



ISSN 1019 - 4347
Volúmen VII
Número 2
1998

Acta Andina

ORGANO OFICIAL DE LA ASOCIACION DE INSTITUTOS DE BIOPATOLOGIA ANDINA

1998
Vol. 7
Nº 2



EDITADA POR EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES DE LA
ALTURA, UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA, LIMA



ACTA ANDINA



Dr. Arturo Villena Pacheco

Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima - Perú

EDITOR ASOCIADO

Dr. Gustavo F. Gonzales

Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima - Perú

DIRECTORES DE INSTITUTOS DE BIOPATOLOGIA ANDINA

Rodrigo Fierro-Benitez

Instituto de Estudios Avanzados
Quito - Ecuador

Enrique Vargas

Instituto Boliviano de Biología de la Altura
Universidad Nacional de San Andrés
La Paz - Bolivia

Raimundo Santolaya

Centro de Investigaciones Ecobiológicas y Médicas de Altura
División Chuquicamata
Codelco - Chile

Emilio Marticorena

Centro de Investigación de Biología Andina
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima - Perú

Gustavo F. Gonzalès

Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima - Perú

COMITE EDITORIAL

Roger Guerra-García (Perú)

Carlos Monge (Perú)

Javier Arias-Stella (Perú)

Fabiola León-Velarde (Perú)

Peter N. Hochacka (Canadá)

Roberto Frisancho (USA)

Bengt Kayser (Suiza)

La Revista Acta Andina es el órgano de la Asociación de Institutos de Biopatología Andina A.I.B.A. de la Subregión del mismo nombre y se publicará en volúmenes semestrales.

Subscripción anual: US\$ 20.00. Número simple US\$ 10.00. Los cheques o giros deben ser enviados al Editor a nombre de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

ACTA ANDINA
Volumen 7, Número 2, 1998

UPCH - BIBLIOTECA

INDICE

Patrones Demograficos, Reproductivos y de morbi-mortalidad en Poblaciones de altura Gonzales GF	85
Cambios Metabólicos en la Hipoxia Crónica Villena Ch. Jaime	95
Contribución Peruana a la Hematología en Poblaciones Nativas de Altura Gonzales GF	105
Algunas Características del Tracto Gastrointestinal del Habitante de las Grandes Alturas del Perú Berrios Jorge	131
Mal de Montaña Crónico León Velarde Fabiola y Monge C. Carlos	137
Prevalencia de Hipertensión Arterial en Carampoma Huarochiri Lima - Perú (3,400 msnm) Reyes A. Karin, de los Ríos S. Jorge	147

PATRONES DEMOGRAFICOS, REPRODUCTIVOS Y DE MORBI-MORTALIDAD EN LAS POBLACIONES DE ALTURA DEL PERU.

Gustavo F. Gonzales

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima Perú

RESUMEN

En la presente revisión se presentan datos relacionados a los patrones de salud de las poblaciones residentes a diferentes altitudes del Perú. El 33.94 % vive en alturas por encima de 2,000 m en el Perú. La menarquia es más tardía y la menopausia más temprana, en tanto que a pesar de la menor longitud de vida reproductiva en la altura y a la alta prevalencia de lactancia materna exclusiva, la Tasa Global de Fecundidad es más alta. Las hemorragias, la eritrocitosis excesiva, las malformaciones congénitas, los vólvulos sigmoideos y algunas hiperplasias son más frecuentes en la altura. Las tasas de mortalidad neonatal, materna, y la tasa de mortalidad neta son más altas en la altura. Esta alta tasa de mortalidad parece ser dependiente de la altura, lo que sugiere que las poblaciones actuales no se encuentran adecuadamente adaptados a la vida en las alturas.

SUMMARY

This review shows data related to patterns of health in populations living at different altitudes in Peru. Peruvian census shows that 33.94 % of total population lives over 2,000 meters. Age at menarche was delayed and age at menopause was earlier at HA. Despite of low length of reproductive life, and high prevalence of exclusive breast-feeding, Global Fecundity Rate was higher at high altitude. Hemorrhage, excessive erythrocytosis, congenital malformations, intestinal volvulus, and some hyperplasia are more frequent at high altitude. Neonatal, maternal and Net Mortality Rates were higher at high altitude. This high mortality rate seems to be an effect of altitude per se. These data suggest that populations living at high altitude are not adequately adapted to live in such environment.

INTRODUCCION

El Perú es un país situado en América del Sur, y está conformada por tres distintas regiones geográficas, la costa al oeste, la sierra que atravieza la cordillera de los Andes y la selva, al oriente del país. El área del país es de 1'285,215 kilómetros cuadrados y una población de 22'639,443 habitantes, de acuerdo a los resultados del último Censo Nacional de Población realizado en el Perú (1).

La población peruana que fue inicialmente de predominancia Quechua, fue con la conquista española en 1535 objeto de un gran mestizaje. En la actualidad, entre otros, la población peruana está conformada por dos importantes grupos de mestizos, aquellos con predominancia quechua y que residen principalmente en las zonas andinas del país, y el segundo con predominancia hispana que se distribuye en las tres regiones geográficas del Perú. La antigüedad del hombre peruano es de 12,000 años (3), y la característica fenotípica es el de tener una apariencia y características de los ojos que se asemejan al de la población Mongol (4).

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS EN LA ALTURA DEL PERU

En el Perú se han registrado 188 provincias, donde 111 (59 %) se encuentran localizadas sobre los 2,000 metros de altura (1). Del total de habitantes, 7'481,973 (33.94%) viven sobre los 2000 metros; 19.27% de la población vive sobre los 3000 metros, y 0.98% sobre los 4000 metros (Tabla 1).

La población en la altura se caracteriza porque la Tasa Global de Fecundidad (TGF) se incrementa conforme se incrementa la altitud de residencia (5). La alta TGF se observa a pesar de que la edad de menarquia es más tardía y la de menopausia más temprana que a nivel del mar (6-8), y que la prevalencia de la lactancia materna exclusiva es mayor en la altura (9).

Los residentes en la altura tienen una mayor fertilidad concibiendo más frecuentemente durante la lactancia materna exclusiva, en comparación con lo que ocurre a nivel del mar (9).

Tabla 1. La población del Perú de acuerdo a la altitud de residencia.

Altitud (m)	Nº de Provincias	%	Población	%
0-500	54	28.7	12'677,832	57.50
501-1000	12	6.4	997,419	4.52
1001-1500	3	1.6	327,705	1.49
1501-2000	8	4.3	563,427	2.56
2001-3000	42	22.3	3'233,798	14.67
3001-4000	66	35.1	4'031,872	18.29
4000-4500	3	1.6	216,303	0.98
	188	100.0	22'048,356	100.00

Fuente: Censo Nacional de Población, 1993.

MORBILIDAD EN LA ALTURA

Existe en la literatura peruana e internacional una serie de reportes sobre las diferentes patologías que afligen al nativo de altura y que son diferentes a los del nivel del mar; existen igualmente patologías más prevalentes a nivel del mar y que se presentan con menor frecuencia en la altura.

RECIÉN NACIDO E INFANTES

Existe una mayor frecuencia de malformaciones congénitas en la altura que a nivel del mar (10-12). De acuerdo a estos estudios, las malformaciones congénitas son 4 veces más frecuentes en alturas por encima de los 3,500 metros que a nivel del mar (Tabla 2). La malformación más frecuente ocurre en los órganos locomotores (29 %), seguido de las malformaciones faciales (16.9%), y las cardiovasculares (12.9 %). El labio leporino y el paladar hendido son las más frecuentes anomalías faciales.

Tabla 2. Malformaciones Congénitas a nivel del mar y en la altura.

Lugar	Recién Nacido	Malformaciones	Prevalencia (%)
Nivel del mar	14,029	137	0.98
Altura (>3500 m)	10,443	408	3.91

La persistencia del conducto arterioso es otra anomalía frecuente en la altura. Gamboa y col. han demostrado que la prevalencia en la altura fue de 0.74% mientras que a nivel del mar fue de 0.05%. Esto significa que la persistencia del conducto arterioso es 15 veces mayor en la altura que a nivel del mar (13). La hipoxemia sería el factor desencadenante de la mayor prevalencia de la persistencia del conducto arterioso en la altura (13-15). La prevalencia de esta anomalía aumenta conforme se incrementa la altitud (15,16). Una evaluación realizada

en 5,000 niños, escolares y nativos de la altura (3500-5000 m) demostró que esta condición es 18 veces más frecuente en la altura que a nivel del mar (15).

En el feto, la presión sanguínea en la arteria pulmonar es mayor que en la aorta de tal manera que la sangre fluye de derecha a izquierda a través del ducto. Al nacer, la presión de la arteria pulmonar cae y se eleva la presión de la circulación sistémica. Como resultado de esto, la sangre ricamente oxigenada fluye en un sentido inverso, de izquierda a derecha a través del ducto constriñéndolo y produciendo su cierre funcional. Este cierre es inhibido cuando hay hipoxia.

SINTOMAS DE ENFERMEDAD EN LA ALTURA Y A NIVEL DEL MAR

Una encuesta llevada a cabo por el Instituto Nacional de estadística e Informática durante 1996 en 81,380 personas en el Perú a quienes se les preguntó acerca de la presentación de síntomas de enfermedad durante los últimos 15 días previos a la misma, demostró una mayor prevalencia de síntomas en los ancianos, varones y mujeres, de la altura (17). Del total de sujetos mayores de 64 años evaluados, 53.5% de los varones y 58.5% de las mujeres de la altura declararon tener síntomas de enfermedad en comparación al 36.4% y 48.7% de los varones y mujeres de nivel del mar (Tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia de sujetos con síntomas de enfermedad con respecto a la altitud de residencia y a la edad cronológica. Perú, 1996

Edad Cronológica (años)	Total		Varones		Mujeres	
	Lima (9601)	Altura (33,937)	Lima	Altura	Lima	Altura
0-14	42.4	36.7	40.9	37.4	44.1	36.1
15-64	32.8	34.9	29.8	33.5	35.4	36.2
>64	42.9	56.1	36.4	53.5	35.4	58.5

Los datos son porcentajes con respecto a la población total en cada grupo de edad.

Los síntomas fueron divididos en tres grandes grupos: cefalea, tos y dolor de estómago. La tos y el dolor de estómago fueron significativamente mayores a los 15-64 años, y en aquellos >64 años en la altura. La prevalencia de sujetos con tos y dolor de estómago tuvo sus valores más altos en personas >64 años (Tabla 4). Todos estos datos sugieren que los síntomas de tos y dolor de estómago aumentan con la senectud en la altura.

La cefalea se presentó con mayor frecuencia en los residentes de la altura en todos los grupos etáreos. En esta encuesta no se ha demostrado que la prevalencia de cefalea se incremente con la edad en la altura. Leon-Velarde y Arregui (18) en un estudio epidemiológico realizado en

Patrones Demográficos

Cerro de Pasco (4,340 m) demostraron que la cefalea y particularmente la migraña aumentan con la edad. La diferencia entre ambos resultados puede deberse al hecho que León-Velarde y Arregui estudiaron una población localizada a 4,340 m, mientras que la encuesta nacional incluye datos obtenidos a diferentes altitudes (2,000-4,000 m). Cualquiera sea el caso, la prevalencia de cefalea es mayor en la altura que a nivel del mar (Tabla 4). El estudio de la cefalea es importante puesto que se ha demostrado, que los varones con migraña tienen mayor puntuación en las pruebas de mal de montaña crónico, y mayor prevalencia de hipertensión diastólica (18).

Tabla 4. Prevalencia de cefalea, tos y dolor de estómago a nivel del mar y en la altura, de acuerdo a la edad cronológica.

Edad Cronológica Años	Cefalea (%)		Tos (%)		Dolor de Estómago (%)	
	Nivel del Mar	Altura	Nivel del Mar	Altura	Nivel del Mar	Altura
0-14	1.0	1.5	7.3	8.2	1.5	2.0
15-64	0.2	1.0	3.5	7.2	2.6	4.2
>64	0.4	0.9	6.0	10.1	2.3	5.4

Porcentaje de sujetos de determinado grupo etáreo que presentan síntomas dentro de los 15 días previos a la encuesta. Fuente: Ministerio de Salud (17).

PREVALENCIA DE ENFERMEDADES EN NATIVOS ADULTOS

Los estudios realizados por Pretell (19) han demostrado una alta prevalencia de bocio endémico y cretinismo en la altura del Perú. Un análisis más profundo de los datos demuestra que si bien hay una mayor prevalencia de bocio en la altura, no hay una relación directa con la altitud de residencia. En efecto, la mayor prevalencia de bocio se observó en Cajamarca, a 2,720 m, (46.5%) que en Puno a 3,800 m, donde la prevalencia de bocio fue 16.8% (Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia de bocio endémico a diferentes altitudes del Perú.

Departamento	Altura (m)	Prevalencia (%)
Lima	150	28.0
Huánuco	1894	22.8
Arequipa	2335	18.5
Cajamarca	2720	46.5
Ayacucho	2746	31.2
Junín	3249	28.5
Cusco	3399	39.2
Huancavelica	3660	58.4
Puno	3827	16.8
Pasco	4338	35.0

Fuente: Pretell (19).

La implicancia es que la deficiencia de yodo agrava la función tiroidea en la altura. En los varones que tienen tanto mal de montaña crónico (MMC) asociado a deficiencia de yodo, las hormonas tiroideas se encuentran en menor concentración que en varones con MMC sin deficiencia de yodo y que en varones normales de la altura (20).

Los estudios en adultos y en varones ancianos de las grandes alturas demuestran que la hiper-colesterolemia, el sobrepeso y la diabetes mellitus son menores en la altura (21-23). En la tabla 6 observan los datos relacionados a varones ancianos del Cusco (3,400 m) comparados a valores en ancianos del nivel del mar (21). Estudios sobre la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes en hospitales públicos en el Perú han demostrado que ésta es menor en función inversa a la altura (Tabla 7). La prevalencia de diabetes mellitus en Cerro de Pasco (4,340 m) es 18 veces menor que a nivel del mar (22).

Tabla 6. Prevalencia de hipercolesterolemia, sobrepeso, y diabetes tipo 2 en varones ancianos de nivel del mar y de la altura (3400 m).

Patología	Nivel del Mar %	3400 m
Hipercolesterolemia	21.2	5.2
Sobrepeso	17.3	6.6
Diabetes tipo II	5.8	3.3

Fuente: Villena (21)

Tabla 7. Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes de cinco hospitales públicos a nivel del mar y en la altura del Perú.

Lugar	Altura (m)	Total de pacientes	Prevalencia de diabetes (%)
Lima	150	27,258	0.90
Huancayo	3280	23,379	0.20
Puno	3800	33,393	0.09
Cerro de Pasco	4340	14,401	0.05

Fuente: Solís y col (22).

Garmendia y col (23) han estudiado la prevalencia de enfermedad coronaria o hipertensión asociada a la diabetes mellitus a nivel del mar y en el Cusco (3,400 m). Los datos presentados en la Tabla 8, demuestran que la enfermedad coronaria es ligeramente mayor en varones diabéticos a nivel del mar que en la altura, mientras que la prevalencia de hipertensión es significativamente menor en la altura (10.2%) que a nivel del mar (20.8%). De igual modo, Ruiz (24) en tres poblaciones que viven en

la altura observó una menor prevalencia de hipertensión (Tabla 9). La prevalencia disminuye conforme la altitud se incrementa. A nivel del mar, la hipertensión diastólica fue más prevalente que la sistólica, sin embargo, en la altura, la hipertensión diastólica fue más común que la sistólica. La hipertensión diastólica está relacionada a la eritrocitosis excesiva.

Tabla 8. Prevalencia de diabetes con enfermedad coronaria o hipertensión a nivel del mar y en la altura (3400 m).

Diabetes asociada a	Nivel del mar	3400 m
Enfermedad Coronaria	22/49(44.9%)	17/43(39.5%)
Hipertensión	10/48(20.8%)	5/49(10.2%)

Fuente: Garmendia (23)

A nivel del mar, la enfermedad cardíaca isquémica es una de las mayores causas de muerte en la población adulta. Sin embargo, la prevalencia de enfermedad isquémica es menor en la altura que a nivel del mar (25). Acosta (25) revisando 2,014 historias clínicas en Cerro de Pasco (4,340 m) encontró 6 casos (0.29%) diagnosticados como historia pasada de infarto de miocardio (Tabla 10). Al realizar un examen adicional de estos sujetos se demuestra que ninguno de ellos recordaba haber tenido síntomas relacionados a la enfermedad isquémica.

Tabla 9. Prevalencia de Hipertensión (por mil) a nivel del mar y en la altura en el Perú.

Altura (m)	Varones		Mujeres	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	diastólica
150	105	83	151	99
4100	8	49	9	16
4260	8	29	10	10
4360	6	10	0	7

Hipertensión Sistólica: >160 mm Hg. Hipertensión Diastólica: >95 mm Hg

Fuente: Ruiz (24).

Es probable que la hipoxia pueda mejorar la cir-

culación colateral de los vasos coronarios mejorando la irrigación sanguínea al miocardio.

Tabla 10. Prevalencia (por 1000) de enfermedad cardíaca isquémica en la altura del Perú (1990)

Lugar /Altura	Muestra	Prevalencia (%)
Nivel del Mar		
La Oroya/3700 m	29,750	0.06
Cerro de Pasco/4340 m	2,014	0.29

Fuente: Acosta (25).

Entre las enfermedades neurológicas en los adultos nativos de la altura, una de las más frecuentes es la migraña (18). En la Tabla 11 se observan los datos relacionados a la prevalencia de migraña en varones de Cerro de Pasco (4,340 m) de acuerdo a la edad cronológica.

Los varones con migraña y aquellos con más de dos cefaleas por mes tienen los más altos niveles de hemoglobina y las puntuaciones de mal de montaña crónico cuando se comparan con los varones de altura que no tienen cefalea (26). La enfermedad de Parkinson fue 2.4 veces más frecuente en la altura que a nivel del mar, mientras que la enfermedad de Huntington fue 8 veces más frecuente en la altura (3,400 m) que a nivel del mar (27).

La enfermedad de Huntington está asociada a una mayor actividad dopaminérgica en la vía nigro-estriada. Una alta actividad dopaminérgica ha sido también sugerida sobre la base de la observación de menores niveles de prolactina en suero de mujeres de la altura que en las de nivel del mar (28). Arregui y col (29) han observado un incremento en los sitios de captura de dopamina en el cuerpo estriado del ratón hipóxico. La epilepsia se encuentra en menor proporción en la altura que a nivel del mar (27).

Tabla 11. Migraña y otros tipos de cefalea en varones de Cerro de Pasco (4340 m) de acuerdo a los grupos etáreos.

Grupos de edad (años)	Prevalencia de migraña %	Otros tipos de cefalea %
20-29	11.8	13.2
30-39	17.5	18.6
40-49	29.4	12.8
50-59	35.1	19.3

Fuente: León-Velarde y Arregui (18)

Patrones Demográficos

Tabla 12. Prevalencia (por 1000) de enfermedades neurológicas en el mundo y en la altura (3400 m).

Enfermedad Neurológica	Mundial	3400 m
Enfermedad de Parkinson	1.00	2.40
Enfermedad de Huntington	0.05	0.40
Epilepsia	12.00*	4.00

*Perú. Fuente: Cuba y col (27).

PATOLOGIA EN EL EMBARAZO EN LA ALTURA

Chirinos (30) ha estudiado la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo en zonas de diferentes alturas del Perú. Sus resultados demuestran que la incidencia disminuye en función de la altitud de residencia (Tabla 13). La diabetes gestacional fue también menos prevalente en la altura que a nivel del mar (31). Se ha observado, en cambio, una alta prevalencia de hemorragia del tercer trimestre de embarazo en la altura.

Tabla 13. Incidencia de hipertensión inducida por el embarazo en las grandes alturas del Perú (1982-1989).

Lugar	Altitud (m)	Incidencia (por 10,000 recién nacidos)
Lima	150	1106
Cusco	3400	457
La Oroya	3750	363
Puno	3800	317
Cerro de Pasco	4340	119

Fuente: Chirinos (30).

OTRAS PATOLOGIAS OBSERVADAS EN LAS GRANDES ALTURAS

Neumoconiosis

Esta es una patología frecuente en aquellos lugares donde la actividad minera es parte de la vida de la población. A nivel del mar, el tiempo de exposición para la producción de la enfermedad oscila de 8 a 15 años, en tanto que en la altura este tiempo se reduce a <5-10 años (32).

Quemodectomas

Saldaña y col (33) han demostrado que los quemodectomas son 10 veces más frecuentes en la altura que a nivel del mar (33). El mayor tamaño del cuerpo

carotídeo parece estar relacionado a la hiperventilación basal observado después de la exposición aguda y crónica a la altura.

Vólvulo Intestinal

Frisancho ha descrito una mayor incidencia de vólvulo intestinal en los pobladores de las grandes alturas como un efecto de la menor presión barométrica (34).

Eritrocitosis excesiva

Esta es una patología que se observa muy frecuentemente en la altura. Su prevalencia aumenta con la edad y con la altitud de residencia (18). En varones a 4340 m (Hct>65%) se observa en el 20% de los casos, en tanto que en mujeres (Hct >56%) se observa en el 8% de los casos (18).

Prevalencia de acromegalia

La prevalencia de acromegalia es de 0.2 por 10,000 a nivel del mar, 0.9 a moderada altitud y 0.9 a >3000 m (36). Esta mayor prevalencia puede ser debido a los mayores niveles de hormona del crecimiento observado en varones y mujeres en la altura (37).

Prevalencia de hemorragia en la altura

Existen numerosos reportes que refieren que la hemorragia en diferentes órganos del cuerpo humano es más prevalente en la altura que a nivel del mar (18, 25, 38-43). Passano ha demostrado en mujeres de Puno (3800 m) que los días de sangrado durante la menstruación son mayores que a nivel del mar (38). También se ha demostrado que la pérdida sanguínea en las usuarias de dispositivos intrauterinos (DIU) es mayor en las mujeres de la altura (Delgadillo, comunicación personal). Esto puede ser un factor que puede reducir la prevalencia de uso de los DIU en la altura. Existe igualmente una mayor tasa de mortalidad materna por hemorragia en la altura (39).

La hemorragia retiniana es también más prevalente en la altura que a nivel del mar (40). De igual manera se ha observado una mayor frecuencia de hemorragias pequeñas en las uñas de los nativos de la altura (41). La hemorragia gástrica es más prevalente en la altura que a nivel del mar (42,43). A pesar de ello, la incidencia de úlcera péptica no fue mayor en la altura. En efecto, la incidencia de úlcera péptica en 17,500 trabajadores nativos y residentes en alturas entre 3050 m y 4880 m fue de 1.85%, valor similar al observado a nivel del mar. Sin embargo, la proporción de úlcera gástrica duodenal fue mayor en la altura (42).

Finalmente, la prevalencia de hemorragia cerebral en ancianos varones fue mayor en la altura que a nivel del mar (18,25). Estos efectos han sido atribuidos a la hipoxia, sin embargo, aún no se conocen los mecanismos por los

cuales la hipoxia aumenta la probabilidad de hemorragia. Figallo (44) no ha encontrado diferencias en el conteo de plaquetas en los habitantes de la altura con respecto al de nivel del mar.

MORTALIDAD

OBITOS FETALES, MORTALIDAD NEONATAL E INFANTIL

Los estudios sobre registros de recién nacidos en hospitales de nivel del mar y de la altura del Perú demuestran que la tasa de óbitos fetales en mujeres añosas (>35 años) fue 9.2% en Cerro de Pasco (4,340 m), un valor significativamente mayor que a nivel del mar (3.5%).

A nivel del mar, la tasa de óbitos fetales en mujeres añosas son siete veces mayor que en mujeres menores de 35 años, pero en la altura, esta diferencia se incrementa notablemente (31).

Sobre la base de los estudios demográficos realizados por el Instituto Nacional de Estadística se ha demostrado que la tasa de óbitos fetales aumenta significativamente sobre los 4,000 m de altitud. En la Tabla 14 se puede observar que de 0 a 4,000 m, la tasa de óbitos fetales se mantiene constante (11.79-13.62 por 1,000), mientras que sobre 4,000 m aumenta a 24.25 por mil. La mayor tasa de óbitos fetales ha sido descrita desde la conquista española, pero principalmente para la población que no era quechua.

De La Calancha en 1639 (45) describió que el primer criollo nacido en Potosí (4500 m) y que sobrevivió a dicha altura, ocurrió sólo 58 años después de la conquista del Perú, sugiriendo la existencia de dificultad para mantener la sobrevivencia en recién nacidos en alturas por encima de los 4000 m. Sin embargo, De la Calancha refiere que los nativos peruanos tenían hijos a esas altitudes sin problemas.

Cobo en 1636 describió que los niños en la altura sobreviven de acuerdo al grado de mestizaje entre los españoles y los nativos peruanos. Los recién nacidos con mayor componente nativo tienen más posibilidades de sobrevivir en la altura, que aquellos con mayor componente hispano (46). Esto se verifica en la actualidad, tal como vemos en la Tabla 15, donde se observa que las tasas de mortalidad neonatal y post-neonatal son significativamente más altas en la altura.

Es también probable, que la tasa de mortalidad en la altura puede ser debido a un menor nivel socio-económico en que la mayoría de la población de la altura vive.

Sin embargo, observando la misma Tabla se puede apreciar que las tasas de mortalidad neonatal y post-neonatal en la selva del Perú son menores que en la altura. Teniendo en cuenta que la población de la selva del Perú, es una población más pobre que aquella de la altura, las mayores tasas de mortalidad neonatal y post-neonatal en la altura se deberían a otros factores diferentes al socioeconómico, y probablemente sea dependiente de la menor presión barométrica y/o frío en que nacen.

Esto se corrobora con los datos sobre mortalidad infantil (Tabla 15). La tasa de mortalidad infantil fue mayor en la selva (32 por 1000), que en lugares de altura (27.0 por 1000) o la costa (14.0 por 1000), sugiriendo que la tasa de mortalidad infantil fue mayor en la selva como un efecto del menor nivel socioeconómico en que se encuentra dicha población.

Las altas tasas de mortalidad neonatal y post-neonatal en la altura no se explican por diferencias en el peso al nacer, puesto que la tasa de bajo peso al nacer no fue mayor en la altura que en la costa.

TASA NETA DE MORTALIDAD

El ministerio de Salud ha realizado una evaluación de los registros de muerte de su dependencia. Los datos de esta evaluación se encuentran en la Tabla 16. De 182 provincias en el Perú, 100 (54.9%) tuvieron una tasa neta de mortalidad por encima de los valores permitidos (4-15 muertes por mil habitantes). La proporción de provincias en que se observa una tasa neta de mortalidad normal con relación al número total de provincias en cada nivel de altitud revela que la tasa neta de mortalidad se incrementa conforme se incrementa la altitud de residencia. En este momento es difícil sugerir que la alta tasa de mortalidad en la altura (>3000 m) es debido a la altura pero a diferencias en el nivel socioeconómico.

Tabla 14. Tasa de óbitos fetales (por 1000 nacido vivos) de acuerdo al nivel de altitud en el Perú

Altitud (m)	Total de partos	Nº óbitos fetales	Tasa (por mil)
0-500	33,106	402	12.14
2001-3000	5,599	66	11.79
3001-4000	4,330	59	13.62
>4000	536	13	24.25

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. 1996 (47)

Patrones Demográficos

Tabla 15. Tasa de mortalidad neonatal, post-neonatal e infantil (por mil), y tasa de bajo peso al nacer en el Perú (1996).

Región Geográfica	Tasa de ^a Mortalidad Neonatal	Tasa de Mortalidad Post-neonatal ^b	Mortalidad Infantil ^c	Tasa de Bajo peso nacer
Costa	20.0	21.0	14.0	59.0
Sierra	37.0	32.0	27.0	52.0
Selva	24.0	28.0	32.0	67.0

^a0-1 mes; ^b1-12 meses; ^c1-5 años. Fuente: Encuesta Demográfica de población, 1996

Tabla 16. Tasa Neta de Mortalidad (TNM, por mil) en el Perú (1986-1993)

Altitud (m)	Nº Provincias	Nº Provincias		TNM 4-15/total
		TNM <4	TNM 4-15	
0-1000	64	39	25	39.1
1001-2000	10	6	4	40.0
2001-3000	42	22	20	47.6
>3000	66	33	33	50.0
TOTAL	182	82	100	45.1

Fuente: Ministerio de Salud. 1997 (48)

MORTALIDAD MATERNA

El Perú es un país donde se observa una alta tasa de mortalidad materna (>100 por 100,000 nacidos vivos). Un análisis posterior ha demostrado que la tasa de mortalidad materna aumenta conforme se incrementa la altitud de residencia (Tabla 17).

La principal causa de mortalidad materna fue la hemorragia (35). Existen descripciones que indican que las hemorragias son más frecuentes en la altura que a nivel del mar, pero los mecanismos que expliquen esta mayor prevalencia no han sido aún estudiados.

Tabla 17. Tasa de Mortalidad Materna (TMM) en el Perú

Región Geográfica	Altura (m)	TMM Total (por 100,000 nacidos vivos) ^a	TMM por hemorragia* (por 100,000 nacidos vivos) ^b
Costa	0-500	132.0	15.0
Altura	2000-3000	215.0	50.0
	>3000	435.0	
Selva	0-500		20.0

Fuentes. Organización Panamericana de Salud, 1994.
b. Chirinos, 1995 (35)

*Hemorragia del embarazo y parto.

COMENTARIOS

Los datos del presente estudio muestran que los patrones de salud son diferentes en las poblaciones de la altura que en las de nivel del mar. Existen evidencias para sugerir que los habitantes nativos de la altura no se encuentran completamente adaptados para vivir en dicho ambiente. Los peruanos andinos habitan lugares de altura por lo menos desde hace doce mil años, sin embargo, la conquista española, ocurrida 463 años atrás, y el gran mestizaje entre los peruanos nativos y los hispanos pueden haber afectado la calidad de la adaptación, si es que ésta ha ocurrido en los 12,000 años de permanencia en la altura del hombre andino.

La mayor tasa de óbitos fetales, de mortalidad neonatal, de mortalidad infantil, materna y tasa neta de mortalidad en la altura son evidencias de una baja adaptación a este medio ambiente de altura. La demostración adicional de una alta prevalencia de eritropoyesis excesiva, alta puntuación para mal de montaña crónico, un incremento de la prevalencia de síntomas de enfermedad en la altura es también evidencia de esta menor adaptación a la vida en las grandes alturas del Perú.

REFERENCIAS

1. **Perú. Censo Nacional de Población.** Lima: Instituto Nacional de Estadística, 1994.
2. **Gonzales GF, Ortíz I.** Age at menarche at sea level and high altitude in Peruvian women of different ethnic background. *Am. J. Human Biol.* 1994; 6:637-40.
3. **Gonzales GF.** Contribución peruana a los estudios sobre reproducción humana en la altura. *Acta Andina.* 1998; 7: 57-70.
4. **Monge C, Monge C.** High Altitude Diseases: Mechanism and Management. Springfield, IL:CC Thomas. 1966
5. **Gonzales GF, Villena A, Escudero F, Coyotupa J.** Reproductive life at high altitude: Female reproductive cycle. Physiological, epidemiological and demographic studies. *Acta Andina* 1997; 6: 11-44.
6. **Gonzales GF, Ortíz I.** Age at menarche at sea level and high altitude in Peruvian women of different ethnic background. *Am J Human Biol.* 1994;6:637-640.
7. **Gonzales GF, Villena A, Ubilluz M.** Age at menarche in peruvian girls at sea level and at high

altitude: Effect of ethnic background and socio economic status. *Am J Human Biol.* 1996; 8:457-464.

8. **Gonzales GF, Villena A.** Age at menopause in Central Andean peruvian women. *Menopause.* 1997;4: 32-38.

9. **Gonzales GF.** Menor eficacia de la lactancia materna como método contraceptivo en las poblaciones de altura: Rol de la prolactina. *Acta Andina* 1994; 3:41-54

10. **Herrera R, Li Lora J, Ingalls TH, Marticorena E.** Congenital malformations in newborn infants at high altitude. *Archivos de Biología Andina* 7: 94-101, 1977.

11. **Hum N.** Congenital malformations at high altitude: Cerro de Pasco. *Proc. III National Congress on Altitude Medicine.* 1985 pp. 163-167.

12. **Silva G.** Congenital malformations at high altitude: La Oroya. *III National Congress on Altitude Medicine.* 1985. pp. 169-175.

13. **Gamboa R, Marticorena E, Peñaloza D.** The ductus arteriosus in the newborn infant at high altitude. *Vasa* 1972; 1:192-195

14. **Alzamora Castro V, Battilana G, Abugattas R, Sialer S.** Patent ductus arteriosus and high altitude. *Am. J. Cardiol.* 1960; 5:761.

15. **Marticorena E, Peñaloza D, Severino J, Hellriegel K.** Incidencia de la persistencia del conducto arterioso en las grandes alturas. *Memorias del IV Congreso Mundial de Cardiología, México.* 1-A. 1962; 155.

16. **Peñaloza D, Arias-Stella J, Sime F, Recavarren S, Marticorena E.** The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes. *Physiological, anatomical and clinical observations.* *Pediatrics.* 1964; 34:568.

17. **Peru: Características de Salud de la Población: Encuesta Nacional de Hogares, 1996.** Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática. 1997; 182 pp.

18. **León-Velarde F, Arregui F.** Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: IFEA/UPCH. 1994; 145 pp.

19. **Pretell EA.** Desórdenes por deficiencia de yodo en el Cusco: Nuevo enfoque de un problema antiguo. *Acta Andina* 1992; 2:73-83

20. **Pretell EA.** Deficiencia de yodo y función tiroidea en nativos de altura. *IV Jornadas Científicas.* Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima: UPCH. 1986; R15.

21. **Villena A.** Características endocrino-metabólicas

de ancianos varones de la ciudad del Cusco (3400 m) y de Lima (150 m). *Acta Andina* (1992) 1:45.

22. **Solís J and Guerra-García R (1979)** Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes alturas. *Archivos de Biología Andina* 9:21-30, 1979

23. **Garmendia F (1990)** Coronary disease in diabetics at high altitude. *Proceedings of the Fifth National Congress on Altitude Medicine.* Perú. Pp. 181-3.

24. **Ruiz L.** Epidemiología de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en las grandes alturas. Tesis Doctoral. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1973.

25. **Acosta F, Marticorena E (1990)** Epidemiología y clínica del infarto de miocardio en la altura. *Proceedings of the Fifth National Congress on Altitude Medicine.* Peru. pp. 176-8.

26. **Arregui A, León-Velarde F, Cabrera J, Paredes S, Vizcarra D, Umeres H. (1994)** Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. *Cephalalgia* 1994; 14:339-341.

27. **Cuba JM, Corbera JC, Cosentino C, y col. (1990)** Neuroepidemiologic approach on Parkinson disease, Huntington disease, and epilepsy at high altitude. *Proceedings of the fifth National Congress on Altitude Medicine.*

28. **Gonzales GF, Carrillo CE.** Low serum prolactin levels in native women at high altitude. *Int. J. Obst. Gynecol.* 1993; 43:169-175.

29. **Arregui A, Hollingsworth Z, Penney JB, Young AB.** Autoradiographic evidence for increased dopamine uptake sites in striatum of hypoxic mice. *Neurosci. Lett* 1994; 167:195-197.

30. **Chirinos J.** Incidence and characteristics of pregnancy-induced hypertension: retrospective study at sea level and at high altitude. *Acta Andina* 4: 25-34. 1995.

31. **Gonzales GF, Guerra-García R.** Características hormonales y antropométricas del embarazo y del recién nacido en la altura. En: *Reproducción Humana en la Altura.* Gonzales GF (ed). Lima: Ediciones IIA. 1993; 125-141.

32. **Hurtado A.** Estimación de la incapacidad causada por neumoconiosis. *Anales Fac Medicina.* Lima: UNMSM. 1944; 1944:27:1-20

33. **Saldaña MJ, Salem LE, Travezan R.** High altitude hypoxia and chemodectomas. *Human Pathol.* 1973; 4: 251-263.

Patrones Demográficos

34. **Frisancho PD, Frisancho VO.** Dólicomegacolon andino y megacolon chagásico. Sus características y diferencias. *Revista de Gastroenterología del Perú.* 1985; 5: 81-87.
35. **Arregui A, León-Velarde F, Valcárcel M.** Salud y Minería. El riesgo del mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco. Eds. ADEC-ATC/Mosca Azul:Lima, 1990.
36. **Guerra-García R, Vásquez C.** Mayor prevalencia de acromegalia en nativos de la altura. VIII Jornadas Peruanas de Endocrinología. Piura:Perú, 1979.
37. **Gonzales GF, Coyotupa J, Kaneku L, Guerra-García R.** Relationship between blood serotonin and serum growth hormone in basal conditions in natives at low and high altitude. *IRCS Medical Sciences* 9:262, 1981.
38. **Passano S.** Características de las gestantes y de los recién nacidos en Puno a 3812 m. Tesis Doctoral. Lima:Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1983.
39. **Chirinos J.** Maternal morbidity and mortality at high altitude in Peru. *Acta Andina* 1995; 4:43-51.
40. **Sotomayor MT.** Fondo de ojo del nativo de altura y su relación con sus constantes fisiológicas. Tesis Doctoral. Lima, 1973.
41. **Heath D, William DR.** The native highlander. The pathophysiology of acclimatization and adaptation. Edinburgh:Churchill Livingstone. 2nd Ed. 1981; pp. 234.
42. **Garrido-Klinge G, Peña L.** The gastroduodenal ulcer in high altitudes (Peruvian Andes). *Gastroenterology* 1959;37: 390.
43. **Vargas AC.** Peptic ulcer in the native Peruvian. *Proceedings of the Third World Congress of Gastroenterology.* Tokyo:Nankodo. 1969.
44. **Figallo M.** Estudios sobre plaquetas. Tesis Doctoral. Lima:Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1972.
45. **De la Calancha A.** Crónica Moralizadora de la Orden de San Agustín. Barcelona, 1639.
46. **Cobo B.** Historia del Nuevo Mundo, Sevilla, 1636.
47. **Perú.** Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 1991/1992. Lima:Instituto Nacional de Estadística e Informática. 1996.
48. **Ministerio de Salud.** Informe Técnico N° 1. Análisis de la información de defunciones en el Perú.Lima: Ministerio de Salud. 98 pp.

CAMBIOS METABOLICOS EN LA HIPOXIA CRONICA

Jaime E. Villena Ch.

Unidad de Endocrinología y Metabolismo. Instituto de Investigaciones de la Altura. Departamento de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú.

RESUMEN

La hipoxia es uno de los principales factores ambientales que afectan la vida en la altura, para lo cual se han desarrollado cambios adaptativos en el organismo. A nivel metabólico, se ha descrito una menor glicemia de ayuno, con niveles similares de insulina y glucagon, que a nivel del mar.

Existe un nivel de aclaramiento más rápido de glucosa después de la sobrecarga oral y endovenosa de glucosa. La respuesta a la epinefrina, glucagon e insulina, no está alterada. Los valores de fructosamina y hemoglobina glicosilada son comparables a los de nivel del mar. Resultados preliminares, indican una mayor sensibilidad a la insulina del nativo de altura. El mayor consumo de carbohidratos, el ejercicio y la adaptación muscular serían los factores para ello. No hay diferencia en la composición corporal ni en el metabolismo basal en oriundos de altura. In vitro, la hipoxia estimula la incorporación de glucosa al músculo, aún en estados de resistencia insulínica, en sinergismo con la insulina.

A nivel muscular existe disminución del tamaño de la fibra, mayor capilaridad, y menor volumen mitocondrial y actividad oxidativa. El músculo del andino tiene una mayor capacidad aeróbica en hipoxia, una eficiencia metabólica de 30% y realiza mayor trabajo por mol de O₂ ó carbono consumido.

En la exposición aguda a la altura el metabolismo es a expensas de ácidos grasos no esterificados y hay mayor producción de lactato durante el ejercicio. Durante la aclimatación hay una mayor dependencia de glucosa y una menor producción de lactato durante el ejercicio («paradoja del lactato»). El metabolismo muscular en la altura es dependiente de glucosa. Hay mayor consumo de glucosa en el corazón pero menor captación de ésta a nivel cerebral.

Se ha descrito elevación de ácidos grasos libres y ocasionalmente de triglicéridos, junto con elevación de hormona de crecimiento. La causa de esto no se ha dilucidado. El perfil lipídico es menos aterogénico en la altura y se ha encontrado menor prevalencia de hiperlipidemias, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad coronaria. Factores como la dieta, ejercicio, menor resistencia a insulina y genéticos pudieran estar implicados.

SUMMARY

Hypoxia is the main factor at high altitude (HA) that affects life and induce adaptative changes in the organism. Metabolic alterations includes a lower fasting blood glucose with similar insulin and glucagon serum levels, than those at sea level. The higher disposal rate of glucose after oral or intravenous glucose tolerance are unaltered. Fructosamine and glycated hemoglobin are normal. Preliminary data suggests higher insulin sensitivity in the andean people. Greater carbohydrate intake, exercise and muscular adaptative changes would be implicated. Basal metabolic rate and corporal composition are the same as subjects from sea level.

In vitro, hypoxia stimulates muscle glucose uptake, even in insulin resistant states, in synergism with insulin.

Diminished muscle fiber size, with increased capillarity, lesser mitochondrial volume and oxidative capacity, has been described at HA. Muscles of the Andean people have more aerobic capacity in hypoxia, metabolic efficiency of 30% and perform greater work per mol of O₂ or carbon consumed.

On acute exposure to HA there is metabolic dependence on non sterified fatty acids (NEFA) and greater lactate production at exercise. During acclimatization, there is greater dependence on glucose metabolism and less lactate production at exercise («lactate paradox»). Muscle metabolism at HA is glucose dependent. There is more glucose uptake in the heart but less in the brain.

NEFA elevations has been described at HA, and occasionally triglicerydes also, concomitant with elevations of growth hormone serum levels. The cause is unknown. Lipid profile is less atherogenic at HA and lower prevalence of hyperlipidemia, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary heart disease, have been found. Factors such as diet, exercise, lower frequency of insulin resistance or genetics would be involved.

La vida en las grandes alturas está influenciada por diversos factores ambientales, como una menor presión barométrica, hipoxia, frío, menor humedad, mayor exposición a radiaciones de diverso tipo, mayor estrés oxidativo y carencia de algunos micronutrientes como el yodo (1,2). El principal de estos factores es la hipoxia (3), ante la cual, el nativo de altura ha desarrollado cambios adaptativos a nivel antropométrico, pulmonar, hematológico, cardiovascular y también metabólico para asegurar una adecuada oferta de oxígeno a nivel tisular (3, 4, 5, 6) con ciertas diferencias de intensidad según la raza (7-11).

Una de las primeras alteraciones metabólicas observadas fue hecha por Forbes en 1936 (12), quien encontró que la exposición a gran altura induce un descenso en la glicemia y mejora la respuesta al test de tolerancia oral a la glucosa.

Esta observación inicial ha sido luego corroborada en estudios realizados en el Perú, por San Martín (9), C. Monge Casinelli (10), Picón Reátegui (11), Calderón (12), Garmendia (13) y Gonzáles (14), quienes han demostrado que la glucosa en ayunas, ya sea, en sangre total o plasmática, es menor en el nativo de altura.

Esta menor concentración no se debe a un menor volumen plasmático debido a la policitemia (15, 17, 19), ya que no correlaciona con el hematocrito (15) y es aún menor cuando se expresa en volumen neto de plasma (20) y en los glóbulos rojos (21). Posteriormente una relación interna entre el hematocrito y la glucosa sanguínea, ha sido descrita (22), sin embargo, el hematocrito más alto, solamente explica 2.8 mg/dl de la diferencia de 14.6 mg/dl, en la glucosa en ayunas encontrada entre ambas altitudes (21). Este descenso de la glicemia también ha sido señalado en otras latitudes después de exposiciones entre 2 días a 2 años (23-26).

Picón Reátegui (21) ha demostrado que la disminución de la glicemia con la altura se da en otras razas en el periodo de aclimatación a la altura, al estudiar atletas norteamericanos transportados a una altitud de 3992 msnm.

La glucosa en cordón umbilical de niños recién nacidos es igual a nivel del mar y a una altitud de 3,800 y 4,340 msnm (27).

De manera similar hombre, se ha encontrado una glicemia menor en mujeres residentes a más de 4000 msnm (27). Esta diferencia de glicemia, no ha sido encontrado por Villena (28) en ancianos de Lima (150 msnm) y Cusco (3300 msnm).

Cuando el nativo de altura, o el aclimatado a ella, descienden, la glicemia es similar a la de los sujetos de nivel del mar (21, 24, 30).

El mecanismo del porqué de este menor nivel de glicemia no se ha dilucidado. La glucogenólisis por epinefrina exógena es similar en sujetos de ambas altitudes (29). La respuesta hiperglicémica al glucagon es menor en residentes a una altitud de 4500 msnm y en nativos a 4000 msnm (30), según Picón-Reátegui (30), sin embargo, respuestas similares han sido halladas por Cáceres (31). Capderou (32) ha encontrado que la gluconeogénesis he-

pática es similar a la del nivel del mar, en la Ciudad de la Paz (3750m).

Durante el test de tolerancia a la glucosa, Picón Reátegui (15), ha encontrado una elevación similar en sujetos nativos de altura y del mar, aunque más precoz en la altura, con una disminución más rápida hacia los valores iniciales en estos últimos. Esto mismo ha sido observado en la India por Srivatava (24). Garmendia (20) ha encontrado curvas similares de glicemia, a excepción del valor basal que fue más bajo en la altura, en el test de tolerancia a la glucosa en nativos de altura y de nivel del mar. Recientemente Braun y col (34), han encontrado una menor respuesta hiperglicémica en mujeres sometidas a una comida rica en carbohidratos, a los nueve días de ser expuestas a una altitud de 4,300m.

Estudiando la cinética de la desaparición de la glucosa después de una sobrecarga endovenosa Picón Reátegui (19) ha observado un mayor aclaramiento periférico, sugestivo de una mayor extracción de glucosa por parte de los tejidos. Este mismo fenómeno ha sido descrito por Calderón y Llerena (34) estudiando mujeres. Recientemente, Garmendia (35) ha reportado una experiencia similar en adultos mayores de Huancayo (3200 msnm), en la cual se observa también una tasa más rápida de desaparición de la glucosa en dichos sujetos de altura.

Este mismo autor (17) ha encontrado niveles similares de insulina plasmática en sujetos normales de altura y nivel del mar, pese a una menor glicemia de los primeros, lo cual lo ha llevado a postular la existencia de una mayor sensibilidad a insulina en la altura (17, 36).

Durante la aclimatación a una altura de 4300 msnm, Brooks y Col (37), han observado un descenso de la glicemia, paralelo a un recambio de glucosa, tanto en la tasa de aparición en plasma, cuanto en el consumo, sin variación en los niveles de insulina o glucagon, durante el ejercicio y el reposo, lo cual los lleva a postular que el mayor consumo muscular, es debido a mayor sensibilidad a la insulina o a un efecto independiente de ella.

Sutton RJ y col (38), suponen que la menor glicemia del nativo de altura se debe probablemente a alteraciones a nivel del postreceptor de insulina, dado los niveles semejantes de insulina y glucagon y la que se observa en el sujeto en proceso de aclimatación, a una oxidación preferencial de ácidos grasos no esterificados (NEFA).

En 1959, Mariano (39), encontró una respuesta hipoglicémica a la insulina mayor en sujetos residentes con más de un año a 4,515 msnm, indicativa de una mayor sensibilidad, sin embargo una respuesta similar a la insulina exógena ha sido descrita por Picón-Reátegui (40), en sujetos nativos de altura y del nivel del mar. Los nativos de altura experimentaron menos síntomas de hipoglicemia que sus pares del llano.

Recientemente en nuestro laboratorio, estudiando 94 adultos jóvenes de ambos sexos, de Lima (150 msnm) y Cerro de Pasco (4,338msnm) encontramos una glicemia significativamente más baja, en promedio en 6.6 mg/dl en varones y 7 mg/dl en mujeres, con niveles de insulina sérica

Cambios Metabólicos

comparables. Los niveles de hemoglobina glicosilada A1 y fructosamina sérica, indicativos de glicosilación proteica, fueron similares en ambos grupos. A once varones de ambas altitudes se les estimó la sensibilidad a la insulina mediante el método de modelo mínimo simplificado de Bergman (41), encontrándose un Índice de Sensibilidad a la Insulina (SI) mayor en sujetos de altura $11.51 \pm 5.5 (10^{-4}) \text{ min}^{-1}/\text{uU/ml}$ vs $6.9 \pm 3.5 (10^{-4})$ en los de Lima, a igual edad, índice de masa corporal e ingesta calórica total. (Villena J, datos no publicados).

De estas observaciones uno puede concluir que es probable, que exista una mayor sensibilidad a la insulina en la altura, en el varón joven ó mayor captación periférica de glucosa independiente de insulina, o ambos procesos a la vez.

Algunos hallazgos in vitro dan pie a esta hipótesis. En 1991, Cartee y Col (42) reportaron que la hipoxia estimulaba el transporte de glucosa en el músculo epitroclear de la rata siendo aditivo su efecto con insulina y suprimido por citocalasina B. Se postuló que la disminución de fosfocreatina ó ATP musculares, activen este proceso. Azevedo y Col (43) trabajando in vitro, sometiendo a fibras musculares de recto abdominal de sujetos normales, obesos y diabeticos tipo 2, a hipoxia y estimulación con insulina, observaron que la hipoxia estimula el transporte de glucosa en igual magnitud, en los tres casos, siendo su efecto sinérgico con el de insulina. El efecto de la hipoxia no es sinérgico con el de la contracción muscular, debido a que ambos producen traslocaciones de los receptores de Glucosa (GLUT4) a través del eflujo del calcio del retículo sarcoplasmático.

Youn y Col (44) reportaron que el compuesto W-7, antagonista de la calmodulina, no interfiere con el incremento del transporte de glucosa en el músculo, producido por la hipoxia y sí lo hace cuando el estímulo es vanadio o insulina.

La sensibilidad a la insulina se expresa a nivel del tejido muscular, adiposo y hepático, teniendo cada uno de ellos un transportador de glucosa específico, reclutado por acción de la insulina (45,46).

Factores tales como la edad, adiposidad, sedentarismo, dieta rica en grasas y en carbohidratos simples producen resistencia a esta hormona y ciertos tipos raciales (Indios Pima, pobladores de Nauru) la presentan, así como individuos con diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa y los portadores del llamado síndrome plurimetabólico o síndrome X, (47, 48) caracterizado por resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, elevación de triglicéridos y disminución de HDL-Colesterol, lo que ocasiona mayor frecuencia de enfermedad coronaria.

La cantidad de tejido adiposo o muscular no parece jugar un rol en la mayor sensibilidad a la insulina, en la altura.

Bharadwaj y Col. (49) no encontraron diferencia en la composición corporal entre varones reclutas de altura y de nivel del mar, en India, midiendo la den-

sidad corporal debajo el agua. Asimismo, Picón-Reátegui (50, 51) tampoco encontró diferencia en la composición corporal en sujetos de altura, usando el método del cálculo del agua corporal por la antipirina.

Por otra parte, el contenido de agua del cuerpo es también similar que al del nivel del mar, según Siri y col (52). Al mes de aclimatación a una altura de 5,050 m, con todas las comodidades y disponibilidad de comida apetitosa, Kayser y col (53), no encontraron alteración en la composición corporal

No se ha determinado la distribución de la grasa corporal en el nativo de altura, mediante técnicas modernas para este fin, como la resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada ó densitometría dual de rayos X. Este estudio es necesario, ya que la acumulación de grasa abdominal está asociada a resistencia a insulina y patología cardiovascular y metabólica (54), cuya frecuencia en la altura es menor.

No se han encontrado diferencias significativas entre nativos de altura y nivel del mar, en nuestro medio, en el consumo basal de oxígeno (51, 55), ni en el expendio de energía, medida por la técnica de agua doblemente marcada, en sujetos aymaras, residentes en una comunidad agrícola (56).

Otro factor que puede condicionar una mayor sensibilidad a la insulina en la altura es la dieta. El consumo de carbohidratos en valor absoluto y porcentual es mayor, y el de grasas menor en los sujetos de altura (57). Los resultados de una encuesta dietética realizada recientemente en Cerro de Pasco a 90 adultos jóvenes, muestran que estos patrones de alimentación no han variado. (Villena J, datos no publicados).

Aunque es reconocido un mayor consumo de carbohidratos en poblaciones de altura (57), ésta *per se*, no acondiciona este hecho (2), siendo más importante al respecto la urbanización de estas regiones como factor condicionante más importante del patrón de consumo (58). Otro factor destacable como condicionante de la sensibilidad a la insulina, es el músculo. Se ha descrito en sujetos adaptados a la altura, disminución en el tamaño de la fibra muscular, aumento en su capilaridad (3, 59, 60, 61) y disminución del volumen mitocondrial, tanto a nivel interfibrilar y del sub-sarcolema y disminución de los lípidos intercelulares.

La proporción de fibras musculares es igual en el quechua y en los de nivel del mar, con una mayor actividad de láctico deshidrogenasa (LDH) y menor de malato deshidrogenasa (MDH), en las fibras tipo I, que son las más oxidativas (62). La actividad de enzimas oxidativas, como citrato sintetasa, está disminuida, en los sherpas y quechuas (62, 63, 64). La vía glicolítica esta más orientada a la oxidación que a la fermentación (63). La concentración de mioglobina está incrementada (65). Estas características hacen que el musculo del nativo de la altura tenga un mayor consumo máximo de O₂ en relación al volumen mitocondrial (61) y condicionaría que el andino capte mayor cantidad de

glucosa, ya sea la mayor sensibilidad a insulina, por mecanismos no dependientes de insulina o por ambos a la vez.

Con el entrenamiento físico, la actividad oxidativa, el volumen mitocondrial y la capilaridad muscular, se incrementan, no así las enzimas glicolíticas como fosofructoquinasa o enzimas oxidativas de NEFA, como 3 hidroxiacil CoA deshidrogenasa (HAD) (64), indicando dependencia del metabolismo hidrocarbonado.

En la exposición aguda a la altura y durante el ejercicio aeróbico máximo en este momento, hay un gran aumento de lactato en sangre debido a glicólisis y glucogenólisis, mediados por epinefrina, excediendo el flujo de lactato al de glucosa. Conforme ocurre la aclimatación a la altura, pese a la hipoxia, la cantidad de lactato producido durante el ejercicio máximo, disminuye, fenómeno conocido, como la «paradoja del lactato», el cual se debe a una menor glucogenólisis y producción de lactato musculares y a una menor glucodependencia del metabolismo de glucosa, que correlaciona con niveles de norepinefrina (37,66,67). Esta adaptación hasta la 3 semanas en que se ha estudiado, no es dependiente de una mayor capilaridad muscular ni de un aumento en la actividad oxidativa de la fibra muscular (68). Está presente también en el nativo de altura, el cual en condiciones de normoxia, no varía la producción de lactato (69), hasta 6 semanas de bajar al llano (70), ni se ha visto alteración de catecolaminas (69).

El nativo de altura, comparado con el de nivel del mar, tiene la capacidad aeróbica 2 a 5 veces más resistente a la hipoxia, la eficiencia energética del trabajo muscular a VO_2 máximo con normoxia llega al 30%, lo que significa que producen 1.5 veces más trabajo muscular por mol de O_2 carbono utilizado (70,71). El metabolismo muscular es dependiente de glucosa a juzgar por el cociente respiratorio alto durante el ejercicio (69,70). Cuando el nativo ejercita en condiciones de normoxia, el cociente respiratorio disminuye, indicativo de oxidación de grasas (69).

Esta situación de eficiencia metabólica, también se da en el músculo del hipotiroideo y ha llevado a plantear a Hochachka y col (70), la hipótesis de una expresión disminuida de receptores nucleares de T3 a nivel muscular. En nuestro laboratorio hemos encontrado mayor nivel de T3 en suero y la relación T4/T3 aumentada en adultos varones jóvenes de la Ciudad de Cerro de Pasco, sugestivo de mayor conversión periférica de T4 a T3 (72).

El metabolismo en la altura, por lo tanto, está orientado a un mayor consumo muscular de carbohidratos, debido a que la oxidación de glucosa (glucógeno) rinde 25-50%, más ATP por mol de O_2 , que la oxidación de NEFA.

El corazón en reposo y luego de un ayuno de 16 horas, dependen fundamentalmente de NEFA, esto no

ocurre en el quechua en quién se ha demostrado una mayor captación cardiaca de glucosa comparado con el nativo de nivel del mar o los sherpas (73). No ocurre lo mismo a nivel cerebral. Hochachka y col (74) usando resonancia magnética nuclear con protones han demostrado una mayor captación de glucosa a nivel del sistema nervioso central en el quechua. Más pronunciada a nivel cortical. Esto los ha llevado a plantear un hipometabolismo cerebral, como defensa a la hipoxia crónica. Esto quizás explique la observación clínica de mayor tolerancia, a juzgar por la escasa expresión sintomática de hipoglicemia en estos sujetos.

Contrariamente a lo hallado en el Perú, en la India, se ha encontrado niveles similares de glucosa plasmática y ácidos grasos libres en sujetos nativos y en aclimatados a la altura en comparación con los del nivel del mar, pero con niveles mayores de insulina y de hormona de crecimiento, lo cual ha llevado a sugerir contrariamente a lo planteado en nuestro país, la presencia de menor sensibilidad a la insulina en estas personas (75). Quizás la diferencia de altitud, raza y régimen alimenticio podría explicar esta diferencia. Hay que recalcar que ciertos segmentos de la población hindú (Dravidian) tienen una de las más altas incidencias de diabetes mellitus tipo 2, esto también ocurre, cuando los hindúes, emigran a zonas urbanas, como Mauricio, indicativo de una resistencia genética a la insulina (76).

Otra alteración metabólica encontrada en el habitante de altura, es la elevación de ácidos grasos libres (17,36,38,77,80) asociados a una menor glicemia, y la existencia de niveles incrementados de hormona de crecimiento (18,75,77,83). Por otra parte se conoce que los niveles incrementados de hormona de crecimiento producen resistencia a la insulina (84), sin embargo, el mediador de los efectos de esta hormona es el factor de crecimiento insulino-símil (IGF-I), el cual junto con sus proteínas transportadoras, está regulado por somatotropina, insulina y la ingesta calórica (85). Por otra parte una disminución de IGF-I produce elevación de hormona de crecimiento en plasma (85). No se ha estudiado en el habitante de altura, las concentraciones plasmáticas de IGF-I, excepto en mujeres gestantes (86), quienes tienen niveles más bajos que las de nivel del mar.

Niveles similares de hormona de crecimiento, a los de nivel del mar, han sido encontrados en Cerro de Pasco (4,338), en población nativa de altura (3,187) y en Cusco (3,300 msnm) (28). Nosotros en 40 adultos jóvenes de Cerro de Pasco, hallamos también niveles similares a los de los nativos de Lima (observaciones no publicadas). La secreción de hormona de crecimiento es episódica con pulsos cada 3 - 6 horas y de mayor liberación 30 a 60 minutos de iniciado la fase de sueño profundo. La vida media es muy corta y está influenciada por múltiples factores como la glicemia, ejercicio, consumo proteico, ácidos grasos libres en sangre, todo lo cual explica las variaciones encontradas (82,83).

Cambios Metabólicos

El mayor nivel de ácidos grasos libres en sujetos de altura, no ha sido hallado en la India (75) y tampoco por nosotros en 90 adultos jóvenes de Cerro de Pasco (observaciones no publicadas). Es mayor en quechuas que en aymaras (81). Estas variaciones encontradas pueden ser explicadas por diferencias de peso, distribución de grasa corporal, consumo previo de alcohol ó mayor tiempo de ayuno, de algunas de las poblaciones comparadas.

La elevación de los ácidos grasos libres, no tiene una explicación clara, se ha atribuido a la elevación de hormona de crecimiento e indicaría menor sensibilidad a la insulina, del tejido adiposo ó mayor proporción de grasa abdominal, en el sujeto de altura, factores que no se han estudiado.

Se ha señalado que la elevación de ácidos grasos, indicaría un metabolismo preferencial de estos compuestos en la altura (17,20,36,38,88). Como hemos visto anteriormente, el metabolismo en la altura es preferentemente a expensas de carbohidratos, aún en condiciones de ejercicio intenso.

Finalmente, existe una menor prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, en el habitante del Ande, como enfermedad coronaria, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes y obesidad; componentes del síndrome plurimetabólico (88).

El perfil lipídico es menos aterogénico (89,90), tanto en el habitante del Ande, como en otras regiones, como Rusia (91). Sin embargo, Garmendia y Col (17, 20,35,36), ha descrito niveles mayores de triglicéridos y NEFA en estos sujetos.

Seclén y Col (93), han encontrado, menor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, en Huaraz (3000 msnm) comparado con Lima. Aitbaev y Col (91), también encuentran menor prevalencia de estos factores en Thian Shan y Pamirs, en Rusia.

Así mismo, Ruiz en 1973 (94), describió menor prevalencia de hipertensión arterial y enfermedad isquémica coronaria en la localidad de Milpo a 4100 msnm. Similares hallazgos reporta Liu (94), en China. Menor prevalencia de obesidad, sobre todo en varones ha sido descrita en la altura (91,92,96).

En 1966 Rutte, halló una menor prevalencia de diabetes mellitus, en Tarma, Huancayo y Cerro de Pasco al analizar los egresos hospitalarios del periodo 1958 a 1965. En 1979 Solís y Guerra-García (96), con la misma metodología hallaron también una menor prevalencia de diabetes mellitus en Cerro de Pasco, Puno y Huancayo, durante el período 1971 - 1978, notándose que la prevalencia en este período se duplicó en Lima y se triplicó en Cerro de Pasco y Huancayo. Si bien esta prevalencia podría significar un menor diagnóstico o reporte de la enfermedad, el estudio transversal de Zubiate (97), que muestra una menor prevalencia de diabetes en el Cusco, en ambos sexos, y de intolerancia a la glucosa (ITG) en mujeres, y el de Seclén y Col (93) hecho en la

comunidad, con similares resultados, parecen confirmar que efectivamente la diabetes mellitus es menos prevalente en la altura (97). Una frecuencia baja de diabetes también ha sido encontrada en la Paz (99).

La menor prevalencia de estas enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la altura, pueden deberse a varios factores, como diferencias en los hábitos dietéticos y de ejercicio, menor consumo de tabaco, menos estrés, menor prevalencia de resistencia a la insulina y a diferencias genéticas.

REFERENCIAS

1. **Physical and climatic factors at high altitude.** En: Heath D, Reid Williams D. High-Altitude Medicine and Pathology. Oxford, Oxford University Press, 1995. p: 7-19.
2. **Askew EW.** Environmental and physical stress and psychal stress and nutrient requirements. Am J Clin Nut 1995; 61 (Suppl : 631S-7S).
3. **Monge C, León-Velarde F.** Psysiological Adaptation to High Altitude: Oxygen Transport in Mammals and Birds. Physiolo-gical Reviews 1991;71: 1135-1172.
4. **Frisancho AR.** Adquisición de la Adaptación Fisiológica a la Altura. Acta Andina 1992; 1:17-20.
5. **The Native Highlander.** En : Heath D, Reid Williams D. High-Altitude Medicine and Pathology. Oxford, Oxford University Press, 1995. p:20-35.
6. **Hochachka PW.** Oxygen Signlling in Metabolic Regulation:Short, Intermediate, and Long Term Role. Acta Andina
7. **Hochachka PW, Gunga HC, Kirsh K.** Our ancestra physiological phenotype: An adaptation for hypoxia tolerance and for endurance performance. Proc. Natl. Acad. Ssci. USA 1998; 95: 1915-1920
8. **Frisancho AR; Frisancho HG; Milotich M; Brutsart Talbalak R; Spielvogel H; Villena M; Vargas E; Soria.** Developmental, genetic and environmental components of aerobic capacity at high altitude. Am J Phys Anthropol 1995; 96:431-42.
9. **Ge EL; Chen QH; Wand LH; Gen D; Yang P; Kubo K Fujimoto K; Matuzawa Y; Yoshimura K; Takeoka M; et al:**Higher excercise performance and

lower VO_2max in Tibetan than HAn re-sidents at 4,700 m altitude. *J Appl Physiol* 1974;77:684-91.

10. **Moore LG; Curran-Everett L; Droma TS; Groves BM McCullough RE; McCullough RG; Sun SF; Sutton JR; Zamudio S, Zhuang JG.** Are Tibetans better adapted. *Int J Sports Med* 1992;13 (Suppl 1): S86-8.

11. **Life at High Altitude.** In: Heat D, Reid Williams D. *High-Altitude Medicine and Pathology.* Oxford, Oxford University Press, 1995. p: 416-423.

12. **Forbes WH.** Blood sugar and glucose tolerance at high altitude. *Am J Physiol* 1936, 116:309.

13. **San Martín MS.** Distribución de la glucosa sanguínea y su variación con los niveles de altitud. *An. Fac. Ciencias Médicas de Lima* 1940;23:312.

14. **Monge Cassinelli C.** Glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico a nivel del mar y en la altura. *Anales de la Facultad de medicina* 1949, 3:1.

15. **Picón-Reátegui E.** Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and high altitude. *Metabolism*, 1962;11: 1148.

16. **Calderón R, Llerena LA.** Carbohydrate Metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes* 1965; 14:100.

17. **Garmendia F, Torres J, Tamayo R, Urdanivia E.** Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. *Arch inst Biol Andina*, 1972; 5:51.

18. **Gonzales GF, Coyotupa J, Guerra, García R.** Elevated levels of growth hormone in natives from high altitude. Interrelationship with glucose levels. *Acta Andina* 1992; 1:85-88.

19. **Picón-Reátegui E.** Intravenous Glucose Tolerance test at Sea level and at High Altitude. *J Clin Endocrinol Metab.* 23:1256.

20. **Garmendia F, Arroyo J, Muro M.** Glicemia del nativo normal de altura. *Arch Inst Biol Andina*, 1970; 3:209.

21. **Picón Reátegui E. ER Buskirk, PT Baker.** Blood Glucose in high-altitude. *J Appl Physiol* 1970; 29:560.

22. **Dillon RS.** Importance of hematocrit in interpretation of blood sugar. *Diabetes* 1965; 14:672-675.

23. **Johnson HL, CF Consolazio, RF Burk, TA Daws.** Glucose 14 C-UL Metabolism in man After

Abrupt Altitude Exposure (4,300 m). *Aerospace Med* 1974; 45:849.

24. **Srivastava KK, MML Kumria, SK Grover, K Sridharan MS, Malhotra.** Glucose tolerance of lowlanders during prolonged stay at high altitude natives. *Aviat Space Environ Med* 1975 ;46: 144.

25. **Stock MJ, C Chapman, JL Stirling, IT Campbell.** Effects of exercise, altitude, and food on blood hormone and metabolite levels. *J Appl. Physiol: Respirat Environ. Exercise Physiol* 1978;45:350.

26. **Blume DF.** Metabolic and Endocrine Changes at Altitude. En: Sutton JR, Houston CS. Jones NL. *Hypoxia, Exercise and Altitude. Proceedings of the Third Banff International Hypoxia Symposium. Progress in Clinical and Biological Research* 1983;36:311.

27. **Gonzales G.** Endocrinología en la altura. *Acta Andina* 1994 ; 3:83-112.

28. **Villena A.** Estudio endocrino-metabólico en varones ancianos de Lima (150m) y Cusco (3400m). *Acta Andina* 1994;3:29-40.

29. **Picón-Reátegui E.** Effect of chronic hypoxia on the action of epinephrine in carbohydrate metabolism. *J Appl Physiol* 1966; 21:1181.

30. **Picón-Reátegui E.** Effect of glucagon on carbohydrate metabolism in high altitude residents. *Arch Biol Andina* 1981; 11:6.

31. **Cáceres M.** El efecto del glucagón sobre los niveles plasmáticos del c-AMP y otros parámetros bioquímicos en individuos del nivel del mar y de la altura. (Tesis de Magister). Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1978, 34p.

32. **Caperou A, Pliansky J, Mensch-Dechene J, Drouet L, Antezama G, Zeher M, Lockhart A.** Splanchnic blood flow, O₂ consumption, removal of lactate and output of glucose in highlanders. *J Appl Physiol* 1977;43:204-210.

33. **Braun B, Butterfield GE, Dominick SB, Zamudio S, McCullough RG, Rock PB, Moore LG.** Women at altitude: changes in carbohydrates metabolism at 4,300- m elevation and across the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 1998; 85:1966-1973.

34. **Calderón R, Llerena A, Munive L, Kruger F.** Intravenous Glucose Tolerance Test in Pregnancy in women Living in Chronic Hypoxia. *Diabetes* 1966;15:130.

35. **Garmendia J. Jo N, Dam, s L, Fajardo W.**

Cambios Metabólicos

- Incremento de la utilización de glucosa y trigliceridemia más alta en el adulto mayor de altura. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 1997;5 (Suppl): Resumen 154
36. **Garmendia Fausto.** Diabetes y Altura. *Rev Soc. Arg. Diab* 1981; 15: 35-43
 37. **Brooks GA, GE Butterfield, RR Wolfe, BM Groves, RS Mazzeo, JR Suston, EE Wolfel, JT Reeves.** Increased dependence on blood glucose after acclimatization 4300 m. *J Appl Physiol* 1991; 70:919.
 38. **Sutton JR, Gardemia F.** Glucose Homeostasis at High Altitude. En : León Velarde F, Arregui A. (eds). *Hipoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas. Homenaje a Carlos Monge Casinelli.* Lima, IFEA-UPCH. 1993. p:339-347.
 39. **Mariano E.** Tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en residentes a 4,515 m de altitud (resumen). Em: XX I Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas: Resumen de las comunicaciones. Buenos Aires, 1959. p. 176-177.
 40. **Picón-Reátegui E.** Effect of chronic hypoxia on the action of insulin in carbohydrate metabolism. *J Appl Physiol* 1966; 21:1177.
 41. **Steil G, Volund A, Kahn S, Bergman RN.** Reduced Sample Number for Calculation of Insulin Sensitivity and Glucose Effectiveness From the Minimal Model. *Diabetes* 1993; 42:250-256. 1995;96:431-42.
 42. **Cartee G, Carter A, Douen AG, Ramlat T, Klip A, Holloszy JO:** Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *J Appl Physiol* 1991; 70:1593-1600.
 43. **Youn JH, EA Gulve, Henriksen EJ, Holloszy JO.** Interactions between effects of W-7, insulin and hypoxia on glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994;267 (36).
 44. **Azevedo, Jr. JL, Carey JO, Pories WJ, Morris PG, Dohm Lynid G.** Hypoxia Stimulates Glucose Transport in insulin-Resistant Human Skeletal Muscle. *Diabetes* 1995;44 :695-698.
 45. **Bergman RN.** Toward Physiological Understanding of glucose Tolerance. Minimal Model Approach. *Diabetes* 1989; 38:1512-27.
 46. **Stephens JM, Pilch PF.** The Metabolic Regulation and Vesicular Transport of GLUT4, the Major Insulin-Responsive Glucose Transporter. *Endocrine Reviews* 1995; 16:529-546.
 47. **Reaven GM.** Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1998;37:1595-1607.
 48. **De Fronzo RA, Ferrandini E.** Insulin resistance. A multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.
 49. **Bharladwaj H, Jain C, Chakraborty KP, Satwanti.** Body Composition in Relation To High Altitude. Acclimatization. En: Batssu A, Malhotra KC (eds). *Proceedings of the Indian Statistical Institute Golden Jubilee International Conference on Human Genetics and Adaptation.* Calcutta; Indian Statistical Institute, 1984, p:70-80.
 50. **Picón Reátegui E., Lozano R, Valdivieso J.** Body composition at sea level and high altitudes. *J Appl Physiol* 1961; 16: 589-592.
 51. **Picón Reátegui E.** Basal metabolic rate and body composition at high altitudes. *J Appl Physiol* 1961; 16:431
 52. **Siri WE, Reynafarje C, Berlin NI, Lawrence JH.** Body water at sea level and at altitude. *J Appl Physiol* 1954; 7:333-334.
 53. **Kayser B; Narici M; Milesi S; Grassi B;** Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J Appl Physiol* 1962; 17:301-305.
 54. **Kissebah AH.** Central Obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1997; 5:8-20.
 55. **Velásquez MT.** El metabolismo basal en la altura. *An Fac Med (Lima)* 1974; 30: 194-215.
 56. **Kashiwazaki H, Dejima Y, Orias Rivera J, Coward WA.** Energy expenditure determined by the doubly labeled water method in Bolivian Aymara living in a high altitude agropastoral community. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:901-910.
 57. **Picón-Reátegui E.** Nutritional and Metabolic Adaptation to Altitude. En : Basu A, Malhotra KC (eds). *Proceedings of the Indian Statistical Institute Golden Jubilee International Conference on Human Genetics and Adaptation.* Calcutta; Indian Statistical Institute, 1984, p:130-139.
 58. **Villegas R.** Consumo de alimentos y Altura. *Acta Andina* 1993;2:81 (resumen 85).
 59. **Tissue Difusion.** En : Heath D, Reid Williams D.

High-Altitude Medicine and Pathology. Oxford University Press, 1995. p:74-84.

60. **Kayser B, Hoppeler H, Claassen H, Cerretelli P.** Muscle structure and performance capacity of Himalayan Sherpas. *J Appl Physiol*, 1991; 70: 1938-1942.

61. **Cerretelli P.** Muscle energetics and ultrastructure in chronic hypoxia. *Respiration* 1992;59 Suppl 2:24-9.

62. **Rosser BW; Hochachka PW.** Metabolic capacity of muscle fibers from high-altitude natives. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67:513-7.

63. **Hochachka PW.** Muscle enzymatic composition and metabolic regulation in high altitude adapted natives. *Int J Sports Med* 1992; 13 Suppl 1:S89-91.

64. **Desplanches D, Hoppeler H, Tuschler L, Mayet MH, Spielvogel H, Ferretti G, et al.** Muscle tissue adaptations of high-altitude natives to training in chronic hypoxia or acute normoxia. *J Appl Physiol*, 1996; 81: 1946-1951.

65. **Reynafarje B.** Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J Appl Physiol* 1962;17:301-305.

66. **Brooks GA, GE Butterfield, RR Wolfe, RS Mazzeo, Bm Groves, JR Sutton, EE Wolfel, Jt Reeves.** Decreased reliance on lactate during exercise after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol* 1991; 71:333-341.

67. **Brooks GA, EE Wolfel, BM Groves, JR Sutton, RR Wife, JT Reeves.** Muscle accounts for glucose disposal but not blood lactate appearance during exercise after acclimatization to 4300 m. *J Appl Physiol* 1992; 72:2435.

68. **Green HJ, Jr Sutton, EE Wolfel, JT Reeves, GE Butterfield, Brooks GA.** Altitude acclimatization and energy metabolic adaptations in skeletal muscle during exercise. *J Appl Physiol* 1992; 73:2701-2708.

69. **Favier R; Desplanches H, Hoppeler H, Caceres E, Spielvogel, Grunenfelder A et al.** Hormonal and metabolic adjustments during exercise in hypoxia or normoxia in highland natives. *J Appl Physiol* 1996;80:632-637.

70. **Hochachka PW, Staley C, Matheson GO, McKenzie DC, Allen** exercise in Andean natives. *J Appl Physiol* 1991; 70:1720-1730.

71. **G O, Matheson, Allen PS, Ellinger DC, Hanstock CC, Gheorgghiu D, McKenzie DC et al.** Skeletal muscle metabolism and work capacity: a ³¹P-

NMR study of Andean natives and low-landers. *J Appl Physiol* 1991; 70:1963-1976.

72. **Villena J, Franco J, Medina N, Castilo C, Pretell EA.** Función tiroidea en adultos jóvenes de altura y del nivel del mar (resumen). *Acta Andina*, 1993;2:59-60.

73. **Holden JE, CK Stone, CM Clark, WD Brown, RJ Nickles, C Stanley, P Hochachka.** Enhanced cardiac metabolism of plasma glucose in high altitude natives: adaptation against chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1995; 79: 222.

74. **Hochachka PW, Clark CM; Brown WD; Stanley C, Stone CK; Nickles RJ; Zhu GG; Allen PS; Holden JE** The brain at high altitude: Hypometabolism as a defense against chronic hypoxia?. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:671-9.

75. **Sahney RC, Malhotra AS, Singh T.** Glucoregulatory hormones in man at high altitude. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:286.

76. **King H, Rewers Marian.** *Diabetes Care*, 1993;16:157-177.

77. **Llerena LA, Muñoz JM, Muñoz T.** Ácidos Grasos no Esterificados en suero de gestantes, recién nacidos y hombres normales de altura. *Ginec y Obst* 1971; 17:103-115.

78. **Sutton J, Garmendia F.** Variaciones hormonales durante el esfuerzo físico en la altura. *Arch Biol Andina* 1977;7:83.

79. **Sutton JR, Garmendia F.** Hormonal responses to exercise at altitude in sea level mountain man. En: W. Brendely RA Zink (eds), *high altitude physiology and medicine*. New York : Springer-Verlag: 165, 1982.

80. **Gonzales G.** Niveles de ayuno de hormona de crecimiento serotonina, glucosa y ácidos grasos no esterificados en nativos de diferentes altitudes. (Tesis Magister). Lima: Universida Peruana Cayetano Heredia, 1978, 62p.

81. **Bellido, D; Gonzáles FI.** Ácidos grasos séricos en aymaras, quechuas y migrantes habitantes de grandes alturas. *Arch Biol Andina Lima* 1981, 11:16-19.

82. **Raynaud J, Drouet L, Martineaud JP, Bordachar J, Coudert J, Durand J.** Time Course of plasma growth hormone during exercise in humans at altitude. *J Appl Physiol : Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 1981; 50 (2) : 229.

Cambios Metabólicos

83. **Sawhney RS, Malhotra AS.** Circadian rhythmicity of growth hormone at high altitude in man. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1991;35:55.
84. **Thorner MO, Lee Vance M.** Growth Hormone 1988. *J Clin Invest* 1988;82: 745-747.
85. **Hall K, Tally M.** The somatomedins-insulin like growth factors. *Journal of Internal Medicine* 1989; 225:47-54.
86. **Cipriani E, Villena J., Martina M, Roe C, Arauco O.** Niveles séricos, maternos y neonatales de insulina y Factores de Crecimiento Insulino-Símiles I y II (IGF-I, IGF-II) en la altura y a nivel del mar. *Acta Andina* 1994;3:145-149.
87. **Franco JO, Gonzales GF, Guerra-García R.** Niveles basales de hormona de crecimiento en varones residentes de la altura (4340 msnm) y de nivel del mar (150 m) (resumen 38). *Acta Andina*, 1992; 1:43.
88. **Young AJ, Evans WJ, Cymerman A, Pandolf KB, Knapik JJ,** Sure on muscle glycogen utilization. *J Appl Physiol. :Respirat. Environ. Exercise Physiol* 1982;52:857-862.
89. **Garmendia F.** La influencia de la altura sobre la historia natural de las enfermedades. *Revista Médica Peruana* 1992; 64:10-14.
90. **Bellido D, Baragán, M, Aguilar, M, Colque, N.** Perfil lipídico de la población en Viacha. (resumen 13). *Acta Andina*, 1993; 2:28-229.
91. **Aste-Salazar H, Ruiz L, Peñaloza D, Sime F, Horna C, Figueroa M, Rodriguez C.** Lípidos séricos y estado de salud cardiovascular en nativos de las grandes alturas (resumen S125). En: VIII Congreso Interamericano de Cardiología: Resumen de las Comunicaciones. Lima, 1968.
92. **Aitbaev KA, Meimanaliev TS.** Prevalence of atherogenic dyslipoproteinemias among the highland population. *Kardiologia* 1992;32:9-11.
93. **Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, Vargas R.** Prevalencia de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Hipercolesterolemia y obesidad como Factores de Riesgo Coronario y Cerebrovascular en Población Adulta de la Costa, Sierra y Selva del Perú. Lima - Perú. Permio Roussel 1997, 32p.
94. **Ruiz L.** Epidemiología de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en las grandes alturas: prevalencia y factores relevantes a su historia natural (Tesis Doctoral). Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1973, 65p.
95. **Liu LS,** Epidemiology of hypertension and cardiovascular disease-China experience. *Clin Exp Hypertens* 1991;12:831-44.
96. **Solís J, Guerra-García R.** Prevalencia de Diabetes Mellitus en Hospitalizados de las Grandes Alturas. *Arch Biol Andina* 1979; 9:21-30.
97. **Zubiate M.** Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. En: Calderón R, Peñaloza B (eds), *Diabetes Mellitus en el Perú*. Lima 1996; p: 23 - 40.
98. **Villena J.** Epidemiología de la Diabetes Mellitus en el Perú. *Revista Médica Peruana* 64: 71 - 75, 1992.
99. **Hartman LF, de la Rocha A.** Prevalencia de la diabetes mellitus en la Paz. *Cuad Hosp Clin* 1980; 31:100-104.

CONTRIBUCION PERUANA A LA HEMATOLOGIA EN POBLACIONES NATIVAS DE ALTURA

Gustavo F. Gonzales

Instituto de Investigaciones de la Altura y Departamento de Ciencias Fisiológicas
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESUMEN

La presente revisión analiza la investigación desarrollada por científicos peruanos y que han contribuido al conocimiento sobre la hematología del nativo de altura. La primera investigación peruana sobre el tema fue desarrollada por Juan Mayorga en 1892, y la siguiente en 1925 por Carlos Monge Medrano. Esta segunda experiencia fue la que originó la escuela peruana de biología de altura. La investigación sobre hematología del nativo de altura se desarrolla principalmente en dos centros, el de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (1892), y el del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (1961). Los investigadores de la Universidad San Marcos concluyen que la eritrocitosis de altura es adaptativa, en tanto los de Cayetano Heredia refieren que la eritrocitosis no es adaptativa. Esto sugiere la necesidad de una investigación conjunta que permita responder la pregunta sobre si el hombre peruano nativo de la altura se encuentra adaptado a ella.

SUMMARY

The present review analyze researchs performed by peruvian investigators to contribute to the knowledge on hematology of natives at high altitude in Peru. The first peruvian research was developed by Juan Mayorga in 1892, and the second in 1925 by Carlos Monge Medrano. This second experience allowed the origin of the peruvian school of altitude biology. Researchs on hematology of natives at high altitude are performed mainly in the Universidad Nacional Mayor de San Marcos (1892) and in the Universidad Peruana Cayetano Heredia (1961).

Researchers from San Marcos University conclude that erythrocytosis is adaptative to live at high altitudes, whereas researchers from Cayetano Heredia University refer that erythrocytosis is not adaptative. This suggests the need for a further research aimed to answer the question if peruvian human being native at high altitude is adapted or not to live there.

1. INTRODUCCION

El Perú se caracteriza por estar atravesado en su longitud por una inmensa cordillera, que divide al país en tres regiones. En la sierra, a medida que se incrementa la altitud disminuye la temperatura, lo que en muchos lugares del mundo dificulta la vida de manera permanente; sin embargo, en la zona andina peruana, por su cercanía a la zona ecuatorial, los lugares de altura tienen una temperatura lo suficientemente tolerable para permitir tanto la vida animal como la humana.

La cordillera andina constituye un verdadero reto para el hombre que habita transitoria o permanentemente algunas de sus innumerables irregularidades, no sólo en lo referente a sus vías de comunicación, sino también en lo concerniente al aspecto económico, social, cultural y fundamentalmente a la vida misma.

El ambiente de las grandes alturas está caracterizado no sólo por una menor presión barométrica y menor presión parcial de oxígeno inspirado, sino también

por una menor temperatura ambiental, mayor sequedad del aire, mayores radiaciones solares, ultravioleta y cósmica ionizante. El Perú, país andino, tiene por estos motivos características geopolíticas, sociales y culturales muy peculiares, tal es el caso de las poblaciones situadas entre los 3500 y 4500 m cuyos habitantes, residentes de manera permanente, se constituyen en un laboratorio natural del efecto crónico de la altitud sobre el organismo.

El hombre de altura se convierte entonces, en un modelo interesante de la capacidad humana de tolerar la menor presión parcial de oxígeno en el aire inspirado. Todos los procesos adaptativos, que operan en forma integrada y armoniosa deben alcanzar en el nativo de altura, un estado fisiológico estable, en contraste a lo que sucede con el sujeto del llano expuesto agudamente a la altura. Por tanto, puede aplicarse correctamente el término de adaptación sólo al alto grado de tolerancia que exhibe el hombre a la baja presión barométrica, que le permite realizar grandes esfuerzos físicos y reproducirse sin dificultad y lograr que sus hijos sobrevivan, crezcan y se desarrollen sanos.

De lo anterior se origina la siguiente pregunta:

¿Existe realmente esta situación de adaptación en todos los nativos de los andes peruanos? O mejor dicho ¿El nativo andino del Perú está completamente adaptado desde el punto de vista poblacional para vivir en la altura?

Para responder esta interrogante es necesario primero definir los tipos de ajustes fisiológicos que operan durante la exposición a la altura, para posteriormente hacer un análisis de los estudios hematológicos que se han realizado en los nativos de los Andes peruanos.

2. TIPOS DE AJUSTES FISIOLÓGICOS DURANTE LA EXPOSICIÓN A LA ALTURA

Los diferentes tipos de mecanismos que emplea el organismo cuando se enfrenta a una situación de hipoxia son: la acomodación, la aclimatación y la adaptación (Gonzales y Villena, 1998).

2.1. ACOMODACIÓN

Se utiliza este término para describir la respuesta inicial del ser humano cuando se expone en forma aguda a la hipoxia de altura. En este período inicial hay un aumento marcado de la ventilación y de la frecuencia cardíaca (Gonzales y col, 1998).

2.2. ACLIMATACIÓN

Se presenta en los individuos que están temporalmente expuestos a la altura, y que en cierto grado les permite tolerar la altura. En esta fase hay un incremento en la eritropoyesis, se incrementa la concentración de hemoglobina, y mejora la capacidad de transporte de oxígeno. Se conoce también como aclimatación adquirida. Se considera que un individuo de nivel del mar se ha aclimatado a la altura cuando la saturación arterial de oxígeno luego de una caída significativa tiende a incrementarse; sin embargo nunca llega a ser similar al valor de nivel del mar, y cuando después de varios días, la frecuencia cardíaca que inicialmente se encontraba incrementada retorna a valores similares al de nivel del mar (Gonzales y col, 1998a).

2.3. ADAPTACIÓN

Este término es usado para describir el proceso de aclimatación natural que se encuentra en el hombre andino. Se dice que cualitativamente, la adaptación es idéntica a la aclimatación adquirida, pues el individuo en ambos casos puede realizar esfuerzo físico; sin em-

bargo en términos cuantitativos, la adaptación es más completa que la aclimatación. Esto quiere decir que un individuo adaptado a la altura puede realizar grandes esfuerzos físicos, en forma prolongada y sin dificultad, a diferencia del nativo de nivel del mar aclimatado a la altura, o del nativo de la altura no adaptado a la altura (Sime, 1995).

3. CONTRIBUCIÓN PERUANA AL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGÍA DEL NATIVO DE LA ALTURA.

3.1. GENERALIDADES

El desarrollo de la investigación básica y aplicada, relacionado con los aspectos hematológicos de la vida en las grandes alturas, en la que se incluye el estudio del nativo normal y aquel con patología, ha sido el objetivo fundamental de los Institutos de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, creado en 1940, y del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia desde su fundación el 22 de Setiembre de 1961.

Prestigian la labor de ambas Instituciones, centenares de publicaciones en revistas nacionales y extranjeras, así como en libros de resúmenes de Jornadas y Congresos.

Existen además contribuciones importantes de investigadores médicos de otros centros, tales como los del Hospital de Chulec en La Oroya, La Esperanza y Daniel Alcides Carrión en Cerro de Pasco, y estudios realizados por investigadores de Cusco, Puno y Huancayo, las cuales se mencionarán en la revisión.

La presente revisión incluye la información recopilada en revistas y libros tanto nacionales como internacionales. No se incluye la información aparecida como resúmenes de congreso, por no corresponder, de acuerdo a las normas internacionales, en la definición de publicación. En casos excepcionales, sobre todo cuando no exista otra información sobre el tema, se incluirán datos aparecidos en tesis.

La contribución peruana al estudio de la hematología del nativo de la altura puede resumirse en dos etapas importantes: La primera a cargo de investigadores bio-médicos de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos desde 1892 hasta la década del ochenta en el presente siglo.

La segunda etapa es desarrollada por investigadores bio-médicos en los laboratorios del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, desde 1961 hasta la actualidad.

Contribución Peruana a la Hematología

3.2. PRIMERA ETAPA : LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS.

El estudiar los aspectos hematológicos en la vida en las grandes alturas es importante pues nos puede permitir aclarar los mecanismos que conllevan a la adaptación de los seres vivos a la altura.

Fue la observación inicial de Viault, en 1889, que permitió conocer al mundo que durante la exposición aguda a la altura ocurría una policitemia, es decir un incremento en la cantidad de glóbulos rojos en la sangre. Hasta ese año no se conocía la cantidad de glóbulos rojos en los nativos de la altura ni en aquellos expuestos agudamente a las grandes alturas (Viault, 1890).

Los cambios fisiológicos ocurridos por la exposición aguda a la altura, lo describe muy bien el investigador francés, Francois Gilbert Viault quien viajó al Perú en Octubre de 1889 permaneciendo durante tres semanas en la "Hacienda Mineral" de Morococha, Yauli situada a una altura de 4540 metros sobre el nivel del mar.

Dice Viault:

"Uno puede suponer a priori que las razones fisiológicas que permiten al hombre y los animales soportar la atmósfera rarificada de las alturas debe ser el resultado de un aumento en la frecuencia de los movimientos respiratorios; o una aceleración del latido cardíaco que haría retornar más sangre al pulmón; o a un incremento en el elemento respiratorio de la sangre, es decir los glóbulos rojos; o a una mayor capacidad respiratoria de la hemoglobina; o finalmente, y esto es difícil de evaluar, a una reducción en las necesidades tisulares del oxígeno, es decir, a una disminución en la cantidad de oxidación tisular, o a una mayor eficiencia de oxidación".

En esta brillante disquisición, Viault describe los procesos que acontecen para la acomodación y aclimatación a la altura. En la expedición del Dr. Viault a Morococha, le acompañó el Sr. Juan Mayorga, un estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Mayorga replica las experiencias de Viault e incorpora la medición de la hemoglobina, y concluye que el hombre y los animales que habitan las grandes alturas tienen una mayor cantidad de glóbulos rojos y de hemoglobina que los nivel mar.

Esta experiencia la presenta ante el Decano y catedráticos de la Facultad de Medicina al recibir la Contenta en su graduación, el 8 de Octubre de 1892. El documento íntegro de la presentación del Dr. Mayorga es publicada como homenaje en la Revista Archivos de Biología Andina en 1978 (Mayorga, 1978).

El Dr. Mayorga se constituye así, en el primer peruano que contribuye al estudio de la hematología del nativo de altura. Mayorga sugiere que este aumento considerable de glóbulos rojos y de la hemoglobina indica la consecución de la adaptación a la altura, arguyendo que la menor cantidad de oxígeno que debía existir en razón de la disminución de la presión barométrica se compensa con la mayor superficie de absorción (Mayorga, 1978). Los estudios de Mayorga se basan sin embargo en un número reducido de sujetos, y deviene más en una observación descriptiva que analítica.

Es claro de estos primeros estudios de que la mayor producción de glóbulos rojos (eritrocitosis) y mayor concentración de hemoglobina favorece la aclimatación (tal como ahora lo entendemos), pues permite aumentar el transportador de oxígeno. La pregunta que se origina de esta aseveración es:

¿La eritrocitosis y la mayor concentración de hemoglobina en el nativo de la altura favorece también la adaptación, como lo sugirió Mayorga en 1892?

Lo anterior revela que la investigación sobre hematología del nativo de las alturas del Perú se origina por influencia externa y no por interés nacional. El entusiasmo que generó el viaje de Viault caló sólo en la población estudiantil y no en ningún médico docente de la Facultad de Medicina de entonces. Fue por ello que en la expedición de Viault a Morococha lo acompañó Juan Mayorga un estudiante de medicina, y no otro profesional médico.

Después de la experiencia inicial de Viault y Mayorga tuvieron que transcurrir 33 años antes que otro científico peruano abordara el tema de la hematología del nativo de la altura.

Ello significa que la primera experiencia peruana, la de Mayorga, no tuvo mayor impacto, ni siquiera en el propio Mayorga, pues no se tienen referencias de que éste profesional haya continuado una línea de investigación sobre el tópico de altura, a pesar de la relevancia que tuvieron sus hallazgos, y cuyos méritos los cosechó Viault.

En 1925 se describe la enfermedad de Monge, cuya característica es el grado severo de policitemia (hoy conocido como eritrocitosis excesiva), con valores de hemoglobina que superan los 20 gr% y que impide al nativo de la altura vivir en ella sin sintomatología (Monge-M, 1925).

El siguiente estudio peruano de carácter científico, sobre eritrocitosis de la altura data de 1927, y se basa en los resultados de una expedición científica programada y dirigida por el Profesor Carlos Monge

Medrano y que se llevó a cabo en La Oroya en la sierra central a 3,800 metros de altura, y de la cual formó parte el profesor Alberto Hurtado. En este estudio se verifica el hallazgo de que los nativos de la altura presentan un aumento en el conteo de glóbulos rojos, de la hemoglobina, y de los reticulocitos.

Estos autores sugieren que la mayor actividad eritropoyética es debido a la hipoxia de altura (referido en Merino, 1974). Es interesante destacar que esta expedición no se origina como un interés particular del Profesor Monge Medrano o de sus discípulos en estudiar las características de la fisiología del hombre andino como inquietud de investigar nuestra realidad nacional, sino que más bien se desarrolla en una reacción contestataria de Monge Medrano frente a las afirmaciones del investigador inglés Barcroft y de sus colaboradores (Barcroft y col, 1923), quienes basados en sus experiencias realizadas entre 1921 y 1922 en la zona minera de Cerro de Pasco a 4340 m de altura, concluyen que el nativo de la altura era física e intelectualmente inferior al del nivel del mar.

Es necesario destacar, que la presencia de hipoxia en el organismo de los nativos de la altura es verificada en 1921-1922, por Barcroft y sus colaboradores (1923), quienes demuestran por primera vez la presencia de una baja saturación arterial de oxígeno en los habitantes de Cerro de Pasco (4340 m). Esta observación fue confirmada más tarde por Monge Medrano y col (1928) en La Oroya (3800 m) y por Hurtado (1932) en Morococha (4500 m).

En 1936, el Profesor Alberto Hurtado, introduce nuevas técnicas hematológicas tales como el hematocrito, la punción arterial, el análisis de gases en sangre, y la determinación del volumen sanguíneo, entre otras, que le permiten dar un gran aporte a Hurtado al conocimiento de la hematología del nativo de las grandes alturas (Hurtado, 1937; referido en Merino, 1974).

Es así, que se realizan estudios comparativos entre diversas alturas y se establece que el grado de eritrocitosis muestra una estrecha relación inversa con el grado de saturación arterial (Hurtado y col, 1945). Esto es, a menor saturación arterial de oxígeno, mayor la concentración de hemoglobina o el conteo de los hematíes.

El estudio de la sangre periférica demuestra que los leucocitos y las plaquetas no son afectados por la vida en las alturas (Hurtado y col, 1945). En base a estos hallazgos se logra diferenciar etiopatogénicamente a la policitemia de altura, de la policitemia Vera, donde los 3 elementos formes están incrementados. Los datos del Profesor Hurtado y col. demuestran también que el mayor volumen sanguíneo se debería a una mayor masa eritrocítica, de tal manera que el volumen plasmático es normal o discretamente disminuido.

Entre las décadas del 40 al 50, se desarrollan estudios basados en los aportes de los doctores Merino, Delgado y Reynafarje, empleándose técnicas novedosas para la época, como la inyección de Fe^{59} para evaluar la dinámica de la producción de glóbulos rojos. Así se demuestra, que la utilización del Fe^{59} es 25% mayor en los nativos de la altura que en el sujeto del nivel del mar (Reynafarje, Lozano y Valdivieso, 1959).

Los estudios en médula ósea del nativo de altura, demuestran que ésta es hiperplásica a expensa de la serie eritroide. A nivel del mar, solo un 20% de los elementos nucleados de la médula ósea pertenecen a la serie roja, mientras que en la altura esta proporción sube al 55%.

Los procesos de destrucción eritrocitaria fueron estudiados por primera vez en los nativos de la altura por Merino (1950). En ellos se observa una mayor tasa de hemólisis, que se evidencia por mayores niveles de bilirrubina no conjugada, aunque con el uso de Cr-51 se ha demostrado que el tiempo de vida del hematíe del nativo de altura es similar al del nivel del mar, lo cual descartaría al mayor proceso hemolítico como el mecanismo que explique la hiperbilirrubinemia.

Los estudios iniciales de Reynafarje y col (1964), llevan a postular que en la altura estaría aumentado un factor eritropoyético (eritropoyetina) y disminuido un factor inhibidor de la eritropoyesis, lo que produciría la policitemia de altura, y que cuando el sujeto de altura es expuesto a zonas bajas se incrementaría el factor inhibidor de la eritropoyesis (Reynafarje y col, 1972). Sin embargo, posteriormente, el mismo Reynafarje demuestra que los niveles de eritropoyetina, la hormona que estimula la eritropoyesis, son similares en el nativo de altura que en los de nivel del mar, debido a un equilibrio entre la formación y destrucción de los eritrocitos (Reynafarje, 1981).

Es aquí donde se generan nuevas interrogantes: ¿La hipoxia estimula la eritropoyesis de manera directa o de manera mediada?. Si no es mediada por la eritropoyetina, ¿Quién sería el mediador?

Reynafarje en 1990 escribe el libro: *La Adaptación a las grandes alturas. Contribución peruana a su estudio*, donde describe su experiencia a lo largo de 40 años, e igualmente compila los resultados de investigaciones de otros autores en diversas disciplinas relacionadas con la vida en las grandes alturas.

A Reynafarje uno de los más importantes investigadores peruanos en los estudios de hematología de la altura, le suceden J. Faura y F. López.

En términos generales se puede resumir de las actividades de investigación de los investigadores de la

Contribución Peruana a la Hematología

Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y sus seguidores, que la eritrocitosis es un mecanismo de adaptación del hombre nativo de altura (Reynafarje y col, 1980).

Refiere Reynafarje y col (1980):

“La policitemia es uno de los mecanismos responsables del alto grado de adaptación que se obtiene en la exposición permanente a la hipoxia de la altura. Sin embargo, ocasionalmente, tanto nativos de la altura como personas del nivel del mar, que han logrado aclimatarse en esos lugares elevados, pueden perder su adaptación, lo cual se refleja en una serie de signos y síntomas que han sido agrupados con el nombre de soroche crónico o Enfermedad de Monge”.

Estos estudios realizados en el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, han resultado valiosos aportes a los estudios de los mecanismos de adaptación a la altura.

3.3. SEGUNDA ETAPA : LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

En 1961 se crea el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad de Ciencias Médicas y Biológicas (Hoy, Universidad Peruana Cayetano Heredia), cuyos miembros a lo largo de los 37 años de existencia de la institución han realizado numerosas investigaciones, que han permitido convertir al instituto en la actualidad en uno de los más importantes centros de estudios relacionados a la investigación en la altura.

El Instituto de Investigaciones de la Altura fue creado con la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas, hoy Universidad Peruana Cayetano Heredia, el 22 de Setiembre de 1961, y fue la primera unidad que entró en actividad gracias a los recursos obtenidos por el Profesor Alberto Hurtado, a través de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, USA).

El Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) desde su fundación realiza actividades de investigación básica y aplicada orientadas al conocimiento de la vida tanto a nivel del mar como a diferentes alturas hasta los 4848 msnm (Tielio). La población más estudiada por los investigadores del IIA es la de Cerro de Pasco (4340m), la ciudad capital de provincia, más alta del mundo, en la que se iniciaron las investigaciones en 1962 en el Hospital Obrero, para trasladarse 10 años después al actual Laboratorio en San Juan Pampa, distrito de Cerro de Pasco.

Si bien es cierto que el IIA no cuenta propiamente con un laboratorio de hematología, estos estudios se han realizado por los otros laboratorios como actividad multidisciplinaria (Gonzales y Villena, 1993). Muchos

de estos estudios se han realizado de manera colaborativa con el Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Ciencias y Filosofía de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

La mayor parte de la investigación hematológica del nativo de la altura se centra nuevamente en la eritrocitosis. Los estudios iniciales se basan en la premisa de que la eritrocitosis es adaptativa (Mori-Chávez, 1967). Sin embargo, posteriormente, los resultados de los diferentes estudios apuntan en la dirección contraria. Whittembury y Monge Cassinelli (Whittembury y Monge, 1972) describen que el hematocrito se incrementa con la edad en varones nativos de zonas de altura, como Puno (3800 m), Cerro de Pasco (4340 m) y Morococha (4500 m).

Basados a estos resultados, Monge Cassinelli y Whittembury, dan la voz de alerta, de que las poblaciones de altura se encuentran frente a un problema de salud pública, puesto que la eritrocitosis excesiva es uno de los signos cardinales del mal de montaña crónico. El hallazgo de estos dos brillantes investigadores permiten reorientar la investigación sobre hematología del nativo de altura.

Ambos investigadores posteriormente siguen caminos diferentes. Monge Cassinelli continúa enlazado a la investigación del nativo de la altura como profesor extraordinario del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en tanto que Whittembury en la década del ochenta migra a los Estados Unidos para continuar su carrera científica allí, alejado de los estudios sobre altura.

Monge Cassinelli fué fundador en 1961 de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Instituto de Investigaciones de la Altura, sin embargo, su interés por la eritrocitosis de la altura no empieza en ese entonces. Monge en 1961 forma parte del grupo de profesores que renuncian masivamente a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y fundan la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas (hoy Cayetano Heredia), y en esos años su actividad se aboca a la función renal del nativo de altura.

Es recién en la década de los setenta, probablemente influenciado por José Whittembury, donde Monge Cassinelli se involucra de manera importante en los estudios de la eritrocitosis de altura. La más importante contribución en este campo ha sido mostrar que el hematocrito se eleva significativamente con la edad (Whittembury y Monge, 1972) en las grandes alturas, y el proponer la posibilidad de que el mal de montaña crónico constituya una falta de adaptación de la población a las grandes alturas, y no una entidad clínica que afecta a algunos individuos (Whittembury y Monge, 1972; Monge y Whittembury, 1973).

Con el devenir de los años, Monge Cassinelli, hijo del insigne investigador Carlos Monge Medrano, se constituiría con brillo propio, en uno de los más grandes exponentes de los estudios del hombre nativo de la altura, y logrando que sus contribuciones tengan relevancia mundial.

Posterior al importante hallazgo de la relación del hematocrito con la edad, estos autores junto con Francisco Sime demuestran que la normal disminución de la ventilación con la edad va asociada a un aumento del hematocrito, agregando con ello, una posible relación causal entre la caída de la ventilación con la edad y la correspondiente elevación del hematocrito (Sime, Monge y Whittembury, 1975).

Monge Cassinelli con Whittembury inicialmente, y luego con Sime, Winslow, León-Velarde, Arregui y otros proponen que la eritrocitosis del nativo de la altura no es un mecanismo adaptativo, entendiendo a la adaptación como la capacidad de realizar esfuerzo físico en forma prolongada y sin dificultad; por el contrario, los pobladores andinos nativos de la altura que tienden a aumentar los niveles de hemoglobina en la altura de manera excesiva, no pueden realizar actividad física sin dificultad, por lo que no estarían adecuadamente adaptados para vivir en ese ambiente de baja presión. Así, Gonzales y Guerra-García (1978) no demuestran diferencias en los niveles de hemoglobina entre mineros y no mineros residentes a una misma altitud. Estos resultados son corroborados por otros autores posteriormente.

León-Velarde y col (1997) demuestran por primera vez que la mujer durante la post-menopausia en la altura disminuye notablemente su saturación arterial de oxígeno, en tanto que aumenta el hematocrito y el riesgo de mal de montaña crónico.

Gonzales (1998), Gonzales y col (1997;1998b) sugieren que la eritrocitosis y la menor saturación arterial de oxígeno son debidos a una mayor concentración plasmática de la relación testosterona/estradiol, tanto en varones como en mujeres. La testosterona disminuye la ventilación durante el sueño y favorece la eritropoyesis, en tanto que el estradiol estimula la ventilación e inhibe la eritropoyesis.

Gonzales y col (1997), sugieren que la eritrocitosis sería un buen mecanismo de aclimatación pero no de adaptación a la altura.

Igualmente llegan a la conclusión de que la mayor relación testosterona/estradiol es buena para la aclimatación pero no para la adaptación. De esto se puede decir que la aclimatación se beneficia del aumento en los glóbulos rojos, en tanto que un individuo

adaptado no puede permitirse tener un aumento marcado de glóbulos rojos, pues pasado cierto límite produce sintomatología de mal de montaña crónico.

Monge Cassinelli con un grupo de extranjeros (Brown y col, 1981;1985) han desarrollado sensores que permiten la medición continua del contenido de oxígeno arterio-venoso, y la P50 (presión de oxígeno en la cual el 50% de la hemoglobina se une al oxígeno). Este grupo postula que el modelo de organismo que se adapta a la altura es aquel que tiene alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, situación que no ocurre en los nacidos en los Andes peruanos.

Esta definición de adaptación es específica para la altura y se basa en un marcador biológico involucrado con el transporte de oxígeno. No es motivo de esta revisión discutir la validez de un sólo parámetro de medida como marcador de adaptación, pero es interesante destacar que los individuos (humanos o animales) que tienen alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno no hacen eritrocitosis excesiva ni síntomas marcados de mal de montaña crónico.

En términos generales se puede resumir de las investigaciones realizadas por científicos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, que la eritrocitosis de la altura no es adaptativa.

3.4. HEMATOLOGIA DEL NATIVO DE LA ALTURA

Los estudios hematológicos realizados por los peruanos se han desarrollado cubriendo los siguientes aspectos:

- 3.4.1. Estudio de los hematíes y de la hemoglobina
- 3.4.2. Eritrocitosis de altura: ¿ventaja o desventaja?
- 3.4.3. Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.
- 3.4.4. Eritrocitosis excesiva y edad
- 3.4.5. Eritrocitosis excesiva y mal de montaña crónico
- 3.4.6. Eritrocitosis excesiva y mortalidad
- 3.4.7. Sangría y mal de montaña crónico
- 3.4.8. Hemoglobinas en la altura
- 3.4.9. Estudio de los leucocitos
- 3.4.10. Estudio de las plaquetas
- 3.4.11. Tiempo circulatorio en la altura
- 3.4.12. Grupos sanguíneos

En cuanto a la vida en la altura, se han estudiado diversas especies tales como: humanos, ratas, cobayos, llamas, alpacas, y aves. La presente revisión cubre principalmente aquella contribución orientada al humano.

Contribución Peruana a la Hematología

3.4.1. ESTUDIO DE HEMATIES Y HEMOGLOBINA CAMBIOS CON LA ALTITUD DE RESIDENCIA.

Cosío (1969) ha demostrado una relación directa entre el valor de la hemoglobina con la altitud; ésto es, a mayor altitud, mayor nivel de hemoglobina.

Los primeros estudios a moderada altitud fueron realizados por Torres y Campos (1959) en Arequipa (3227 m) encontrando valores de hematíes, hematocrito y hemoglobina ligeramente mayores que los observados a nivel del mar.

Otros estudios confirman hallazgos previos de que la masa eritrocitaria en hombres, se incrementa de acuerdo a la altura del lugar de residencia y que el hematocrito tiene una curva de tipo parabólica con la altitud. El mismo tipo de curva aunque de menor magnitud ocurre en mujeres, lo cual indicaría que el incremento de la masa eritrocitaria, es dependiente estrictamente de la hipoxia, ya que el incremento porcentual del hematocrito con la altura, es similar en ambos sexos (Gonzales y Guerra-García 1978; 1978a).

En la Tabla 1 se observan los valores del hematocrito en varones nativos de diferentes altitudes en el Perú.

Tabla 1. Valores del hematocrito en varones adultos nativos de nivel del mar, y de la altura.

Altitud (m)	Localidad	Hematocrito %	Autor-Año
150	Lima	43.20±4.25	Garmendia 1978
2327	Arequipa	48.70±2.75	Torres y Campos,1959
3280	Huancayo	51.43±5.14	Gonzales 1978
3500	Cusco	51.70±3.15	Garmendia 1978
4340	C. de Pasco	61.61±5.05	Gonzales 1978

Los datos representan el promedio ± desviación estandar.

Los nativos y residentes de la altura presentan estos niveles elevados de glóbulos rojos en cualquier región de altura del Perú. Así, se han observado niveles altos del hematocrito, tanto en los Andes Centrales (Morococha, La Oroya, Cerro de Pasco, Huancayo), como en los Andes del Sur del País (Cusco, Puno).

CAMBIOS CON EL AMBIENTE URBANO - RURAL

Se ha demostrado que en ambientes urbanos, los varones aumentan el hematocrito en función de la edad (Whittembury y Monge, 1972). Esto no se ha observado para peruanos nativos en zonas rurales a una altura de 4,200 m (Garruto y Dutt, 1983).

Esta diferencia puede ser debida al hecho de

que las poblaciones rurales pueden tener un mayor componente nativo (Quechua) que las poblaciones urbanizadas, quienes pueden tener un mayor componente hispano en su mestizaje. Esto podría indicar que las poblaciones rurales estarían mejor adaptadas a la altura que las poblaciones urbanizadas.

Ello puede ser verificado en el estudio de Tarazona-Santos y col (1997) en una población ubicada en Huancavelica (3680 m), de naturaleza étnica quechua y que se caracteriza por una baja tasa de mestizaje con poblaciones no indígenas. En este grupo poblacional no se ha observado cambios de la concentración de la hemoglobina con la edad.

Sería interesante estudiar la prevalencia de eritrocitosis excesiva y de mal de montaña crónico en poblaciones en que se pueda identificar una baja tasa de mestizaje no indígena. Teniendo en cuenta que el hematocrito correlaciona inversamente con la saturación arterial de oxígeno, la medición de esta última mediante la oximetría de pulso, método no invasivo, puede permitir el estudio en grandes poblaciones en tiempo más corto y con menores incomodidades para los voluntarios de la investigación.

CAMBIOS CON LA ACTIVIDAD MINERA

Una de las características de las poblaciones de altura en el Perú, es que muchas de éstas se encuentran en zonas mineras. Considerando que la vida en las minas se asocia a polución, la cual puede acentuar la hipoxia, se sugiere que la vida en las minas puede aumentar el grado de eritrocitosis. Rodríguez (1973) ha encontrado en 5817 determinaciones del hematocrito, que éste aumenta en mineros de manera progresiva de acuerdo a la altitud de residencia. De 500 m a 3500 m el hematocrito aumenta gradualmente de 44.9% a 52.1%, en tanto que de 3500 m 5000 m aumenta de manera más dramática de 52.1% a 62.7%, lo que determina una distribución parabólica entre la altitud y el nivel del hematocrito.

Sin embargo, Rodríguez, no compara sus datos en mineros con aquellos de poblaciones no mineras, para determinar si la actividad minera puede adicionarse o potenciarse al efecto de la altura.

Cosio (1965;1973) encuentra que la prevalencia de eritrocitosis excesiva (> 21 gr% de hemoglobina) es de 6.5% en mineros de alturas de 4000 a 4400 m, y se incrementa a 22.9% en mineros de alturas entre 4,400 y 5,000 m. Tampoco Cosío compara sus datos con aquellos obtenidos en pobladores no mineros.

Tabla 2: Valores de hemoglobina en varones normales nativos de Huánuco (2,000 m) y Cerro de Pasco (4,340 m) residentes en Cerro de Pasco: Comparación entre mineros y no mineros.

Ocupación	Lugar de nacimiento	Lugar de Residencia	Hemoglobina gr%
Mineros No mineros	Huánuco	C. de Pasco	19.09±1.79
	C. de Pasco	C. de Pasco	18.85±1.56
	Huánuco	C. de Pasco	19.57±1.40
	C. de Pasco	C. de Pasco	19.17±1.74

Fuente: Gonzales y Guerra-García (1978). Los datos son promedios ± DS

La comparación entre mineros y no mineros ha sido estudiada por primera vez, por Gonzales y Guerra-García (1978), demostrándose que en Cerro de Pasco a 4,340 m de altura, la hemoglobina de los trabajadores de las minas es similar a la observada en aquellos no mineros, pero residentes en la misma zona de estudio sugiriendo el efecto de la hipoxia de altura en la respuesta eritrocítica, y que ésta no es potenciada por la actividad minera (Tabla 2).

Frisancho (1983;1988) reporta por el contrario, una mayor concentración de hemoglobina en mineros que en no mineros. Su estudio es basado en el análisis de trabajos de otros autores.

Comparando datos en no mineros obtenidos por Gonzales y col en 1978 (Gonzales y col, 1994), y por Rodríguez en 1961-1962 en mineros (Rodríguez, 1973) residentes a diferentes altitudes del Perú, podemos concluir que no existen diferencias en los hematocritos entre mineros y no mineros (Tabla 3). Más recientemente, León-Velarde y Arregui (1994) demuestran en Cerro de Pasco (4340 m) que la concentración de hemoglobina es similar en mineros que en no mineros; del mismo modo, la saturación arterial de oxígeno fue similar en ambos grupos.

Con estos datos podemos finalmente concluir que la actividad minera no modifica el valor de la eritrocitosis inducida por la altura. Más aún, Data y col (1981) han demostrado que la unión del monóxido de carbono a la hemoglobina (HbCO) en mineros de la altura llega hasta valores del 8.2%, que son más altos que los observados en los no mineros de altura; los autores consideran que este mayor valor es insuficiente para incrementar los valores de la Hb por encima de los observados en nativos no mineros de la altura, lo cual contribuye a afirmar que la actividad minera no modifica el valor del hematocrito generado por la vida en la altura.

Tabla 3. Hematocrito (%) en varones adultos jóvenes mineros y no mineros residentes a diferentes altitudes.

Altitud (metros)	Mineros*	No mineros**
150	44.9	45.9
3260	51.4	52.9
4330	57.3	58.7

*Rodríguez (1973). ** Gonzales, Góñez y Guerra García (1994).

CAMBIOS ENTRE POBLACIONES ANDINAS E HIMALAYAS

De acuerdo al análisis de una serie de estudios, se concluye que los hombres andinos a diferencia de aquellos del Himalaya tienen una capacidad limitada para la adaptación a la altura (Monge y col, 1990). Esto se basa, entre otros, en que los valores del hematocrito y de la hemoglobina son menores en los nativos de los Himalayas (Sherpas) que en los andinos viviendo a una misma altitud, sugiriendo diferencias genéticas.

Es probable que la mayor antigüedad de la población humana en los Himalayas que la de los Andinos haya favorecido la mayor adaptación a la altura de dicha población.

Winslow, Chapman y Monge (1990) estudiando nativos de la altura en Chile y en Nepal, ambos a 3700 m. encuentran que los niveles de hematocrito y de eritropoyetina sérica son mayores en los nativos de la altura de Chile que en los de Nepal. Se estudiaron en los Sherpas, la respuesta ventilatoria a la hipoxia, y se encuentra que aquellos que responden a la hipoxia tienen un menor hematocrito que los que no responden, sugiriendo que la sensibilidad ventilatoria a la hipoxia puede tener un rol en determinar el hematocrito en estos sujetos.

La antigüedad del peruano en los Andes no es de más de doce mil años. Si este tiempo es suficiente o no para una adaptación es difícil de precisar, puesto que a partir de 1535 con la conquista española ha ocurrido un gran mestizaje que puede haber afectado la calidad de la adaptación a la altura.

**CAMBIOS DURANTE EL CICLO VITAL
RECIEN NACIDOS**

Los primeros estudios hematológicos en recién nacidos demuestran una relación directa entre la altura (La Oroya, 3700 m y Morococha, 4540 m) y los valores hematológicos, así como entre la altura y la bilirrubinemia. Sin embargo, los cambios hematológicos que ocurren durante los primeros 10 días de nacidos son similares a los de nivel del mar; igualmente la fragilidad osmótica de los eritrocitos de neonatos tanto a nivel del mar como en la altura son similares a los de adultos (Loret de Mola, 1955). El mayor conteo de glóbulos rojos en el recién nacido de la altura no se verifica en todos los estudios.

Los estudios hematológicos realizados por Cateriano (1971), demuestran que el hematocrito en sangre de cordón umbilical en la altura de Cerro de Pasco (4340 m) es similar al del nivel del mar. Esto significa-

Contribución Peruana a la Hematología

ría, que la eritrocitosis observada en el nativo de altura por el efecto de la hipoxia ambiental se manifiesta después del nacimiento. Sin embargo, Hum (1987) encuentra en sangre venosa del recién nacido de Cerro de Pasco un valor promedio del hematocrito de 59.4% y de hemoglobina de 19.32 gr%, que es mayor a los que usualmente se reportan a nivel del mar (ver Tabla 4).

Reynafarje ha estudiado los aspectos hematológicos de recién nacidos en La Oroya (3,700 metros) y en Morococha (4,540 m), y los ha comparado con aquellos obtenidos en recién nacidos de nivel del mar. La hemoglobina, reticulocitos, volumen sanguíneo, médula ósea (células roja, mieloide y linfoides), longevidad de los hematíes (Reynafarje, 1959) y hierro sérico son similares a nivel del mar y en la altura (Reynafarje, 1984-85).

Es necesario anotar que en Morococha (4,540 m) el promedio de la hemoglobina es mayor que a nivel del mar, pero no se hace diferente por la dispersión de valores (Tabla 4), lo que sugiere que hay un número de neonatos con niveles altos de hemoglobina.

Es claro que la madre en la altura se encuentra en una situación con relación a la de nivel del mar, sin embargo no es clara la situación del feto en el útero. Es conocido que el feto tanto en las poblaciones a nivel del mar como en la altura se encuentran en situaciones de hipoxia, y se ha referido que el feto vive como si estuviera en el Monte Everest; sin embargo, no se sabe si el feto en la altura está más hipóxico o no que a nivel del mar. Lo cierto es que con el parto el feto pasa de un medio hipóxico a uno de mayor presión parcial de oxígeno. Si la hipoxia del feto fuera similar en la altura y a nivel del mar, los niveles de hematocrito y hemoglobina deberían ser similares en ambas poblaciones.

En estudio anterior (Ramos, Reynafarje y Villavicencio, 1967) encuentran valores de Hb de 19.1 gr% en un recién nacido de Morococha (4500 m), y de 19.1 gr% en Ticlio (4800 m), lo cual sugiere que por encima de 4000 m de altura si es posible observar niveles altos de hemoglobina, lo que podría indicar que los recién nacidos en alturas por encima de 4000 m han estado *in utero* en un ambiente de mayor hipoxia que a nivel del mar.

Esto se corrobora con el reciente hallazgo de que la saturación arterial de oxígeno del recién nacido en Cerro de Pasco (4340 m) es significativamente menor que a nivel del mar (Gonzales y Salirrosas, 1998).

Esta menor saturación arterial de oxígeno en los fetos en la altura sería el estímulo para la mayor eritropoyesis. Sería interesante estudiar prospectivamente si aquellos niños que nacieron con niveles altos de hemoglobina se van a desadaptar a diferencia

de aquellos con concentración normal de hemoglobina al nacimiento.

El volumen plasmático y el volumen sanguíneo total fueron similares en recién nacidos de nivel del mar y de La Oroya (3730 m) (Bermúdez, 1973).

Los niveles de hierro sérico en recién nacidos de La Oroya (3700 m) son similares a los de nivel del mar. Los niveles séricos caen significativamente al tercer día de 190.6 ug/100 ml a 102.71 ug/100 ml (Palacios y col, 1967).

La eritropoyesis se deprime apreciablemente después de 8 días de nacimiento. Esta depresión es significativamente mayor en el recién nacido de nivel del mar. Esta depresión puede ser debida al cambio de un ambiente hipóxico en el medio uterino a un medio ambiente de mayor presión barométrica.

La hiperplasia del tejido eritropoyético al nacer a nivel del mar y en la altura, como se ha dicho anteriormente se debe al ambiente hipóxico en que se desarrolla el feto (Reynafarje, 1959a). En estos casos hay aumento de la protoporfirina libre de los hematíes, un precursor de la hemoglobina (Ramos, Reynafarje y Villavicencio, 1967).

La protoporfirina se encuentra 5 veces más elevada en el recién nacido de la altura que a nivel del mar (Ramos, Reynafarje y Villavicencio, 1967). Este hallazgo favorecería la hipótesis de que la concentración de hemoglobina al nacer es mayor en la altura que a nivel del mar.

Tabla 4. Niveles de hemoglobina en sangre de recién nacidos de nivel del mar y de la altura

Lugar	Altitud (metros)	Hemoglobina (gr%)
Lima	150	15.4 ± 1.30
La Oroya	3700	16.0 ± 1.54
Morococha	4500	16.8 ± 2.57

Los datos son promedios ± desviación estándar. P: NS. Fuente: Reynafarje (1984-1985)

INFANCIA

A los dos años de edad, los niños de Cerro de Pasco (4,340 m) presentan valores promedios de hematocrito (44.3%) mayores que a nivel del mar (31.5%) sugiriéndose que desde temprana edad se hace evidente el efecto de la altura sobre la mayor producción de glóbulos rojos (Gonzales y col, 1992).

Es interesante anotar que los valores del hematocrito en niños nativos de la altura (3400 m y

4341m) son mayores que los de adultos de nivel del mar (Gonzales y col, 1994; Góñez y col, 1993).

Como se aprecia en la Tabla 5, el hematocrito es más alto conforme aumenta la altitud de residencia (Gonzales y col, 1992;1994).

Tabla 5. Hematocrito en niños de Lima (150 m), Cusco (3,400 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Edad (años)	Lima (150 m)	Cusco (3400 m)	C. de Pasco(4340 m)
2-5	31.50±0.57		45.75±2.48
6	38.04±1.92		47.64±1.96
7	39.30±1.70	44.50±3.16	47.57±2.24
8	39.92±1.31	45.16±4.61	47.08±3.55

Los datos del hematocrito son promedios ± desviación estándar. Fuente: Gonzales y col, 1994.

Se han observado niveles altos de hematocrito (>54%) en el 15% de niños nativos del Cusco (3,400 m) (Góñez y col, 1993). Esto sugiere que los procesos mal adaptativos se pueden presentar muy tempranamente en la vida en las grandes alturas.

Los valores del hematocrito en niños de la ciudad de Cusco (3400 m) son más altos que los observados en niños nacidos en Nuñoa (4000 m) y Macusani (4400 m) en Puno, Perú (referido en Gonzales y col, 1994). Esta diferencia puede deberse a que la población estudiada en Cusco es urbana, y la de Puno rural; es probable también que los pobladores de zonas rurales tengan un mayor componente quechua o aymara, que las poblaciones que habitan en las ciudades que pueden tener un mayor grado de mestizaje.

Los mayores niveles de hematocrito en niños de la altura con respecto a los de nivel del mar, no fueron debidos a diferencias en los niveles de andrógenos adrenales (Góñez y col, 1993).

PUBERTAD

Aunque los niveles del hematocrito son mayores en la altura, la naturaleza de sus variaciones con la maduración sexual son similares que a nivel del mar. Así en Cerro de Pasco (4,340m) se ha podido demostrar que el hematocrito practicamente no varía de 6 a 13 años de edad (47.6±1.9 y 48.9±2.1, X±DS, respectivamente), posteriormente entre los 14 y 17 años y coincidente con la maduración sexual ocurre un incremento acentuado del hematocrito que llega al valor del adulto. Esto es debido a que con la maduración sexual ocurre un incremento en la producción de testosterona la cual tiene propiedades eritropoyéticas.

ADULTOS

Varones

Hurtado y Guzmán-Barrón en 1930 estudian en 10 nativos de Huancayo (3280 m), los cuales nunca habían descendido a la costa, sus características hematológicas. En ellos se encuentra un mayor número de hematíes que a nivel del mar, que en algunos casos supera los 6 millones. Igualmente se observa un mayor porcentaje en la hemoglobina que tiene como promedio 88%, en tanto que a nivel del mar es de 75%. En esa época, la hemoglobina se medía en porcentaje.

La numeración de leucocitos por lo general se encuentra entre cifras normales. De sus datos se desprende que en la altura hay una mayor actividad medular y del sistema retículo-endotelial. En los nativos de altura se ha demostrado igualmente que el glóbulo rojo tiene un mayor volumen y diámetro resultando esto en una mayor área de superficie (Hurtado, 1937). El diámetro medio de los glóbulos rojos es de 7.48 micras en Lima y de 7.74 micras en Morococha (4500 m) (Hurtado, 1951).

Los estudios de médula ósea demuestran una hiperplasia de la serie eritroide sobre las células mieloides. Los normoblastos fueron los elementos celulares más prominentes. Las células mieloides y los megacariocitos no estuvieron incrementados (Merino y Reynafarje, 1949).

La eritropoyesis acentuada está compensada por un aumento proporcional en los procesos de destrucción globular (Merino, 1950). Reynafarje y col (1959) han observado una mayor utilización en la altura, del hierro radioactivo inyectado endovenosamente, y Berlín y col (1954) han indicado que el hematíe circulante en la altura tiene un promedio de vida similar al hallado a nivel del mar.

Los niveles de coproporfirinas, en nativos varones y mujeres de altura (>3,700 m) fueron mayores que a nivel del mar (Huapaya y Ramos, 1969). Estos mayores niveles pueden ser explicados por la mayor producción de hemoglobina.

Se ha descrito que el hematocrito aumenta con la edad en varones residentes de Puno (3,800 m) y de Cerro de Pasco (4,340 m) (Whittembury y Monge, 1972). Así, de 18 a 60 años se observa un incremento significativo del hematocrito, y que muchas veces sobrepasa los límites de la tolerancia. Este efecto sin embargo, no se ha observado en Huancayo (3,280 m) y Cusco (3,400 m) lo cual indicaría que a altitudes por encima de 3,500 m. precíen se observaría el efecto del incremento del hematocrito con la edad.

Contribución Feruana a la Hematología

Ha sido interés del Instituto de Investigaciones de la Altura estudiar la situación de aquellos nativos de nivel del mar, y de moderadas alturas (2,000m) que residen en las grandes alturas (4,340m). Así se ha tratado de establecer si los nativos de Lima (150m) y Huánuco (2,000m) incrementan en igual proporción la hemoglobina, durante su residencia a una altitud de 4,340 m. En los varones nacidos en Lima y Huánuco pero residentes en Cerro de Pasco a 4,340 m., por un periodo de 5 años, se observaron niveles de hemoglobina promedio de 19.32 y 19.26 gr. %, respectivamente que fueron similares a los de los nativos de Cerro de Pasco, 19.03gr.% (Gonzales y Guerra-García, 1978).

Concomitante con la mayor producción de glóbulos rojos que se traduce en mayor hematocrito y mayor cantidad de hemoglobina en la altura, se ha descrito un aumento en la concentración de bilirrubina plasmática no conjugada (bilirrubina indirecta). Los primeros estudios que revelaron que la bilirrubina no conjugada se encuentra incrementada en la altura se deben a Hurtado y Guzmán-Barrón (1930), Delgado (1943) y a Merino (1950); sin embargo, la causa de esta elevación aún no está aclarada. Los estudios de Sanchez y col. (1966) en nativos de Cerro de Pasco (4,340m) demuestran que la mitad de los sujetos evaluados muestran un incremento en los niveles de bilirrubina plasmática a expensa de un aumento de la fracción no conjugada.

Aunque se ha sugerido que en la presencia de una mayor masa de hematíes y una vida media normal del eritrocito, la tasa de producción de bilirrubina debería aumentar, los datos observados por investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura no apoyan esta sugerencia, pues no se encuentra correlación entre el grado de eritrocitosis y el grado de hiperbilirrubinemia.

Un mecanismo que explicaría un aumento de la fracción indirecta de bilirrubina es una insuficiencia hepática; sin embargo, la carencia de síntomas clínicos y la normalidad de las pruebas, tales como la de la bromosulfaleína, tiempo de protrombina y la prueba de floculación, no apoyan la hipótesis que una insuficiencia hepática sea responsable de la hiperbilirrubinemia indirecta.

Otro mecanismo posible sería una falla en los mecanismos de conjugación del pigmento. Para probar esta hipótesis se estudiaron dos grupos en la altura uno compuesto por sujetos con niveles plasmáticos de bilirrubina menores que 1 mg%, y el otro compuesto por sujetos con niveles plasmáticos de bilirrubina mayores de 1mg%. En ambos grupos la excreción urinaria de glucoronidato de salicilamida por ingesta de 4 g. de salicilamida fue la misma, sugiriendo que la hiperbilirrubinemia no es explicada por una disminución en los mecanismos de conjugación.

De lo expuesto se deduce que la eritrocitosis se produce como consecuencia de la reducción en la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado. La eritrocitosis, cuyo mecanismo aún no es bien entendido, se pensó que era causada por un acción indirecta de la anoxia sobre la médula ósea. Posteriormente se sugirió la participación del sistema endocrino vía hipófisis, tiroides y hormonas gonadales o vía la corteza adrenal.

Se ha sugerido la presencia de un factor eritropoyético en los nativos de la altura, que podría ser la eritropoyetina; sin embargo los datos no son concluyentes. Pérez (1966) no encuentra un incremento del factor eritropoyético urinario ni plasmático en nativos de la altura. Recientemente, Leon-Velarde y Monge están estudiando el rol de la eritropoyetina en los mecanismos de producción de eritrocitosis.

También se ha destacado el rol de los cuerpos carotídeos en la hematopoyesis, y como es conocido, los cuerpos carotídeos tienen mayor volumen en la altura (Arias-Stella, 1969).

Esta eritrocitosis no es característica de la población humana, también se observa en animales y ésta fue la contribución de Vialt quien descubrió que la eritrocitosis era una característica de diversas especies incluída el hombre que reside en las grandes alturas. Estudios realizados por Garayar (1989) en cobayos demuestran que a 4340 m en Cerro de Pasco el hematocrito del cobayo es superior al del cobayo a nivel del mar.

Asociado al mayor hematocrito en la altura (4,340 m) se encuentra un menor volumen plasmático (Sánchez y col, 1970). Los niveles séricos de hierro y de transferrina fueron similares a nivel del mar y en Morococha (4,540 m) (Villavicencio y Reynafarje, 1966). La viscosidad sanguínea aumenta conforme se incrementa el hematocrito y es mayor en Morococha (4,540 m) que en Puno (3,800 m) (Whittembury y col, 1968).

Reynafarje (1963) ha demostrado que el hematocrito y la hemoglobina aumentan con el ejercicio por hemoconcentración y por la redistribución de los eritrocitos. El incremento es similar a nivel del mar y en la altura.

Comparado a animales adaptados (camélidos sudamericanos) a la altura, los humanos tienen un recambio de hierro eritrocitario menor, y un menor ciclo de renovación de los eritrocitos (Reynafarje, 1966). La sangre de la alpaca tiene una mayor capacidad de transporte de oxígeno con una baja viscosidad, una combinación ideal de características para vivir en un medio ambiente de baja tensión de oxígeno (Whittembury y col, 1968).

Mujeres

Los estudios en mujeres han sido menos frecuentes, sin embargo las evidencias obtenidas revelan que la altura también tiene influencia en sus parámetros hematológicos.

La primera publicación sobre constantes hematológicas en mujeres nativas de las grandes alturas es la de Berendson y Muro (1957) quienes estudiaron 55 mujeres residentes de Morococha (4,540 m). En ellas, el hematocrito oscila de 43 a 63% y la hemoglobina de 12.8 a 23.4 gr%. Esto demuestra que la eritrocitosis excesiva también se presenta en mujeres; sin embargo, estos autores no hacen referencia a la sintomatología de estas mujeres.

Torres y Campos (1959) presentan datos de mujeres adultas de Arequipa (2,327 m) demostrando que los valores del hematocrito y la hemoglobina son ligeramente superiores que a nivel del mar. A pesar que los valores del hematocrito y hemoglobina son menores en mujeres que en varones de nivel del mar, la magnitud de esta diferencia, entre sexos, se mantiene en la altura (Torres y Campos, 1959; Gonzales y Guerra-García, 1978; Gonzales y col, 1994).

Gonzales y col (1994) estudiando mujeres en Lima (150 m), Huancayo (3280 m) y Cerro de Pasco (4,340 m) demuestran que el hematocrito aumenta conforme se incrementa la altitud de residencia (Tabla 6).

Tabla 6. Hematocrito en mujeres adultas en función de la altitud de residencia.

Lugar de residencia	Hematocrito %	Autor
Lima (150 m)	38.60±3.13	Gonzales y col, 1994
Arequipa (2,327 m)	43.20±2.75	Torres y Campos,1959
Huancayo (3280 m)	46.00±3.73	Gonzales y col, 1994
Cerro de Pasco (4,340 m)	52.20±1.49	Gonzales y col, 1994
Morococha (4,540m)	51.20±4.89	Berendson y Muro 1957

Los datos son promedio ± desviación estandar.

Durante el embarazo en la altura hay una disminución en la concentración de hemoglobina, sin embargo, hay un aumento en la saturación arterial de oxígeno que preservaría el contenido arterial de oxígeno a niveles similares a las observadas en mujeres que no están embarazadas (Moore y Col, 1986).

En mujeres embarazadas el hematocrito y la hemoglobina son de 20 a 30% más altos que a nivel del mar (Reynafarje, 1987), en tanto que la deficiencia de

hierro es mas frecuente en Lima (150 m) que en la Oroya (3,700 m) y Puno (3,800 m).

Esto puede deberse a una mayor disponibilidad de la médula ósea debido a una mayor velocidad de destrucción de eritrocitos en la altura (Reynafarje, Villavicencio y Zúñiga, 1984).

En la menopausia se observa un incremento del hematocrito concomitante a una disminución de la saturación arterial de oxígeno (León-Velarde y col, 1997; 1997a). La prevalencia de mujeres con eritrocitosis excesiva (Ht>56%) para Cerro de Pasco (4,340 m) es de 8.8%. El 45% de las mujeres post-menopáusicas presentaron valores altos en la prueba de mal de montaña crónico (León-Velarde y col. 1997).

SENECTUD

Estudios epidemiológicos realizados por L. Ruiz (1973) en una población minera de Milpo, Cerro de Pasco (4100m) y de Colquijirca (4,260m) demuestran que los grados de eritrocitosis se hacen mayores a partir de los 40 años, y que esta es mayor en Colquijirca, donde en el grupo de 55 a 64 años se observa un hematocrito de 63.6 ± 7.8% (promedio ± DS) en comparación a 56.2 ± 3.8% observado en el grupo de 15 a 24 años.

Gonzales y Guerra-García (1978) no encuentran diferencias de la concentración de hemoglobina con la edad; ésto puede deberse al hecho que su grupo de estudio incluye sujetos entre 20 y 50 años de edad. Como se verá más adelante el mayor efecto de la altura produciendo eritrocitosis excesiva se observa por encima de los 50 años.

En mujeres también se observa este incremento del hematocrito a partir de los 45 años. Así en Milpo el hematocrito fue de 45.9% a los 14 - 24 años y de 53.4% por encima de los 65 años. En Colquijirca (4300m) se observa que el hematocrito es de 48.6% de 15 a 24 años y de 57.3% de 45 a 54 años.

De estos datos se deduce que el efecto de la altura sobre el hematocrito y la hemoglobina se observa por igual en hombres y mujeres, y que estos valores se incrementan conforme se incrementa en la altitud de residencia. De manera similar, ciertos sujetos incrementan notablemente su hematocrito con la edad.

Queda aún por aclarar por qué determinados sujetos aumentan el hematocrito con la edad, mientras que otros no.

Esta última aseveración ha sido claramente verificada en un reciente estudio realizado por Acosta y col (1987) en 1022 varones adultos de Cerro de Pasco, y por Monge, León-Velarde y Arregui (1989) en 2875

Contribución Peruana a la Hematología

historias clínicas. Estos últimos demuestran en una población minera de la altura (Cerro de Pasco, 4300m), que la hemoglobina aumenta con la edad, y que la prevalencia de eritrocitosis excesiva (Hb mayor de 21.3 gr%) aumenta de 6.8% de 20 a 29 años, a 15.4% (30-39 años), 18.8% (40-49 años), 27.4% (50-59 años) y 33.7% (60-69 años).

3.4.2. ERITROCITOSIS DE ALTURA: ¿VENTAJA O DESVENTAJA?

Desde la descripción inicial de Viault (1890) de un incremento en el número de glóbulos rojos en los nativos de los Andes Centrales del Perú, se ha planteado la hipótesis de que la mayor eritropoyesis es un mecanismo adaptativo a la altura. Cien años después, datos de diferentes autores han sido analizados y verificados por León-Velarde (1990) quien en su artículo "*Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura*" confronta esta hipótesis, y más bien propone que la eritrocitosis normal o excesiva es una desventaja para la adaptación a la altura.

La mayor prevalencia de puntaje alto para mal de montaña crónico, la eritrocitosis excesiva, la menor saturación arterial de oxígeno, la migraña, y el menor índice del flujo espiratorio forzado son evidencias de una falta de adaptación del nativo andino peruano a la altura (León-Velarde y Arregui, 1994).

Estas conclusiones delineadas líneas arriba se basan en la experiencia de diversos investigadores del IIA desde la década del setenta.

Sime (1973) ha realizado importantes observaciones sobre la interrelación entre la hipoventilación, la hipoxemia y la eritrocitosis. Tanto a nivel del mar como en la altura, el individuo durante el promedio de ocho horas diarias de sueño permanece en un estado de hipoventilación. A nivel del mar esta situación no tiene mayor trascendencia porque no ocasiona cambios significativos en la paO_2 y no modifica la saturación arterial. Sin embargo, en la altura este fenómeno tiene fundamental importancia porque ello significa que un adulto de 60 años de edad teóricamente ha dormido 20 años de su vida y obviamente durante ese periodo ha estado expuesto a un mayor efecto depresor de la hipoxia crónica ambiental.

La hipoxemia generada durante las horas del sueño, equivale a que el residente de determinada altitud, teóricamente estaría durmiendo a una altura considerablemente mayor, lo cual significa que hay más estímulo hipóxico sobre el mecanismo de la eritropoyesis aumentando por lo tanto la eritrocitosis en forma progresiva con la edad. De acuerdo a Sime, la eritrocitosis de altura sería secundaria a la hipoxemia y ésta, secundaria a la hipoventilación durante los periodos de sueño.

Concomitante al aumento de la eritrocitosis conforme se incrementa la altura de residencia, se observa una reducción en el grado de la saturación arterial de oxígeno (cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina). Esta situación descrita por los Dres. Hurtado, Merino y Delgado en 1945, implica que la hemoglobina en la altura transporta menos cantidad de oxígeno (menor saturación); esta situación se compensaría por una mayor cantidad de hemoglobina en la altura con lo cual aumenta la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre y por una modificación en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno lo que permitiría que los tejidos en la altura reciban un aporte adecuado de oxígeno.

La hemoglobina, cuya función primaria es la de transportar oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos, ha merecido particular atención desde que se iniciaron las investigaciones sobre la vida en las alturas.

Monge y Whitembury (1982) desarrollan un modelo matemático donde demuestran que el hombre en la altura no necesita de un alto hematocrito para el transporte de oxígeno máximo, y que por el contrario que la eritrocitosis debe considerarse como una adaptación limitada a moderadas altitudes (Monge, 1990), pero una mala adaptación a mayores alturas.

Winslow y Monge (1987) en su libro: *Hipoxia, policitemia y mal de montaña crónico* concluyen que la eritrocitosis excesiva en los nativos de la altura no tiene ninguna utilidad.

3.4.3. AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA POR EL OXIGENO

Monge (1938) observa una desviación a la izquierda de la curva de disociación del oxígeno en alturas hasta los 4000 metros, y una desviación a la derecha por encima de los 4000 metros. La desviación a la derecha implica que a un pH de 7.4, la presión arterial de oxígeno (PaO_2) en la cual se satura con oxígeno el 50% de la hemoglobina (P50) es significativamente más alta en las poblaciones de la altura (Winslow y col, 1981).

Aste-Salazar y Hurtado (1944) demostraron que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno estaba disminuida en el nativo de la altura, con la consiguiente desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina y un aumento del P50. Esto fué verificado posteriormente por otros autores (Lenfant y col, 1969). La magnitud de la desviación hacia la derecha (menor afinidad) no se relaciona a la concentración de hemoglobina (Lenfant y col, 1969).

El 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) parece jugar un rol importante sobre la hemoglobina, reduciendo su afinidad por el oxígeno. Lenfant con un grupo de investigadores americanos y otro del Instituto de Biología

Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú, observaron que en la exposición a la altura la desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina estaba asociada a un incremento del 2,3-DPG.

En un estudio realizado por investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura en la ciudad de Cerro de Pasco (4,340m) y en Lima (150m) (Kaneku y Wong, 1976) demuestran que el 2,3-DPG referido en $\mu\text{M/ml}$ de glóbulos rojos aumenta con la edad en varones de altura (10-70 años) pero no en los de nivel del mar. Este fenómeno no se observa en mujeres, quienes no exhiben incremento del 2,3 DPG con la edad a nivel del mar y en la altura.

Asimismo, en varones de altura, el 2,3-DPG aumenta con el hematocrito, aunque este incremento fue muy discreto ($r=0.26$) y puede no tener implicancia fisiológica. En efecto, en mujeres con eritrocitosis de altura no se observan niveles elevados de la 2,3-DPG, sugiriendo que las diferencias en 2,3-DPG, observados en varones serían debidas a otras causas.

Considerando que por unidad de glóbulos rojos la cantidad de 2,3DPG no se modifica, y que sin embargo la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es modificada en esa unidad de glóbulos rojos, se sugieren que los cambios de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en la altura no sería dependiente de la 2,3-DPG.

En concordancia con nuestra hipótesis se encuentran los de Winslow y col (1981) quienes refieren que la elevación del 2,3-DPG en los nativos de la altura no logra desviar la curva de disociación de oxígeno a la derecha, porque este efecto es contrapuesto por la alcalosis respiratoria. Estos autores asimismo reportan que *in vivo*, cuando se corrige la P50 al pH real de cada sujeto, la posición de la curva de disociación de oxígeno en los nativos de altura no es diferente de los controles nativos de nivel del mar (Winslow y col, 1981;1985).

Utilizando los mismos planteamientos, estos autores encuentran que en sujetos con mal de montaña crónico hay una disminución en la afinidad del oxígeno asociado con un mayor hematocrito. Si esta situación es un mecanismo compensatorio para tratar de llevar más oxígeno a los tejidos (efecto secundario), o es una alteración que conduce a los cambios de desadaptación a la altura (efecto primario) es aún desconocido.

Un dato importante es el reportado por Winslow y col (1981), quienes señalan una considerable variación interindividual del P50, tanto a nivel del mar como en la altura. Esta variación puede tener consecuencias importantes tanto para la aclimatación como para la

adaptación a condiciones ambientales adversas. De estos datos nace la pregunta de si los sujetos tanto de nivel del mar como de la altura, que tienen menor P50 (mayor afinidad del oxígeno por la hemoglobina) se aclimatan y adaptan mejor que aquellos con mayor P50?. Esta interrogante aún no ha sido respondida.

Se ha referido anteriormente que un concepto de que un ser vivo tiene un genotipo que le puede permitir adaptarse a la altura es cuando posee una hemoglobina de alta afinidad, y que esta hemoglobina de alta afinidad la posee tanto si vive a nivel del mar como si vive en la altura.

Los animales con esta característica, son los camélidos sudamericanos (Sillau y col, 1976), y los cobayos (Rivera y col, 1994) quienes presentan alta afinidad a la hemoglobina, aún cuando se encuentren a nivel del mar.

León-Velarde y col (1996) han desarrollado estudios sobre afinidad a la hemoglobina en gatos, pumas, y zorros nativos de nivel del mar y nativos de la altura. Los animales nativos de la altura mostraron menor P50 que los de nivel del mar. Valores bajos de P50 son característicos de animales con alta afinidad a la hemoglobina.

La llama tiene menor P50 en relación a las ovejas, aún cuando se le evalúa a nivel del mar (Morga y col, 1996). El perro de la altura tiene una afinidad similar al de nivel del mar (Banchero y col, 1975).

Los estudios en animales nativos de la altura se ha extendido a las aves (Monge y León-Velarde, 1991); así se han completado estudios por León-Velarde y Monge, quienes demuestran que la gallareta (*Fulica americana peruviana*) tanto de la altura como de nivel del mar presentan una alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Sin embargo, el hematocrito en las gallaretas de altura es más elevado que en los de nivel del mar (Carey y col, 1993).

La gallina doméstica (*Gallus gallus*) fue introducida en América del Sur con la conquista española. Esta presenta una baja afinidad de la hemoglobina por el oxígeno e hipereritremia; sin embargo, en Taraco (Puno, 4,000 m) se han encontrado, y reproducido a nivel del mar, un grupo de gallinas con una alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y ausencia de hipereritremia (León-Velarde y col, 1995; León-Velarde y col, 1991; Mejía y col, 1994). Este hallazgo permite confirmar que esta especie ha sido capaz de mostrar una adaptación genotípica en un periodo de 500 años.

Kister y col (1997) sugieren en base a sus estudios en gallinas de altura y de nivel del mar, que la

Contribución Peruana a la Hematología

diferencia en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno entre altura y nivel del mar puede deberse a un proceso adaptativo posiblemente relacionado con una ligera disminución en la concentración y/o actividad del principal efector celular, el inositol pentafofato, más que a una anomalía estructural de la hemoglobina.

Monge Cassinelli y Whitembury (1974) en base a estudios en humanos y animales postulan que la adaptación a la altura es posible en un modelo de alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

3.4.4. ERITROCITOSIS EXCESIVA Y EDAD

La cantidad de hemoglobina en la sangre está normalmente aumentada en los habitantes de la altura. Sin embargo, cuando la hemoglobina aumenta en exceso (eritrocitosis excesiva, antes llamada policitemia), es decir, por encima de los valores que normalmente se tienen en la altura, aparecen los síntomas de mal de montaña crónico (Arregui y col, 1990). Desde un punto de vista hematológico se acepta que hay MMC cuando la hemoglobina del individuo es mayor de 21 gr/dl (Winslow y Monge, 1987).

La frecuencia de eritrocitosis excesiva (Hemoglobina >21.3 gr% a 4340 m de altura) aumenta con la edad de 15.8% de 20-29 años a 23.1% de 60 a 69 años (Arregui, 1993). El incremento de la hemoglobina y la disminución de la capacidad vital con la edad en la altura son factores de riesgo para el desarrollo de MMC (León-Velarde y col, 1993). En mineros de Cerro de Pasco (4340 m) también se ha demostrado que la prevalencia de eritrocitosis excesiva aumenta con la edad llegando a 33% la prevalencia en mineros de 60-69 años de edad (Arregui y col, 1990).

Monge, León-Velarde y Arregui (1989) demuestran en mineros de Cerro de Pasco (4340 m) que la probabilidad de tener eritrocitosis excesiva aumenta con la edad, lo cual aumenta el riesgo de mal de montaña crónico.

León-Velarde y Arregui (1992) encuentran que los mineros que trabajan como perforistas o aquellos que trabajan en el subsuelo en general, presentan un puntaje alto de mal de montaña crónico a una edad más temprana que la observada en la población general.

La eritrocitosis excesiva también se hace mayor en prevalencia a medida que se incrementa la altitud de residencia (Sime, Monge y Whitembury, 1975).

En mujeres, León-Velarde y col (1997) ha demostrado que la eritrocitosis excesiva es definida cuando el hematocrito es mayor de 56% y que su prevalencia es de 8.8%, y que esta se incrementa con la menopausia.

Ruiz (1973) encuentra un aumento del hematocrito en mujeres de más de 45 años que viven a 4100 y 4260 m. Este autor no incluye a la menopausia en su análisis, no obstante sus gráficos muestran claramente el incremento de las pendientes de aumento del hematocrito a partir de la edad de la menopausia para esa altura (León-Velarde y col, 1997a).

3.4.5. ERITROCITOSIS EXCESIVA Y MAL DE MONTAÑA CRÓNICO

Hasta 1925, la patología de la altura se limitaba a la consideración del soroche por la exposición aguda a la altura. En ese año, Monge describe el Mal de Montaña Crónico (Monge, 1925; Monge, y col, 1928), que por su descubrimiento lleva su nombre (Enfermedad de Monge). Hurtado (1937) refiere que el nativo y residente de la altura puede perder su adaptación después de un tiempo más o menos prolongado, y esta pérdida origina una variada sintomatología. La característica de este cuadro es la eritrocitosis excesiva, por lo que Monge y col (1928) la definen como la forma crónica del soroche. Esta enfermedad está asociada a la altura, puesto que el traslado de los pacientes con MMC a zonas bajas revierte los síntomas (Monge, 1936; 1937; Monge y Monge, 1966).

Aunque los cambios hematológicos del nativo de altura se desarrollan dentro de un estado clínico asintomático, ciertos nativos de la altura desarrollan cefalea, confusión y letargia asociada con dificultad en la concentración y en el sueño. La exagerada producción de glóbulos rojos y del volumen de la masa de hematíes, se acompaña de una disminución del volumen plasmático (Winslow, Klein y Monge, 1985), lo cual determina un apreciable aumento del hematocrito y de la viscosidad sanguínea (Reynafarje, Villavicencio y Faura, 1977).

La eritrocitosis es macrocítica e hipocrómica (Urteaga y Boisset, 1942). El intercambio de hierro ocurre a una mayor velocidad en el MMC. La cantidad de hierro usado por la médula ósea para la formación celular, es mayor en sujetos con MMC que en sujetos normales de la altura (Reynafarje y col, 1980). La cifra de hierro plasmático es mayor en el MMC que en el nativo de Morococha (4500 m), lo cual indica que hay una disponibilidad aumentada de este metal en el plasma de estos pacientes para ser utilizada por la médula en la síntesis de la hemoglobina (Reynafarje, 1978).

La bilirrubina sérica y el urobilinógeno fecal es mayor en el MMC que en el nativo normal de la altura. Este incremento se debe no a una anormal destrucción de hematíes sino al hecho de que así como hay formación de mayor masa sanguínea, la producción es

equilibrada por una mayor destrucción por los elementos del sistema retículo endotelial (Reynafarje, 1978).

Monge y Whittembury (1976) describen este cuadro como una entidad donde los síntomas mayores son la congestión cerebral (Whittembury y Monge, 1977) y ocasionalmente insuficiencia cardíaca derecha, que se observan por lo general en alturas por encima de 4,000 metros cuando el hematocrito supera los 70% (Monge y Whittembury, 1982).

Esta combinación de signos y síntomas ha sido denominado **"Mal de Montaña"** y resulta de la alta viscosidad sanguínea con un reducido flujo sanguíneo causado por la gran masa de eritrocitos. Monge (1936) refiere que uno de los síntomas prominentes en el MMC es la cefalea de tipo migraña. Refiere igualmente que la migraña es un desorden que se observa con relativa frecuencia en los nativos de la altura, lo que podría indicar su no rara presentación en esa época.

Arregui y col (1991) encuentran una alta prevalencia de migraña en la altura, lo que verifican posteriormente (Arregui y col, 1994) mediante un estudio epidemiológico en 379 adultos varones con residencia permanente en Cerro de Pasco (4340 m) hallando que el 32.3% de ellos tienen migraña.

La frecuencia de migraña y la concentración de hemoglobina aumentan con la edad, en tanto que la saturación arterial de oxígeno disminuye; estos cambios favorecen que el puntaje para MMC aumente con la edad. Estos autores demuestran que los sujetos con migraña tienen los niveles más altos de hemoglobina y de puntajes de MMC que aquellos que no sufren de cefalea.

En base a estos signos y síntomas, cuya evidencia se puede obtener a través de un cuestionario y la presencia de eritrocitosis excesiva es que se establece un puntaje de mal de montaña crónico que permite predecir el riesgo de que un individuo tenga esta enfermedad (Arregui y León-Velarde, 1992). El riesgo de MMC aumenta con la edad (Sime, Monge y Whittembury, 1975).

Monge (1966) es quien llama la atención que el MMC es un problema de salud pública y que afecta a un importante número de la población de las alturas del Perú.

Si bien el mal de montaña crónico fue descrito por primera vez en los Andes Centrales, su presencia no se circunscribe a dicha zona. En efecto, Reátegui (1969) en Cusco (3,400 m) ha reportado 30 casos de MMC. Frisancho (1980) ha estudiado 24 pacientes con mal de montaña crónico en Puno (3,850 m), de los cuales 79%

fueron varones y 21% mujeres, con un promedio de hemoglobina de 23.4 gr% y hematocrito de 71.2%. Zegarra y Lazo (1961) reportan un caso de MMC en Caylloma, Arequipa (4,230 m).

Hurtado (1960) refiere que la alteración respiratoria más significativa es la hipoventilación. Esto es verificado por Monge, Lozano y Whittembury (1965) y por Sime (1995). León-Velarde (1993) y León-Velarde y col (1994) refieren la naturaleza multifactorial de esta patología donde el trabajo excesivo, la actividad minera, especialmente la de perforista, el sobrepeso, y los desórdenes respiratorios son factores que pueden adelantar o desencadenar la patología. Se sostiene que la hipoventilación es el proceso primario que se incrementa con la edad, y que resulta en hipoxemia y eritrocitosis excesiva (Monge y Whittembury, 1976; Monge, Arregui y León-Velarde, 1992).

La eritropoyetina es la hormona encargada de la producción de glóbulos rojos, sin embargo no se encuentran diferencias en los niveles de eritropoyetina en varones con eritrocitosis excesiva (MMC) de aquellos con eritrocitosis normal (nativo de altura). Del mismo modo no se ha observado una relación directa entre la eritropoyetina sérica y la hemoglobina en varones nativos de la altura (León-Velarde y col 1991).

Otra hormona eritropoyética es la testosterona. Recientemente Gonzales (1998; 1998a) ha demostrado en varones y en mujeres de la altura, que la relación testosterona/estradiol en suero se encuentra incrementada en la altura y que este incremento se asocia a una menor saturación arterial de oxígeno y a la eritrocitosis excesiva.

Monge (1995) hace una extraordinaria reflexión acerca de la vida en las grandes alturas.

Dice: "Los Andes completaron su elevación actual hace 18 millones de años cuando los mamíferos ya se habían expandido por el nivel del mar 65 millones de años atrás. Los andinos son recién llegados a la altura con sólo miles de años de exposición a la hipoxia".

La altura resulta por lo tanto en un gran reto biológico para la vida animal y el mal de montaña crónico es el resultado de esta aventura.

3.4.6. ERITROCITOSIS EXCESIVA Y MORTALIDAD

Acosta (1987) en Cerro de Pasco (4340 m) ha demostrado que la mayor causa de muerte en pacientes mayores de 60 años fue el accidente cerebro-vascular debido a eritrocitosis excesiva sintomática con hipertensión arterial diastólica. Se ha observado una relación directa

Contribución Peruana a la Hematología

entre el hematocrito y la hipertensión, con eventual hiperviscosidad que aumenta la presión diastólica y puede desencadenar un desenlace fatal (Acosta, 1992). Esta asociación entre eritrocitosis excesiva e hipertensión diastólica también ha sido observada por Arregui y León-Velarde (1992a).

León-Velarde y Arregui (1994) encuentran que a partir de los 45 años de edad, los pobladores de Cerro de Pasco (4340 m) tienen casi dos veces más posibilidades de morir por accidente cerebrovascular que los pobladores del distrito de Jesús María en Lima (150 m). De acuerdo a estos autores, los factores para este aumento marcado del riesgo de muerte por accidente cerebrovascular están dados por la altura, su consiguiente aumento del hematocrito, conjuntamente con la presencia de una alta frecuencia de migraña (Arregui y col, 1991; León-Velarde y Arregui, 1994).

3.4.7. SANGRIA Y MAL DE MONTAÑA CRONICO

La sangría era conocida tanto en el Incanato como en Europa, y su uso tuvo arraigo popular (Lastres, 1937). Laverrière (1901) dice, que en el Incanato era frecuentemente practicada la sangría, aunque sin el objetivo de disminuir el volumen de sangre, sino más bien, para disminuir las inflamaciones locales. A nuestro conocimiento no existe descripción del mal de montaña crónico (MMC) antes del reporte de Monge (1925), por lo que no se puede decir si esta patología existía en época del Incanato, o si aparece posteriormente. Lo cierto es que no existe ninguna descripción de que la sangría haya sido usado en el Incanato para alguna patología que tuviera relación con el MMC.

El MMC está asociado a la eritrocitosis excesiva, y la sintomatología está relacionada con esta exagerada producción de glóbulos rojos. Con esta idea, se ha sugerido que los síntomas de esta enfermedad pueden ser revertidos por el uso de sangría venosa.

Con este propósito se realizó un sangrado venoso en 3 pacientes con mal de montaña crónico, no observándose mejoría sintomática a las 24 horas de la venisección; asimismo los cambios en el PCO₂ no fueron significantes, y en un caso se observó una caída en el porcentaje de saturación del oxígeno arterial. Estos resultados, aunque preliminares, no apoyan la idea de que la eritrocitosis excesiva sea primaria, ni que la hipoventilación sea secundaria al mal de montaña crónico (Monge, Lozano y Whittembury, 1965).

En posteriores estudios se trató de evaluar el efecto de reducir los niveles del hematocrito a valores del nivel del mar. Para mantener la isovolemia se administró albúmina al 5% en solución salina fisiológica. Se realizaron pruebas de esfuerzo antes de la flebotomía,

así como 3 días después con el propósito de evaluar las consecuencias fisiológicas de reducir la masa eritrocitaria. Después de que el hematocrito se redujo de 62 a 42%, el paciente durmió mejor, tuvo menos cefalea y, mejoró la concentración. Aunque la Pa O₂ aumentó, el sujeto no experimentó cambios en la tolerancia al ejercicio y tampoco hubo cambios en el umbral anaeróbico o en el trabajo máximo (Winslow y col, 1985). La ventilación-minuto no cambió y la PO₂ capilar mejoró ligeramente, sugiriendo que la mejora en la Pa O₂ es debido a una más eficiente perfusión pulmonar.

Los datos ante las pruebas de ejercicios, sugieren que la PO₂ tisular no se modifica por la flebotomía e indican que la liberación de oxígeno tisular no se afecta por la hemodilución. La reducción del contenido de O₂ consecuente a la hemodilución parece ser compensada por un mayor gasto cardíaco. La mayor saturación arterial de oxígeno y el cambio en la posición de la curva de disociación del oxígeno a la hemoglobina no parecen tener un rol importante en la liberación de oxígeno.

Posteriormente se ha demostrado que la eritrocitosis excesiva se asocia a un empeoramiento de la hipoxemia, y que la sangría mejora la saturación arterial de oxígeno y la presión arterial de oxígeno (Cruz y col, 1979). Estos estudios han sido verificados usando diferentes diseños de investigación, concluyendo que la eritrocitosis excesiva acentúa la hipoxemia, y que la hipoxemia acentúa la eritrocitosis excesiva formando un círculo vicioso que sería contributivo a la etiopatogenia del mal de montaña crónico (Sime, 1995).

Ultimamente se ha prestado atención al rol de la eritrocitosis como una respuesta fisiológica normal a la altura. Si es que es un mecanismo adaptativo, nace la pregunta como es que ciertos individuos nativos de la altura no toleran la eritrocitosis. Esta pregunta ha sido evaluada en una serie de investigaciones, llegándose a las siguientes conclusiones:

1. La eritrocitosis no parece mejorar el transporte de oxígeno.
2. En los nativos de altura, la eritrocitosis parece asociarse con una alteración en la oxigenación sanguínea en el pulmón. Se especula que esto conduce a un círculo vicioso de desaturación y estimulación adicional de la eritropoyesis los que a su vez producirán el cortejo sintomático del mal de montaña crónico.

El menor hematocrito que resulta después de una flebotomía produce probablemente un mayor gasto cardíaco por la reducción de la resistencia vascular periférica y un mayor retorno venoso al corazón.

3.4.8. HEMOGLOBINAS HUMANAS EN LA ALTURA

Los niveles de hemoglobina fetal (Hb F) son similares en nativos de nivel del mar y en los nativos de La Oroya (3726 m), Morococha (4540 m) y Tielio (4826 m). La concentración de la Hb F tampoco varía en el mal de montaña crónico (Aste y Krumdieck, 1971). La alpaca adulta, animal genéticamente adaptado a la altura, tiene 55% de Hb F en comparación a 0.7% del humano (Reynafarje y col, 1975). La persistencia de la Hb F debe favorecer la mayor afinidad de la hemoglobina al oxígeno.

3.4.9. ESTUDIO DE LOS LEUCOCITOS

Hurtado y col (1945) demostraron que los leucocitos en los nativos de la altura no son diferentes a los observados a nivel del mar. Reynafarje (1958) muestra para varones de Morococha (4540 m) que los granulocitos son similares que a nivel del mar. La fórmula leucocitaria es similar en nativos de nivel del mar y en la altura. Los leucocitos tampoco fueron diferentes en mujeres de nivel del mar y de la altura (Berendson y Muro, 1957)

Hernández y col (1979; 1979a) han estudiado parámetros de la inmunidad humoral en pobladores de altura. Para su realización se hicieron determinaciones de proteínas totales y fraccionados por inmunoelectroforesis, cuantificación de inmunoglobulinas por inmunodifusión radial y detección de anticuerpos antinucleares en muestras provenientes de 44 personas normales, naturales y residentes de Cerro de Pasco (4,340m). Estos estudios no han sido publicados *in extenso*, pero por ausencia de otros similares se les incluye en la revisión. Los estudios demostraron que las concentraciones totales y fraccionadas de proteínas séricas estuvieron dentro de los valores considerados normales para habitantes del nivel del mar. Las cuantificaciones de inmunoglobulinas demostraron similitud con los del nivel del mar. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos en la totalidad de las muestras. Los estudios parecen demostrar que los habitantes de las grandes alturas poseen parámetros inmunológicos humorales comparables a los del nivel del mar.

El número de leucocitos y de linfocitos T y B fueron similares a nivel del mar y en la altura (Hernández y col, 1979). Durante el ejercicio se observa una leucocitosis que es considerada como normal. Hurtado (1964) demuestra que el nativo de la altura aumenta los leucocitos en un valor que resulta ser la mitad del observado a nivel del mar. No se sabe la implicancia fisiopatológica de este hallazgo.

De acuerdo a Hurtado (1966), la leucemia es una entidad rara en los nativos de las grandes alturas.

3.4.10. ESTUDIO DE LAS PLAQUETAS

Figallo (1972) ha estudiado las plaquetas y sus funciones en los nativos de Cerro de Pasco, y ha demostrado que estos sujetos que viven en condiciones de hipoxia crónica presentan un aumento en la actividad fibrinolítica. Esto se ha asociado a un mayor sangrado quirúrgico descrito por los cirujanos en la Oroya (3800m) y en Cerro de Pasco (4300m) (Macagno, 1966). Esta mayor actividad fibrinolítica se ha asociado también a la menor incidencia de infarto del miocardio y de enfermedades tromboembólicas descritas para los nativos de la altura. Las aglutininas plaquetarias, que también participan como un mecanismo inmunológico en la alteración del sistema fibrinolítico, no resultaron diferentes en la altura y en el nivel del mar (Figallo, 1972).

Recientemente, Gonzales (1998) ha reportado en base a una exhaustiva revisión de la literatura que las hemorragias de diversos órganos (gástrico, ungueal, ginecológico, retiniano, cerebral) son más frecuentes en los nativos de la altura que en los de nivel del mar. Dianderas (1965;1968) describe situaciones de hemorragia gástrica sin síntomas, que él denomina: "sangrado gástrico hipóxico". Más recientemente, Villanueva y col (1996) reportan una alta incidencia de hemorragia digestiva alta en Huaraz (3100 m).

Ramos y col (1967) estudian las causas de muerte en 300 autopsias realizadas en Cerro de Pasco (4340 m). Se observa una alta frecuencia en los nativos de altura de lesiones vasculares del sistema nervioso central, y complicaciones hemorrágicas, especialmente de los sistemas respiratorio y digestivo en niños y adultos.

Hurtado y col (1945) demuestran que el conteo de las plaquetas no se afecta en la altura. Alhalel (1951) encuentra un mayor número de plaquetas en nativos de Morococha (4500 m) que en los de la costa. El mismo autor da a esta diferencia un valor relativo debido a la imprecisión de los métodos utilizados en la época para la numeración plaquetaria. Posteriormente, Figallo, replica la experiencia, y encuentra que el recuento de plaquetas de los sujetos normales residentes del nivel del mar resultó ligeramente superior a la observada en Cerro de Pasco. Estas diferencias según Figallo (1972) pueden corresponder a la metodología empleada y que no serían fisiológicamente significativas. En efecto, estudios realizados por otros autores, no demuestran cambios en el conteo de las plaquetas de los varones de altura con los de nivel del mar.

Contribución Peruana a la Hematología

En el sexo femenino, Figallo no demuestra diferencias significativas entre nivel del mar y la altura, confirmando el hallazgo realizado por otros autores en Morococha (4,500m) (Berendson y Muro, 1957). Con respecto al sexo, las mujeres de altura presentaron niveles mayores que los varones.

3.4.11. TIEMPO CIRCULATORIO EN LA ALTURA

El tiempo circulatorio fue significativamente más alto en la altura (La Oroya, 3700 m) que a nivel del mar (Ramírez y col, 1970). Se piensa que este mayor tiempo circulatorio se deba a un mayor lecho vascular, hipervolemia, y mayor viscosidad sanguínea que a nivel del mar.

El contenido de sangre en los pulmones es de 19.4% del volumen total en la altura y de 15.2% a nivel del mar (Monge y col, 1956; Rotta, 1957). Este volumen es mucho mayor en el mal de montaña crónico (Rotta, 1957).

3.4.12. GRUPOS SANGUINEOS

En aquellos nativos andinos sin previo contacto con habitantes de la costa, el fenotipo predominante de los grupos sanguíneos fue el O (>80%) (Arce, 1940; Reynafarje, 1957). Heredia y Maguiña (1987) han estudiado la tipología sanguínea en 4800 personas de Puno (3800 metros). El grupo O se observa en más del 80% de los casos. Los grupos A y B son poco frecuentes, siendo mucho menor en los quechuas y aymaras (1.92% y 1.24%, respectivamente).

No se encontraron aborígenes con grupos AB; en la población general (mestizos, criollos, foráneos y aborígenes) se observó en el 9.23% de los casos. Se encontró el factor Rh positivo en el 100% de los casos.

Un estudio realizado en 1000 nativos en Cerro de Pasco (4340 m) demuestra que 84.9% tienen grupo O; 10.9% grupo B y 0.1% grupo AB, siendo todos ellos Rh positivo (Lara, 1966). Estos datos demuestran que los nativos de Cerro de Pasco son menos aborígenes que los de Puno, en la sierra sur del Perú.

Comparando tribus quechuas de Junín y Ayacucho, Aymaras de Puno, y Shipibos de la selva de Yarinacocha (Pucallpa) se encuentra la presencia del antígeno A1 en los quechuas y aymaras y su ausencia en los selváticos.

Existe igualmente una menor incidencia del gene M en los quechuas, que en aymaras y shipibos; y finalmente, un porcentaje más elevado del factor Diego en los quechuas que en los shipibos (Reynafarje, Faura y Pimentel, 1965).

COMENTARIOS FINALES

De esta revisión se puede apreciar que la contribución peruana en hematología del nativo de altura no se origina por iniciativa propia sino en reacción a una influencia foránea. La primera de ellas a fines del siglo XIX con Mayorga, no tiene mayor impacto, en tanto la segunda en el presente siglo en la década de los veinte, es realmente efectiva originando la escuela peruana de biología de altura que tantos lauros ha dado al país.

Dos centros en el país han desarrollado de manera principal los estudios de hematología del nativo de la altura, el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lo interesante del análisis de los estudios realizados por investigadores de estos dos centros es que las conclusiones a las que llegan son opuestas. Los investigadores de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos concluyen que la "eritrocitosis de altura" es adaptativa en tanto que los de la Universidad Peruana Cayetano Heredia concluyen que dicha eritrocitosis no es adaptativa.

Esto abre la necesidad de una línea de investigación conjunta entre investigadores de ambos centros que apunten a resolver la interrogante sobre si el nativo andino peruano de las grandes alturas se encuentra efectivamente adaptado o no para vivir en ese medio de baja presión parcial de oxígeno.

REFERENCIAS:

1. **Acosta F.** Senectud en la altura. En: Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura. Lima: Asociación Médica Daniel A Carrión de Cerro de Pasco. 1987: 73-81.
2. **Acosta F.** Enfermedad cerebro vascular aguda en policitemia de altura. Acta Andina 1992; 1:59-60.
3. **Acosta F, Díaz Y, Povis D.** Valores hematológicos en Cerro de Pasco (4348 m). En: Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura. Lima: Asociación Médica Daniel A Carrión de Cerro de Pasco. 1987a: 35-53.
4. **Alhalel B.** La fragilidad capilar en sujetos a nivel del mar, en anoxia crónica y en anoxia aguda. Estudio hematológico completo. An Fac Med Lima. 1951; 34:125.
5. **Arce L.** Grupos sanguíneos en el nativo de los Andes. Rev Med Peru 1940; 12: 117-120.

6. **Arias-Stella J.** Human Carotid body at high altitudes. *Am J Pathol* 1969;55:82a.
7. **Arregui A.** Migraine and chronic mountain sickness: epidemiological studies. En: 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. 1993:297-303.
8. **Arregui A, León-Velarde F.** Puntaje de mal de montaña crónico. Sensibilidad y Especificidad. *Rev Med Herediana* (Lima) 1992;3(supl 1):5.
9. **Arregui A, León-Velarde F.** Hipertensión arterial diastólica en la altura (Cerro de Pasco 4,300 m). *Rev Med Herediana* (Lima) 1992a;3(supl 1):5.
10. **Arregui A, León-Velarde F, Valcárcel M.** El riesgo del mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco. *Asoc. Laboral para el Desarrollo* (ed) Lima-Perú 1990:27pp.
11. **Arregui A, León-Velarde F, Cabrera J, Paredes S, Vizcarra D, Umeres H.** Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. *Cephalalgia* 1994; 14: 339-341.
12. **Arregui A, Cabrera J, León-Velarde F, Paredes S, Vizcarra D, Arbaiza D.** High prevalence of migraine in high altitude population. *Neurology*. 1991; 41:1678-1680
13. **Aste-Salazar H, Hurtado A.** The affinity for oxygen at sea level and at high altitudes. *Am J Physiol* 1944; 142: 733-743.
14. **Aste-Salazar H, Krumdieck CL.** Diferenciación de hemoglobinas humanas en las grandes alturas. I. Hemoglobina fetal en recién nacidos y adultos. *Ginecol. Obst.* Lima-Perú. 1971; 17:79-102.
15. **Banchero N, Cruz J. Bustinza J (1975)** Mechanism of O₂ transport in andean dogs. *Respiration Physiol* 23:361-370.
16. **Barcroft J, Binger CA, Bock AV, Doggart JH, Forbes HS, Harrop G, Meakins JC, Redfield AC.** Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. 1922. *Phil Tr. Roy. Soc. Ser B.* 1923; 221:351-480.
17. **Berlin NI, Reynafarje C, Lawrence JH,** Red cell life span in the polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol* 1954; 7:271-272.
18. **Berendson S, Muro M.** Constantes hematológicas en las mujeres residentes de las grandes alturas. *An Fac Med Lima* 1957; 40:925-935.
19. **Bermúdez J.** Volumen sanguíneo total y volumen plasmático en recién nacidos y adultos normales del nivel del mar y de la altura (Tesis de bachiller). *Arch. Biol. Andina* 1973; 6:56.
20. **Brown E, Kroyskop R, Mc Donnell F, Monge C, Statham N, Winslow R.** Computer assisted measurement of oxygen transport in polycythemic natives of high altitude. *Bol. ANBIOP, Perú.* 1981;23:49-51.
21. **Brown EG, Krouskop RW, McDonnell FE, Monge CC, Winslow RM.** A technique to continuously measure arteriovenous oxygen content difference and P50 in vivo. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1383-1389.
22. **Carey C, Dunin-Borkowski O, León-Velarde F, Monge C.** Blood gases, pH and hematology of montane and lowland coot embryos. *Respir Physiol* 1993; 93: 151-163.
23. **Cateriano MA.** Estudio de la bioquímica de la sangre materna y del cordón umbilical a nivel del mar y en la altura. Tesis Bachiller. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1971: 70 pp.
24. **Cosío G.** Trabajo minero a gran altura y los valores hemáticos. *Salud Ocupacional.* 1965; 10:5-12.
25. **Cosío G.** Mining work in high altitude. *Arch Environm Health.* 1969; 19: 540-547.
26. **Cosío G.** Selección de trabajadores para la industria minera en la altura. *Salud Ocupacional.* 1973; 18: 47-61.
27. **Cruz J, Díaz C, Marticorena E, Hilario V.** Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration* 1979;38:305-313.
28. **Data PG, Cacchio M, Monge C, Di Tano G.** Evaluation of various hematologic parameters in Andean miners (Morococha-Peru, 4560 m). *Boll Soc Ital Biol Sper* 1981; 57: 1411-1416.
29. **Delgado E.** Estudios sobre bilirrubina. Tesis de Bachiller. Lima: Facultad de Medicina. 1943.
30. **Figallo MA, Bustamante E, Guevara EH, Aste-Salazar H.** Human hemoglobin studies at high altitudes. *Clin Research* 1969;17:31
31. **Figallo MA.** Estudios sobre plaquetas. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú. 1972.
32. **Frisancho AR.** Perspectives on functional

Contribución Peruana a la Hematología

- adaptation of the high altitude native. *Prog Clin Biol Res* 1983; 136: 383-407.
33. **Frisancho AR.** Origins of differences in hemoglobin concentration between Himalayan and Andean populations. *Respir Physiol* 1988; 72:13-18.
 34. **Frisancho O.** Desadaptación crónica a la altura: Enfermedad de Monge. *Rev Med Hosp Central N°2 SSP* (Lima) 1980; 15:33-42.
 35. **Garayar D (1989)** Auxología, endocrinología y morfometría del cobayo (*Cavia aperea*). Tesis de Maestría en Ciencias, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú.
 36. **Garruto RM, Dutt JS.** Lack of prominent compensatory polycythemia in traditional native Andeans living at 4200 meters. *Am J Phys Anthropol* 1983; 61: 355-366
 37. **Gonzales GF.** Patrones demográficos, reproductivos y de morbi-mortalidad en las poblaciones de altura del Perú. *Acta Andina*. 1998; 7: (en prensa).
 38. **Gonzales GF.** Endocrine testicular function and adaptation to high altitude. *Newsletter ISMM*. 1998; 8: 5-7.
 39. **Gonzales GF, Hum N, Guerra-García R.** Hematología del nativo de altura. Relación del hematocrito con la edad en varones de Huancayo (3280m) y Cerro de Pasco (4340m). *Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de Altura*. La Oroya-Perú. 1978; 82-88.
 40. **Gonzales GF, Guerra-García R.** Hematología del nativo de altura. II Niveles de hemoglobina en residentes de Cerro de Pasco (4300m) según procedencia, actividad y edad. *Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de Altura*. La Oroya-Perú. 1978a; 166-171.
 41. **Gonzales GF, Salirrosas A.** The relationship of pulse oxygen saturation at birth and the score of neurological evaluation at 24 hours of life. *Proceedings of the III World Congress on Mountain Medicine*. Japan. 1998.
 42. **Gonzales GF, Villena AE.** Contribución peruana a la hematología en poblaciones de altura. *Acta Andina* 1993; 2:213-225.
 43. **Gonzales GF, Góñez C, Villena A, Guerra-García R.** Hematología del nativo de altura. Hematocrito en niños de diferentes altitudes del Perú. *Acta Andina* 1992; 1:89-91.
 44. **Gonzales GF, Góñez C, Guerra-García R.** Hematocrito durante la adolescencia a nivel del mar y en la altura. En: *La Adolescencia en el Perú*. Lima: Ediciones IIA. 1994: 101-106.
 45. **Gonzales GF, Villena A.** Aclimatación y Adaptación. En: *El Fútbol y la Aclimatación a la Altura*. Lima:Ediciones IIA. 1998: 23-46.
 46. **Gonzales GF, Villena A, Aparicio R.** Acute Mountain Sickness. Is there a lag period before symptoms?. *Am J Human Biol*. 1998;10:669-677.
 47. **Gonzales GF, Villena A, Aparicio R.** El proceso de aclimatación a la altura en futbolistas peruanos. En: *El Fútbol y la Aclimatación en la Altura*. Lima:Ediciones IIA. 1998a: 115-145.
 48. **Gonzales GF, García J, Góñez C, Linares P.** Factors explaining low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitudes. *Proceedings of the III World Congress on Mountain Medicine*. Japan. 1998b.
 49. **Gonzales GF, Villena A, Llaque W, Kaneku L, Coyotupa J, Guerra-García R.** Función endocrina testicular en la exposición aguda a la altura y en el nativo andino. *Rev Per. Endocrin. Metab*. 1997; 3: 62-76.
 50. **Góñez C, Donayre M, Villena A, Gonzales GF.** Hematocrit levels in children at sea level and at high altitude: effect of adrenal androgens. *Hum Biol* 1993; 65: 49-57.
 51. **Heredia J, Maguiña L.** Tipología sanguínea en la ciudad de Puno. En: *Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura*. Lima:Asociación Médica Daniel Alcides Carrión de Cerro de Pasco. 1987: 192-200.
 52. **Hernández A, Benavente L, Patrucco R, Silicani A (1979)** Parámetros de inmunidad humoral en pobladores de la altura. II Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. *Res*. 111, p.141
 53. **Hernández A, Patrucco R, Silicani A (1979)** Parámetros de inmunidad celular en pobladores de la altura. II Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. *Res*. 112, p.142.
 54. **Huapaya D, Ramos J.** Coproporfirinas en sujetos normales nativos del nivel del mar y de las grandes alturas. *Arch. Inst Biol Andina* 1969; 3:9-11.
 55. **Hum N.** Hemoglobina y hematocrito en sangre venosa en recién nacidos normales en la altura. En: *Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura*. Lima:Asociación Médica Daniel A Carrión de Cerro de Pasco. 1987:60-62.

56. **Hurtado A.** Studies at high altitude. Blood observations on the Indian natives of the Peruvian Andes. *Am J Physiol* 1932; 100:487.
57. **Hurtado A.** Aspectos fisiológicos y Patológicos de la vida en la altura. Lima: Empresa Editora Rimac. 1937.
58. **Hurtado A.** Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann Intern Med* 1960; 53:247-258.
59. **Hurtado A.** Some physiologic and clinical aspects of life at high altitudes. In: *Aging of the lung*. Editado por: L. Cander y JH Moyer. New York: Grune y Stratton. 1964; p.257.
60. **Hurtado A.** Needs for further research. En: *Life at High Altitude*. Washington: Pan American Health Organization. Scientific Publication No 140. 1966; p.80.
61. **Hurtado A, Guzmán-Barrón A.** Estudios sobre el indio peruano. Informe N° 2. *Rev. Med. Per.* 1930; 2:243-263.
62. **Hurtado A, Merino C, Delgado E.** Influence of anoxemia on the hematopoietic activity. *Arch Intern Medic.* 1945; 14:284-323.
63. **Kaneku L (1976)** Correlación entre los niveles de 2-3, difosfoglicerato y tiroxina sérica en sujetos normales nativos de altura. Tesis de Bachiller en Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.
64. **Kister J, Caron G, León-Velarde F, Pagnier J, Poyart C.** Adaptation to high altitude: Effects of small changes in the regulatory behavior of the Andean chicken hemoglobin. *Acta Andina* 1997; 6: 128-132.
65. **Lara A.** Contribución al estudio del factor Rh y grupos sanguíneos en la altura. *Rev Cuerpo Med (Lima)* 1966; 5: 375-384.
66. **Lastres JB.** Las manifestaciones cerebrales y la sangría. *Rev Med Per.* 1937; 9:560-574.
67. **Lavorería DE.** El arte de curar entre los primitivos peruanos. *Anales Universitarios.* 1901
68. **Lenfant C, Ways P, Aucutt D, Cruz J.** Effect of chronic hypoxic hypoxia on the O₂-Hb dissociation curve and respiratory gas transport in man. *Resp. Physiol* 1969; 7:7-29.
69. **León-Velarde F.** Evolución de la ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura. *Bull Inst Fr Etud Andines (Lima)* 1990; 19:443-453.
70. **León-Velarde F.** La enfermedad de Monge: Enfoque multifactorial. En: León-Velarde F, Arregui A (eds). *Hipoxia: Investigaciones básicas y clínicas. Homnaje a Carlos Monge Cassinelli*. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1993; 283-295.
71. **León-Velarde F, Arregui A.** Ocupación perforista, y el riesgo de mal de montaña crónico. *Rev Medica Herediana (Lima)* 1992; 3 (Supl. 1): 41-42.
72. **León-Velarde F, Arregui A.** Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1994; 145 pp.
73. **León-Velarde F, Espinoza D, Monge C, de Muizon C.** A genetic response to high altitude hypoxia: high hemoglobin-oxygen affinity in chicken (*Gallus gallus*) from the Peruvian Andes. *C.R. Acad Sci III* 1991; 313:401-406.
74. **León-Velarde F, Monge C, Vidal A, Carcagno M, Criscuolo M, Bozzini CE.** Serum immunoreactive erythropoietin in high altitude natives with and without excessive erythrocytosis. *Exp Hematol* 1991; 19:257-260.
75. **León-Velarde F, Arregui A, Monge C, Ruiz y Ruiz H.** Aging at high altitudes and the risk of chronic mountain sickness. *J Wild Med* 1993; 4:183-188.
76. **León-Velarde F, Arregui A, Vargas M, Huicho L, Acosta R.** Chronic mountain sickness and chronic lower respiratory disorders. *Chest* 1994; 106: 151-155.
77. **León-Velarde F, de Muizon C, Palacios JA, Clark D, Monge CC.** Hemoglobin affinity and structure in high-altitude and sea level carnivores from Peru. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1996; 113: 407-411.
78. **León-Velarde F, Rivera M, Tapia R, Monge CC.** Efecto de la hipoxia en la relación entre las presiones alveolares de O₂ y CO₂ y el mal de montaña crónico. *Acta Andina* 1997; 6: 167-173.
79. **León-Velarde F, Mejía O, Espinoza D, Larrick J, Monge C.** La hemoglobina, es un marcador genético invariable? Hallazgos en la gallina criolla andina. *Acta Andina* 1995; 4: 89-94.
80. **León-Velarde F, Ramos MA, Hernandez JA, De Idiaquez D, Muñoz LS, Gaffo A, Córdova S, Durand D, Monge C.** The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol* 1997; 272:R90-R94.
81. **Loret de Mola L.** Observaciones hematológicas en el recién nacido en las grandes alturas (Tesis de

Contribución Peruana a la Hematología

- Beechiller). Lima:Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1955: 39 p
82. **Macagno V.** High Altitude Diseases. C Monge y C. Monge C. (Ed). Illinois: Charles C Thomas. 1966:63.
 83. **Macedo J:** Hemorragias gástricas en la altura (4540 m). Arch Inst Biol And Lima. 1965; 1: 53-56.
 84. **Macedo J.** Hemorragias gástricas por hipoxia de altura. Arch Inst Biol Andina Lima 1968; 2:183-187.
 85. **Mayorga JM.** Contribución al estudio de la influencia de la presión atmosférica sobre el organismo. Ponencia presentada el 8 de Octubre de 1892. Arch. Biol. And. 1978; 8:29-67.
 86. **Mejía O, León-Velarde F, Monge C.** The effect of inositol hexaphosphate in the high-affinity hemoglobin of the Andean chicken (*Gallus gallus*). Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 1994; 109:437-441.
 87. **Merino C.** Studies on blood formation and destruction in the polycythemia of high altitude. Blood. 1950;5:1-31
 88. **Merino C.** Policitemia de altura. Rev. Viernes Médico 1974; 25: 29-36.
 89. **Merino C, Reynafarje C.** Bone marrow studies in the polycythemia of high altitudes. J Lab Clin Med 1949;34:637-647.
 90. **Monge M,C.** Sobre un caso de enfermedad de Vaquez (síndrome eritrémico de altura). Lima:Sanmartí, 1925: 7 pp.
 91. **Monge M,C.** Sobre algunas manifestaciones congestivas de orden cerebral en las eritremias de la altura. An Fac Ciencias Med (Lima) 1936; 19:83-102.
 92. **Monge M,C.** High altitude disease. Arch Intern Med 1937; 59:32-40.
 93. **Monge M,C.** Sobre algunos puntos de la bioquímica de la sangre, considerada como un sistema físico-químico, en las alturas habitadas del Perú. An Fac Ciencias Med (Lima) 1938; 21:237-262.
 94. **Monge M,C, Monge CC.** High altitude diseases: mechanism and management. Springfield, Il: Charles C. Thomas. 1966: 97 p.
 95. **Monge M,C, Encinas E, Heraud C, Hurtado A.** La enfermedad de los Andes (síndromes eritrémicos). An Fac Med (Lima) 1928; 11:1-315.
 96. **Monge CC.** Natural acclimatization to high altitudes: clinical conditions. En: Life at high altitudes. Washington DC: Pan American Health Organization. 1966:46-48.
 97. **Monge CC.** Hemoglobin regulation in hypoxemic polycythemia. In ED Chamberlayne and PG Condlife (eds) Adjustment to high altitude. US Dept of HHS. Bethesda Md: USPHS. 1983:53-56.
 98. **Monge CC.** Regulación de la concentración de hemoglobina en la policitemia de altura: modelo matemático. Bull Inst Fr Etud Andines (Lima) 1990; 19:455-467.
 99. **Monge CC.** Biological basis of chronic mountain sickness. Acta Andina 1995; 4: 127-130.
 100. **Monge CC, León-Velarde F.** Physiological adaptation to high altitude: oxygen transport in mammals and birds. Physiol Rev 1991; 71:1135-1172.
 101. **Monge CC, Whitttembury J.** Homo montanus. Bild Weiss 1973; 251-256.
 102. **Monge CC, Whitttembury J.** Letter:Increased hemoglobin-oxygen affinity at extremely high altitudes. Science 1974;186:843.
 103. **Monge CC, Whitttembury J.** Chronic mountain sickness. John Hopkins Med J. 1976; 139:87-89
 104. **Monge CC, Whitttembury J.** Chronic mountain sickness and the physiopathology of hypoxemic polycythemia. En: Sutton JR, Jones NL, Houston CS (eds). Hypoxia: man at altitude. New York. Thieme-Stratton, 1982:51-56.
 105. **Monge CC, Lozano R, Whitttembury J.** Effect of blood-letting on chronic mountain sickness. Nature 1965; 207:770.
 106. **Monge CC, León-Velarde F, Arregui A.** Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners (letter). New Engl J Med 1989; 321:1271.
 107. **Monge CC, Arregui A, León-Velarde F.** Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. Int J Sports Med 1992;13 (Supl 1):S79-S81.
 108. **Monge CC, Bonavia D, León-Velarde F, Arregui A.** High Altitude populations in Nepal and the Andes. En:Sutton JR, Coates G, Remmers JE (eds). Hypoxia: The adaptations. Toronto: BC Decker. 1990:53-58.
 109. **Monge CC, Cazorla A, Whitttembury G,**

- Sakata Y, Rizo-Patrón C.** Descripción de la dinámica circulatoria en el corazón y pulmones de habitantes del nivel del mar y de las grandes alturas por medio de la técnica de dilución del colorante. *Ana. Fac. Med (Lima)*. 1956; 39:15.
110. **Moore LG, Brodeur P, Chumbe O, D'Brot J, Hofmeister S, Monge C.** Maternal hypoxic ventilatory response, ventilation, and infant birth weight at 4300 m. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1401-1406.
111. **Moraga F, Monge C, Riquelme R, Llanos AJ.** Fetal and maternal blood oxygen affinity: a comparative study in llamas and sheep. *Comp Biochem Physiol A. Physiol* 1996; 115:111-115.
112. **Mori-Chávez P.** Influencia de la altura en la actividad hemopoyética de los ratones C58 tratados con estrógenos e intactos. *Arch Biol Andina* 1967; 2:1-12.
113. **Palacios L, Reynafarje C, Ramos J, Villavicencio D.** Hierro sérico en el recién nacido de la altura. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1967; 2:40-48.
114. **Pérez EJ.** Factor eritropoyético y plasmático en hipoxia crónica de altura. *An Fac Med (Lima)* 1966; 49: 148-162.
115. **Ramírez A, Marticorena E, Gamboa R, Díaz C.** El tiempo circulatorio en la altura y a nivel del mar. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1970; 3:106-111.
116. **Ramos A, Kruger H, Muro M, Arias-Stella J.** Patología del hombre nativo de las grandes alturas. Investigación de las causas de muerte de 300 autopsias. *Bol Ofic Sanit Panam* 1967; 62:496-502.
117. **Ramos J, Reynafarje C, Villavicencio D.** Protoporfirina libre de los hematíes del recién nacido al nivel del mar y en la altura. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1967; 2:31-34.
118. **Reátegui L.** Soroche crónico: observaciones realizadas en el Cuzco en 30 casos. *Rev Per Cardiol*. 1969; 15: 45-59.
119. **Reynafarje C.** El factor Rh y otros grupos sanguíneos en los indios peruanos. *An Fac Med (Lima)* 1957; 40:573-584.
120. **Reynafarje C.** The influence of high altitude on erythropoietic activity. En: *Homeostatic mechanisms*. Upton, NY: Brookhaven National Laboratory. 1958: 132-146.
121. **Reynafarje C.** Red cell life span in newborn at sea level and high altitudes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 1959; 100: 256-258.
122. **Reynafarje C.** Bone marrow studies in the newborn infant at high altitudes. *J Pediatr* 1959a; 54:152-161.
123. **Reynafarje C.** Hematologic changes during rest and physical activity in man at high altitude. En: Weihe WH (ed). *The physiological effects of high altitude*. Oxford: Pergamon. 1963: 73-85.
124. **Reynafarje C.** Iron metabolism during and after altitude exposure in man and in adapted animals (camelids). *Fed Proc* 1966; 25:1240-1242.
125. **Reynafarje C.** Alteraciones hematológicas en la pérdida de la adaptación a la altura. *Actas de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de la Altura*. La Oroya: Centromin. 1978: 78-81.
126. **Reynafarje C.** High altitude-induced erythrocytosis. *Arch Biol And*. 1981; 11:3-5.
127. **Reynafarje C.** Hematología del recién nacido en la altura. *Arch Biol And* 1984-85; 13: 79-84.
128. **Reynafarje C.** Iron metabolism during pregnancy at high altitudes. *Arch Biol Med Exp (Santiago)* 1987; 20:31-37.
129. **Reynafarje C.** La adaptación a las grandes alturas. Contribución peruana a su estudio. Lima: CONCYTEC. 1990: 389 pp.
130. **Reynafarje C, Lozano R, Valdivieso J.** The polycythemia of high altitudes: iron metabolism and related aspects. *Blood*. 1959; 14:433.
131. **Reynafarje C, Ramos J, Faura J, Villavicencio D.** Humoral control of erythropoietic activity in man during and after altitude exposure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1964; 116:649-650.
132. **Reynafarje C, Faura J, Pimentel V.** El factor Diego y otros grupos sanguíneos en los indios de la sierra y selva peruana. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1965; 1:14-22.
133. **Reynafarje C, Villavicencio D, Faura J.** Aspectos hematológicos de la enfermedad de Monge. *Diagnóstico (Perú)* 1977; 1:9-15.
134. **Reynafarje C, Villavicencio D, Zúñiga H.** Deficiencia de hierro por doble demanda: embarazo y altura. *Diagnóstico (Perú)* 1984; 13:5-10.
135. **Reynafarje C, Villavicencio D, Faura J, Zúñiga H, Anduaga G.** El factor inhibidor de la eritropoyesis en nativos de altura trasladados a nivel del mar. *Arch Inst Biol And* 1972; 5:91.

Contribución Peruana a la Hematología

136. **Reynafarje C, Villavicencio D, Faura J, Zúñiga H.** Metabolismo del hierro en el soroche crónico. *Arch. Biol. Andina*. 1980; 10:22-25.
137. **Reynafarje C, Faura J, Villavicencio D, Curaca A y col.** Oxygen transport of hemoglobin in high altitude animals (Camelidae). *J Appl Physiol*. 1975; 38: 806-810.
138. **Rivera M, León-Velarde F, Huicho L, Monge C.** Ventilatory response to severe acute hypoxia in guinea pigs and rats with high hemoglobin-oxygen affinity induced by cyanate. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1994; 109: 675-680.
139. **Rodríguez L.** Patrones hematológicos en la altura. *Salud Ocupacional (Lima)* 1962; 7: 42-55.
140. **Rodríguez L.** A la unificación de criterios sobre las características hematológicas del habitante andino peruano. *Rev Salud Ocupacional (Lima)* 1973; 18:63-72.
141. **Rotta A.** La circulación pulmonar en las grandes alturas. *An Fac Medicina (Lima)*. 1957; 40: 908-924.
142. **Ruiz L.** Epidemiología de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en las grandes alturas. Tesis Doctoral. Lima:Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1973.
143. **San Martín M.** Equipos sanguíneos y factor Rh en un grupo de nativos del Departamento de Junín. *Ana Fac Med (Lima)* 1951; 34: 276-279.
144. **Sánchez C, Crosby E, Merino CF.** Bilirrubinemia in the polycythemia of high altitude. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 123: 478-481.
145. **Sánchez C, Merino CF, Figallo M.** Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol* 1970; 28: 775-778.
146. **Sillau AH, Cueva S, Valenzuela A, Candela E.** O₂ transport in the alpaca (*Lama pacos*) at sea level and at 3300 m. *Respir Physiol* 1976; 27:147-155.
147. **Sime F.** Dormir en los Andes: Contribución del sueño en la etiopatogenia de la Enfermedad de Monge. *Acta Andina* 1995;4:13-24.
148. **Sime F, Monge C, Whittembury J.** Age as a cause of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Int J Biometeorol* 1975; 19:93-98.
149. **Tarazona-Santos E, Pastor S, Cahuana R, Pettener D.** Human adaptability in a Quechua population of the peruvian central andes (Huancavelica, 3680 m). Relationships between forced vital capacity, chest dimensions and hemoglobin concentration. *Acta Andina* 1997; 6: 226-232.
150. **Torres M, Campos E.** Valores hematológicos en hombres y mujeres sanos residentes en Arequipa. *An Fac Med (Lima)* 1959; 42: 38-61.
151. **Urteaga O, Boisset G.** Sobre la hematología y particularmente la excreción de la bilirrubina en la enfermedad de Monge (soroche crónico). *An. Fac Ciencias Med (Lima)* 1942; 25:67-88.
152. **Viault FG.** Physiologie expérimentale: sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *CR Séances Acad Sci* 1890; 111:917-8
153. **Viault E.** *Compt Rend Acad d. Sc.* 1891; 112:295.
154. **Villavicencio D, Reynafarje C.** Determinación del hierro y transferrina no saturada en sujetos nativos de altura y del nivel del mar. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1966; 1:319-323.
155. **Villanueva J, López D, Polo A.** Upper digestive tract hemorrhage in the Peruvian Andes: report of 115 cases observed in Huaraz. *Rev Gastroenterol Peru* 1996; 16:99-104.
156. **Whittembury J, Monge CC.** High altitude, haematocrit and age. *Nature*. 1972; 238: 278-279.
157. **Whittembury J, Monge C.** Cerebral blood-flow in polycythaemia. *Lancet* 1977; 2 (8044):923-924
158. **Whittembury J, Lozano R, Torres C, Monge C.** Blood viscosity in high altitude polycythemia. *Acta Physiol Latinoam* 1968; 18:355-359.
159. **Winslow RM, Monge CC.** Hypoxia, polycythemia, and chronic mountain sickness. Baltimore, Md: John Hopkins, 1987: 255 p.
160. **Winslow RM, Klein HG, Monge CC.** Red cell mass and plasma volume in Andean natives with excessive polycythemia. *Arch Biol Andina Lima* 1985; 13:85-94.
161. **Winslow RM, Chapman KW, Monge CC.** Ventilation and the control of erythropoiesis in high-altitude natives of Chile and Nepal. *Am J Hum Biol* 1990; 2: 653-662.

G. F. Gonzales

162. **Winslow RM, Monge CC, Winslow NJ, Gibson CG, Whitembury J.** Normal whole blood Bohr effect in Peruvian natives of high altitude. *Respir Physiol* 1985; 61: 197-208.
163. **Winslow RM, Monge CC, Brown EG, Klein HG, Sarnquist F, Winslow NJ, McKneally SS.** Effects of hemodilution on O₂ transport in high-altitude polycythemia. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1495-1502.
164. **Winslow RM, Monge CC, Statham NJ, Gibson CG, Charache S, Whitembury J, Morán O, Berger RL.** Variability of oxygen affinity of blood: human subjects native to high altitude. *J Appl Physiol* 1981; 51:1411-1416.
165. **Winslow RM, Chapman KW, Gibson CG, Samaja M, Monge CC, Goldwasser E, Sherpa M, Blume FD, Santolaya BR.** Different hematologic responses to hypoxia in Sherpas and Quechua Indians. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1561-1569.
166. **Zegarra L, Lazo F.** Mal de montaña crónico: Consideraciones anatómopatológicas y referencias clínicas de un caso. *Rev Per Patol* 1961; 6:49-58.

ALGUNAS CARACTERISTICAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL DEL HABITANTE DE LAS GRANDES ALTURAS DEL PERU.

Jorge Berrios

Instituto de Investigaciones de la altura Universidad Peruana Cayetano Heredia

RESUMEN

Los habitantes de los Andes peruanos que moran por encima de 3,800 m.s.n.m. presentan característicamente:

I. Gran frecuencia del «dolico megacolon andino», que se acompaña de estreñimiento, distensión abdominal, elevación del hemidiafragma izquierdo evidenciable radiográficamente y alta incidencia del vólvulo, que constituye la primera causa de obstrucción intestinal en la altura.

II. Un débito de secreción ácida gástrica basal mayor que a nivel del mar, con hiperrespuesta a la estimulación; pero alcanzando un débito de secreción gástrica post-estímulo similar al de los individuos del nivel del mar.

En la mayor secreción gástrica basal influye, entre otros factores, la hipertonía vagal inducida por la hipoxia y la hipergastrinemia basal encontrada como característica del individuo de altura. En ellos la secreción gástrica disminuye más tempranamente en relación con la edad y presentan mayor incidencia de úlcera y hemorragia gástrica.

SUMMARY

People living in peruvian andes at 3,800 meters or more over sea level present :

I. « Andean Dolico megacolon », that causes constipation with abdominal distention, elevated left hemidiaphragm at x-rays and frequent volvulus, the principal cause of intestinal obstruction at high altitude.

II. In these individuals the basal gastric acid output is higher than in those living at sea level. The same because it is already stimulated by the vagal hypertonicity found in highlanders.

With increase of age the acid secretion diminishes sooner than at sea level. Gastric ulcer and upper digestive hemorrhage are also more frequent.

INTRODUCCION

Los pobladores de la región andina del Perú residen lugares situados sobre el nivel mar donde el frío, la menor tensión de oxígeno y otras particularidades determinan características ambientales especiales, que varían de acuerdo a la altura en que se encuentren.

Los seres vivos, y entre ellos el hombre, se adecúan a las condiciones del medio en que se desarrollan y la Escuela Médica Peruana está interesada en el estudio de la población de altura para conocer sus peculiaridades al adaptarse a la situación de hipoxia crónica y otras en que se desenvuelve. (1,2).

Nosotros estamos particularmente empeñados en la investigación del aparato digestivo del habitante de las grandes alturas, por encima de los 3,800 m. sobre el nivel del mar, y en el presente trabajo nos referimos a dos aspectos que lo singularizan: el dolico megacolon andino y la secreción gástrica.

DOLICOMEGACOLON ANDINO

La presencia de un colon más largo y ancho es una característica frecuente entre los que residen por encima de los 3000 metros sobre el nivel del mar. Fue encontrado en el 50% de 208 radiografías del colon revisadas por Alvarez Ruiz (3) y en 65.13% de 3000 obreros examinados por Frisancho(4).

En el Perú, David Frisancho (5) realizó una investigación exhaustiva de esta condición, señalando para la población estudiada a más de 3,800 m. s.n.m. un colon con 191 cms. de largo por 5 a 6 cms. de diámetro, con un sigmoides de 68 cms.

Oviedo (6) describió en los bolivianos del altiplano un colon de 191 cms. de longitud por 6 a 8 cms. de ancho con 71 cms. para el sigmoides, mientras que en los andinos peruanos Escudero (7) encontró un promedio de 190 cms. para el colon y 84 cms. para el sigmoides.

En tanto que los anatomistas Ruvieri y Testut, consideran en sus textos clásicos para el colon un largo de 153 y 155 cms., un ancho de 3 a 5 cms., y un sigmoides de 48 cms. El dolicomegacolón andino puede permanecer asintomático, aunque suele acompañarse de estreñimiento y moderada distensión abdominal.

Radiográficamente es posible evidenciarlo por el signo Bouroncle-Frisancho en una placa tomada en posición vertical, la que contrariamente a lo habitual, el hemidiafragma izquierdo aparece más elevado que el derecho debido a que es desplazado por las asas colónicas redundantes a nivel del ángulo esplénico.

Los exámenes con sustancia de contraste corroboran la presencia de un colon más largo y ancho, especialmente a nivel del sigmoides y el transverso. En etapas avanzadas las paredes del colon aparecen distendidas y adelgazadas, con disminución del grosor de la capa muscular e histológicamente no se encuentra lesión en los plexos mioentéricos.

En estos sujetos es frecuente la presencia de una mesenteritis escleroretráctil que a nivel sigmoideo aproxima los extremos del intestino elongado, estableciendo así condiciones que favorecen su volvulación, que es la complicación más frecuente y constituye la primera causa de obstrucción intestinal en la altura, como ha sido señalado por diversos autores. (8,9,10,11).

Para explicar su patogenia Frisancho (5) considera los siguientes factores:

1. El tipo de alimentación, con predominio de hidratos de carbono y rica en vegetales con abundantes residuo.
2. El hipobarismo de altura, de acuerdo a la ley de Boyle Mariotte: a menor presión atmosférica mayor distensión de los gases, en este caso intrainestinal.
3. El estreñimiento crónico, en el que influyen las costumbres y condiciones sanitarios de la población.
4. Una controvertida característica racial, aunque el propio Frisancho lo considera como una condición adquirida.

Los trabajos de Frisancho (12) y O. Frisancho (13) permiten descartar la presencia de un factor infeccioso y lo diferencian claramente del megacolon chagásico, que es una tripanosomiasis causada por el *Tripanosoma Cruzy*, transmitido por el *Triatoma Infestans*, insecto conocido como *chirimacha*, que habita en zonas endémicas, cálidas y de menor altura. La enfermedad de Chagas existe en el llano de Brazil, Argentina, Chile, Bolivia y en algunos valles de Arequipa y Moquegua del territorio peruano.

Puede ocasionar lesiones en otros órganos como corazón, esófago, uréter, etc, y es diagnosticada por reacciones serológicas especiales.

SECRECION GASTRICA EN LOS HABITANTES DE LA ALTURA

Hurtado (14) en sus observaciones iniciales comenta sobre la alta frecuencia de hipoclorhidria en los pobladores de la altura de los Andes Peruanos. Otros autores señalan hallazgos similares (15,16,17).

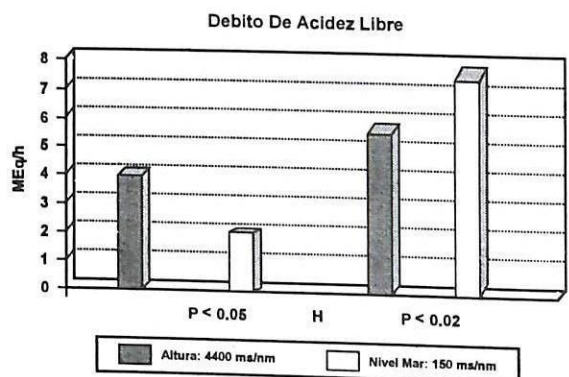
En un estudio comparativo de la secreción ácida gástrica en nativos residentes de la altura y un grupo homólogo del nivel del mar (18), encontramos que:

- a) En el residuo gastrico en ayunas, el débito de acidez libre fue significativamente mayor en la altura. En tanto que los volúmenes y la concentración fueron similares.
- b) En la secreción ácida basal, los volúmenes, la concentración y el débito de acidez libre fueron significativamente mayores en el grupo de la altura.

Lo que concuerda con lo descrito por Pimentel (19), quien reporta en andinos jóvenes valores de secreción ácida basal más elevados que lo señalado en la literatura extranjera al nivel del mar.

- c) En la secreción gástrica, los volúmenes y la concentración de acidez libre fueron significativamente menores en la altura. Pero el débito resultó similar en ambos grupos.

Al estudiar la secreción total de ácido producida por el estómago en el tiempo dado, denominada débito de acidez, se comprobó que si bien en el grupo de la altura en condiciones basales resultó ligeramente más elevada, luego de aplicar un estímulo igual, a nivel del mar el incremento fue algo mayor, pero el nivel total alcanzado no mostró diferencia estadísticamente significativa con el logrado en la altura. (Fig. 1).



Tracto Gastrointestinal

Es decir, parece ser que en los adultos jóvenes en la altura la secreción ácida gástrica basal ya está estimulada, por lo cual ante un mismo estímulo se incrementa menos, pero para alcanzar un nivel total post-estímulo similar al del nivel del mar.

Para tratar de explicar estos hallazgos, consideramos que si bien en la secreción ácida basal del estómago participa la actividad intrínseca de la célula parietal gástrica, señalada por Davenport (20), intervienen además otros factores, como la acción vagal, la estimulación por la gastrina u hormona estimulante gástrica, el flujo sanguíneo gástrico, la motilidad gástrica, el estado emocional y la acción hipotálamo-hipófiso-adreno-cortical. (21).

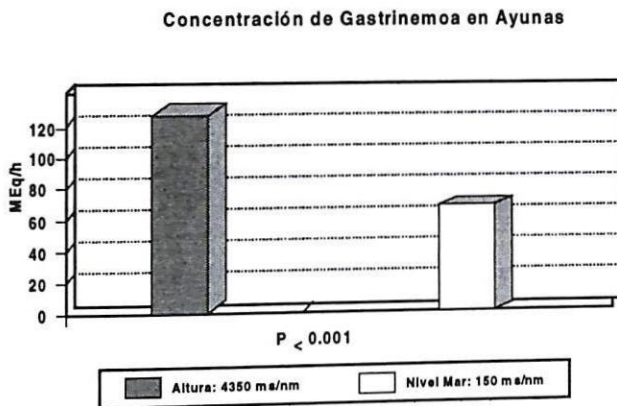
Pensamos que en la altura actúan varios factores modificando la secreción ácida gástrica basal.

a) La acción vagal.

En el andino ha sido descrita una hipertonía e hiperexcitabilidad vagal (22,23,24). Además, Van Liere (25) ha demostrado experimentalmente que durante la hipoxia anóxica se produce una estimulación del vago.

b) La Gastrina.

En un estudio comparativo de la gastrina sérica (26) hemos demostrado que en un grupo de varones jóvenes nativos y residentes en Cerro de Pasco a 4,350 m.s.n.m. existe un nivel mucho más elevado que en un grupo homólogo de Lima a 150 m.s.n.m. (Fig. 2).



La hipergastrinemia de los sujetos de altura la atribuimos a una hiperfunción de las células «G» de la mucosa gástrica que en muchos casos tiende a producir un incremento en el número de las mismas en relación a lo observado en un grupo homólogo del nivel del mar. (27).

c) Otros factores:

La función suprarrenal no difiere entre los sujetos del nivel del mar y los de la altura (28). Existen otros factores aún no bien estudiados en el andino, como la motilidad gástrica que pareciera estar,

disminuida; las modificaciones en el flujo sanguíneo esplácnico, que han sido señaladas en condiciones similares a las que se dan en la altura (29-30) y la propia actividad de las células parietales gástricas.

En las poblaciones estudiadas al comparar la secreción gástrica post-estímulo con la secreción basal, se hizo evidente una menor respuesta en la altura. Así, el volumen se incrementó a nivel del mar en 98.86% y en la altura en 23.97%.

La concentración de acidez libre aumentó a nivel del mar en 123.73% y en la altura 32.62%. El débito de acidez libre se elevó a nivel del mar en 304.14% y en la altura sólo en 70.24%.

En el nativo residente de las grandes alturas de los Andes peruanos, la hiporrespuesta de la secreción gástrica a un estímulo constituye una característica que ha sido confirmada en otras investigaciones (15,17,19).

La prueba de Kay, utilizando 0.04 mg. de fosfato de histamina por Kg. de peso Corporal para obtener la máxima respuesta de la secreción ácida gástrica, no funciona como tal en la altura (19). En estos sujetos la dosis óptima fue de 0.10 mg. por Kg. de peso (31).

La hiporrespuesta de la secreción ácida gástrica a los estímulos ha tratado de ser explicada en base de una posible menor masa glandular gástrica (17) o a menor masa de células parietales (19) o a un menor tamaño o capacidad celular (31). Pensamos que en la altura la menor respuesta de la secreción ácida gástrica a la acción de los estímulos puede estar influenciada por varios factores:

a) La existencia de una estimulación previa de la secreción basal, que hace que al partir de niveles superiores la secreción post-estímulo se incremente menos. Sin embargo los valores finales alcanzados fueron similares a los del nivel del mar.

b) Cambios o modificaciones que ocurren en la mucosa misma. Los valores más elevados de la acidez gástrica los hemos encontrado en los sujetos más jóvenes, tanto en el grupo del nivel del mar como en el de altura. Al correlacionar la máxima secreción ácida gástrica con la edad (Fig. 3 y 4), se observa que en los sujetos de altura conforme aumenta la edad se produce una rápida disminución de los niveles de secreción ácida, tanto que a partir de los 27 años es mucho más frecuente encontrar hipoclorhidria en el grupo de altura, corroborando así lo que sin señalar la edad, mencionan Hurtado (14) y otros (15,16).

Los estudios comparativos de la excreción de uropepsina (32) revelaron valores similares en un grupo de nativos y residentes de la altura y otro homólogo de nivel del mar. Pero al correlacionarla con la edad, se encontró en la población de altura una tendencia a la regresión conforme aumenta la edad, de lo que sucede a nivel del mar y guarda paralelismo con lo descrito para la secreción ácida gástrica.

Esta pronta disminución de la acidez y la excreción de uropepsina conforme aumenta la edad en los habitantes de las grandes alturas, creemos que es debida a cambios en la mucosa gástrica.

Al aumentar la edad, en el estómago ocurren modificaciones que van a determinar una disminución de las secreciones. Así se presentan cambios del tipo de la gastritis atrófica y atrofia gástrica que se hacen más evidentes a partir de la quinta o sexta década de la vida a nivel del mar.

En la población de las grandes alturas, estos cambios ocurren más tempranamente como lo demuestra la frecuencia de gastritis atrófica hallada por Ramos (33) en 268 autopsias:

- a) En menores de 1 año de edad, ningún caso en 66 estudiados.
- b) Entre 1-14 años, 1 caso en 48 estudiados, que representa 2.8%.
- c) Entre 15-24 años, 24 casos en 103 estudiados, que representa 23.33%.

- d) Entre 45-75 años, 12 casos en 51 estudiados, que representa 23.52%.

Existen una serie de factores que pueden influir en la aparición de estas modificaciones en la mucosa gástrica del habitante de las grandes alturas, entre los que cabe mencionar las características constitucionales del grupo racial, la presencia de *Helicobacter pylori*, sus costumbres alimenticias, los hábitos nocivos como el consumo de coca y alcohol, los cambios hematológicos y vasculares condicionados por la hipoxia crónica y aún el desgaste motivado como consecuencia de una secreción basal mas estimulada.

Estos cambios que tipifican al estómago del andino, por el hecho de aparecer a edades más tempranas de la vida y estar condicionados por una serie de factores especiales, determinan una mucosa gástrica fácil de lesionarse, ulcerarse y sangrar, correlacionando así con la elevada frecuencia de hemorragias digestivas altas y la mayor incidencia de úlceras gástricas descritas en los nativos de las grandes alturas por varios autores (35,36,37,38,39,40).

REFERENCIAS

1. **Monge Medrano, C.** Aclimatación en los Andes. Extractos de investigaciones sobre biología de altitud. An Fac Med Lima. 1960. Suplemento Tomo 43:1-165.
2. **Hurtado, A.** Some clinical aspects of life at high altitudes. Ann Internal Med 1960; 53:247-258.
3. **Alvarez Ruiz, C.** Anomalías morfológicas del colon en el poblador andino. Tesis de Bachiller en Medicina. UNMSM. Lima, Perú. 1962.
4. **Frisancho P., D.** El colon y sus particularidades en el hombre del altiplano. Revista de la Academia Peruana de Cirugía 1959; 5:241.
5. **Frisancho P., D.** Dolicomegacolon andino. Tesis Doctoral de Medicina. UPCH. Lima, Perú. 1976.
6. **Oviedo R., F.** Vólvulo del asa sigmoidea. V Congreso Interamericano de Cirugía. La Paz, Bolivia, 1950. Tomo I, Pag. 130.
7. **Escudero F., F.** El colon ileopelvico en los peruanos. Anales de la Facultad de Medicina de Lima 1965; 4:537.
8. **Maccagno, V.** Vólvulo intestinal como causa de abdomen agudo en la altura. Revista de la Academia Peruana de Cirugía 1962; 1:1.
9. **Obando N., R.** Estudio comparativo del vólvulo de sigmoides en la costa y sierra del Perú. Revista de la Academia Peruana de Cirugía 1962; 3:141.
10. **Navarro K., L.** Vólvulo de sigmoides. Casuística del Hospital Obrero de Lima. Tesis Doctoral de Medicina. UNMSM. Lima, Perú. 1973.
11. **Frisancho P., D.** Patología quirúrgica del colon en la altura. Tribuna Médica del Perú 1974; 1: A-11.
12. **Frisancho P., D. y Frisancho V., O.** Dolicomegacolon andino y megacolon chagasic. Sus características y diferencias. Revista de Gastroenterología del Perú 1985; 5:81-87.
13. **Frisancho V., O.** Reacción de inmunología indirecta - chagas en dolicomegacolon andino. Tesis de Maestría en Medicina. UPCH. Lima, Perú. 1988.
14. **Hurtado, A.; Merino, C. y Delgado, E.** La influencia de la anoxemia sobre la actividad hema-topoyética. An Fac Med Lima 1946; 29:125.
15. **Mendoza Campos, A.** Secreción gástrica en la altura. Tesis de Bachiller en Medicina. UNMSM. Lima, Perú, 1959.
16. **Peña Herrera, L.** Estudio de la úlcera

Tracto Gastrointestinal

- gastroduodenal en un hospital de los Andes peruanos (Hosp. Obrero de la Oroya – 3730 m.s.n/m.) Tesis de Bachiller en Medicina UNMSM. Lima, Perú. 1965.
17. **Garrido Klinge, G. ; Horna, J. y Peña, L.** Estimulación de la secreción gástrica con Histalog en las grandes alturas de los Andes del Perú. Trib Méd Per. 1964
 18. **Berrios Retterer, J. y Gutierrez, J.** La secreción ácida gástrica en nativos residentes de las grandes alturas. Estudio comparativo con sujetos del nivel del mar Actas del X Congreso Panamericano de Gastroenterología. Lima, Perú. 1967: 504-508.
 19. **Pimentel Barrial, O.** Secreción gástrica en la altura con la prueba de Kay. Tesis de Bachiller en Medicina. UNMSM. Lima, Perú. 1966.
 20. **Davenport, H.W. and Jensen, V.** The secretion of acid by the mouse stomach in vitro. Gastroenterology 1948; 11:227.
 21. **Gray, S. J. ; Ramsey, C.; Reifstein, R.W. and Benson, J. A. Jr.** Significance of hormonal factor in pathogenesis of peptic ulcer. Gastroenterology 1953; 25:156.
 22. **Monge Medrano, C. y Pesce, H.** El sistema nervioso vegetativo del hombre de los Andes. An Fac Cienc Méd Lima, Perú. 1935; 17:43-59.
 23. **Aste Salazar, H.** Contribución al estudio del hombre andino. Tesis de Bachiller en Medicina. UNMSM. Lima, Perú. 1936.
 24. **Cabieses Molina, F.** Contribución al estudio del sistema nervioso vegetativo cardiovascular en relación con la vida en las alturas. Anales de la Fac de Méd de Lima. Perú 1946; 29:5.
 25. **Van Liere, E. J. and Clifford Stickney, J.** Hipoxia. University of Chicago Press. 1963.
 26. **Berrios, J.; Coyotupa, J. y Kaneku Kume, L.** Hipergastrinemia del habitante de las grandes alturas del Perú. Estudio comparativo con sujetos del nivel del mar. Acta Andina 1993; 2:185-189.
 27. **Berrios, J. ; Arias Stella, J; Arias Stella, J. Jr. y Díaz M.** Las células "G" de la mucosa gástrica de los habitantes de las grandes alturas del Perú. Estudio comparativo con sujetos del nivel del mar. Instituto de Investigaciones de la Altura. UPCH. Lima, Perú. En proceso de publicación.
 28. **Moncloa Freundt, F.** Suprarrenales e Hipo-xia. Tesis Doctoral de Medicina. UPCH. Lima, Perú. 1968.
 29. **Bean, J.W. and Sidky, M. H.** Effects of low oxygen on intestinal blood flow, tonus and motility. Amer J Physiol 1957; 189:541.
 30. **Bean, J. W. and Sidky, M. H.** Intestinal blood flow as influenced by vascular and motor reactions to acetylcholine and carbon dioxide. Amer J Physiol 1958; 194:512.
 31. **Garrido Pinzon, G.** Gastric Physiology in high altitude. Segal Symposium. Rochester University. New York USA. April 1972.
 32. **Berrios Retterer, J.** Excreción de uropepsina en nativos de las grandes alturas del Perú. Estudio comparativo con sujetos del nivel del mar. Tesis Doctoral de Medicina. UPCH. Lima, Perú. 1972.
 33. **Ramos, a.; Kruger, H.; Muro, M y Arias Stella, J.** Causas de muerte y procesos patológicos encontrados en 268 autopsias practicadas en Cerro de Pasco a 4,300 m.s.n/m. VIII Congreso Internacional de la Acad de Patología. Ciudad de México. Mayo 1970.
 34. **Berrios Retterer, J.** Consideraciones sobre la patología digestiva en los habitantes de las grandes alturas del Perú. Rev de Gastroent del Perú. 1982; 2:21-28.
 35. **Chaud Isee, A.** Estudio de la influencia de la hoja de coca sobre la secreción clorhídrica en el habitante andino dependiente de la coca. Tesis Doctoral de Medicina UNMSM. Lima, Perú. 1971.
 36. **Garrido Klinge, G.** Aspectos de la úlcera gastroduodenal en el Perú. Tesis Doctoral de Medicina UNMSM. Lima, Perú. 1960.
 37. **Garrido Klinge, G. y Peña, L.** The gastroduodenal ulcer in high altitude (Peruvian Andes). Gastroenter 1959; 37:390.
 38. **Meiller P., M.** Estudio de la enfermedad ulcerosa en la altura. Tesis de Bachiller en Medicina. UNMSM. Lima, Perú. 1960
 39. **Maccagno D., J.** Observaciones sobre úlceras péptica y hemorrágica en las grandes alturas. Actas del X Congreso Panamericano de Gastroenterología. Lima, Perú. 1967. Pag.471.
 40. **Macedo D., J.** Fisiopatología de las hemorragias gástricas en las grandes alturas. Tesis Doctoral de Medicina UNMSM. Lima, Perú. 1972.

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 hipoxemia. Se analiza el porque estos mecanismos no llegan a compensar completamente la hipoxemia 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 disminuídos 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 this 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 a equivalent increase of hemoglobin concentration to blood insaturation, 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 mas 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 mas avanzadas de la enfermedad.

La enfermedad desaparece totalmente con el traslado del paciente a nivel del mar. La patofisiología esta 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 decae 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 decae con la edad, trayendo como consecuencia una caída lineal de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) (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 O₂ arterial esta protegida de la caída de la ventilación con la edad, pero en la altura, la caída de la PaO₂ con la edad afectará de manera importante la saturación de O₂ y la respuesta eritrómica. Monge C. and Whittombury (1982) han demostrado que la ecuación que describe la caída de la PaO₂ con la edad, combinada con la que describe la respuesta de la Hb o el Hct a la PaO₂ 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 decae más con la edad en la altura que a nivel del mar, trayendo como consecuencia una caída adicional de los valores de saturación de O₂ 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, Whittombury 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 comiencen 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 CO₂ 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 Severinghaus, 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 O₂ alveolo-arterial (A-a O₂) 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 SaO₂ (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 $\text{VO}_2 = \text{G}(\text{PaO}_2 - \text{PvO}_2)$ (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 $(\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)/(\text{PaO}_2 - \text{PvO}_2)$, 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 ($\text{Hct} = 75\%$), 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 Whitttembury, 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 sobrecompensación 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 hipóxico 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 cardíaca 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/perfusión.

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 pérdida 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 quimiorreceptores 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 quimiorreceptores. 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 O_2 mayor que el hombre y los animales aclimatados. Esta característica, que no favorece la entrega de O_2 a los tejidos a nivel del mar, facilita el mejoramiento del aporte de O_2 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 cardíaca 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 O_2 de un animal para ser considerado como adaptado. Por el contrario, una enfermedad de desaclimatación, 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
CaO₂, contenido arterial de O₂, ml/ml
CDH, curva de disociación de la hemoglobina por el O₂
Epo, eritropoyetina
PAP, presión arterial pulmonar
PAO₂, presión alveolar de O₂, torr
PaO₂, presión arterial de O₂, torr
PvO₂, presión venosa de O₂, torr
PCO₂, presión de gas carbónico, torr
SaO₂, saturación arterial de O₂
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 cartotid 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 resident 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 Brology in Heath and Disease, C. Lenfant ed. Marcel Dekker, Pub. (In press). Adaptado y traducido la parte de Monge C, F León-Velarde, and A. Arregui.

- 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, Cudkowicks 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, Góñez C, Zubiarte M, Garmendia 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 hipofiso 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 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 immunoreactive 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 Idiquez, 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 Phy-siol. 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 berufstätigen bevölkerung (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, Whitttembury 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 hypoxemic polycythemia. In: *Adjustments to high altitude.* Chaberlayne ED, Condlife 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. Mechanims and Management. Springfield IL, Charles C. Thomas. 1966, 97p.

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 dueto 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.

- 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.
- Severinghaus JW, Bainton CR, and Carcelen A.** Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Resp Physiol* 1966;1:308-334.
- Sime F, Monge C C, Whitembury 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 hypoxia 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, Muiesan 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.
- Stanbrook 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 AI, 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 ortostica 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 mountain 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 function in the pathogenesis of severe hypoxemia in chronic mountain sickness. In: *Proceedings on Symposium on Quinhay-Zizang (Tibet) Plateau. Environment and Ecology vol 2.* Beijing: Science Press, 1981.

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

PREVALENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL EN CARAMPOMA HUARACHIRI - LIMA -PERU (3,400 m.s.n.m.)

Karín M. Reyes M, Jorge M. de los Ríos

Servicio Rural y Urbano Marginal de Salud
(SERUMS) Ministerio de Salud Pública, Lima - Perú

RESUMEN

Prevalencia de Hipertensión en Carampoma, Huarochirí, Lima - Perú (3400 msnm)

Objetivo: Determinar la prevalencia de Hipertensión en Carampoma (Huarochirí, Lima - Perú), población de altura.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo en la ciudad de Carampoma (3400 msnm.) durante el mes de Febrero de 1998. Se registró la presión arterial en 108 sujetos mayores de 18 años.

Resultados: la prevalencia de Hipertensión fue de 11.1% (12 pacientes), un 83.3% estuvieron en estadio I, el 25% tuvo Hipertensión Sistólica Aislada. La prevalencia de hipertensión en hombres fue de 10.52% y en mujeres fue de 11.42%. La prevalencia fue mayor en el grupo de pacientes mayores de 60 años (15%).

La prevalencia de Hipertensión Sistólica Aislada fue de 7.5% en el grupo de pacientes mayores de 60 años. Cuando la prevalencia de Hipertensión arterial fue comparada por sexo y edad se encontró que la prevalencia en pacientes mayores de 60 años fue de 21.42% para las mujeres y 0% para los hombres, mientras que en los pacientes menores de 60 años fue de 15.38% para los hombres y 4.76% para las mujeres.

Conclusiones: La prevalencia de Hipertensión en la ciudad de Carampoma fue de 11.1% la mayoría de los pacientes estuvieron dentro del estadio I. La prevalencia de Hipertensión arterial aislada fue mayor en pacientes mayores de 60 años. La prevalencia de Hipertensión se incrementa con la edad. La Hipertensión fue más prevalente en hombres que en las mujeres en el grupo de pacientes menores de 60 años y se encontró una relación inversa en el grupo de pacientes mayores de 60 años.

Palabra clave: Hipertensión, altura, Prevalencia.

SUMMARY

Prevalence of Hypertension in Carampoma, Huarochirí, Lima - Perú (3400 m. above sea level).

Objectives: To determine the prevalence of Hypertension in Carampoma (Huarochirí - Lima - Perú) located at high altitude.

Materials And Methods: We carried out a descriptive study in the city of Carampoma (3400m above sea level) during February 1998. Blood pressure was registered in 108 persons older than 18 years old.

Results: The prevalence of Hypertension was 11.1% (12 patients). An 83.3% were in stage I. 25% had isolated systolic Hypertension. The prevalence of hypertension in men was 10.52% and in woman it was 11.42%, the prevalence of hypertension was greater in the group of patients older than 60 years old. (15%). The prevalence of isolated systolic Hypertension was 7.5% in the group of patients older than 60 years old. When the prevalence of Hypertension was compared by sex and age it was found that prevalence in patients older than 60 years old was 21.42% for females and 0% for males; and prevalence in patients younger than 60 years old was 15.38% for males and 4.76% for females.

Conclusions: The prevalence of hypertension in the city of Carampoma was of 11.1%. Most of the hypertensive patients were in stage I. The prevalence of systolic Hypertension was greater in patients older than 60 years old. Prevalence of Hypertension increased with age. Hypertension was more prevalent in men than woman in the group of patients younger than 60 years old and it was found an inverse relationship in the group older than 60 years old.

Key Words: Hypertension, High Altitude, prevalence...

INTRODUCCION

La hipertensión arterial es la enfermedad cardiovascular más frecuente en nuestro medio (Barreto, 1995; Díaz, 1996; Velásquez, 1995; Morales, 1995) y la enfermedad crónica más frecuente de la humanidad, pues se considera que 1 de cada 3 sujetos mayores de 50 años la padece (Velásquez, 1995) por lo tanto, constituye un importante problema de salud pública (Barreto, 1995; Díaz, 1996) aunque de mayor importancia en los

países desarrollados; y que lleva un riesgo de incapacidad y daño de múltiples órganos blanco (corazón, cerebro y riñones) por lo tanto debe ser afrontada por las autoridades de salud y por la comunidad médica en forma multidisciplinaria.

La prevalencia de Hipertensión en la población general, reportada en la literatura, va desde 10 a 30% (Barreto, 1995; Velásquez, 1995) la misma que varía

según el efecto de factores como edad, raza, nivel socioeconómico, etc.; los cuales pueden actuar en forma aislada o conjunta.

La prevalencia aumenta con la edad pues aproximadamente el 20% de adultos que sufren de hipertensión tiene una edad mayor de 50 a 60 años (Barreto, 1995; Velásquez, 1995; Morales, 1995).

Es mayor en negros que en blancos, es más prevalente en grupos socio económicos bajos y en personas con bajo nivel educativo en ambas razas (Barreto, 1995).

Asimismo, existen variaciones según el sexo conforme aumenta la edad, pues en el adulto joven y en el de edad mediana es más prevalente en el hombre que en la mujer y en el adulto mayor las proporciones se invierten (Barreto, 1995; Whelton, 1994). Por último la prevalencia llega hasta 60% en varones de raza negra mayores de 60 años (Díaz, 1996).

Estudios no experimentales y experimentales aportan clara evidencia sobre el papel que juegan las habituales exposiciones ambientales en la génesis de la hipertensión, mencionándose a la ingesta sódica por encima de las necesidades fisiológicas, el excesivo consumo de alcohol, la insuficiente actividad física y el estrés (Whelton, 1997; National Institutes of Health, 1993; National Institutes of Health, 1997).

En el Perú, la prevalencia de hipertensión además, varía según las regiones naturales encontrándose valores en la población general que oscilan entre 16.6% y 23% para la costa (Díaz, 1996; Velásquez, 1995; Morales, 1937) y de 5% y de 7.3% para la sierra (Díaz, 1996; Morales, 1937).

Además, tanto al nivel del mar como en la altura se observa un aumento de la prevalencia con el aumento de la edad, pues se encuentran cifras de 16.6% a nivel del mar y de 7.3% en la altura en sujetos mayores de 30 años, y en mayores de 60 años se encuentran cifras de 44 y de 17% a nivel del mar y en las grandes alturas respectivamente (Díaz, 1996).

Estos hallazgos se deberían a que la hipoxia crónica produce vasodilatación e hipervascularización lo que disminuye la resistencia periférica, ocasionando menor presión arterial sistólica en el nativo de la altura que en el residente en la costa y que la prevalencia de la hipertensión sea menor en la altura que a nivel del mar. La presión diastólica no encuentra diferencias significativas, lo cual probablemente se deba al efecto de la policitemia, la cual al aumentar la viscosidad sanguínea incrementa la tendencia arteriolar de la circulación periférica compensando en parte el efecto de la hipoxia

crónica per se (Díaz, 1996; Morales, 1937; Ruiz, 1969).

Considerando lo antes mencionado y reiterando que los pacientes hipertensos se hallan en riesgo de sufrir graves complicaciones en los órganos blanco; creímos conveniente realizar este estudio para determinar la prevalencia de Hipertensión con el fin de lograr un mejor control de este problema de salud en la localidad de altura.

Se plantearon los siguientes objetivos:

1. Determinar la prevalencia de la Hipertensión arterial en una población de altura.
2. Determinar las principales características de los pacientes en una población de altura.

MATERIALES Y METODOS

El presente estudio se realizó en el distrito de Carampoma, Provincia de Huarochirí, Departamento de Lima, ubicado a 3,400 m.s. n. m. durante el mes de febrero de 1998.

Esta localidad cuenta con una población aproximadamente de 393 habitantes según el censo realizado por el personal del puesto de salud de Carampoma en el mes de agosto de 1997.

A) Definición de Variables

1. Hipertensión arterial:

Se entiende a la misma como la elevación persistente de la presión de la sangre en las arterias, considerándose valores elevados a aquellos mayores o iguales a 140 mmHg en la presión sistólica y mayores o iguales a 90 mmHg en la presión diastólica.

En este estudio se tomó como referencia al «Sexto Reporte del Comité Nacional Conjunto sobre la Prevención, Detección y Tratamiento de la Presión Arterial Alta» (National Institutes of Health, 1997) que considera:

	Sistólica	Diastólica
Normal	< 130	< 85
Normal Alta	130 - 139	85 - 89
Estadio I	140 - 159	90 - 99
Estadio II	160 - 179	100 - 109
Estadio III	≥ 180	≥ 110

Para clasificar al individuo con Hipertensión, se tomó el valor más alto cuando las presiones sistólica y diastólica se encuentran en diferentes categorías.

2. Hipertensión arterial sistólica aislada:

Es definida como la presión sistólica mayor de 140 mmHg asociada a una presión diastólica normal (menor de 90 mmHg).

Prevalencia de Hipertensión arterial

3. Edad:

Los pacientes fueron divididos en tres grupos etáreos que a continuación se detallan: 18-35 años (adultos jóvenes), 36 - 59 años (adultos medianos) y mayores o iguales a 60 años (adultos mayores). No se consideraron a las personas menores de 18 años debido a que la clasificación de hipertensión arterial comprende a los pacientes con edades a partir de los 18 años; y se considera al último grupo etáreo a partir de los 60 años por encontrarse en este grupo la mayor prevalencia de hipertensos.

4. Índice de masa corporal (IMC):

Es el valor encontrado teniendo como numerador el peso (en kilogramos) y como denominador al cuadrado de la talla (en metros), índice que nos permite clasificar a las personas de la siguiente manera:

Obesidad III : >40.0	Bajo Peso	: 18.58 - 19.9
Obesidad II : 30.1 - 39.9	Crónico energético:	17.0 - 18.4
Obesidad I : 25.1 - 30.0	Desnutrición II	: 16.0 - 16.9
Normal : 20.0 - 25.0	Desnutrición II	: <16.0

5) Muestreo

La población con edades mayores o iguales a 18 años en el distrito de Carampoma es de 243 habitantes y se consideró un 7% como mayor valor de prevalencia esperada. Se calculó el tamaño de una muestra representativa de esta población mediante la fórmula para estudios descriptivos, con un intervalo de confianza de 95% y considerando un error máximo permisible de 5%.

Se obtuvo una muestra de 108 sujetos de un total de 243 habitantes cuyas edades eran mayores o iguales a 18 años y cuyas características generales eran: pertenecían al sexo masculino 38 personas (35.2%) y 70 al sexo femenino (64.8%). Los 108 sujetos tenían un rango de edades que oscilaba entre los 18 y 88 años con un promedio de 49.76 ± 22.09 años. La distribución por grupos etáreos fue la siguiente: 35(32.4%) sujetos en el grupo de 18 a 35 años, 33 (30.55%) en el grupo de 36 a 59 años y por último 40 sujetos (37.03%) en el grupo de mayores de 60 años constituyéndose en el grupo predominante. (cuadro #1).

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN TOTAL POR EDAD Y SEXO

GRUPO ETAREO	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
18 - 35 a	16	14.8	19	17.6	35	32.4
36 - 59 a	10	9.3	23	21.3	33	30.6
≥ 60 a	12	11.1	28	25.9	40	37.0
TOTAL	38	35.2	70	64.8	108	100

El mayor porcentaje de sujetos tenían solo educación primaria con 50 personas lo que corresponde a un 46.3%, seguido por el grupo de analfabetos que eran

30(27.8%). luego 15 sujetos con educación secundaria (13.9%) y finalmente el grupo de educación superior que constaba de 13 sujetos (12%).

El 88%, que corresponde a 95 sujetos, tenían un tiempo de residencia en la localidad mayor a los 5 años y el resto (12%) menor de 5 años. 102 sujetos (94.4%) eran oriundos de la sierra y el 5.6% (6 sujetos) de la costa.

El 87% de los sujetos (94) realizaban actividades manuales y el 13% (14) actividad intelectual o no realizaban ninguna actividad laboral. El 80.6% (87 sujetos) no consumía sal en forma adicional y el 19.4% si lo realizaba; finalmente el 50% consumía alcohol por lo menos una vez al mes.

6) Método de toma de la presión Arterial

En este estudio se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

a) En cuanto al estado del paciente:

- * Paciente en posición sentada por cinco minutos con el brazo derecho descubierto y apoyado en una posición a nivel del corazón.
- * Reducción al mínimo de factores emocionales.
- * No haber realizado ejercicio.
- * No haber fumado ni ingerido café.
- * No debía hablar durante la medición.

b) En cuanto al tensiómetro:

Se tomó la presión arterial mediante un esfigmomanómetro los más confiables (Pickering, 1994); con el mango completamente desinflado adaptado de manera uniforme alrededor del brazo y con su borde inferior a dos y medio centímetros por encima del pliegue del codo.

Metodología de trabajo

En el mes de Febrero de 1998 se realizó la medición de la presión arterial de los habitantes del distrito de Carampoma mediante un muestreo intencionado visitándose casa por casa en forma homogénea por las mañanas principales y también por las tardes, pues son las horas cuando se encuentra la mayor población, y se tomó la presión arterial de la forma antes descrita, con un tensiómetro único y por la misma persona, en dos tomas seguidas con un intervalo de cinco minutos entre cada toma.

B) Tipo de Estudio : Descriptivo

C) Selección del grupo de estudio:

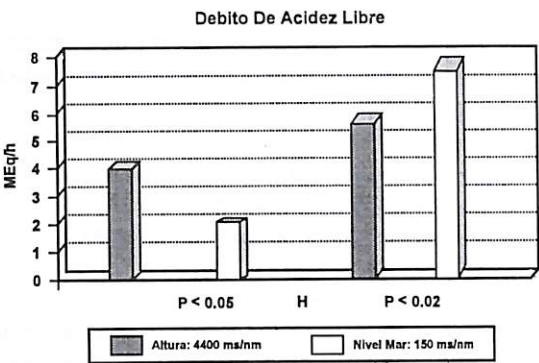
Se seleccionaron los pacientes con edades mayores o iguales de 18 años con o sin diagnóstico previo de Hipertensión arterial excluyéndose a los pacientes gestantes porque el aumento en las cifras de presión arterial pudo ser introducido por la gestación. (Preeclampsia).

Se confeccionó una ficha adaptada para el estudio se registraron los siguientes datos: edad, sexo, grado de instrucción, tiempo en lugar de residencia, lugar de nacimiento, actividad laboral, ingesta adicional de sal, frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas, antecedentes familiares, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, clasificación de la presión arterial e índice de masa corporal.

RESULTADOS

En la muestra de 108 sujetos se observó que la presión arterial sistólica tuvo un valor promedio de 107.35 ± 17.96 mmHg cuyos valores oscilaban en un rango de 80 mmHg para el valor mínimo y 105 mmHg para el valor máximo.

El 79.6% (86) de los sujetos fueron normotensos y el 9.3% (10 sujetos) se les diagnosticó presión arterial normal alta (figura #1).

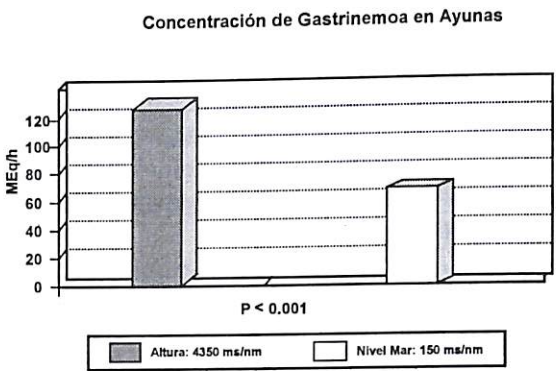


Los antecedentes de importancia encontrados se distribuyeron de la siguiente manera: El 79.6% (86 sujetos) mencionó no tener ningún antecedente, el 10.2% (11 sujetos) tuvo hipertensión arterial como antecedente arterial familiar, el 8.3% (9 sujetos) mencionó otros antecedentes y el 19% (2 sujetos) accidente cerebrovascular como antecedente familiar.

Al estudiar el índice de masa corporal encontramos que el 1.85% (2 sujetos) tenía obesidad tipo II, el 14.8% (16 sujetos) obesidad tipo I, el 75% (81 sujetos) tenía un IMC en rango normal, el 4.62% (5 sujetos) tenía bajo peso y el 3.7% (4 sujetos) fue catalogado como crónico energético.

En resumen, 18 sujetos (16.6%) eran obesos, 81 (75%) tenían un IMC normal y 9 (8.33%) tenían IMC inferior al normal. El presente estudio halló hipertensión en 12 pacientes lo que hace una prevalencia de 11.1% (figura #2). A 10 pacientes (83.3%) se diagnosticó hipertensión en estadio I y a 2 (16.66%) en estadio II. Al 25% (3 pacientes) de los hipertensos se les diagnosticó hipertensión arterial sistólica aislada. Si se consi-

dera como una entidad aparte se obtiene una prevalencia de 2.77%.



El 66.6% de los pacientes pertenecían al sexo femenino (8 pacientes) y el 33.3% al sexo masculino (cuadro #2). La prevalencia de hipertensión en las pacientes mujeres fue 11.42% y la de los varones fue de 10.52%.

En el estadio I se encontraron 7 mujeres (58.33%) y 3 hombres (25%) y en estadio II se encontraron un varón y una mujer (8.6% para cada uno respectivamente). El 100% de los pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada fueron mujeres (3 pacientes). La prevalencia de hipertensión arterial sistólica aislada por sexo fue de 4.28% par el sexo femenino y de 0% para el sexo masculino.

Los pacientes hipertensos tenían un rango de edades que oscilaba entre los 22 a 88 años con edad promedio de 59.33 ± 24.42 años.

El promedio de edades por estadíos fue como sigue: en el estadio I se tuvo un promedio de 56.5 años (rango de 24 a 88 años), en el estadio II fue de 50 años (rango de 22 a78 años) y el promedio en los considerados dentro del rubro de hipertensión arterial sistólica aislada fue de 82.33 años (rango de 80 a 84 años).

El grupo etáreo predominante en los pacientes hipertensos es aquel cuyas edades son mayores o iguales a 60 años con 6 pacientes (50%) seguido de los grupos de 18 a 35 años y de 36 a 59 años cada uno con 3 pacientes (25%) (cuadro #2)

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES HIPERTENSOS POR SEXO Y EDAD

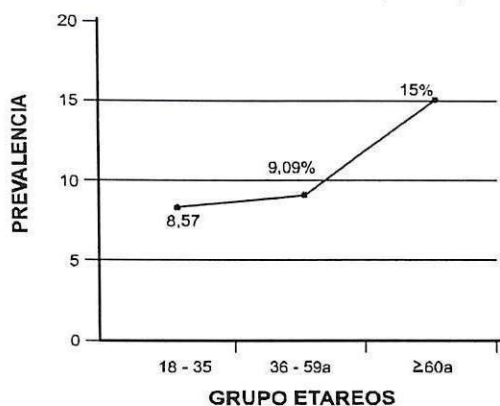
GRUPO ETAREO	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
18 - 35 a	3	25%	-		3	25%
36 - 59 a	1	8.3%	2	16.7%	3	25
≥ 60 a	-		6	50%	6	50%
TOTAL	4	33.3%	8	66.7%	12	100%

Las 3 pacientes que tenían hipertensión arterial sistólica aislada pertenecían al grupo mayor o igual a 60 años.

Prevalencia de Hipertensión arterial

La prevalencia de la hipertensión arterial por grupos etáreos fue: 8.57% para el grupo de edad entre 18 a 35 años, 9.09% para el grupo de 36 a 59 años y de 15% para el grupo de edades mayores o iguales a 60 años (figura #3).

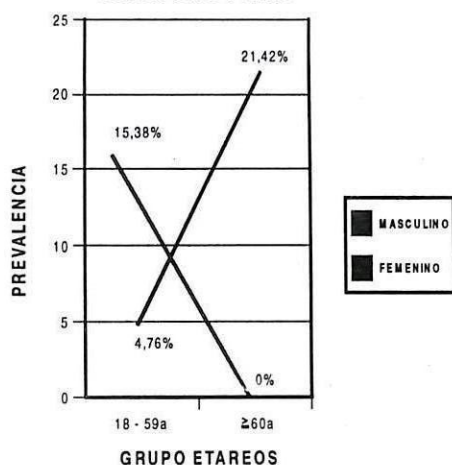
Prevalencia de Hipertensión arterial por Grupos Etáreos



La prevalencia de hipertensión arterial sistólica aislada para los mayores de 60 años fue de 7.5% y de 0% para los demás grupos.

Al comparar la prevalencia de hipertensión por sexo en las diferentes etapas de la vida encontramos: habían 4 pacientes en los grupos etáreos de 18 a 59 años (adultos, jóvenes y de edad mediana) lo que dio una prevalencia de 15.38%; y 2 pacientes mujeres en los mismos grupos etáreos dando una prevalencia de 4.76%. Cuando se comparó la prevalencia de hipertensión arterial en el grupo de mayores de 60 años ésta era de 21.42% para el sexo femenino (6 pacientes) y de 0% para el sexo masculino (figura #4).

PREVALENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL SEGUN SEXO Y EDAD



El 100% de los pacientes hipertensos manifestó no tener antecedentes de importancia. El 41.66% (5) de los hipertensos eran analfabetos, 4 (33.33%) sólo tuvieron educación primaria, 2 (16.66%) educación

superior y sólo 1 (8.33%) educación secundaria.

Tenían actividad manual el 83.33% (10 pacientes) y el 16.6% (2 pacientes) no consumía sal en forma adicional. Consumían alcohol por lo menos una vez al mes 7 pacientes (58.33%) y 5 (41.66%) no lo hacían; respecto al IMC, 6 pacientes (50%) tenían un IMC normal, 1 paciente (8.3%) obesidad tipo II y el mismo número tenía bajo peso y 4 pacientes (33.3%) obesidad tipo I. En resumen, el 50% tenían un IMC normal, 5 pacientes (41.66%) eran obesos y 1 paciente (8.3%) tenía un IMC menor al normal.

DISCUSION

Siendo la hipertensión arterial la enfermedad cardiovascular más frecuente en nuestro medio y la enfermedad crónica más frecuente de la humanidad (Velásquez, 1995); creímos conveniente realizar el presente trabajo debido a que nuestro país existen diversos factores que podrían hacer variar la prevalencia de la misma como alimentación, raza, altura, etc., decidiéndonos a estudiar la prevalencia de la hipertensión en una población de altura.

Anteriores estudios encontraron una prevalencia de hipertensión en la costa que oscila entre 16.6% y 23% (Díaz, 1996; Velásquez, 1995; Morales, 1937) sin embargo, cuando se estudia su prevalencia en la sierra se encuentran valores entre 5% y 7.3% (Díaz, 1996; Morales, 1937). La más común explicación que se da a este hecho destaca el efecto modificador de la hipoxia crónica sobre la vasculatura porque a pesar del aumento de la viscosidad sanguínea en la altura también existe una hipervascularización y vasodilatación lo que disminuye la resistencia periférica al flujo y por tanto disminuye la presión arterial sistémica, (Díaz, 1996; Morales, 1937; Ruiz, 1969).

En nuestro estudio se logró determinar que la hipertensión en el distrito de Carampoma tenía una prevalencia de 11.1%. Este valor es concordante con lo reportado en la literatura cuando se afirma que la hipertensión tiene una menor prevalencia en la altura que en la costa. Al observar las características generales encontramos que la mayor parte de los pobladores carecen de antecedentes patológicos cardiovasculares, existe un menor sedentarismo pues la mayor parte realiza una actividad manual campesina, y un gran porcentaje tiene un IMC normal. En base a estos resultados creemos que la menor prevalencia de la hipertensión puede ser parcialmente explicada por un efecto aditivo de la hipoxia crónica más una menor ocurrencia de factores ambientales implicados en la génesis de la misma. Respecto al consumo de alcohol y sal, nuestro estudio carece de las técnicas adecuadas para cuantificar este consumo y por lo tanto para formular hipótesis

pero Collazos al estudiar las poblaciones rurales y urbanas de la costa y sierra de nuestro país encuentra que en las poblaciones rurales de altura predomina la alimentación en base a hidratos de carbono, proteínas de origen vegetal y con bajo contenido de sodio que en poblaciones de ciudad en costa y sierra lo que se ajusta a nuestra población y explicaría la menor prevalencia (Castañeda, 1973).

A pesar de obtenerse una menor prevalencia respecto a la costa, nuestro estudio encuentran un valor por encima del rango reportado en la literatura, esto podría explicarse parcialmente por las siguientes razones: La prevalencia de la hipertensión aumenta con la edad tanto en poblaciones de la costa y de la sierra. (Barreto, 1995; Whelton, 1994) alcanzando valores de 17% y 44% en la sierra y la costa respectivamente cuando la población esta compuesta por persona mayores de 60 años (Díaz, 1996) y en este estudio la población es predominantemente mayor.

El efecto del ritmo circadiano de la presión arterial, pues es conocido que la presión disminuye 10 a 20 mmHg durante el sueño y aumenta al despertar y al levantarse por las mañanas registrándose las máximas presiones entre las 6 y 12 horas (Pickering, 1994) y en nuestro estudio la medición fue principalmente en horas de la mañana. Debemos señalar que actualmente se tiende a considerar que esto obedece a patrones de sueño y vigilia más que a la hora del día. (National Institutes of Health, 1997).

Otro factor importante a considerar para explicar la prevalencia obtenida es el efecto de la ansiedad generada por el médico al medir la presión arterial que produciría un aumento sustancial de ésta (efecto de la bata blanca) (Pickering, 1994). Este fenómeno ocurre a cualquier edad pero es ligeramente más común en sujetos mayores de 60 años; en ambos sexos pero predominantemente en mujeres (National Institutes of Health, 1997) y puede aplicarse a nuestro estudio pues la mayoría de nuestros pacientes hipertensos eran mujeres o mayores de 60 años.

A todos estos factores dependientes del paciente debemos añadir una mayor influencia de la forma de vida de las poblaciones urbanas de la costa y sierra (estrés, hábitos nocivos, etc.) sobre las poblaciones rurales de la sierra pues, actualmente existen más formas de comunicación entre ellas que hace 30 años cuando se realizaron los primeros estudios de prevalencia de hipertensión en la sierra.

Se encontró, al examinar la distribución por estadios, que la mayor prevalencia de los pacientes hipertensos se encontraba en estadio I con un 83.33% (10 pacientes), seguidos de 16.66% (2 pacientes)

en estadio II lo cual coincide con el V informe del Comité National conjunto sobre detección, evaluación y tratamiento de la presión arterial elevada de Estados Unidos en el año 1993 donde se establece que la hipertensión denominada leve es la de mayor prevalencia (National Institute of Health, 1993). Además en estudios realizados en otros países se encuentra de hipertensión la que probablemente obedezca a que la mayor parte de la población no lo presentaba, por no tenerlos realmente o por desconocimiento, esto último es bastante probable dado el bajo nivel cultural encontrado, lo que obliga a las autoridades de salud a realizar campañas de información y despistaje de hipertensión en dichas poblaciones.

La prevalencia de hipertensión aumenta conforme aumenta el IMC, lo que confirma a la obesidad como un factor importante en la génesis de hipertensión aún poblaciones de altura donde la frecuencia de obesidad es baja. La prevalencia obtenida en los pacientes con el IMC debajo de lo normal posiblemente esté sesgada debido aún escaso número de pacientes hipertensos con este IMC.

El presente estudio descriptivo permite tener un estimado de la gravedad del problema en poblaciones de altura y sus variaciones con el paso del tiempo y las características descritas para los pacientes hipertensos de las regiones andinas son similares a las características descritas para los pacientes de la costa y de las poblaciones en general.

CONCLUSIONES

- 1 La prevalencia de Hipertensión en el distrito de Carampoma fue de 11.1%.
- 2 La mayor prevalencia de pacientes hipertensos en Carampoma se encontró en estadio I.
- 3 La prevalencia de hipertensión arterial sistólica aislada en Carampoma es mayor en los pacientes mayores de 60 años.
- 4 La prevalencia de hipertensión en Carampoma aumenta con la edad.
- 5 La hipertensión en Carampoma es más prevalente en el adulto joven y de edad mediana en el sexo masculino, invirtiéndose la prevalencia en el adulto mayor.

Agradecimientos:

Al Dr. Arturo Villena, por su asesoría en la elaboración del presente trabajo.

A la Licenciada en Enfermería Gladys Peñaloza Tupac Yupanqui, por la ayuda en la recolección de datos.

Prevalencia de Hipertensión arterial

REFERENCIAS

1. **Alfaro R.** (1951). Contribución al estudio de la fisiología del andino. Variaciones del pulso y de la presión arterial en hombres a nivel del mar y en las antiplanicies andinas. (Tesis de Bachiller en Medicina). UNMSM. Lima Perú.
2. **Barreto R.** (1995). Hipertensión arterial esencial en el adulto. *Hipertensión*; 1: 7 - 15.
3. **Carrillo L.** (1973). Epidemiología de la Hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en las grandes alturas. Prevalencia y factores relevantes en su historia natural. (Tesis de Bachiller en Medicina). UPCH.. Lima, Perú.
4. **Castañeda L.** (1973) Estudio comparativo de la Historia Natural de la Enfermedad hipertensiva arterial a nivel del mar y a 3000 m.s.n.m (Tesis de Bachiller en Medicina) UNMSM Lima, Perú.
5. **Chávez A.** (1965). Presión arterial en altura (Tesis de Bachiller en Medicina) UNMSM. Lima, Perú.
6. **Díaz A.** (1996) Emergencias hipertensivas en la altura *Hipertensión*; 2:129-136.
7. **Garmendia F.** (1992) La influencia de la altura sobre la historia natural de las enfermedades. *Revista Médica Peruana*; 10 - 14.
8. **Morales G.** (1937) Presión arterial sistemática normal y anormal a nivel del mar y en la altura (Tesis de Bachiller en Medicina). UNMSM. Lima - Perú.
9. **Morales G.** (1995) Definición y criterios de clasificación de Hipertensión arterial. *Hipertensión*; 1: 41- 49
10. National Institutes of Health (January 1993). The Fifth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
11. **National Institutes of Health** (November 1997). The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
12. **Pickering T.G.** (1994). Medición de la presión arterial y detección de hipertensión. *The Lancet*; 344:31-35.
13. **Ruiz L.** (1969) Prevalencia de la Hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica en las grandes alturas. *Arch. Inst. Cardiol. México*; 4:474.
14. **Torres H.** (1937) Contribución al estudio de la fisiología del andino. La presión arterial en hombres a nivel del mar y en las antiplanicies andinas. (Tesis de Bachiller en Medicina). UNMSM. Lima, Perú.
15. **Velásquez J.** (1995) Prevalencia de la hipertensión a nivel del mar y a 2700 m.s.n.m. *Boletín Soc. Peruana de Medicina Interna* 1995; 8:26-30.
16. **Whelton P.** (1994) Epidemiología de la Hipertensión arterial. *The Lancet* ; 344:101 - 106.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Enviar los manuscritos al **Editor Arturo Villena, Instituto de Investigación de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 1843 Lima-Perú**. Acta Andina publicará artículos relacionados a investigaciones en Biopatología Andina. Los manuscritos deben observar las siguientes normas: tratar temas relacionados a Biopatología Andina, ser originales e inéditos y pertenecer a cualquiera de las siguientes categorías: temas de revisión, artículos in extenso, comunicación corta o carta al editor. Los temas de revisión serán publicados por invitación del Editor. Los artículos originales serán redactados según el siguiente esquema: resumen en español e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y referencias bibliográficas. Los manuscritos serán revisados por dos o más árbitros designados por el Editor.

Manuscrito: Deberá ser conciso y de fácil lectura, tipeado a doble espacio en papel bond A-4 con márgenes de 25 mm y enviado por triplicado. En la página del título incluya los nombres completos de los autores, sus grados y títulos académicos, sus filiaciones institucionales y la dirección completa del autor responsable de la correspondencia. Las referencias, tablas y figuras deben ser tipeadas en hojas adicionales: las tablas serán numeradas correlativamente en números arábigos. Cada tabla debe tener un título descriptivo breve; use sólo líneas horizontales. Las notas de pie serán numeradas consecutivamente con números arábigos. Al final de la página del resumen debe colocarse 3 a 10 palabras claves o frases cortas.

Referencias: La citación en el texto será indicada por paréntesis donde debe figurar el nombre del primer autor y sus colaboradores, seguido del año de la publicación. La lista de referencias deberá ser tipeada a doble espacio y será representada en forma alfabética. Las referencias, deben seguir los siguientes ejemplos:

Revista: Picón-Reátegui E. 1981. Effect of Glucagon on carbohydrate Metabolism in High-Altitude residents. Arch. Biol. Andina; 11:6-15

Libro Editado: Little M.A. and J.M. Hanna. The response of high altitude population to cold and others stresses. In: The Biology of High Altitude Peoples, edited by P.T. Baker. Cambridge, UK:Cambridge Univ. Press, 1978, p251-298.

Ilustraciones: Deben ser de buena calidad de modo tal que permita su reproducción sin retoques, de preferencia el doble del tamaño que será publicado. Las fotografías deberán ser en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deben ser lo suficientemente claros y grandes que permitan ser leídos luego de su reducción. El reverso de cada figura debe incluir un número de secuencia, el nombre del autor y la orientación del gráfico. Las microfotografías deben tener una escala interna marcada. En las fotografías de pacientes o sujetos, éstos no deben ser identificados salvo que cuenten con el permiso correspondiente.

INFORMATION FOR AUTHORS

Manuscripts should be submitted to the **Editor Arturo Villena, Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 1843 Lima-Perú**. Acta Andina will publish papers concerned with research in Andean Biopathology. The papers submitted could be review articles, original articles, short communications or letters to the Editors. Review in Spanish and English; Introduction; Materials and methods, Results, Discussions, Acknowledgement and References. Manuscripts will be reviewed critically by two or more referees.

Manuscripts: The manuscripts must be concise and easy to read. It should be typed double-spaced on good quality paper with margins of 25 mm and submitted in triplicate. On the title page, include the full name authors, academic or professional affiliations, and complete address for the corresponding author. References, tabular material, and figure legends should be typed on separate sheets. Tables are numbered in order of their mention in arabic numerals. Each table should have a brief descriptive title. Use horizontal lines only. Footnotes to the text are numbered consecutively with superior arabic numbers. Three to 10 Key words or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

References: Citation in the text is by parenthesis, i.e. (...) corresponding to the name of the first author and/or his collaborators like «et al», followed by the year of the publication. References should be typed double spaced and should be arranged alphabetically. References should be styled as follows:

Journal: Picón-Reátegui E. 1981. Effect of Glucagon on carbohydrate Metabolism in High-Altitude residents. Arch. Biol. Andina; 11:6-15

Edited book: Little M.A. and J.M. Hanna. The response of high altitude population to cold and others stresses. In: The Biology of High Altitude Peoples, edited by P.T. Baker. Cambridge, UK:Cambridge Univ. Press, 1978, p251-298.

Illustrations: Figures should be professionally designed. Glossy black-and-white photographs are requested, symbols, lettering, and numbering should be clear and large enough to remain legible after the figure has been reduced. The black each figure should include the sequence number, the name of the authors, and the proper orientation (e.g., «Top»). Photomicrographs should have internal scale markers. photographs of patients should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission.