

# Hipertensión Pulmonar en Grandes Alturas: Evaluación Invasiva y no Invasiva de la Presión Arterial Pulmonar

Dante Peñaloza <sup>1,2</sup>

## Resumen

**Antecedentes y Objetivos:** En los últimos años se han realizado estudios sobre la presión arterial pulmonar (PAP) en grandes alturas utilizando la metodología eco-Doppler y se han mencionado discrepancias con estudios previos realizados con cateterismo cardiaco. Nuestro objetivo es realizar una comparación entre los procedimientos invasivo y no invasivo realizados en grandes alturas e investigar las razones de la discrepancia.

**Material y Métodos:** Los estudios realizados con eco-Doppler en nativos de la altura y en pacientes con Mal de Montaña Crónico (MMC), en condiciones de reposo y de ejercicio, fueron comparados con estudios previos realizados con cateterismo cardiaco en condiciones similares. Con propósitos de comparación los valores de PAPs ó  $\Delta$ Ps VD-VA obtenidos por eco-Doppler fueron convertidos a PAPm. En condiciones de ejercicio se comparó los cambios ocurridos en la PAPm y el cardiac output (CO), así como en la gráfica PAPm-CO que relaciona ambas variables.

**Resultados:** En reposo los valores de la PAPm obtenidos por eco-Doppler en nativos normales son inferiores a los detectados por cateterismo y no denotan hipertensión pulmonar (HP). La diferencia se magnifica en casos con MMC en los cuales el método no invasivo detecta leve HP y el invasivo moderada a severa HP. Durante ejercicio, aún de grado leve, la respuesta de la PAP es mayor en la altura que a nivel del mar, siendo la respuesta hipertensiva pulmonar mucho mayor con el procedimiento invasivo.

**Conclusiones:** La evaluación de la PAP en la altura con metodología invasiva y no invasiva confirma discrepancias entre ambos procedimientos debido a subestimación de la PAPm por eco-Doppler, tanto en reposo como en ejercicio, siendo la diferencia mucho mayor en pacientes con MMC. La razón de la subestimación es básicamente atribuible a inexactitud en el cálculo de la presión sistólica en las cavidades derechas del corazón.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar, eco-Doppler, cateterismo cardiaco, nativo normal de altura, mal de montaña crónico.

## Abstract

**Background and Objective:** In the last years, studies on the pulmonary artery pressure (PAP) at high altitudes with Doppler-echocardiography haven been performed, and discrepancies with previous right-heart catheterization studies have been pointed out. Our objective is to carry out a comparative analysis between the invasive and non invasive studies accomplished at high altitude and search the reasons for such discrepancy.

**Material and Methods:** Studies with Doppler-echocardiography in normal highlanders and patients with Chronic Mountain Sickness (CMS), at rest and during exercise, were compared with previous right-heart catheterization studies undertaken in similar conditions. For comparative purposes, values of sPAP or  $\Delta$ sP RV-RA obtained by echo-Doppler were converted to mPAP. During exercise, the changes observed in mPAP and cardiac output (CO) as well as in the mPAP-CO plot were compared.

**Results:** At rest, values of mPAP obtained by Doppler-echocardiography in normal highlanders were lesser than those attained by right-heart catheterization and do not reach the category of pulmonary hypertension (PH). The difference is greater in patients with CMS in whom the non invasive method indicates mild PH while a moderate or severe PH is detected by the invasive technology. During exercise, even of mild degree, the PAP response is greater at high altitude than at sea level, and the pulmonary hypertensive response is much greater with the invasive procedure.

1 Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia

2 Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia

**Conclusions:** The evaluation of the PAP at high altitude performed with the invasive and non invasive technologies confirm discrepancies between both procedures because underestimation of the mPAP values by the non invasive method, both at rest and during exercise, the difference being greater in patients with CMS. The reason for the underestimation is mainly ascribed to inaccuracy in the assessment of the systolic pressures in the right-heart chambers.

**Key words:** pulmonary hypertension, echo-Doppler, right-heart catheterization, normal highlanders, chronic mountain sickness.

## Introducción

En los últimos años se han publicado varios estudios sobre la presión arterial pulmonar en la altura utilizando la tecnología no invasiva Ecocardiografía-Doppler y se han encontrado discrepancias, en ocasiones acentuadas, en relación con estudios hemodinámicos previos realizados con cateterismo cardíaco, clásico procedimiento invasivo. El procedimiento no invasivo se usa cada vez con mayor frecuencia en lugares de altura debido a que el equipo que se requiere, aún el más sofisticado, puede ser transportado a grandes alturas, en tanto que algunas ciudades de moderada altura poseen equipos eco-Doppler estables. Esta metodología permite realizar estudios repetidos para comparar variaciones fisiológicas o para estudios de prevención y tratamiento farmacológicos.

El procedimiento invasivo implica la instalación de laboratorios de cateterismo cardíaco estables en poblaciones de grandes alturas. En la historia de la medicina de altura el laboratorio de cateterismo cardíaco instalado hace décadas en la población de Morococha, Perú, a 4540 m, con el apoyo de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos, fue un ejemplo excepcional. Equipos de cateterismo cardíaco actualmente operativos están ubicados en ciudades de moderada altura. En el laboratorio de Morococha investigadores peruanos realizaron estudios hemodinámicas pioneros en sujetos nativos, niños y adultos, investigaciones que no han sido repetidos en grandes alturas con esta tecnología en la época contemporánea.

Existen algunas publicaciones previas indicando que hay una estrecha correlación entre los procedimientos invasivos y no invasivos para la evaluación de la presión arterial pulmonar en la altura. Desde que ese concepto no concuerda con las observaciones realizadas en los últimos años, postulamos la hipótesis de que tales diferencias podrían ser atribuidas a características propias de las metodologías utilizadas y también a la comparación entre grupos de diferentes alturas y edades. Por estas razones consideramos justificado realizar un análisis comparativo utilizando el material obtenido en los recientes estudios

realizados con eco-Doppler en poblaciones de altura.

## Material y Métodos

### Estudios Invasivo y No Invasivo en Condiciones de Reposo

Tres estudios en La Paz, Bolivia, a 3600 m (1-3) y uno en Cerro de Pasco, Perú, a 4340 m (4) se han realizado en los últimos años con tecnología no invasiva en nativos normales y en pacientes con Mal de Montaña Crónico (MMC). En dos de ellos la presión arterial pulmonar (PAP) se expresa como el gradiente de presión sistólica entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha ( $\Delta Ps$  VD-AD) ó gradiente de regurgitación transtricuspidea (RT), gradiente calculado a partir de la velocidad máxima del pico de RT, y aplicando la fórmula modificada de Bernoulli:  $\Delta Ps$  VD-VA =  $4 \times V^2$ . En los otros dos estudios la PAP se expresa como presión arterial sistólica (PAPs), deducida de la suma de  $\Delta Ps$  VD-VA y la presión auricular derecha, estimada generalmente en 5 mm Hg. En ninguno de estos estudios realizados con eco-Doppler se expresó la PAP como presión arterial media (PAPm) utilizando el tiempo de aceleración de la arteria pulmonar.

En contraste, en los estudios invasivos se usa como índice de la PAP la PAPm. Por tanto, con el fin de realizar una comparación válida entre ambas metodologías procedimos a convertir a PAPm los valores obtenidos por eco-Doppler. Para ello los valores de  $\Delta Ps$  VD-AD fueron primero convertidos a PAPs y posteriormente estos valores fueron convertidos a PAPm mediante fórmulas basadas en la poderosa relación lineal que existe entre PAPm y PAPs (5,6) y cuya validez ha sido recientemente demostrada para los procedimientos invasivos y no invasivos (7). Como referencia de normalidad para la PAP evaluada por eco-Doppler a nivel del mar se consideró el exhaustivo estudio de McQuillan y col (8) y las recientes normas internacionales (9,10). Los valores normales en reposo se definen como un gradiente TR pico de  $\geq 2.8$  a 2.9 m/seg., con una PAPs límite de 35 mmHg, asumiendo una presión auricular derecha de 5 mm Hg. Con esta

metodología los valores de PAPs se consideran válidos cuando la señal Doppler de RT es confiable y el examen es realizado por un operador experimentado (nivel III, American Society of Echocardiography).

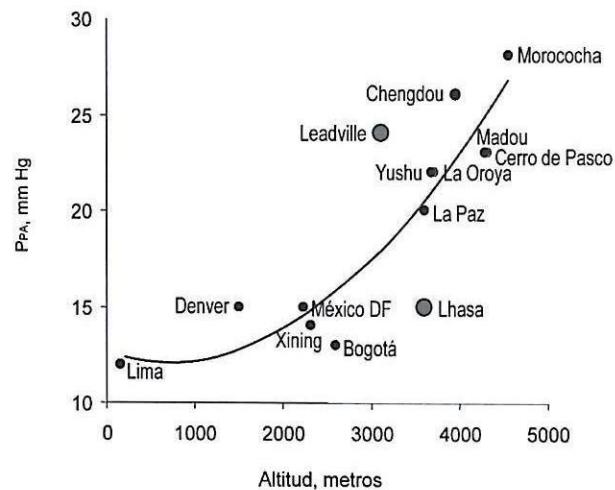
Con el propósito de comparar las investigaciones no invasivos con las invasivos en las mismas ciudades de altura se seleccionó los estudios realizados con cateterismo cardíaco llevados a cabo en nativos normales y MMC, tanto en Cerro de Pasco, Perú a 4340m (11) como en La Paz, Bolivia, a 3600 m (12,13). El análisis incluye el estudio en MMC efectuado en Lhasa, Tibet a 3600 m (14) y nuestras observaciones en 38 nativos normales de Morococha, Perú, a 4540 m (15). No se han considerado algunos estudios invasivos realizados en China y Kyrgyzstan por haber sido realizados en nativos de la altura después de una semana o más de haber sido trasladados a lugares bajos. Como referencia de normalidad para la PAP evaluada por cateterismo cardíaco a nivel del mar hemos considerado la reciente y extensa revisión de Kovacs y col. (16), la cual incluye nuestro estudio de control a nivel del mar realizado en 25 estudiantes de medicina voluntarios (15). Con esta metodología el valor normal de la PAPm según Kovacs y col (16) es  $14 \pm 3$  mm Hg y el valor límite 20 mm Hg (14 + 2 DS).

### Estudios Invasivo y No Invasivo durante Ejercicio

Existe un sólo estudio durante ligero ejercicio (50 w) realizado recientemente con eco-Doppler en nativos normales y MMC en la Paz, Bolivia (3600 m) (3). De igual modo, existe un sólo estudio, aún no publicado, con eco-Doppler durante ejercicio máximo en nativos normales y MMC realizado recientemente por investigadores europeos en Cerro de Pasco, Perú (4540 m), con la cooperación del Instituto de Investigaciones de la Altura, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (17). Como referencia de normalidad para la PAP evaluada en forma no invasiva durante ejercicio a nivel del mar seleccionamos 3 estudios, uno de ellos con un subgrupo de atletas, todos realizados con ejercicio máximo (18-20).

En comparación, hay varios estudios con ejercicio realizados en forma invasiva. Uno realizado en nativos normales con ejercicio leve (50 w) en Morococha, Perú (4540 m) (21), otro realizado con igual nivel de ejercicio en pacientes con MMC en Cerro de Pasco, Perú (4340 m) (11). Un estudio en adolescentes con ejercicio leve a moderado (25-100 w) en Leadville, Colorado (3100 m) (22) y otro en nativos normales con ejercicio máximo

(180-200 w) en Lhasa Tibet (3600 m) (23). Como referencia de normalidad para la PAP evaluada en forma invasiva durante ejercicio a nivel del mar seleccionamos los clásicos estudios realizados por investigadores del Instituto Karolinska de Suecia (24-26), así como el estudio realizado en nuestro grupo de control a nivel del mar (21), todos ellos incluidos en la más completa y reciente revisión de Kovacs y col (16). Adicionalmente, se incluyó los datos obtenidos en el grupo normal de control del reciente estudio de Tolle y col (27). Con propósitos de comparación entre las tecnologías invasiva y no invasiva, en condiciones de ejercicio, se estudió los cambios ocurridos en la PAPm y el cardiac output (CO), así como en la gráfica que representa la relación PAP-CO.



**Figura 1:** Presión arterial pulmonar y nivel de altitud  
Peñaloza D & Arias-Stella J. Circulation 115:1132-1146. 2007

## Resultados

### Estudios Invasivo y No Invasivo en Condiciones de Reposo

La Tabla 1 muestra los valores de la PAPm calculados de los estudios realizados con la tecnología eco-Doppler en las ciudades de La Paz (3600 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Las cifras de PAPm en nativos normales fueron 19-20 mmHg en La Paz (1-3) y 20 mm Hg en Cerro de Pasco (4), cifras que no denotan hipertensión pulmonar (HP). La Figura 1 muestra la bien establecida relación entre el nivel de altura y el valor de la PAPm obtenida por cateterismo cardíaco. Esta relación está representada por una curva parabólica, de tal modo que entre los 3500 y 4500 m existe HP de grado leve, entre 21 y 30 mm Hg, en comparación con el valor normal a nivel del mar  $14 \pm 3$  mm Hg, con un límite superior de 20 mm Hg (14 mm Hg + 2DS).

**Tabla 1.** Presión Arterial Pulmonar en Mal de Montaña Crónico vs Nativos Normales de la Altura. Datos obtenidos por Eco-Doppler a la Altitud de Residencia.

Primer Autor (Ref.)	Grupo	Número de casos	Edad años	Hemoglobina g/dl	PAPs mm Hg	PAPm* mm Hg
Antezana (17)	MMC	17	40	22	42	26
Vargas (18)	MMC	28	47	24	35	23
	Normal	27	43	17	29	19
Stuber (19)	MMC	30	22	19	35	23
	Normal	30	22	17	28	19
Maignan (20)	MMC	30	47	22	35 †	23
	Normal	32	46	17	30 †	20

Los tres primeros estudios fueron realizados en La Paz, Bolivia (3600 m). El último en Cerro de Pasco (4340m).

\* Valores de PAPm calculados: PAPs x 0.61 + 2.0 (5).

† Valores de PAPs calculados: Regurgitación tricuspidea + 5 mm Hg (presión auricular derecha asumida).

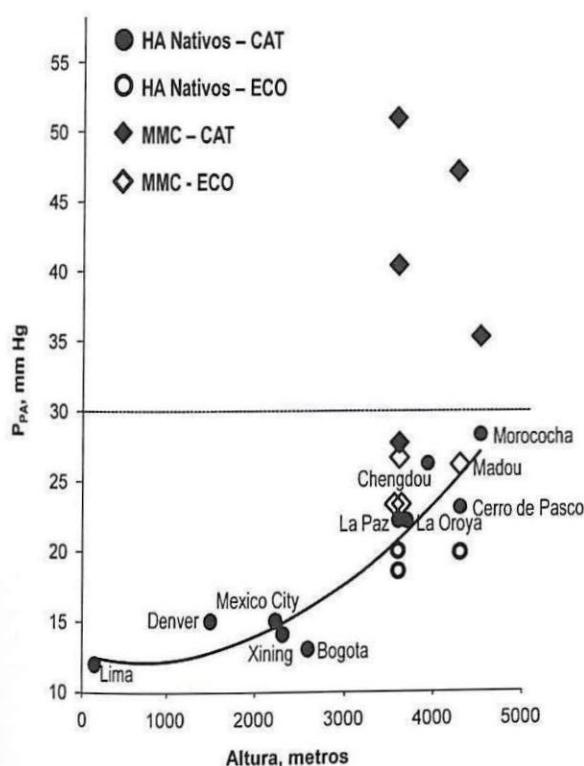
La Figura 2 muestra la diferencia entre los procedimientos invasivo y no invasivo cuando se analizan los nativos normales y demuestra que los valores obtenidos con eco-Doppler en las mismas ciudades son definitivamente inferiores. La misma figura demuestra que la diferencia entre ambos procedimientos se magnifica en forma notoria cuando se analiza los resultados obtenidos en

los pacientes con MMC. Los estudios con eco-Doppler en MMC muestran valores ligeramente mayores que los obtenidos en nativos normales con el mismo procedimiento, denotando leve HP (PAPm 23 a 26 mm Hg), en tanto que la mayoría de estudios con cateterismo en MMC muestran HP de grado moderado (PAPm 31-40 mm Hg) a severo (PAPm >40 mm Hg).

#### Estudios Invasivo y No Invasivo durante Ejercicio

La Tabla 2 muestra los valores de la PAPm y el gasto cardiaco o cardiac output (CO) en reposo y ejercicio obtenidos por cateterismo cardíaco tanto en residentes normales de nivel del mar como en nativos de la altura, de ellos tres estudios en nativos normales y uno en pacientes con MMC. La Tabla 2 muestra las referencias correspondientes a cada estudio. Con excepción de nuestro estudio realizado con 50 watts, los estudios a nivel del mar fueron realizados con carga de trabajo creciente hasta llegar a ejercicio submáximo o máximo, como se puede apreciar por el nivel creciente de watts y el consumo de oxígeno. En general, a nivel del mar el ejercicio ligero duplica el CO y el ejercicio máximo lo triplica, en tanto que la PAPm incrementa en un 50% con el ejercicio ligero y en un 100% con el ejercicio máximo.

Los estudios de ejercicio realizados por nuestro grupo en grandes alturas, tanto en nativos normales como en pacientes con MMC, fueron realizados con ligera carga de trabajo (50 w). El CO se duplicó, como a nivel del mar, pero la PAPm incrementó en 100% o más a pesar del leve grado



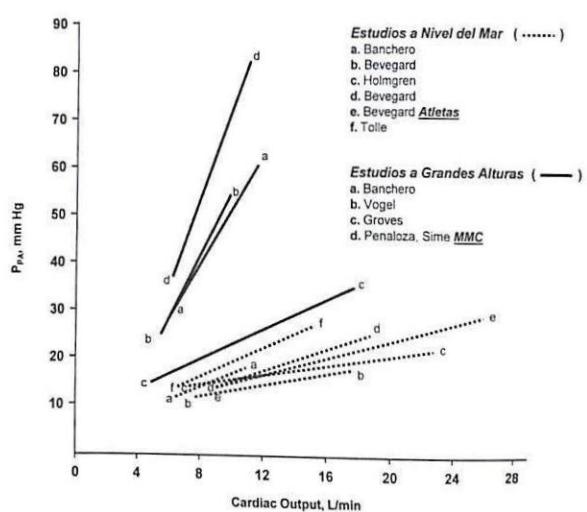
**Figura 2:** PAP y altura en nativos normales y MMC. Estudios con cateterismo cardíaco y Eco-Doppler

**Tabla 2.** PAPm y Cardiac Output en Reposo y Ejercicio. Estudios con Cateterismo a Nivel del Mar y en Grandes Alturas

Residentes a Nivel del Mar				
Estudios	CO reposo	CO ejercicio	PAPm reposo	PAPm ejercicio
	L/min	L/min	mm Hg	mm Hg
a	6.5	11.1	12	18
b	7.9	17.9	12	18
c	7.5	23.0	14	22
d	9.2	19.0	14	25
e	9.2	26.3	14	29
f	6.8	15.5	14	27
Residentes de Altura				
Estudios	CO reposo	CO ejercicio	PAPm reposo	PAPm ejercicio
	L/min	L/min	mm Hg	mm Hg
a	6.2	11.9	29	60
b	5.7	10.3	25	54
c	5.1	18.3	15	35
d	6.4	11.5	37	82
Autores - Nivel del mar		Nivel de carga, watts		Consumo de O <sub>2</sub> , cc/min/m <sup>2</sup>
a. Banchero et al. (21)		50		153 → 714
b. Bevegard et al. (24)		Creciente		52 → 1074
c. Holmgren et al. (26)		Creciente		154 → 1557
d. Bevegard et al. (25) Atletas		Creciente		183 → 924
e. Bevegard et al. (25) Atletas		Creciente		183 → 1764
f. Tolle et al. (27)		25 → Agotamiento		
Autores - Altura		Nivel de carga, watts		
a. Banchero et al. (21)		50		
b. Vogel et al. (22)		25 → 100		
c. Groves et al. (23)		60 → 200		
d. Peñaloza, Sime (11) MMC		50		

de ejercicio. Un resultado similar fue obtenido por el grupo de Grover en Leadville, Colorado. Una excepción fue el resultado de Groves y col en nativos normales de Lhasa, Tibet (3600 m) realizados con carga máxima, a pesar de lo cual los cambios obtenidos en el CO y la PAPm fueron similares a los observados a nivel del mar.

La Figura 3 ilustra gráficamente la relación PAPm - CO en estos estudios. Hay una clara diferencia en la pendiente de las líneas que representan esta relación a nivel del mar y en la altura. La pendiente de dichas líneas es mucho más pronunciada en la altura que a nivel del mar a pesar de que la carga de trabajo es menor, con la única excepción de la línea que representa esta relación en el estudio de Lhasa, Tibet, cuyo comportamiento es similar al ejercicio realizado a nivel del mar.



**Figura 3:** PAP y Cardiac Output en reposo y ejercicio. Estudios a NM y altura con cateterismo cardíaco

**Tabla 3.** PAPm y Cardiac Output en Reposo y Ejercicio. Estudios con Eco-Doppler a Nivel del Mar y en Grandes Alturas

Residentes a Nivel del Mar				
Estudios	CO reposo	CO ejercicio	PAPm reposo	PAPm ejercicio
	L/min	L/min	mm Hg	mm Hg
a	4.0	11.0	12	17
b	4.8	13.2	18	36
c	5.0	14.4	19	24
d	4.7	18.0	14	31
Residentes de Altura				
Estudios	CO reposo	CO ejercicio	PAPm reposo	PAPm ejercicio
	L/min	L/min	mm Hg	mm Hg
a	4.1	7.0*	20	29
b	4.2	7.1*	23	39

Autores - Nivel del mar	Nivel de carga, watts
a. Bossone et al. (18)	40 → 240
b. Bossone et al. (18) Atletas	40 → 240
c. Grünig et al. (19)	25 → 200
d. Argiento et al. (20)	20 → 170

Autores - Altura	Nivel de carga, watts
a. Stuber et al. (3)	50
b. Stuber et al. (3) MMC	50

\*Valor asumido según carga

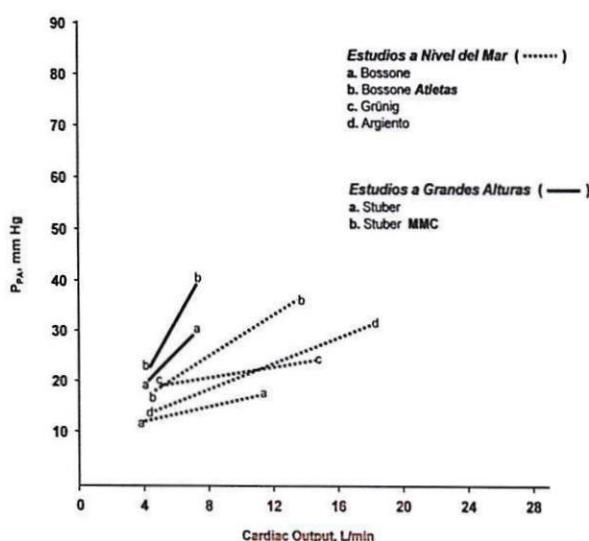
La Tabla 3 muestra los valores de la PAPm y el CO en reposo y ejercicio obtenidos por tecnología no invasiva o eco-Doppler en residentes normales de nivel del mar como en nativos de la altura. La Tabla muestra las referencias correspondientes a cada estudio. Todos los estudios a nivel del mar fueron realizados con carga máxima como se puede apreciar por la variación creciente de la carga de trabajo expresada en watts. El porcentaje de incremento en el CO fue similar al observado con el método invasivo si se tiene en cuenta que los valores basales con el método no invasivo son menores en casi 50% en relación a los descritos con el cateterismo. La respuesta de la PAPm es del 100% en dos estudios y es menor en los otros dos.

La Tabla 3 muestra también el único estudio de ejercicio en la altura con el método no invasivo. Es una investigación reciente realizada en la Paz, Bolivia (3640 m) en nativos normales y en pacientes con MMC, utilizando una carga mínima de 50 w. En comparación con el método invasivo el porcentaje de incremento en el CO es aproximadamente similar, teniendo en cuenta que las cifras basales en el método no invasivo son menores en comparación con el procedimiento invasivo. El incremento de la PAPm es definitivamente menor

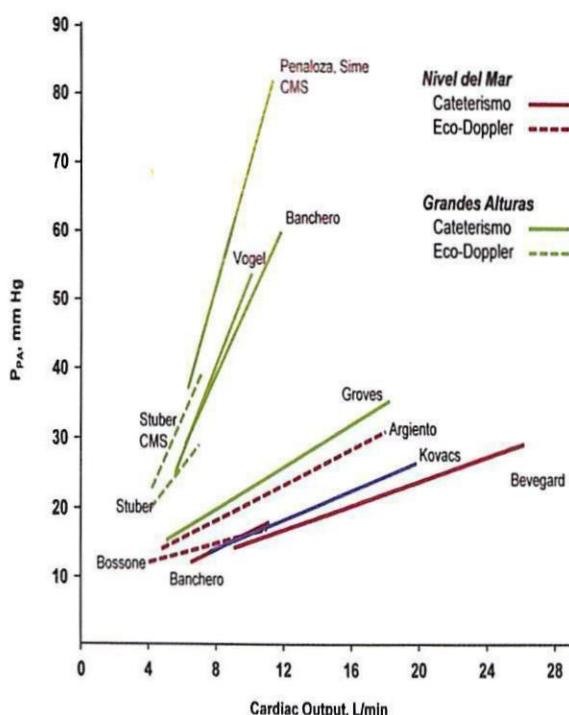
que en los estudios con cateterismo cardiaco. Sin embargo, los autores resaltan un incremento significativamente mayor en sus pacientes con MMC en comparación con los nativos normales estudiados con eco-Doppler (3).

La Figura 4 muestra que la pendiente de las líneas que representan la relación PAPm-CO difiere entre nivel del mar y la altura, pero la diferencia no es tan pronunciada como la observada con el método invasivo. Muestra también que el incremento de la PAPm en respuesta al ejercicio en la altura es mucho menor que el observado con el cateterismo cardiaco.

La Figura 5 es una gráfica compuesta en base a las Figuras 3 y 4 y demuestra en forma muy objetiva las diferencias observadas en la relación PAPm -CO durante el ejercicio entre los métodos invasivo y no invasivo cuando estas tecnologías son aplicadas a nivel del mar y en la altura. Se muestran todos los estudios realizados en la altura con ambos procedimientos. A nivel del mar se han seleccionado dos ejemplos de ligero ejercicio (uno invasivo y otro no invasivo) y dos ejemplos de ejercicio máximo (uno invasivo y otro no invasivo). Se ha incluido también la línea (en azul) que representa la revisión más reciente y más



**Figura 4:** PAP y Cardiac Output en reposo y ejercicio. Estudios a NM y altura con Eco-Doppler



**Figura 5.** PAP y Cardiac Output con en reposo y ejercicio. Estudios a NM y altura con cateterismo y Eco-Doppler

extensa de los estudios realizados con cateterismo cardíaco (16). En esta gráfica hay 3 observaciones importantes: 1) Con excepción del estudio en nativos tibetanos, genéticamente adaptados a la altura, la respuesta de la PAP al ejercicio con ambos métodos es mucho mayor en la altura que a nivel del mar a pesar de emplearse carga de grado leve.

2) La respuesta de la PAP al ejercicio en la altura es mucho mayor con el procedimiento invasivo que con la tecnología no invasiva. 3) Los valores absolutos del CO en reposo son definitivamente menores en la metodología no invasiva que en la tecnología invasiva, tanto a nivel del mar como en la altura.

## Discusión

La evaluación de la presión arterial pulmonar en la altura por los métodos invasivo y no invasivo requiere el conocimiento previo de la definición de HP y la ubicación de la HP de la altura en el contexto de la clasificación actual de la HP según las normas más recientes sobre este tópico.

### Definición Tradicional de Hipertensión Pulmonar a Nivel del Mar

De acuerdo con el Registro de Hipertensión Pulmonar Primaria (HPP), iniciado por el National Heart, Lung and Blood Institute en 1981, la definición de HP implica la existencia de un valor de PAPm > 25 mm Hg en condiciones de reposo y > 30 mmHg durante el ejercicio (28). Debe notarse que este criterio fue derivado de un registro de pacientes con HPP, entidad clínica actualmente denominada Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI), en la cual es frecuente el hallazgo de severa HP asociada a lesiones oclusivas de las arterias pulmonares (29). Este criterio se continúa usando para la selección de pacientes en los registros y ensayos clínicos relacionados con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), principalmente HAPI y otras variedades de HAP, que corresponden a Grupo 1 de la actual Clasificación de HP (30). Recientes consensos y guías internacionales han validado el criterio para este grupo de HP (31-34). Estas normas han agregado criterios adicionales para el diagnóstico de la HAP, tales como un valor de la presión "wedge" pulmonar (PwP)  $\leq$  15 mm Hg y un valor de la resistencia vascular pulmonar (RVP)  $\geq$  2.5 u Wood (una unidad Wood = 80 din. seg.cm<sup>5</sup>).

### Rango y Definición de la Presión Arterial Pulmonar en Residentes a Nivel del Mar

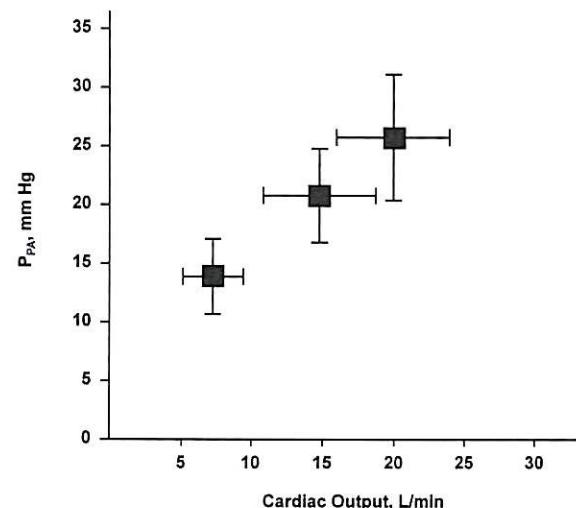
El rango de la PAPm en personas normales que residen a nivel del mar no ha sido bien definido por décadas. Recientemente Kovacs y col. revisaron 1,932 estudios de cateterismo cardíaco de los cuales seleccionaron 47 publicados en la literatura inglesa, francesa y alemana, realizados 13 países, con un total de 1187 sujetos sanos voluntarios que fueron estudiados en reposo y ejercicio (16). Los estudios seleccionados fueron aquellos

realizados con el mayor rigor científico. Entre ellos fue seleccionado, como único estudio de Ibero-América, la investigación realizada por nuestro laboratorio a nivel del mar en 25 estudiantes de medicina voluntarios y que sirvió como grupo de control para nuestros estudios realizados en la altura (11,15,21,35).

El análisis de Kovacs y col. muestra que el valor promedio de la PAPm en las personas normales, en condiciones de reposo, es  $14 \pm 3$  mm Hg con un rango de 8 a 20 mm Hg (valor medio  $\pm 2$  DS). Ello significa que el criterio de HP debería ser basado en un valor de PAPm  $> 21$  mm Hg, lo cual concuerda con el criterio clínico práctico que se aplica a nivel del mar, el cual considera 3 niveles de HP: leve, PAPm 21 a 30 mm Hg; moderada, PAPm 31 a 40 mm Hg; y severa, PAPm  $> 40$  mm Hg.

Para los casos de probable HAPI y otras variedades de HAP, se ha propuesto considerar como una "zona gris" o período de pre-HP al tramo de la PAPm comprendido entre 21 y 24 mm Hg (33,34). Esta área podría corresponder a casos asintomáticos de HAPI en los cuales está indicado estudiar la respuesta de la presión pulmonar al ejercicio o al estímulo hipóxico (36,37). La Tabla 4 muestra los parámetros hemodinámicos en reposo obtenidos por cateterismo cardíaco en las personas normales que residen a nivel del mar. La Tabla 5 y la Fig. 6 muestran los cambios hemodinámicos

que se observan en la PAPm y el CO durante el ejercicio en el mismo grupo de personas normales a nivel del mar (16). Sin embargo, Kovacs y col. refieren que los valores normales durante el ejercicio son dependientes de la edad y el grado de ejercicio y señalan que las observaciones realizadas no avalan el valor límite  $>30$  mm Hg propuesto tradicionalmente, por lo cual se requiere de mayores investigaciones para definir el límite máximo de la PAP durante el ejercicio.



**Figura 6.** Relación entre PAPm y Cardiac Output en sujetos normales a nivel del mar. Reposo, ejercicio ligero y ejercicio máximo.

**Tabla 4.** Hemodinámica en Reposo. Valores obtenidos por Cateterismo. Valores promedio de 47 estudios (1,187 sujetos). Kovacs, 2009

	Valor medio $\pm$ DE
PAPm mmHg	14.0 $\pm$ 3.3
PAPs mmHg	20.8 $\pm$ 4.4
PAPd mmHg	8.8 $\pm$ 3.0
PwP mmHg	8.0 $\pm$ 2.9
FC lat/min	76 $\pm$ 14
Gasto cardíaco L.min	7.3 $\pm$ 2.3
Indice cardíaco L.min.m <sup>2</sup>	4.1 $\pm$ 1.3
RVP din.s.cm <sup>-5</sup>	74 $\pm$ 30

Kovacs et al. Eur Respir J (2009)

**Tabla 5.** Hemodinámica en Ejercicio. Valores obtenidos por Cateterismo. Valores promedios de 47 estudios (1,187 sujetos). Kovacs, 2009

	Reposo	Ejercicio Ligero	Ejercicio Máximo
PAPm mm Hg	13.8 $\pm$ 3.1	20.8 $\pm$ 4.0	25.6 $\pm$ 5.6
PwP mm Hg	5.9 $\pm$ 2.8	9.1 $\pm$ 4.2	14.9 $\pm$ 7.9
FC lat/min	82 $\pm$ 16	103 $\pm$ 14	170 $\pm$ 14
Gasto cardíaco L.min	7.4 $\pm$ 2.2	14.9 $\pm$ 3.9	20.0 $\pm$ 3.8

Kovacs et al. Eur Respir J (2009)

## Definición de Hipertensión Pulmonar en la Altura

Definir HP en la altura no es una tarea fácil. Hay una relación directa entre el nivel de altura y el grado de la PAPm y esta relación está representada por una curva parabólica de tal forma que por encima de los 3500 m existe HP en el nativo normal de la altura (Figura 1) (35). El hallazgo de discreta HP en el nativo normal de grandes alturas es un hecho fisiológico y está asociado a niveles adaptativos de hipoxemia y policitemia. El hallazgo de moderada a severa HP en los pacientes con MMC está asociado con acentuada hipoxemia y severa policitemia. No existen registros o ensayos clínicos controlados diseñados para investigar el rango de la PAPm normal para cada nivel de altitud. La idea de establecer un valor máximo único, resultante de una mezcla de presiones obtenidas en diferentes alturas, no es un concepto aceptable. Por tanto, consideramos razonable interpretar los niveles de la PAPm en el nativo normal y en los pacientes con MMC tomando como término de comparación el rango normal de PAPm en sujetos normales a nivel

del mar (16) y, concordantemente, los tres niveles de HP establecidos en la práctica clínica para el sujeto normal de nivel del mar.

## Categoría de la Hipertensión Pulmonar de la Altura en la Clasificación Actual de la Hipertensión Pulmonar

En el 4to Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar realizado en Dana Point, California (30), se estableció una Clasificación de la HP que tiene algunas innovaciones en relación a las clasificaciones propuestas el 3er Simposio de Venecia, Italia (38) y en el 2do Simposio de Evian, Francia. La clasificación considera 5 grupos de HP (Tabla 6). En el Grupo 3 de esta clasificación se incluye la HP de la altura con la denominación "Exposición crónica a las grandes alturas". Esta lacónica mención a la HP en la altura es insuficiente para los interesados en este tema. Por lo tanto, proponemos una clasificación detallada de la HP en grandes alturas, acorde con los conocimientos actuales (Tabla 7).

**Tabla 6.** Clasificación Clínica Actual de la Hipertensión Pulmonar. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2009

1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP):
  - HAP Idiopática, HAP hereditaria, HAP asociada a varias condiciones clínicas: colagenopatías, infección VIH, cardiopatías congénitas
2. HP debida a enfermedades de las cavidades izquierdas del corazón.
3. HP debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia:
  - EPOC, enfermedad intersticial, desórdenes del sueño.
4. Exposición crónica a grandes alturas
5. HP debida a mecanismos multifactoriales

4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. JACC 2009

**Tabla 7.** Clasificación de la Hipertensión en Grandes Alturas.

1. HP en la Exposición Crónica a Grandes Alturas
  - 1.1. HP asintomática del nativo normal de GA
  - 1.2. Mal de Montaña Crónico (Andes y Asia)
  - 1.3. Enfermedad Cardiaca de GA (China)
  - 1.4. Corazón Pulmonar Crónico de GA (Kyrgyzstan)
2. HP en la Exposición Subaguda a Grandes Alturas
  - 2.1. Mal de Montaña Subagudo Infantil (China)
  - 2.2. Mal de Montaña Subagudo del Adulto (Himalayas)
3. HP en la Exposición Aguda a Grandes Alturas
  - 3.1. HP asintomática en el residente de NM que asciende a GA
  - 3.2. Edema Pulmonar Agudo por Ascensión a GA

Peñaloza D. Hipertensión Pulmonar en Grandes Alturas: Conceptos Emergentes. Rev Peruana Cardiol 2011; 37:67-76

HP asintomática, de grado leve, se observa en el nativo normal de grandes alturas (15,35,39). HP de grado leve se observa también en el residente normal de nivel del mar que asciende a grandes alturas, tanto en el que permanece asintomático como en el que desarrolla mal de montaña agudo benigno (soroche) y en casos de edema pulmonar sub-clínico (40-43). HP de grado moderado a severo se observa en las enfermedades crónicas por desadaptación a la altura. Estas enfermedades crónicas han sido descritas con variables denominaciones en diferentes áreas geográficas: Mal de Montaña Crónico (MMC) descrito originalmente por los profesores Monge Medrano y Hurtado en los Andes del Perú, High Altitude Heart Disease (Enfermedad Cardiaca de Grandes Alturas), descrita en China (44) y High Altitude Cor Pulmonale (Corazón Pulmonar de Grandes Alturas), descrita en Kyrgyzstan (45). Estas diferentes denominaciones corresponden a una misma enfermedad con diferentes matices. Los mayores grados de HP, hipoxemia y polictemia se observan en el MMC. HP también de grado moderado o severo, se observa en el edema pulmonar agudo por ascensión a la altura (EPAA) (46) y en el mal de montaña subagudo (MMS), tanto en su forma infantil (47) como en la variedad adulta (48).

#### **Comparación entre los Procedimientos Invasivo y No Invasivo para el Estudio de la Presión Arterial Pulmonar en la Altura**

En los últimos años, los estudios sobre la circulación pulmonar en la altura se están realizando con tecnología no invasiva eco-Doppler. Si bien esta tecnología proporciona medidas estimadas y no medidas directas intracardiacas e intravasculares como lo hace el cateterismo cardiaco, la tecnología eco-Doppler ha hecho progresos considerables en los últimos años tanto para la evaluación de la HP como de la estructura y función del ventrículo derecho y se han desarrollado índices con alto valor de sensibilidad y especificidad (9,10,49,50). Sin embargo, la aplicación de esta reciente tecnología a los estudios de la circulación pulmonar requiere de un alto nivel de especialización (8). A continuación se discuten los resultados obtenidos en el análisis comparativo entre la metodología invasiva y no invasiva para la evaluación de la PAP en la altura.

#### **Comparación entre los Procedimientos Invasivo y No Invasivo en Condiciones de Reposo.**

Los resultados obtenidos (Tabla 1 y Figura 2) muestran que los valores de PAPm obtenidos por eco-Doppler en nativos normales de grandes alturas

(1-4) son inferiores a los descritos por cateterismo y no alcanzan el criterio de HP establecido para la tecnología no invasiva. En contraste, los resultados de los estudios realizados por cateterismo por encima de los 3500 m corresponden a la categoría de HP de grado ligero (PAPm 21-30 mm Hg), observándose los valores más altos en los nativos normales de Morococha (4,500 m) (15,35).

Las diferencias entre los procedimientos invasivo y no invasivo se magnifican notablemente cuando se analiza la PAP en pacientes con MMC. La mayoría de los estudios con cateterismo muestran HP de grado moderado (PAPm 31-40 mm Hg) a severo (PAPm >40 mm Hg) y los valores de PAPm quedan fuera del área que corresponde a la correlación normal entre nivel de altura y la presión arterial pulmonar (Figura 2) (11,13,14,35). En contraste, los estudios de MMC realizados en las mismas ciudades con eco-Doppler muestran discreto grado de HP (1-4). En el caso particular del estudio realizado por Vargas y Spielvogel, la PAPm en casos de MMC fue 23 mm Hg, valor similar al encontrado por cateterismo en nativos normales de La Paz. El resultado obtenido por estos autores es incompatible con el hallazgo de moderada o definida hipertrofia ventricular derecha detectada por electrocardiografía en los mismos pacientes (2).

Las diferencias mencionadas entre los procedimientos invasivo y no invasivo para la evaluación de la PAP en la altura, hacen contraste con reportes previos indicando una estrecha correlación entre ambos procedimientos (51,52). Sin embargo, uno de estos reportes es un estudio experimental limitado a un grupo de montañistas de nivel del mar sometidos a exposición aguda a grandes alturas para explorar su susceptibilidad al EPAA (51). En el otro estudio sólo en un 28 % de los sujetos de altura se pudo obtener una señal Doppler de RT de adecuada calidad (52).

Recientes estudios prospectivos realizados a nivel del mar en centros de renombre internacional, en gran número de pacientes con variable grado de HP de diferente etiología, han demostrado que hay pobre concordancia entre los valores de PAPs determinados por el cateterismo cardiaco y el eco-Doppler, lo cual resulta en frecuente subestimación de los valores de la PAPs por el método no invasivo a tal punto que grados severos de HP determinados por cateterismo son considerados como HP de grado ligero o moderado por eco-Doppler (53-55). En estas investigaciones se determinó la PAPs por cateterismo y eco-Doppler realizados en forma simultánea o con escasa diferencia temporal. El grado de exactitud y concordancia entre los procedimientos se determinó utilizando

el método analítico de Bland-Altman. Estos estudios concluyen que si bien el eco-Doppler es en la actualidad un método útil para la evaluación clínica de la HP, especialmente para el estudio seriado de cambios en respuesta a la terapia, no puede reemplazar al cateterismo cardiaco para la evaluación hemodinámica definitiva de la HP.

Una de las razones para las limitaciones del eco-Doppler es que en un significativo porcentaje de casos ( $>20\%$ ) no se obtiene una adecuada señal de RT y la proporción es mucho mayor cuando se trata de grados discretos de HP (8) como ocurre en los nativos normales de la altura. Otra razón es la estimación arbitraria de la presión en la aurícula derecha la cual en realidad varía con el grado de HP. Una mejor alternativa para la estimación de la presión auricular derecha en el método no invasivo está basada en la dimensión de la vena cava inferior y los cambios en su calibre con la respiración, pero esta medición es técnicamente más difícil, especialmente en el nativo de la altura debido a su particular morfología torácica.

Las diferencias descritas entre los procedimientos invasivo y no invasivo en los estudios realizados en la altura indican que no son tecnologías estrictamente comparables. El número de estudios que se han realizado hasta el presente en la altura con ambas metodologías es aún escaso lo cual es una limitación para proceder a un análisis comparativo con base estadística. Sin embargo, nuestras observaciones en la altura coinciden con recientes estudios realizados en gran escala y con estricto análisis estadístico a nivel del mar (53-55). Los resultados de nuestro análisis comparativo deben tenerse presente en futuras investigaciones de la PAP en grandes alturas. Adicionalmente a la tecnología empleada, debe tenerse presente el efecto combinado del nivel de altura y la edad sobre la presión arterial pulmonar (39,56) con el fin de evitar errores comparativos observados en recientes estudios (57).

### Comparación entre los Procedimientos Invasivo y No invasivo Durante Ejercicio

Los resultados obtenidos (Tabla 2 y Figura 3) muestran los estudios de ejercicio realizados con cateterismo cardiaco, tanto en la altura (11,21,22,23) como a nivel del mar (21,24-27). Se observan los cambios ocurridos en los valores de la PAPm y el CO, así como en las líneas que representan la relación PAPm-CO. A nivel del mar, los estudios a baja carga duplican el CO e incrementan la PAPm en un 50%. Los estudios a carga máxima triplican el CO e incrementan la PAPm en 100%. En la altura, la mayoría de

los estudios son a baja carga (50 watts) y el CO duplica como a nivel del mar, sin embargo la PAPm incrementa en 100% o más a pesar del discreto ejercicio. Este singular hallazgo es atribuible a la gruesa capa media de células musculares lisas que existe en las arterias pulmonares distales y en las arteriolas, lo cual reduce el lumen vascular y aumenta la resistencia vascular pulmonar en el nativo de la altura (11,15,21,35).

La Figura 3 muestra que las líneas que representan la relación PAPm-CO exhiben una clara divergencia entre altura y nivel del mar, siendo la pendiente mucho mayor en los estudios realizados en la altura lo cual es básicamente debido a la estructura vascular pulmonar antes mencionada. Una excepción es el resultado observado en el estudio de Groves y col realizado en Lhasa, Tibet (3600 m). Estos autores mencionaron por primera vez en 1993 que los nativos tibetanos, con el más antiguo ancestro de vida en la altura, tienen la PAPm en reposo normal como el habitante de la costa debido a que están plenamente adaptados a la vida en la altura y tienen una estructura normal en las arterias pulmonares distales (23). Los autores hicieron también observaciones en ejercicio a carga máxima en los nativos tibetanos pero los resultados no fueron discutidos en su publicación. Con los datos reportados por estos autores construimos la línea que representa la relación PAPm-CO y, como muestra la Figura 3, la pendiente de dicha línea es similar a la observada en los estudios de ejercicio a nivel del mar lo que confirma, también durante el ejercicio, la hipótesis de la adaptación genética a la altura en este grupo poblacional.

La Tabla 3 y la Figura 4 muestran los estudios realizados con la tecnología no invasiva eco-Doppler, tanto a nivel del mar (18,19,20) como en la altura (3). Se observan los cambios ocurridos en los valores de la PAPm y el CO, así como las líneas que representan la relación PAPm-CO. A nivel del mar, todos los estudios son a carga máxima y el CO se triplica en tanto que la PAPm incrementa en forma variable, 50% en 2 estudios y 100% en los otros dos. En la altura, el único estudio en ejercicio con eco-Doppler es el de Stuber y col. y fue realizado a baja carga (50 watts) en nativos normales y en pacientes con MMC. En ambos grupos el CO incrementó casi al doble en tanto que la PAPm tuvo un comportamiento distinto en ambos grupos. La PAPm incrementó con el ejercicio en 45% en el nativo normal y 70% en los pacientes con MMC. Se observa también, en comparación con los estudios de nivel mar con igual tecnología, que las líneas que representan la relación PAPm-CO tienen mayor pendiente en los

estudios realizados en la altura, particularmente en los casos con MMC.

La Figura 5 diseñada con los datos de las Tablas 2 y 3, es un diagrama comparativo entre los estudios invasivos y no invasivos realizados a nivel del mar y en la altura. Se muestran todos los estudios realizados en la altura. A nivel del mar se ha seleccionado dos estudios a baja carga, uno con cateterismo y otro con eco-Doppler y, de igual modo, dos estudios de ejercicio máximo, uno con cateterismo y otro con eco-Doppler. En este diagrama se ha agregado la línea (en azul) que representa los valores promedios de PAPm y CO, en reposo y ejercicio, obtenidos por cateterismo en la revisión realizada por Kovacs y col, como representativa del mayor número de casos estudiados a nivel del mar con ejercicio máximo (16).

Cuando la comparación se hace entre nivel del mar y altura, con ambas metodologías hay una definida divergencia entre las líneas que representan la relación PAPm-CO, debido particularmente a las variaciones en la PAPm. La diferencia es mayor en los estudios con cateterismo, con excepción del estudio realizado en nativos tibetanos que se comportan como sujetos de nivel del mar debido a su adaptación genética a la altura. Cuando la comparación se hace entre ambas tecnologías no se observa diferencias significativas a nivel del mar. Contrariamente, en la altura los niveles de PAPm alcanzados durante el ejercicio son definitivamente mayores con el método invasivo que con el no invasivo.

La proporción de cambio en el CO con el ejercicio es similar en los procedimientos invasivos y no invasivos. Sin embargo, los valores absolutos de CO en ejercicio aparecen menores en los estudios con eco-Doppler debido a que los valores en reposo con este procedimiento son menores en casi un 50% en relación a los estudios con cateterismo, un hallazgo inherente a la tecnología eco-Doppler y que no ha sido descrito previamente. Esta observación se confirma si se comparan los valores basales de CO obtenidos en los estudios con eco-Doppler con los valores obtenidos por cateterismo en la extensa revisión de Kovacs y col, que se muestran en la Figura 6 y las Tablas 4 y 5. Esta observación es también válida cuando el CO es expresado como índice cardiaco (CO/m<sup>2</sup>).

Las diferencias entre los procedimientos invasivo y no invasivo cuando los estudios se realizan a grandes alturas, en condiciones de ejercicio, indican que no son tecnologías estrictamente comparables. Las diferencias se observan básicamente en la magnitud de cambios en la PAP, lo cual resulta en una subestimación con la tecnología eco-Doppler

debido a limitaciones técnicas en el cálculo de ΔPs VD-AD. El número de estudios realizados hasta el presente en la altura, con ambas metodologías, en condiciones de ejercicio es aún escaso lo cual es una limitación para proceder a un análisis comparativo con base estadística. Sin embargo, nuestras observaciones en la altura coinciden con recientes observaciones realizadas en gran escala y con estricto análisis estadístico a nivel del mar (53-55). Futuras investigaciones sobre la PAP en la altura con eco-Doppler en condiciones de ejercicio deben tener presente las diferencias entre las metodologías invasiva y no invasiva.

## Conclusiones

En los últimos años se ha realizado estudios de la PAP en grandes alturas, utilizando la metodología no invasiva eco-Doppler y se ha observado discrepancias con estudios previos realizados con el cateterismo cardiaco. Como resultado se ha puesto en duda los mayores valores de la PAP obtenidos con el método invasivo. Por esta razón realizamos una comparación entre los estudios realizados en la altura con ambas metodologías. Se consideraron los estudios reportados en nativos normales y en pacientes con MMC, tanto en condiciones de reposo como en ejercicio. Con propósitos de comparación los valores de PAPs obtenidos por eco-Doppler fueron convertidos a PAPm. En condiciones de ejercicio se comparó los cambios ocurrido en la PAPm y el CO, así como en la gráfica PAPm-CO que relaciona ambos parámetros. Como referencia para apreciar el incremento de la PAP en la altura con los métodos invasivo y no invasivo se tomó en cuenta los valores normales en el habitante de nivel del mar, establecidos recientemente para ambas metodologías en extensas investigaciones y en guías o consensos reconocidos internacionalmente.

En condiciones de reposo, los valores obtenidos por eco-Doppler en nativos normales son inferiores a los detectados por cateterismo y no denotan HP. La diferencia se magnifica en los casos con MMC en los cuales el método no invasivo detecta leve HP y el invasivo moderada a severa HP. Durante ejercicio, aún de grado leve, la respuesta de la PAP con ambos métodos es mayor en la altura que a nivel del mar lo cual tiene relación con la estructura de las arterias pulmonares distales y arteriolas en el habitante de grandes alturas. Una excepción es el nativo tibetano el cual sometido a cateterismo, aún con ejercicio máximo, se comporta como el habitante de nivel del mar debido a su conocida adaptación genética a la altura. La comparación

entre ambos métodos muestra que la respuesta de la PAP durante el ejercicio es mucho mayor con el procedimiento invasivo.

Las diferencias observadas entre ambos métodos cuando se emplean en habitantes de la altura, coinciden con recientes observaciones realizadas a nivel del mar. Como es conocido el método eco-Doppler proporciona valores estimados en comparación con los valores reales intracardiacos e intravasculares obtenidos por el cateterismo cardíaco. El método no invasivo subestima los valores obtenidos por el método invasivo y la razón de ello es básicamente la inexactitud en el cálculo de la presión sistólica en las cavidades derechas por eco-Doppler debido a que en un importante porcentaje de casos no se logra una adecuada señal Doppler de RT. Se concluye que los procedimientos invasivo y no invasivo no son tecnologías estrictamente comparables, concepto que debe tenerse presente en futuras investigaciones de la PAP en grandes alturas.

#### Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

#### Referencias

1. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, Noriega I, León-Velarde F, Richalet JP. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J* 1998; 12: 1181-1185.
2. Vargas E, Spielvogel H. Chronic mountain sickness, optimal hemoglobin and heart disease. *High Alt Med Biol*. 2006; 7:138-149.
3. Stuber T, Sartori C, Schwab M, Jayet PY, Rimoldi SF, Garcin S et al. Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest* 2010; 137:388-392
4. Maignan M, Rivera M, Privat, C, Leon-Velarde F, Richalet JP. Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness. *Chest* 2009; 135:499-504.
5. Chemla D, Castelain V, Provencher S, Hubert M, Simonneau G, Hervé P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest* 2009; 135:760-768.
6. Syeed R, Reeves JT, Welsh D, Raeside D, Johnson MK, Peacock A. The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest* 2008; 133:633-639.
7. Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, et al. Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest* 2011; 139:347-342.
8. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weiman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104:2797-2802.
9. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Ecocardiogr* 2010; 23:225-239.
10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
11. Peñaloza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med*. 1971; 50:728-743.
12. Antezana G, Barragan L, Coudert J, Cudkowitz L, Durand J, Lockhart A, et al. The pulmonary circulation of high altitude natives. In: Brendal W, Zink RA eds. *High Altitude Physiology and Medicine*. New York, NY. Springer-Verlag; 1982:142-149.
13. Ergueta J, Spielvogel H, Cudkowitz L. Cardio-respiratory studies in chronic mountain sickness (Monge's Syndrome). *Respiration*. 1979; 28: 485-517.
14. Pei SX, Chen XJ, Si Ren BZ, Liu YH, Cheng XS, Harris EM, Anand IS, Harris PC. Chronic mountain sickness in Tibet. *Q J Med*. 1989; 266: 555-574.
15. Peñaloza D, Sime F, Banchero N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *Am J Cardiol*. 1963; 11: 150-157.
16. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009; 34:888-894.
17. Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mulé M, Van der Plas M, Argiento P, Villafuerte FC, Beloza S, Faoro V, Macarlupe JL, Guenard H, Bisshop C, Martinot JB, Vanderpool R, Peñaloza D, Naeije R. Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness. Submitted for publication.
18. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult man: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1662-1666.
19. Grünig E, Mereles D, Hildebrant W, Swenson ER, Kübler W, Kuecherer H, Bärtsch P. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:980-987.
20. Argiento P, Chesler N, Mulé M, D'Alto M, Bossone E, Unger P, Naeije R. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1273-8.
21. Banchero N, Sime F, Peñaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *Circulation* 1966; 33:249-262.
22. Vogel JHK, Weaver WF, Rose RL, Blount SG, Grover RF. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). *Med Thorac* 1962; 19:269-285.
23. Groves B.M, Droma T, Sutton J.R, McCulloug RG, McCulloug RE, Zhuan J, Rapmund G, Sun S, Janes S, Moore LG. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658m. *J. Appl. Physiol*. 1993; 74:312-318.
24. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference on the stroke volume. *Acta Physiol Scand* 1960; 49:279-298.
25. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963; 57:26-50.
26. Holmgren A, Jonsson B, Sjostrand T. Circulatory data in normal subjects at rest and during exercise in recumbent position,

entre ambos métodos muestra que la respuesta de la PAP durante el ejercicio es mucho mayor con el procedimiento invasivo.

Las diferencias observadas entre ambos métodos cuando se emplean en habitantes de la altura, coinciden con recientes observaciones realizadas a nivel del mar. Como es conocido el método eco-Doppler proporciona valores estimados en comparación con los valores reales intracardiacos e intravasculares obtenidos por el cateterismo cardíaco. El método no invasivo subestima los valores obtenidos por el método invasivo y la razón de ello es básicamente la inexactitud en el cálculo de la presión sistólica en las cavidades derechas por eco-Doppler debido a que en un importante porcentaje de casos no se logra una adecuada señal Doppler de RT. Se concluye que los procedimientos invasivo y no invasivo no son tecnologías estrictamente comparables, concepto que debe tenerse presente en futuras investigaciones de la PAP en grandes alturas.

#### Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

## Referencias

1. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, Noriega I, León-Velarde F, Richalet JP. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J* 1998; 12: 1181-1185.
2. Vargas E, Spielvogel H. Chronic mountain sickness, optimal hemoglobin and heart disease. *High Alt Med Biol*. 2006; 7:138-149.
3. Stuber T, Sartori C, Schwab M, Jayet PY, Rimoldi SF, Garcin S et al. Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest* 2010; 137:388-392.
4. Maignan M, Rivera M, Privat, C, Leon-Velarde F, Richalet JP. Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness. *Chest* 2009; 135:499-504.
5. Chemla D, Castelain V, Provencal S, Hubert M., Simonneau G, Hervé P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest* 2009; 135:760-768.
6. Syed R, Reeves JT, Welsh D, Raeside D, Johnson MK, Peacock A. The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest* 2008; 133:633-639.
7. Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, et al. Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest* 2011; 139:347-342.
8. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weiman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104:2797-2802.
9. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Ecocardiogr* 2010; 23:225-239.
10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
11. Peñaloza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med*. 1971; 50:728-743.
12. Antezana G, Barragan L, Coudert J, Cudkowitz L, Durand J, Lockhart A, et al. The pulmonary circulation of high altitude natives. In: Brendal W, Zink RA eds. *High Altitude Physiology and Medicine*. New York, NY. Springer-Verlag; 1982:142-149.
13. Ergueta J, Spielvogel H, Cudkowitz L. Cardio-respiratory studies in chronic mountain sickness (Monge's Syndrome). *Respiration*. 1979; 28: 485-517.
14. Pei SX, Chen XJ, Si Ren BZ, Liu YH, Cheng XS, Harris EM, Anand IS, Harris PC. Chronic mountain sickness in Tibet. *Q J Med*. 1989; 266: 555-574.
15. Peñaloza D, Sime F, Banchero N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *Am J Cardiol*. 1963; 11: 150-157.
16. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009; 34:888-894.
17. Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mulé M, Van der Plas M, Argiento P, Villafuerte FC, Beloka S, Faoro V, Macarlungu JL, Guenard H, Bisshop C, Martinot JB, Vanderpool R, Peñaloza D, Naeije R. Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness. Submitted for publication.
18. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult man: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1662-1666.
19. Grünig E, Mereles D, Hildebrant W, Swenson ER, Kübler W, Kuecherer H, Bärtsch P. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:980-987.
20. Argiento P, Chesler N, Mulé M, D'Alto M, Bossone E, Unger P, Naeije R. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1273-8.
21. Banchero N, Sime F, Peñaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *Circulation* 1966; 33:249-262.
22. Vogel JHK, Weaver WF, Rose RL, Blount SG, Grover RF. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). *Med Thorac* 1962; 19:269-285.
23. Groves B.M, Droma T, Sutton J.R, McCulloug RG, McCulloug RE, Zhuan J, Raptund G, Sun S, Janes S, Moore LG. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658m. *J Appl Physiol*. 1993; 74:312-318.
24. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference on the stroke volume, *Acta Physiol Scand* 1960; 49:279-298.
25. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963 ,57: 26-50.
26. Holmgren A, Jonsson B, Sjostrand T. Circulatory data in normal subjects at rest and during exercise in recumbent position.

with special reference to the stroke volume at different work intensities. *Acta Physiol Scan* 1960; 49:343-363.

27. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118:2183-2189.
28. Rich S, Dantzer DR, Ayres SM, Bergovsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987; 107:108-123.
29. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:255-325.
30. Simmoneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton ChP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:43S-54S.
31. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1527-1538.
32. Archer SL, Badesh DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA et al. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1573-1615.
33. Badesh DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension.. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:55S-66S.
34. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34:1219-1263.
35. Penalosa D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitude. Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007; 115:1132-1146.
36. Grünig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, Olszewski H et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000; 102:1145-1150.
37. Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer Ch, Fourme T et al. Stress-Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119:1747-1757.
38. Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 53:5S-12S.
39. Penalosa D, Sime F, Ruiz L. Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes. *High Alt Med Biol*. 2008; 9:199-207.
40. Davila-Roman VG, Guest TM, Tuteur PG, Rowe WJ, Landenson JH, Jaffe AS. Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:468-473.
41. Cremona G, Asnaghi R, Baderna P, Brunetto A, Brutsaert T, Cavallaro C, et al. Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:303-309.
42. Prataly L, Marco C, Rosa S. Frequent subclinical high-altitude pulmonary edema detected by sonography as ultrasound lung cornets in recreational climbers. *Crit Care Med* 2010; 38:1818-1823.
43. Cogo A, Misericordi G. Most climbers develop subclinical pulmonary interstitial edema. *High Alt Med & Biol* 2011; 12:121-124.
44. Wu TY, Jing BS, Xu FD, Cheng QH. Clinical features of adult high altitude heart disease. An analysis of 202 cases (Chinese with English abstract). *Acta Cardiovasc & Pulm Dis*. 1990; 9: 32-35.
45. Mirrakhimov MM. Chronic high-altitude cor pulmonale. In: *Transactions of the International Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension*. Frunze, Kyrgyzstan: Kyrgyz Institute of Cardiology. 1985: 267-287.
46. Penalosa D, Sime F. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1969; 23:369-378.
47. Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, Anand IS, Harris E, Harris P, Heath D. Subacute infantile mountain sickness. *J. Pathol*. 1988; 155:161-170.
48. Anand IS, Malhotra R, Chandrashekhar Y, Bali HK, Chauhan SS, Jindal SK, et al. Adult subacute mountain sickness. A syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude. *Lancet*. 1990; 335: 561-565.
49. Lopez-Candales A., Dohi K, Rajagopalan K, Edelman K, Gulyasi B, Bazaz R. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. *Postgrad Med J* 2008; 84:40-45.
50. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 ;22:776-792.
51. Allemant Y, Sartori C, Lepori M, Pierre S, Mélot Ch, Naeije R, Scherer U, Maggiorini M. Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H2013-H2016.
52. Kojonazarov BK, Imanov BZ, Amatov TA, Mirrakhimov MM, Naeije R, Wilkins MR, Aldashev AA. Noninvasive and invasive evaluation of pulmonary arterial pressure in highlanders. *Eur Respir J* 2007; 29:352-356.
53. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Grgic RE et al. Accuracy of Doppler Echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:615-621.
54. Testani JM, St John Sutton MG, Wiegers SE, Khera AV, Channon RP, Kirkpatrick JN. Accuracy of noninvasively determined pulmonary artery systolic pressure. *Am J Cardiol* 2010; 105:1192-1197.
55. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressure in patients with pulmonary hypertension. Implications for clinical practice. *Chest* 2011; 139:988-993.
56. Pang Y, Ma RY, Qi HY, Sunk K. Comparative study of the indexes of pulmonary arterial pressure of healthy children at different altitudes by Doppler echocardiography. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004; 42:595-599.
57. Stuber T, Sartori C, Salinas C, Hutter D, Thalmann S, Turini P et al. Respiratory nitric oxide and pulmonary artery pressure in children of Aymara and European ancestry at high altitude. *Chest* 2008; 134:996-1000

Correspondencia: penalosa.dante@gmail.com

Recibido: 16 de agosto de 2011

Aceptado: 18 de setiembre de 2011