: Dempsey JA, Pack Al, eds. *Regulation of Breathing*. New York: Marcel Dekker Inc. 1995:829-864.

Tenney Sm, Maximal oxygen uptake rate at high altitude: a graphical analysis. In: León-Velarde F, Arregui A eds. *Hipoxia: Investigaciones básicas y clínicas*. Lima IFEA/UPCH. Tomo 76, serie *Travaux del Institut Francais de Etudes Andines* 1993:127-139.

Ueno M, Brookins J, Beckman B, Fisher JW. A1 and A2 adenosine receptor regulation of erythropoietin production. *Life Sci*. 1988;43:229-37.

Vargas E, Villena M. Intercambio gaseoso y relación ventilación perfusión en el mal de montaña crónico. (Resumen 34). *Acta Andina* 1992;41.

Vargas E, Villena M. Factores predominantes en la etiopatogenia de la enfermedad de Monge (EPA) en la Paz, Bolivia (3,600 - 4,000 m.). In: León-Velarde F, Arregui A, eds. *Hipoxia: investigaciones básicas y clínicas. Homenaje a Carlos Monge Cassinelli*. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia 1993:263-282.

Villena A, Alarcón I, Carbajal L. Edad de presentación de la menopausia en mujeres de distintos niveles de altitud. (Resumen 17) *Acta Andina* 1993;2:31.

Villena A, Zorrilla R, Guerra-García R. Respuesta ortostática de aldosterona sérica en nativos normales y residentes de la altura y en pacientes con «mal de montaña crónico» (Resumen 8). En: II Congreso Peruano de Endocrinología: comunicaciones cortas. Lima: Sociedad Peruana de Endocrinología 1987.

Villena M, Vargas E, Guenard H, Nallar N, Tellez W, Spielvogel H. Etude en double insu del effet del almitrine sur les malades porteurs de polyglobulie de altitude. *Bull Eur Physiopathol Resp*. 1985;21:165-70.

Mal de Montaña Crónico

Whittembury J, Lozano R, Torres C, Monge CC, Blood viscosity in high altitude polycythemia. *Acta Physiol Latinoam* 1968;18:355-359.

Whittembury J, Monge C.C. High altitude, hematocrit and age. *Nature (London)*. 1972;238:278-9.

Winslow RM, Chapman KW, Gibson CG, Samaja M, Monge CC, Golwaser E, Sherpa M, Blume FD, Santolaya BR. Different hematological responses in Sherpas and Quechua Indians. *J Appl Physiol* 1989;66:1561-1569.

Winslow RM, Monge CC, Brown Eg, Klein HG, Sanquist F, Winslow NJ, McKeally SS. Effects of hemodilution on O₂ transport in high altitude polycythemia. *J Appl Physiol* 1985;59:1495-1502.

Winslow RM, Monge CC. Hypoxia, polycythemia and chronic mounatins sickness. Baltimore MD: Johns Hopkins, 1987.

Xu-Chu H, Zheng-Zong G, Xue-han N, Chang-fuZ, Huaying L, Zhong-ming F, Zheng-zheng C, Tie-cheng P. The role of respiratory furction in the pathogenesis of severe hypoxemia in chronic mountain sickness. In: *Proceedings on Symposium on Quinhay-Zizang (Tibet) Plateau. Enviroment and Ecology vol 2.* Beijing: Science Press, 1981.

Zhang J, Deng EL, Zhang WP. Comparative study of mentruation in 240 healthy women at various altitudes. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chinh*. 1991;11:538-40.