

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Vizcarra-Vizcarra CA, Pérez-Quispe EC, Pilco-Prado LE, Quispe-Ramos JA, Monzón-González M Ángel, Ramos-Paredes GA. Fisiología de altura. ¿Afecta la altura a la homeostasis?. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 26 de enero de 2024 [citado 26 de enero de 2024];16(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.164.1866](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.164.1866)

Recibido / 03/02/2023

Aceptado / 29/12/2023

Publicación en Línea / 26/01/2024



Fisiología de altura. ¿Afecta la altura a la homeostasis?

High altitude physiology. Does high altitude affect homeostasis?

Cristhian Adolfo Vizcarra–Vizcarra^{1,2,a}, Elsa Carolina Pérez–Quispe^{1,b}, Luana Edelmira Pilco–Prado^{1,b}, José Armando Quispe–Ramos^{1,b}, Miguel Ángel Monzón–González^{1,b}, Gianmarco Alejandro Ramos–Paredes^{1,b}

1 Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Perú

2 Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa, Perú

a Médico Nefrólogo

b Estudiante de medicina

ORCID:

Cristhian Adolfo Vizcarra–Vizcarra <https://orcid.org/0000-0003-1068-7793>

cristhianvizcarra6@gmail.com

Elsa Carolina Pérez–Quispe

<https://orcid.org/0000-0003-4702-8687>

eperezq@unsa.edu.pe

Luana Edelmira Pilco–Prado

<https://orcid.org/0000-0002-2246-3095>

lpilcopr@unsa.edu.pe

José Armando Quispe–Ramos

<https://orcid.org/0000-0003-3712-1052>

joquispera@unsa.edu.pe

Miguel Ángel Monzón–González

<https://orcid.org/0000-0003-4046-7863>

mmonzong@unsa.edu.pe

Gianmarco Alejandro Ramos–Paredes

<https://orcid.org/0000-0002-9345-0726>

gramosp@unsa.edu.pe

Correspondencia:

Cristhian Adolfo Vizcarra Vizcarra

Teléfono: +51 958731499

Dirección: Avenida Daniel A. Carrión 505, Arequipa, Perú

Correo electrónico: cristhianvizcarra6@gmail.com

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA: Todos los autores participaron en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción, revisión crítica y aprobación de la versión final y nos responsabilizamos por el contenido del presente artículo.

CONFLICTO DE INTERESES: Los autores declaran no tener conflictos de interés al presentar este manuscrito.

FUENTE DE FINANCIACIÓN: Ninguna.

RESUMEN

En el mundo, existen miles de personas que viven en ciudades de altura. Esta, genera una reducción de la presión de oxígeno atmosférico e hipoxia hipobárica, ocasionando múltiples cambios en los sistemas fisiológicos. Se ha estudiado bastante, el efecto de la altitud en la función pulmonar, cardíaca y hematológica, durante la exposición aguda o crónica, ocasionando aumento de la ventilación pulmonar, variabilidad en la presión arterial y policitemia. A nivel renal, ocasiona disminución de la tasa de filtración glomerular, que puede desencadenar enfermedad renal crónica. De igual forma, existen cambios en el eje endocrinológico-reproductor, en la función cerebral e incluso gastrointestinal. La mala-adaptación de estos sistemas genera patologías como el mal de montaña agudo y crónico, el edema pulmonar y edema cerebral de altura. En esta revisión se presenta una descripción de los principales cambios vistos en los sistemas fisiológicos tras la exposición a la altura.

Palabras Clave: altitud, fisiología, homeostasis, mal de altura (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

In the world, there are thousands of people who live in high-altitude cities. These generate a reduction in atmospheric oxygen pressure and hypobaric hypoxia, causing multiple changes in physiological systems. The effect of altitude on pulmonary, cardiac, and hematological function has been extensively studied during acute or chronic exposure, causing increased pulmonary ventilation, arterial pressure variability, and polycythemia. In kidney, it causes a decrease in the glomerular filtration rate, which can trigger chronic kidney disease. Similarly, there are changes in the endocrinological-reproductive axis, in brain and even gastrointestinal function. The maladaptation of these systems generates pathologies such as acute and chronic mountain sickness, pulmonary edema, and high-altitude cerebral edema. This review presents a description of the main changes seen in physiological systems after exposure to altitude.

Key Words: altitude, physiology, homeostasis, altitude sickness (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La exposición a grandes altitudes produce disminución de la presión barométrica y de la presión de oxígeno atmosférico, de forma inversamente proporcional, que genera hipoxia hipobárica, afectando el funcionamiento celular debido a la falta de oxígeno, por lo que se desarrollan cambios adaptativos para mantener la homeostasis(1).

En el Perú hay varias ciudades localizadas a gran altitud, por encima de los 2 500 metros sobre el nivel del mar (msnm), como Cusco (3 400 msnm), Junín (3 821 msnm), Puno (3 824 msnm) y Cerro de Pasco (4 380 msnm). Además, posee la ciudad y centro minero más altos del mundo (La Rinconada, Puno, 5 300 msnm), el lago navegable más alto del mundo (El Lago Titicaca, Puno, 3 824 msnm) y una de las maravillas mundiales ubicadas a mayor altitud (Machu Picchu, Cusco, 2 430 msnm). Todo esto nos obliga a conocer a fondo los mecanismos adaptativos y “maladaptativos” que se producen tras la exposición a la altura.

Los habitantes de ciudades de gran altura se enfrentan a diversos cambios fisiológicos producto de la hipoxia hipobárica. Es bien conocido, el efecto de la altura sobre la función pulmonar y el hematocrito, que provoca disminución de la presión arterial de oxígeno y policitemia, respectivamente. Se sabe que, tras el ascenso agudo (viajar a una zona de altura) se genera un aumento de la ventilación y de la frecuencia cardíaca, conocida como acomodación. De persistir temporalmente la exposición (permanencia en la altura por algunos días), se generan mecanismos para tolerar la falta de oxígeno como el incremento de la eritropoyesis y de la capacidad de transporte de oxígeno, denominado aclimatación. Finalmente, aquellos residentes de estas ciudades desarrollan mecanismos de adaptación tras una exposición crónica a la altura, como la policitemia(2).

Cuando estos procesos de adaptación no son suficientes para enfrentar la hipoxia, se produce la mala adaptación que origina el mal de montaña agudo y crónico, el edema pulmonar de altura y el edema cerebral de altura, que pueden ser ocasionados por un ascenso rápido, mayor tiempo de permanencia, el nivel de altitud o factores genéticos(3).

En esta revisión, se comparan los diversos cambios fisiológicos en los sistemas cardiovascular, respiratorio, hematológico y renal de sujetos sanos, ante la exposición aguda y crónica a diferentes altitudes, respecto al nivel del mar y se resumen en la Tabla 1. A su vez, se realizó una revisión bibliográfica sobre el efecto de la altura, en la fisiología de otros sistemas.

Tabla 1. Cambios fisiológicos producidos por la altura en los diferentes sistemas tras la exposición aguda y crónica.

Sistema	Desenlace	A nivel del mar	Tipo de estudio del desenlace	Exposición aguda (2500 a 4000 msnm)	Exposición aguda (> 4000 msnm)	Exposición crónica (2500 a 4000 msnm)	Exposición crónica (> 4000 msnm)	Referencias
Respiratorio	Presión arterial pulmonar	8 – 20 mm Hg	Experimental	↑ presión arterial pulmonar	↑ presión arterial pulmonar	↑ presión arterial pulmonar	↑ presión arterial pulmonar	(4–6)
Cardiovascular	Presión arterial	< 120/80 mm Hg	Experimental	↑ presión arterial sistólica (no diastólica)	↑ presión arterial	↑ presión arterial	↑ presión arterial (en pacientes con eritrocitosis excesiva)	(7–12)
Hematológico	Hematocrito	Hombres: 40 – 52% Mujeres: 35 – 47%	Experimental	↑ hematocrito	↑ hematocrito	↑ hematocrito	↑ hematocrito	(9,13–15)
	Producción de eritropoyetina	4 – 23.5 mU/ml	Experimental	↑ producción de eritropoyetina	↑ producción de eritropoyetina	↑ producción de eritropoyetina	↑ producción de eritropoyetina	(8,9,11,13,16)
Renal	Equilibrio ácido base	pCO ₂ : 36 – 40 mm Hg HCO ₃ ⁻ : 22 – 24 mEq/l	Experimental	↓ presión parcial de CO ₂ y bicarbonato	↓ presión parcial de CO ₂ y bicarbonato	-	↓ presión parcial de CO ₂ y bicarbonato	(17–19)
	Tasa de filtración glomerular	80 – 120 ml/min	Experimental	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida	(12,20,21)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos LILACS, LIPECS, SciELO, MEDLINE, y SCOPUS, utilizando los términos “fisiología de altura”, “fisiología y altura”, “fisiología y altitud”, “adaptaciones fisiológicas y altura”, “adaptación fisiológica y altitud”, “altura y pulmón”, “altura y corazón”, “altura y riñón”, “presión arterial y altura”, “hemoglobina y altura”, “altura y cerebro”, “embarazo y altura”, “altitud y gases arteriales”, “altitud y testosterona”, “mal de altura”, “gran altitud”, “altitude and physiology”, “hypoxia and physiology”, “altitude and respiratory physiology”, “high altitude and lung”, “high altitude and heart”, “high altitude and brain”, “high altitude and reproductive”, “high altitude and microbiota”, “fertility and high altitude”, “endocrine and high altitude”, “high altitude and physiology and lung”, “high altitude and physiology and heart”, “high altitude and physiology and kidney”, “high altitude and physiology and brain”, “high altitude and physiology and reproductive”, “high altitude populations and endocrine changes”, “high altitude changes in elderly”, “high altitude changes in neonates”.

Se tomaron en cuenta todos los artículos publicados en las bases de datos mencionadas, hasta el año 2022, sin restricción de idioma y que hicieran referencia a fisiología en la altura. Se eliminaron los documentos duplicados y los que no se adecuaban al objetivo del estudio, encontrando 69 artículos que fueron incluidos en la presente revisión, cuyos resultados se presentan a continuación. Cabe señalar que los trabajos realizados siempre fueron en pacientes jóvenes previamente sanos (sin exposición previa a la altura antes del estudio)

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

EFFECTO DE LA ALTURA EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

El turismo, el trabajo, el montañismo, la minería y el urbanismo han permitido que el hombre se acerque a las grandes altitudes de forma aguda, intermitente o crónica, exponiendo sus sistemas fisiológicos a diversos cambios.

El principal problema al que se enfrenta el hombre cuando se expone a la altura es la disminución de la presión barométrica. Esta produce una disminución de la presión parcial de oxígeno que origina hipoxia y es la causante de los síntomas que se presentan y de los cambios fisiológicos que se desarrollan a fin de mantener la homeostasis. Una persona que permanece a gran altitud se aclimata a esta, mediante el aumento de la ventilación pulmonar (produciendo alcalosis respiratoria), del número de eritrocitos, de la capacidad de difusión pulmonar y de la capacidad celular para utilizar el oxígeno. En forma aguda, se genera vasoconstricción pulmonar hipóxica resultado de la hipoxemia, con elevación de la presión arterial pulmonar y la del ventrículo derecho que permiten mejor relación ventilación/perfusión pulmonar con aumento de la capacidad de difusión pulmonar y menor gradiente alvéolo – arterial de oxígeno(22).

Además, se puede observar tras la aclimatación, mayor perímetro torácico, aumento de los volúmenes y capacidades pulmonares, mayor capacidad respiratoria máxima, aumento de hemoglobina y de la producción de eritropoyetina, mayor volumen sanguíneo con

disminución del volumen plasmático, mayor área de la membrana alveolar e incremento del contenido arterial de O₂ y del volumen sanguíneo torácico(23). En pacientes expuestos a hipoxia crónica, incluso en recién nacidos, se encontró engrosamiento de la capa media de las células musculares lisas de pequeñas arterias distales, lo que genera incremento de resistencia vascular pulmonar con el consecuente desarrollo de hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular derecha(4). También, presentan menor ventilación/minuto, menor respuesta de los quimiorreceptores periféricos a la presión arterial de oxígeno y al dióxido de carbono, incremento de la capacidad vital forzada y volumen residual con disminución de la capacidad residual funcional(22).

(24)(25)Un estudio evaluó los parámetros espirométricos tras el ascenso a 3 404 msnm en 8 personas previamente sanas (edad media: 32,5 ± 6,6 años), encontrando un descenso de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), aunque no hubo variaciones en la relación FEV₁/FVC, lo cual podría estar relacionado al desarrollo de edema pulmonar subclínico(24). Otro estudio realizado por los mismos autores a mayor altitud en ocho pacientes sanos, encontró cambios similares que se normalizan con el descenso(25).

La mala adaptación a la altitud en forma aguda se conoce como mal de montaña agudo, que se caracteriza por cefalea, alteraciones del sueño, mareos, hipoxemia severa e incremento de la presión pulmonar. Otra forma grave es el edema pulmonar de altura que es producto de la vasoconstricción pulmonar e hipertensión pulmonar hipóxica severa con incremento de la permeabilidad en la membrana alvéolo capilar y que es potencialmente fatal. La pérdida de adaptación de los residentes de gran altura se conoce como mal de montaña crónico, en la que puede verse reducción de la ventilación alveolar que empeora al dormir, hipoxemia, incremento de eritropoyetina, policitemia exagerada, hipertensión pulmonar severa, hipertrofia ventricular derecha e incluso insuficiencia cardíaca congestiva(4).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS CARDIOVASCULARES POR LA ALTURA

Los parámetros cardiovasculares también se ven afectados por la altura. De forma aguda, se evidencia un incremento de la frecuencia cardíaca que es uno de los principales mecanismos compensatorios y es producto del aumento de la actividad simpática y de catecolaminas, asociado a un incremento de la actividad de endotelina – 1 por la hipoxia(26). La actividad simpática incrementada produce aumento del flujo sanguíneo pulmonar, venoconstricción pulmonar y disminución de la excreción urinaria de sodio con incremento de aldosterona, arginina – vasopresina y del líquido extracelular que contribuyen al desarrollo del edema pulmonar de altura(27).

Existe controversia respecto a los cambios en la presión arterial con la altura. Por un lado, se ha visto que el sistema renina – angiotensina – aldosterona se inactiva por encima de los 3400 msnm, sin embargo, a una altura de 5 400 msnm, se evidenció un incremento de la presión arterial, principalmente durante la noche(28). Esta hipertensión nocturna puede deberse a la menor oxigenación de la sangre durante el sueño que estimularía los quimiorreceptores produciendo mayor actividad simpática y a la apnea central característica del sueño en gran altitud, la que junto con el mal de montaña agudo y el estrés psicológico, la desencadenarían(29). A su vez, la presión arterial sistólica disminuye por efecto de la

vasodilatación secundaria a la hipoxia, en un intento por mantener normal la concentración de oxígeno arterial y a la disminución de los niveles de renina y al aumento de los niveles de enzima convertidora de angiotensina(26)

Otro estudio encontró un incremento de la presión arterial durante la exposición aguda (durante 1 – 3 días, a 4 559 metros) y crónica (durante 90 días, a 3 150 msnm), lo cual se asoció a un incremento de renina plasmática a los 90 días(8). En la exposición crónica, la frecuencia cardíaca se normaliza y la presión arterial aumenta, aunque un estudio encontró que ésta sólo se elevó en pacientes con policitemia excesiva y hematocrito mayor de 65%(10).

Dentro de los efectos deletéreos, se sabe que la hipoxia crónica produce hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho e insuficiencia cardíaca derecha a causa de la vasoconstricción pulmonar hipóxica(11,22). Sin embargo, se ha visto una menor prevalencia de enfermedad coronaria en la población andina que vive a gran altitud y menor tasa de mortalidad, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular conforme se vive a mayor altitud(30).

EL SISTEMA HEMATOLÓGICO Y LA ALTURA.

Los cambios en las variables hematológicas tras la exposición a la altura, son bastante conocidos. En forma aguda, se produce disminución de la presión parcial de oxígeno y de la saturación arterial de hemoglobina; concomitantemente, se genera un aumento del contenido arterial de oxígeno por disminución del volumen plasmático(31). En consecuencia, la hipoxia genera un incremento de la producción eritrocitaria y del hematocrito para mantener la concentración de oxígeno en niveles normales. Esto, sumado a la poca disponibilidad de hierro, inactiva las prolin hidroxilasas en los túbulos renales, estimulando la transcripción y síntesis de eritropoyetina. Esta hormona, se incrementa entre seis a 24 horas, tras el ascenso, por encima de los 2 000 msnm. A su vez, se observa un incremento de los reticulocitos y de la transferrina y un descenso de la ferritina(32).

De igual forma, en los habitantes de altura, la hipoxia crónica permite un aumento en el número de eritrocitos y en la concentración de hemoglobina(15). Sin embargo, en algunos nativos de altura, como los tibetanos del Himalaya y los etíopes, no se observan estos cambios en los niveles de la hemoglobina, lo que podría explicarse por un proceso de adaptación debido al mayor tiempo de residencia en la altura(33). Este menor nivel de hemoglobina, se ha asociado a mayor éxito reproductivo y mejor capacidad funcional ante el ejercicio(34). Por otro lado, los niveles de hierro están elevados para mantener las reservas en rangos normales y su disponibilidad para la eritropoyesis(35).

(15)Un estudio demostró un incremento de 0,046 g/dl por cada año consecutivo de exposición intermitente a gran altura (3 800 msnm) en mineros sanos sin comorbilidades cardiopulmonares, lo cual se relaciona con los años de exposición y mayor índice de masa corporal(15). Otro estudio en Arequipa, en pacientes residentes de tres distritos de altura, valoró los parámetros hematológicos, cardiovasculares y respiratorios y encontró diferencia significativa en el recuento eritrocitario, hematocrito y hemoglobina. Se evidenció que en el distrito de Yanque (3 417 msnm), los pobladores tuvieron hemoglobina $16,94 \pm 1,17$ g/dl y hematocrito $51,55 \pm 3,65$ %; en Achoma (3 450 msnm), la hemoglobina fue de $17,37 \pm 0,71$

g/dl y el hematocrito $53,50 \pm 0,71$ %; mientras que en Chivay (3 633 msnm), fue de $17,79 \pm 1,01$ g/dl y $54,44 \pm 3,19$, respectivamente. Sin embargo, en los parámetros corpusculares, sólo se encontró diferencia significativa en el volumen corpuscular medio(14). Es importante resaltar que, existen fórmulas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, para corregir el nivel de hemoglobina según la altitud, aunque esto ha sido discutido por muchos autores quienes afirman que es innecesario (36–38).

Existen diferencias en los niveles de hemoglobina y hematocrito de acuerdo con el sexo a la misma altitud, evidenciándose menores niveles en las mujeres, lo que podría estar relacionado con la progesterona y el estradiol que estimulan la ventilación produciendo disminución de la saturación de oxígeno con menor estimulación de la eritropoyesis(39).

LA HIPOXIA HIPOBÁRICA Y EL RIÑÓN

El sistema renal participa en forma conjunta con el sistema respiratorio, cardiovascular y hematológico, a fin de mejorar la oxigenación de los tejidos ante una situación de hipoxia, como la exposición a la altura. Durante la exposición aguda, suele verse un incremento del flujo sanguíneo renal (que posteriormente, disminuye), de la excreción urinaria de bicarbonato (que compensa la alcalosis respiratoria), de la proteinuria y de la producción de eritropoyetina(13) (desde la primera hora, con un pico a las 24 a 48 horas), además, disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). (12)Un estudio encontró que, a nivel del mar, la TFG fue 78 ± 16 ml/min y 65 ± 14 ml/min, para hombres y mujeres (sin patología renal previa conocida), respectivamente; mientras que, a los 5 050 msnm, fue de 69 ± 12 ml/min en hombres y 55 ± 10 ml/min en mujeres(12).

En residentes de altura (exposición crónica), el flujo sanguíneo renal y el flujo plasmático renal se encuentran disminuidos (12% y 40%, respectivamente), con disminución de la tasa de filtración glomerular del 12%(16). Además, se produce aumento de la fracción de filtración, hipertrofia glomerular, hiperuricemia, microalbuminuria y proteinuria. La mala adaptación renal a la altura se ha descrito como síndrome renal de gran altura, caracterizado por proteinuria, policitemia excesiva, hipertensión arterial, hiperuricemia y proteinuria(20). *Hurtado y colaboradores*(21), demostraron que los habitantes de gran altura tienen peor función renal y mayor proteinuria que los habitantes del nivel del mar; y esta reducción de la tasa de filtración glomerular estuvo asociada a sexo femenino, mayor altitud, mayor hemoglobina y mayor ácido úrico; por lo que planteamos que la altura origina enfermedad renal crónica.

El riñón es particularmente susceptible ante la hipoxia, debido a su compleja vasculatura y el mayor consumo de oxígeno a nivel tubular por el intercambio de solutos. El 80% del consumo total de oxígeno en el riñón se debe a la reabsorción activa de sodio a lo largo de la nefrona, por lo que hay una estrecha relación entre ambos. Debido a esto, es que la altura, que condiciona una disminución del pO₂ en el tejido renal, puede desencadenar el inicio de la enfermedad renal crónica(8). Se sabe que la hipoxia contribuye al desarrollo de enfermedad renal crónica, al producir fibrosis renal por activación de miofibroblastos en el espacio intersticial y la inducción de inflamación persistente gracias a activación endotelial, infiltración leucocitaria y bloqueo del flujo sanguíneo a los capilares peritubulares(40,41).

Gilbert et al.(42), reportaron el caso de un varón sano de 30 años que asciende al Everest (5 300 m) y desarrolló hipertensión arterial que empeoró con el ascenso, hasta cifras de 223/119 mm Hg y que además cursó con injuria renal aguda y proteinuria, que resolvieron espontáneamente después del descenso a menor altura. También, se ha visto mayor riesgo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en pacientes que residen en altura(43).

Con relación a los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis que residen en altura, se encontró que, a mayor altitud, tienen menor saturación de oxígeno y que ésta varía durante la hemodiálisis a diferentes altitudes(44). Otro hallazgo interesante es que la enfermedad renal crónica y la diálisis peritoneal podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de edema agudo pulmonar de altura, por la sobrecarga de fluidos y la hipertensión pulmonar propia de estos pacientes(45).

El equilibrio ácido base también se ve modificado por la altura. El ascenso a gran altura (exposición aguda) provoca hipocapnia y alcalosis respiratoria, la cual se compensa con una eliminación renal de bicarbonato. Un estudio en Nepal evaluó a 20 participantes con edad promedio de $27,5 \pm 9,5$ años (19 – 49 años), no nativos de altura ni expuestos un año previo, sin patología cardiovascular, renal, respiratoria o metabólica ni consumo de acetazolamida y los expusieron a diferentes altitudes en un ascenso al monte Everest (5 300 msnm), desde un basal de 1 045 y 1 400 msnm. Durante el ascenso, tomaron muestras de gases arteriales a diferentes altitudes para valorar los cambios presentados. Encontraron que el pH a 1 045 – 1 400 msnm, fue de $7,430 \pm 0,020$, mientras que, a 5 160 msnm, fue de $7,459 \pm 0,018$. En el caso del bicarbonato, se encontró $23,7 \pm 2,1$ a nivel del mar y $18,4 \pm 1,8$ en altura; mientras que el pCO₂ fue de $35,7 \pm 3,8$ y $25,8 \pm 2,4$ a nivel del mar y en altitud, respectivamente(17).

Tinoco y otros(18), realizaron un estudio de serie de casos, en Cerro de Pasco (4380 msnm), donde obtuvieron muestras de gases arteriales a 15 pacientes expuestos crónicamente, obteniendo los siguientes resultados: edad $22,13 \pm 2,65$ años, saturación de oxígeno $88 \pm 1,59$ %, hemoglobina $17,23 \pm 2,28$ g/dl, hematocrito $52,66 \pm 6,88$, pH $7,43 \pm 0,01$, pCO₂ $27,69 \pm 1,88$, HCO₃ $18,37 \pm 1,33$, Anion GAP $8,21 \pm 1,25$, paO₂/FiO₂ $258,13 \pm 14,77$; y concluyeron que los valores de gasometría arterial de residentes adultos sanos de la altura, son diferentes a los del nivel del mar.

¿QUÉ SUCEDE CON EL SISTEMA NERVIOSO CUÁNDO SE EXPONE A LAS GRANDES ALTITUDES?

El sistema nervioso es muy vulnerable a la hipoxia por el alto consumo de oxígeno que requiere el cerebro(46). En condiciones normales, utiliza el 20% del oxígeno del organismo y recibe un flujo sanguíneo de 45 – 50 ml/100 gramos de tejido/minuto que puede alterarse por factores como la presión arterial, la presión parcial de oxígeno (PaO₂) y la presión parcial de CO₂ (PaCO₂)(47). Estos cambios pueden producir que se realice una entrega de oxígeno deficiente a las células neuronales, provocando su disfunción o muerte, por lo que se lleva a cabo mecanismos de autorregulación cerebral mediante vasoconstricción o vasodilatación arterial para mantener un flujo sanguíneo cerebral constante(48).

La hipoxemia aguda por la altura ocasiona la disminución de la PaO₂ que incrementa el flujo sanguíneo cerebral mediante el aumento del diámetro de los vasos sanguíneos, el estímulo de los quimiorreceptores centrales y periféricos y la hiperventilación, con el objetivo de mantener la perfusión cerebral(47,49). La hipoxia aguda puede afectar la función cerebral y se ha demostrado que algunas pruebas neuropsicométricas, de función cognitiva y motora se ven alteradas tras la exposición súbita a la altura(50).

En la exposición crónica, el flujo sanguíneo cerebral vuelve a su basal y son la policitemia, el incremento de la eritropoyesis, el aumento del número de los vasos sanguíneos (angiogénesis) y el remodelamiento capilar quienes se encargan de mantener la oxigenación cerebral(47).

La maladaptación cerebral a la altura puede desencadenar una entidad mortal, conocida como edema cerebral de altura que se desarrolla por una autorregulación cerebral dañada, un incremento del flujo sanguíneo cerebral y de la presión capilar ocasionada por una disminución de la excreción urinaria de sodio e incremento de aldosterona y arginina – vasopresina, que finalmente conducen al desarrollo de edema vasogénico(27). Últimamente, se han involucrado otros factores como la liberación de radicales libres y citoquinas inflamatorias que alteran la permeabilidad de la barrera hemato–encefálica y bloquean la bomba Na⁺/K⁺/ATPasa, contribuyendo a la formación del edema(51).

¿SE AFECTA EL EJE ENDOCRINOLÓGICO POR LA ALTURA?

La altura trae consigo disfunción fisiológica y alteración del sistema neuro – endocrino – inmunológico. La hipoxia genera una respuesta de estrés con liberación de catecolaminas y cambios hormonales con alteración de diversos ejes. Un estudio encontró, cambios en el cortisol al día siete y tras realizar ejercicio a 5 050 msnm, pero no, tras el ascenso agudo (exposición aguda) y la estancia prolongada mayor a dos meses (exposición crónica) (52). Sin embargo, otro autor encontró que, los habitantes de altura (exposición crónica), tuvieron menor nivel de cortisol a 4800 msnm, que los excursionistas que ascendieron en forma temporal (exposición aguda) (53).

La activación del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal por el estrés durante la exposición crónica, genera la supresión del eje gonadal, debido al incremento de la hormona liberadora de corticotropina que a través de un feedback negativo, reduce la liberación de gonadotropinas lo que puede ocasionar el retraso de la maduración folicular, de la ovulación e incluso del embarazo(54).

El eje tiroideo presenta cambios según la altitud (exposición aguda). *Von Wolff y otros* (55), encontraron que, a 7 050 msnm, la hormona estimulante de tiroides (TSH) se incrementó, la tiroxina libre (T4L) aumentó y la triyodotironina libre fue similar al basal. Este estudio también encontró aumento en los niveles de cortisol y disminución de prolactina, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). *Keenan et al.*(56), encontraron que la TSH y la T4L se incrementaron significativamente con la altitud, retornando posteriormente a sus niveles basales tras la aclimatación, aunque no hallaron diferencia entre la hormona de crecimiento, la prolactina y el cortisol (exposición aguda). Con relación a la exposición crónica, un autor encontró que, los niveles de T4L, fueron mayores en pobladores

que residían a 3760 msnm en comparación con los residentes de una ciudad ubicada a 2 800 msnm, aunque no hubo diferencias en los niveles de TSH y T3 libre (57).

Por otro lado, se ha encontrado que el estradiol, la progesterona, la prolactina, la dehidroepiandrosterona y la androstenediona son menores en la altura, a diferencia de la testosterona que se encuentra incrementada, probablemente porque ésta regula y estimula la eritropoyesis(58,59). Con relación a otras hormonas, un estudio en pacientes sometidos a esfuerzo físico intenso a gran altitud halló disminución de leptina y homocisteína; aumento de mioglobina, insulina y proteína C reactiva, sin alteración de creatina quinasa y lactato deshidrogenasa, lo que demuestra que el esfuerzo físico en condiciones hipóxicas tiene impacto en la función muscular y la distribución de grasa(60). Se han visto menores cifras de glucosa basal y postprandial, además de menor incidencia de diabetes en la altura(61,62).

¿TIENE IMPACTO EL ASCENSO POR ENCIMA DE LOS 2500 METROS, SOBRE LA FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA?

Poco se sabe sobre los efectos de la altura en la fisiología reproductiva. Sin embargo, algunos estudios han demostrado alteraciones en la función de los espermatozoides y cambios en las hormonas reproductivas que gobiernan la menarquia y la menopausia.

A corto plazo (exposición aguda), la motilidad de los espermatozoides se ve reducida por la hipoxia aguda. Se realizó un estudio en siete varones, no aclimatados a la altura, con edad media de 47 ± 8 años, que ascendieron a 5 895 msnm, y se encontró que no hubo cambios en el volumen seminal, concentración ni morfología de los espermatozoides, pero sí hubo diferencia en la motilidad de los espermatozoides con una reducción de ésta, tras la exposición a la altura. Tampoco hubo cambios en la concentración plasmática de hormona folículo estimulante (FSH), testosterona total, prolactina (PRL) y estradiol, pero si hubo un incremento significativo en los niveles de hormona luteinizante (LH)(63).

Otros autores demostraron que la exposición crónica (durante un año) a gran altura (5 380 msnm), indujo efectos reversibles en la calidad del semen y en los niveles de hormonas reproductivas en varones jóvenes. A los 6 meses, hubo menor recuento total, densidad, motilidad y tasa de supervivencia de los espermatozoides, además disminución de hormona luteinizante, prolactina y testosterona. Al año, se encontró en los participantes disminución de hormona luteinizante, prolactina y testosterona, respecto al basal; sin embargo, los valores aumentaron con relación a la medición realizada a los seis meses; de igual forma, la motilidad y la tasa de supervivencia de espermatozoides disminuyó respecto a los 6 meses. A los 18 meses (6 meses después del retorno a nivel del mar), se objetivó incremento del volumen seminal, de la motilidad espermática y de la sobrevivencia de los espermatozoides, así como incremento de los niveles de FSH, LH, PRL y testosterona(64).

También se han observado cambios en el sistema reproductivo femenino producto de la hipoxia. Conforme aumenta la altitud, presentan una menarquia tardía y menopausia más temprana por deterioro de la función ovárica secundaria a la hipoxia hipobárica (exposición crónica); a su vez, se ha visto un período reproductivo más corto y ciclos menstruales más irregulares(54,58,59,65). En cuanto al ciclo menstrual en la altura, se ha observado que la

ovulación después del pico de LH ocurre antes, asimismo los niveles séricos de FSH fueron más altos en la fase lútea tardía y fase folicular temprana y en ésta última los niveles de estradiol fueron más altos(66). Por otro lado, se ha notado que la saturación de oxígeno durante el ejercicio es mayor en la fase lútea, probablemente debido al efecto de las hormonas femeninas sobre la saturación, ya que ésta disminuye en mujeres post menopáusicas por disminución de la secreción de progesterona y estradiol asociado a un aumento de la testosterona, que estimula la eritropoyesis y genera incremento en el hematocrito y hemoglobina(67).

La altura genera mayor riesgo de desarrollar preeclampsia(65). Se encontró mayor incidencia de preeclampsia en gestantes nativas de Cerro de Pasco, Perú (4 380 msnm), asimismo, que aquellas que desarrollaron preeclampsia grave tuvieron hemoglobina materna mayor de 14,5 g/dl y saturación de oxígeno normal (94%) al ingreso a unidad de cuidados intensivos(68).

LA INFLUENCIA DE LA ALTURA EN EL SISTEMA DIGESTIVO

Existe poca información disponible sobre la influencia de la altura en el sistema digestivo. Se conoce que algunos síntomas digestivos (diarrea, náuseas y vómitos) empeoran tras el ascenso a más de 2 500 metros (exposición aguda), en lo que podría estar implicada la lesión de la barrera intestinal, la traslocación bacteriana y la inflamación, secundarias a hipoperfusión esplácnica, estrés hipóxico y oxidativo(69).

La interacción entre el huésped y la microbiota intestinal, a gran altitud, se desconoce, sin embargo, se ha sugerido que la microbiota podría contribuir a la variabilidad de la respuesta del hospedero a la altura(70). La literatura destaca que las diferencias en el microbioma intestinal a diferentes altitudes también juegan un papel importante en la fisiología digestiva, ya que, a nivel del mar, existe mayor diversidad de microbiomas, a predominio del género *Capnocytophaga*; mientras que, los pobladores del Tíbet (3 000 – 4 000 msnm) tienen un predominio de *P. gingivalis*(71), la cual se ha relacionado con enfermedad periodontal crónica, bajo peso al nacer, parto prematuro, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, neumonía y enfermedad de Alzheimer (exposición crónica) (72,73).

La hipoxia regula la acción de hormonas relacionadas al control del apetito. Se ha comprobado una reducción de los niveles de grelina e incremento de leptina, glucagón y gastrina, que podrían estar relacionadas a la disminución de peso en la altura (exposición crónica) (74). Sin embargo, se encontró un incremento de grelina en pacientes expuestos en forma aguda a 5 050 msnm (75).

El sistema digestivo suele afectarse por la hipoxia hipobárica, encontrando mayor patología gastrointestinal en esta población. En la altura, se ha observado una mayor prevalencia de pancreatitis aguda y de litiasis vesicular (76). Asimismo, es muy frecuente el vólvulo de sigmoides ocasionado por el dolicomegacolon, propio del poblador de ciudades de altura (exposición crónica) (77,78).

FISIOLOGÍA DE ALTURA SEGÚN EL CICLO DE VIDA

El recién nacido de altura tiene menor peso que el del nivel del mar(79), y esto se ha relacionado a restricción del crecimiento intrauterino por disminución del flujo arterial útero–placentario, incremento en los niveles de hematocrito, hiperviscosidad sanguínea y menor disponibilidad de glucosa(58). Además, se halló una mayor tasa de abortos espontáneos, malformaciones congénitas y de mortalidad fetal después de las 28 semanas(58,65). A su vez, presentan un patrón de circulación pulmonar caracterizado por hipertensión pulmonar, hipertrofia derecha y aumento del grosor de la capa de células musculares lisas con disminución del lumen vascular que se perpetúan hasta la edad adulta(4,22). Por otro lado, también se encontró mayor policitemia, hipoxemia, acidosis respiratoria y mayor número de leucocitos en los recién nacidos de altura (80).

Los niños residentes de ciudades de gran altitud también presentan peculiaridades fisiológicas con respecto a los que viven a nivel del mar. Un estudio comparó ambos grupos y encontró que los de la altura, presentaron menor saturación de oxígeno, menor aumento del peso y superficie corporal y tuvieron mayor presión arterial pulmonar con mayor tamaño de la aurícula derecha, del ventrículo derecho (VD) y del tracto de salida del VD (81). En este grupo de pacientes también, se ha observado glomerulomegalia comparado con los que habitan a baja altitud (20).

En el caso del adulto mayor es poco lo que se ha estudiado, sin embargo, cuando se expone a altitud moderada, se ha visto mayor hipoxemia, hipertensión pulmonar y activación simpática. Cuando presentan enfermedad coronaria, podrían cursar con isquemia aguda, por lo que de exponerse a la altura deben aclimatarse previamente (82). También, se ha encontrado mayor prevalencia de hipertensión arterial, lo cual es explicado por múltiples mecanismos que incluyen: el menor volumen plasmático y la mayor eritropoyesis, rigidez arterial, disfunción endotelial, liberación de óxido nítrico, secundarios a la hipoxia, que generan incremento de la presión arterial, sumado a la disfunción renal, alteración de los barorreceptores y la desregulación del sistema renina angiotensina aldosterona propios de la edad (83).

CONCLUSIONES

La altura genera múltiples cambios fisiológicos y retos a la homeostasis cuando nos enfrentamos a ella. Son conocidas las alteraciones en el sistema respiratorio, cardiovascular y hematológico, donde resalta la policitemia. Sin embargo, es poco lo que se conoce a nivel renal y peor aún, en los sistemas digestivo, neurológico y endocrino – reproductor, por lo que realizamos la presente revisión, demostrando que la altura si produce cambios en la fisiología de estos sistemas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vargas Pinilla OC. Ejercicio y entrenamiento en altura: Efectos fisiológicos y protocolos. *Revista Ciencias de la Salud*. 2014;12(1):115–30.
2. Gonzales GF. Hemoglobina y testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 28];28(1):92–100. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342011000100015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Garrido E, Botella de Maglia J, Castillo O. Mal de montaña de tipo agudo, subagudo y crónico. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];221(8):481–90. Available from: <https://www.revclinesp.es/es-mal-montana-tipo-agudo-subagudo-articulo-S0014256520300643>
4. Peñaloza D. Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2023 Jan 28];65(12):1075–8. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-efectos-exposicion-grandes-alturas-circulacion-articulo-S0300893212004605>
5. Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A, Kosanovic D, Weissmann N, Ghofrani HA, et al. Pulmonary Hypertension in Acute and Chronic High Altitude Maladaptation Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 1692 [Internet]. 2021 Feb 10 [cited 2023 Apr 20];18(4):1692. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1692/htm>
6. Xu XQ, Jing ZC. High-altitude pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2023 Apr 20];18(111):13–7. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/18/111/13>
7. Bestle MH, Olsen N V., Poulsen TD, Roach R, Fogh-Andersen N, Bie P. Prolonged hypobaric hypoxemia attenuates vasopressin secretion and renal response to osmostimulation in men. *J Appl Physiol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 20];92(5):1911–22. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/japplphysiol.00936.2001>
8. Palubiski LM, O’Halloran KD, O’Neill J. Renal Physiological Adaptation to High Altitude: A Systematic Review. *Front Physiol*. 2020 Jul 16;11:756.
9. Wang SY, Gao J, Zhao JH. Effects of high altitude on renal physiology and kidney diseases. *Front Physiol*. 2022 Oct 20;13:2261.
10. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Kelly JP, Swenson ER, Wener MH, et al. Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2023 Jan 28];39(6):1135–42. Available from: <http://www.ajkd.org/article/S0272638602523489/fulltext>
11. Narvaez-Guerra O, Herrera-Enriquez K, Medina-Lezama J, Chirinos JA. Systemic Hypertension at High Altitude. *Hypertension* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan

- 28];72(3):567–78. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11140>
12. Haditsch B, Roessler A, Krisper P, Frisch H, Hinghofer-Szalkay HG, Goswami N. Volume Regulation and Renal Function at High Altitude across Gender. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2023 Jan 28];10(3):e0118730. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118730>
 13. Ge RL, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C, Sivieri M, Karlsen T, et al. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 20];92(6):2361–7. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/japplphysiol.00684.2001>
 14. Quispe-Alfaro E, Díaz-Murillo H. Influencia de la hipoxia hipóxica sobre algunos parámetros hematológicos, cardiovasculares y respiratorios de varones que residen en el valle del colca (3417 – 3633 msnm). *Veritas* [Internet]. 2019 Oct 24 [cited 2023 Jan 28];20(2):87–97. Available from: <https://revistas.ucsm.edu.pe/ojs/index.php/veritas/article/view/249>
 15. Akunov A, Sydykov A, Toktash T, Doolotova A, Sarybaev A. Hemoglobin changes after longterm intermittent work at high altitude. *Front Physiol*. 2018 Nov 1;9(NOV):1552.
 16. Luks AM, Johnson RJ, Swenson ER. Chronic kidney disease at high altitude. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Jan 28];19(12):2262–71. Available from: https://journals.lww.com/jasn/Fulltext/2008/12000/Chronic_Kidney_Disease_at_High_Altitude.7.aspx
 17. Zouboules SM, Lafave HC, O'halloran KD, Brutsaert TD, Nysten HE, Nysten CE, et al. Renal reactivity: acid-base compensation during incremental ascent to high altitude. *J Physiol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Jan 28];596(24):6191–203. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/JP276973>
 18. Tinoco Solórzano A, Román Santamaría A, Charri Victorio J. Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. *Horizonte Médico (Lima)* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2023 Jan 28];17(3):6–10. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 19. Tymko MM, Willie CK, Howe CA, Hoiland RL, Stone RM, Tymko K, et al. Acid-base balance at high altitude in lowlanders and indigenous highlanders. *J Appl Physiol* (1985) [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Apr 20];132(2):575–80. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/japplphysiol.00757.2021>
 20. Hurtado A, Fuquay R, Sirota J, Swenson ER, Schoene RB, Jefferson JA, et al. High altitude renal syndrome (HARS). *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Jan 28];22(11):1963–8. Available from: https://journals.lww.com/jasn/Fulltext/2011/11000/High_Altitude_Renal_Syndrome_HARS_4.aspx
 21. Hurtado-Arestegui A, Plata-Cornejo R, Cornejo A, Mas G, Carbajal L, Sharma S, et al. Higher prevalence of unrecognized kidney disease at high altitude. *J Nephrol*

- [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Jan 28];31(2):263–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-017-0456-0>
22. Santos-Martínez LE, Gómez-Tejada RA, Murillo-Jauregui CX, Hoyos-Paladines RA, Poyares-Jardim C v., Orozco-Levi M. Exposición crónica a la altura. Características clínicas y diagnóstico. Arch Cardiol Mex [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];91(4):500. Available from: </pmc/articles/PMC8641469/>
 23. Ramírez A V. Exposición toxicológica en las grandes alturas: ¿es necesario corregir los valores límite umbral de exposición de tóxicos? Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 28];72(1):61–7. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 24. Compte-Torrero L, Botella De Maglia J, De Diego-Damiá A, Gómez-Pérez L, Ramírez-Galleymore P, Perpiñá-Tordera M. Cambios espirométricos y en la saturación arterial de oxígeno durante la ascensión a una montaña de más de 3.000 metros. Arch Bronconeumol [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];41(10):547–52. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/en-cambios-espirometricos-saturacion-arterial-oxigeno-articulo-13079838>
 25. Compte L, Real R, Botella J, De Diego A, Macián V, Perpiñá M. Med Clin (Barc). 2002 [cited 2023 Jan 28]. p. 47–52 Cambios respiratorios durante la ascensión a una montaña de más de 8.000 metros | Medicina Clínica. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-cambios-respiratorios-durante-ascension-una-13025267>
 26. Riley CJ, Gavin M. Physiological Changes to the Cardiovascular System at High Altitude and Its Effects on Cardiovascular Disease. <https://home.liebertpub.com/ham> [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Jan 28];18(2):102–13. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2016.0112>
 27. Hackett PH, Roach RC. High-Altitude Illness. NEJM [Internet]. 2001 Jul 12 [cited 2023 Jan 28];345(2):107–14. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200107123450206>
 28. Bilo G, Caravita S, Torlasco C, Parati G. Blood pressure at high altitude: physiology and clinical implications. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal) [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 28];77(6):596–603. Available from: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/83241
 29. Lang M, Bilo G, Caravita S, Parati G. Presión arterial y altitud: respuestas fisiológicas y manejo clínico. Medwave. 2021 May 13;21(4):e8194.
 30. Hurtado A, Escudero E, Pando J, Sharma S, Johnson RJ. Cardiovascular and renal effects of chronic exposure to high altitude. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2023 Jan 28];27(suppl_4):iv11–6. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/27/suppl_4/iv11/1881772
 31. Gassmann M, Mairbäurl H, Livshits L, Seide S, Hackbusch M, Malczyk M, et al. The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Jan

- 28];1450(1):204–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nyas.14136>
32. Trompetero-González AC, Cristancho-Mejía É, Benavides-Pinzón WF, Mancera-Soto EM, Ramos-Caballero DM. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Revista de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];63(4):717–25. Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/50188>
 33. Gonzales Gustavo F, Tapia Vilma. *Rev. Fac. Med.* 2007 [cited 2023 Jan 28]. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el período de residencia multigeneracional. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562007000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 34. Stembridge M, Williams AM, Gasho C, Dawkins TG, Drane A, Villafuerte FC, et al. The overlooked significance of plasma volume for successful adaptation to high altitude in Sherpa and Andean natives. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2023 Jan 28];116(33):16177–9. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1909002116>
 35. Muckenthaler MU, Mairböurl H, Gassmann M. Iron metabolism in high-altitude residents. *J Appl Physiol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];129(4):920–5. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00019.2020>
 36. Bartolo-Marchena M, Pajuelo-Ramírez J, Obregón-Cahuaya C, Bonilla-Untiveros C, Racacha-Valladares E, Bravo-Rebatta F. Propuesta de factor de corrección a las mediciones de hemoglobina por pisos altitudinales en menores de 6 a 59 meses de edad, en el Perú. *Anales de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2023 Dec 26];78(3):281–6. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 37. Muñoz Del Carpio-Toia Á, Cornejo-Roselló I, Rojas-Pauca S, Alvarez-Cervantes G, Bernabé-Ortiz JC, Gallegos A, et al. Childhood anemia in populations residing at different geographical altitudes of Arequipa, Peru: A descriptive and retrospective study. *Medwave.* 2020;20(7).
 38. Gonzales G, Fano D, Vásquez-Velásquez C. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 2017 [cited 2023 Dec 26]. Necesidades de investigación para el diagnóstico de anemia en poblaciones de altura. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3208/2922>
 39. Trompetero González AC, Mejía EC, Benavides Pinzón WF, Serrato M, Landinéz MP, Rojas J. Comportamiento de la concentración de hemoglobina, el hematocrito y la saturación de oxígeno en una población universitaria en Colombia a diferentes alturas. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 28];32(5):2309–18. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015001100055&lng=es&nrm=iso&tlng=es

40. Wang B, Li ZL, Zhang YL, Wen Y, Gao YM, Liu BC. Hypoxia and chronic kidney disease. *EBioMedicine* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Jan 28];77:103942. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352396422001268/fulltext>
41. Fu Q, Colgan SP, Shelley CS. Hypoxia: The Force that Drives Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jan 28];14(1):15–39. Available from: <http://www.clinmedres.org/content/14/1/15.full>
42. Gilbert-Kawai E, Martin D, Grocott M, Levett D. High altitude-related hypertensive crisis and acute kidney injury in an asymptomatic healthy individual. *Extrem Physiol Med* [Internet]. 2016 Sep 14 [cited 2023 Jan 28];5(1):1–5. Available from: <https://extremephysiolmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13728-016-0051-3>
43. Vizcarra-Vizcarra CA, Chávez-Velázquez E, Asato-Higa C, Hurtado-Arístegui A. Treatment of Focal and Segmental Glomerulosclerosis Secondary to High Altitude Polycythemia with Acetazolamide. <https://home.liebertpub.com/ham> [Internet]. 2022 Sep 14 [cited 2023 Jan 28];23(3):286–90. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2021.0158>
44. Rosales-Mendoza K, Gonzales-Polar J, Romina S, Vizcarra Vizcarra C, Hurtado-Arístegui A. Saturación de oxígeno en pacientes durante hemodiálisis a diferentes altitudes. *ACTA MEDICA PERUANA* [Internet]. 2021 Oct 24 [cited 2023 Jan 28];38(3):193–201. Available from: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/2146>
45. Vizcarra-Vizcarra CA, Alcos-Mamani AL. High Altitude Pulmonary Edema in a Chronic Kidney Disease Patient—Is Peritoneal Dialysis A Risk Factor? <https://home.liebertpub.com/ham> [Internet]. 2022 Mar 28 [cited 2023 Jan 28];23(1):96–9. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2021.0136>
46. Mesentier-Louro LA, Rangel B, Stell L, Shariati MA, Dalal R, Nathan A, et al. Hypoxia-induced inflammation: Profiling the first 24-hour posthypoxic plasma and central nervous system changes. *PLoS One* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jan 28];16(3):e0246681. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0246681>
47. Ortiz-Prado Esteban, Banderas-León Alfredo, Unigarro Luis, Santillan Pablo. *Rev Ecuat Neurol* . 2018 [cited 2023 Jan 28]. p. 80–9 Oxigenación Y Flujo Sanguíneo Cerebral, Revisión Comprensiva De La Literatura. Available from: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812018000100080&lng=es&nrm=iso&tlng=es
48. Díaz-Carrillo MA, Carrillo-Esper R. Flujo sanguíneo cerebral. *Revista Mexicana de Anestesiología* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2023 Jan 28];38(S3):419–20. Available from: <http://www.medigraphic.com/rmawww.medigraphic.org.mx>
49. Falla M, Giardini G, Angelini C. Recommendations for traveling to altitude with neurological disorders. <https://doi.org/10.1177/11795735211053448> [Internet]. 2021 Dec 20 [cited 2023 Jan 28];13:117957352110534. Available from:

- https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/11795735211053448?rfr_dat=cr_pu b++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
50. Hornbein TF. The high-altitude brain. *Journal of Experimental Biology* [Internet]. 2001 Sep 15 [cited 2023 Jan 28];204(18):3129–32. Available from: <https://journals.biologists.com/jeb/article/204/18/3129/8713/The-high-altitude-brain>
 51. Apostolopoulos V, Zelmanovich R, Pierre K, Felisma P, Cole D, Goldman M, et al. High Altitude Cerebral Edema: Improving Treatment Options. *Biologics* 2022, Vol 2, Pages 81-91 [Internet]. 2022 Mar 17 [cited 2023 Jan 28];2(1):81–91. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-8449/2/1/7/htm>
 52. Woods DR, Stacey M, Hill N, de Alwis N. Endocrine Aspects of High Altitude Acclimatization and Acute Mountain Sickness. *BMJ Mil Health* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2023 Jan 28];157(1):33–7. Available from: <https://militaryhealth.bmj.com/content/157/1/33>
 53. Park JY, Hwang TK, Park HK, Ahn RS. Differences in Cardiovascular and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Functions between High-Altitude Visitors and Natives during a Trek on the Annapurna Circuit. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2023 Dec 26];99(2):130–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000363367>
 54. Shaw S, Ghosh D, Kumar U, Panjwani U, Kumar B. Impact of high altitude on key determinants of female reproductive health: a review. *Int J Biometeorol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jan 28];62(11):2045–55. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00484-018-1609-0>
 55. Wolff M Von, Nakas CT, Tobler M, Merz TM, Hilty MP, Veldhuis JD, et al. Adrenal, thyroid and gonadal axes are affected at high altitude. *Endocr Connect* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];7(10):1081–9. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/7/10/EC-18-0242.xml>
 56. Keenan DM, Hefti JP, Veldhuis JD, Wolff M Von. Regulation and adaptation of endocrine axes at high altitude. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jan 28];318(2):E297–309. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00243.2019>
 57. Nepal O, Pokhrel BR, Khanal K, Gyawali P, Malik SL, Koju R, et al. Thyroid hormone levels in highlanders- a comparison between residents of two altitudes in Nepal. *Kathmandu University Medical Journal*. 2014;11(41):18–21.
 58. Gonzales GF. Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 28];29(2):242–9. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342012000200013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 59. Roberto Ybañez Julca, Acosta Aracel Araceli. Efectos de la altura sobre la neuroendocrinología: testosterona, menarquía y menopausia, y estrés oxidativo. *Revista Peruana de Medicina Integrativa* [Internet]. 2017 Oct 2 [cited 2023 Jan 28];2(2):144–9. Available from: <https://rpmi.pe/index.php/rpmi/article/view/600>

60. Bosco G, Paoli A, Rizzato A, Marcolin G, Guagnano MT, Doria C, et al. Body composition and endocrine adaptations to high-altitude trekking in the himalayas. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 28];1211:61–8. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584_2019_414
61. Castillo Sayán O. Resistencia a la insulina y altura. *Anales de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2023 Jan 28];76(2):181–6. Available from: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/11145>
62. Hanco Zirena I, Yerba Coanqui AR, Calsin Ticona AR, Quispe Juli CU, Dueñas Castillo J. Estudio de tolerancia oral a la glucosa en residentes de extrema altura, La Rinconada Puno, Perú: La Rinconada, Puno, Peru. *Acta Médica Peruana* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 28];28(4):217–20. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172011000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
63. Verratti V, Di Giulio C, D'Angeli A, Tafuri A, Francavilla S, Pelliccione F. Sperm forward motility is negatively affected by short-term exposure to altitude hypoxia. *Andrologia* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Jan 28];48(7):800–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/and.12515>
64. He J, Cui J, Wang R, Gao L, Gao X, Yang L, et al. Exposure to Hypoxia at High Altitude (5380 m) for 1 Year Induces Reversible Effects on Semen Quality and Serum Reproductive Hormone Levels in Young Male Adults. *https://home.liebertpub.com/ham* [Internet]. 2015 Sep 3 [cited 2023 Jan 28];16(3):216–22. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2014.1046>
65. Moore LG. HYPOXIA AND REPRODUCTIVE HEALTH: Reproductive challenges at high altitude: fertility, pregnancy and neonatal well-being. *Reproduction* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 28];161(1):F81–90. Available from: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/161/1/REP-20-0349.xml>
66. Escudero F, Gonzales GF, Góñz C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];55(1):49–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/0020-7292%2896%2902697-5>
67. Richalet JP, Lhuissier F, Jean D. Ventilatory Response to Hypoxia and Tolerance to High Altitude in Women: Influence of Menstrual Cycle, Oral Contraception, and Menopause. *https://home.liebertpub.com/ham* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2023 Jan 28];21(1):12–9. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2019.0063>
68. Tinoco-Solórzano A, Cruz Bellido R, Rueda Camana M, Diaz Seminario A, Salazar-Granara A, Charri JC. Características clínicas de las gestantes nativas de la gran altitud con preeclampsia grave. Estudio transversal. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2021 Apr 1;21(2):120–6.
69. McKenna ZJ, Pereira FG, Gillum TL, Amorim FT, Deyhle MR, Mermier CM. High-altitude exposures and intestinal barrier dysfunction. <https://doi.org/101152/ajpregu002702021> [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Jan

- 28];322(3):R192–203. Available from:
<https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00270.2021>
70. Karl JP, Berryman CE, Young AJ, Radcliffe PN, Branck TA, Pantoja-Feliciano IG, et al. Associations between the gut microbiota and host responses to high altitude. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Jan 28];315(6):G1003–15. Available from:
<https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00253.2018>
71. Hao Y, Tang C, Du Q, Zhou X, Peng X, Cheng L. Comparative analysis of oral microbiome from Zang and Han populations living at different altitudes. *Arch Oral Biol*. 2021 Jan 1;121:104986.
72. Orrego Cardozo M, Parra Gil MA, Salgado Morales YP, Muñoz Guarín E, Fandiño Henao V. Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas. *CES Odontol* [Internet]. 2015 Aug 10 [cited 2023 Jan 28];28(1):57–73. Available from:
<https://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/3492>
73. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jan 28];91(S1):S45–9. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/JPER.20-0104>
74. Kietzmann T, Mäkelä VH. The hypoxia response and nutritional peptides. *Peptides (NY)*. 2021 Apr 1;138:170507.
75. Riedl S, Kluge M, Schweitzer K, Waldhör T, Frisch H. Adaptation of ghrelin and the GH/IGF axis to high altitude. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2023 Dec 26];166(6):969–76. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0007>
76. Landeo C, Laura J. Etiología y presentación clínica de la pancreatitis aguda en la altura en el Hospital Nacional ESSALUD Huancayo. Enero 2007 - diciembre 2010. Universidad Nacional del Centro del Peru [Internet]. 2011 [cited 2023 Jul 25]; Available from: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/533>
77. Borda Mederos LA, Kcam Mayorca EJ, Alarcon Aguilar P, Miranda Rosales LM. Megacolon andino y vólculo del sigmoides de la altura: Presentación de 418 casos entre 2008 - 2012 en el hospital C. Monge - Puno, Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú* [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 26];37(4):317–22. Available from:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
78. Frisancho oscar V, Gastroenterólogo Hospital Nacional M, Rebagliati Martins E, Artículos Revisión LP DE. Dolicomegacolon andino y vólculos intestinales de altura. *Revista de Gastroenterología del Perú* [Internet]. 2008 [cited 2023 Dec 26];28(3):248–57. Available from:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292008000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
79. Bailey BA, Donnelly M, Bol K, Moore LG, Julian CG. High Altitude Continues to Reduce Birth Weights in Colorado. *Matern Child Health J* [Internet]. 2019 Nov 1

- [cited 2023 Dec 20];23(11):1573–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10995-019-02788-3>
80. Asas-Jinde M, González-Andrade F. Newborns physiological differences in low- and high-altitude settings of Ecuador. *J Dev Orig Health Dis* [Internet]. 2022 Aug 21 [cited 2023 Dec 20];13(4):494–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-developmental-origins-of-health-and-disease/article/abs/newborns-physiological-differences-in-low-and-highaltitude-settings-of-ecuador/62109000BFC5E1E6069644B776A6728F>
81. Qi HY, Ma RY, Jiang LX, Li SP, Mai S, Chen H, et al. Cardiopulmonary Changes in Healthy Children Residing at High Altitude in China. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec 1;7(12):1281–3.
82. Levine BD, Zuckerman JH, DeFilippi CR. Effect of High-Altitude Exposure in the Elderly. *Circulation* [Internet]. 1997 Aug 19 [cited 2023 Dec 20];96(4):1224–32. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.96.4.1224>
83. Parati G, Ochoa JE, Torlasco C, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Aging, High Altitude, and Blood Pressure: A Complex Relationship. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2015 Jun 12 [cited 2023 Dec 20];16(2):97–109. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2015.0010>

PUBLICACIÓN ANTICIPADA