

Editorial

Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar

Effects of High-Altitude Exposure on the Pulmonary Circulation

Dante Penaloza*

Instituto de Investigaciones de la Altura y Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Historia del artículo:

On-line el 12 de octubre de 2012

Más de 140 millones de personas habitan sobre los 2.500 m de altura. En la región andina existe la mayor densidad de población sobre los 3.500 m. Por otro lado, es creciente el número de personas que habitan a nivel del mar (NM) y se movilizan a alturas mediana, grande o extrema por razones laborales o científicas, por turismo o por deporte, como ocurre con excursionistas, montañistas y esquiadores. Por ello es de interés conocer los efectos de la altura en aspectos fisiológicos y estructurales del organismo humano.

Los efectos de la altura se deben a la baja presión barométrica y, por lo tanto, a una reducción en la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado. Esta condición de hipoxia hipobárica es la causa de la hipoxia alveolar e hipoxemia en los seres humanos que habitan o ascienden a la altura. Múltiples son las respuestas al estímulo hipóxico, así como los mecanismos adaptativos. En ocasiones, hay mala adaptación en quien asciende a la altura. En otras, hay pérdida de la adaptación en el nativo de altura. En este artículo editorial se revisan resumidamente los efectos de la altura en la circulación pulmonar en tres situaciones: hipoxia crónica, hipoxia aguda e hipoxia subaguda.

HIPOXIA CRÓNICA

Nativo normal de grandes alturas

Estudios pioneros de investigadores peruanos demostraron con cateterismo cardiaco la presencia de hipertensión pulmonar (HP) asintomática en nativos sanos residentes en una comunidad andina ubicada a 4.540 m de altura¹. Posteriores investigaciones a diferentes alturas en los Andes y en Asia permitieron establecer que la relación entre la altitud y la presión arterial pulmonar media (PAPm) está representada por una curva de tipo parabólico, de forma tal que por encima de los 3.500 m hay HP leve a moderada asociada con niveles adaptativos de hipoxemia y policitemia. En nuestro estudio, a 4.540 m (presión barométrica, 445 mmHg; presión parcial de oxígeno en el aire inspirado, 80 mmHg), la PAPm fue 28 mmHg, con saturación arterial de oxígeno (SaO₂) del 80% y hemoglobina en 20 g/dl¹. En nativos que viven a esta altitud fallecidos en accidente, el estudio histológico cuantitativo de las

arterias pulmonares demostró engrosamiento de la capa media de células musculares lisas (CML) en las pequeñas arterias distales, con extensión de la capa muscular hasta las arteriolas². Estos hallazgos explican el incremento de la resistencia vascular pulmonar, la HP y la hipertrofia ventricular derecha.

En una revisión histórica, Reeves y Grover³ han destacado que fueron científicos peruanos los primeros en demostrar la patogenia de la HP hipóxica crónica en humanos al describir los cambios posnatales de la circulación pulmonar³. Los investigadores peruanos demostraron que el recién nacido a grandes alturas (GA) tiene HP y gruesa capa de CML en las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares, hallazgos similares a los descritos a NM. Constituyen, tanto a NM como en GA, expresión remanente del patrón fetal. Sin embargo, en el recién nacido a NM tiene lugar un rápido remodelamiento vascular —adelgazamiento de la capa muscular con ampliación del lumen—, lo que determina un rápido descenso de la resistencia vascular pulmonar y de la PAP. En contraste, en el recién nacido a GA, el remodelamiento vascular ocurre lentamente en el curso de la vida, por lo cual la HP y la hipertrofia ventricular derecha persisten hasta la edad adulta (fig. 1)^{1,2,4}.

Durante el ejercicio la respuesta de la PAP en el nativo de GA es mayor que en el habitante a NM, a pesar de que la carga de trabajo y el gasto cardiaco sean similares o incluso menores. Esto se debe a la menor distensibilidad de las arterias pulmonares como consecuencia de la gruesa capa de CML⁵. Sin embargo, el nativo de GA es capaz de realizar actividad física similar o incluso mayor que el residente a NM aclimatado a GA. La HP del nativo de GA es reversible tras prolongada residencia a NM⁶. Es interesante señalar que los nativos del Tíbet, que tienen el más antiguo ancestro de vida en altura, se comportan, tanto en reposo como en ejercicio, de forma similar al habitante a NM debido a que está genéticamente adaptado⁷.

Mal de montaña crónico

Algunos residentes de GA pierden su capacidad de adaptación y desarrollan mal de montaña crónico (MMC)⁸. En estos pacientes se observa reducción de la ventilación alveolar, que se acentúa durante el sueño. La hipoventilación alveolar determina hipoxemia de mayor grado que en el nativo normal. Como consecuencia, hay respuesta incrementada de eritropoyetina, policitemia exagerada, HP acentuada e incremento de la hipertrofia ventricular derecha y, en algunos casos, insuficiencia cardiaca congestiva. En el estudio

* Autor para correspondencia: Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Avda. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, S.M.P., Lima 31, Perú.

Correo electrónico: penaloza.dante@gmail.com

Full English text available from: www.revespcardiol.org

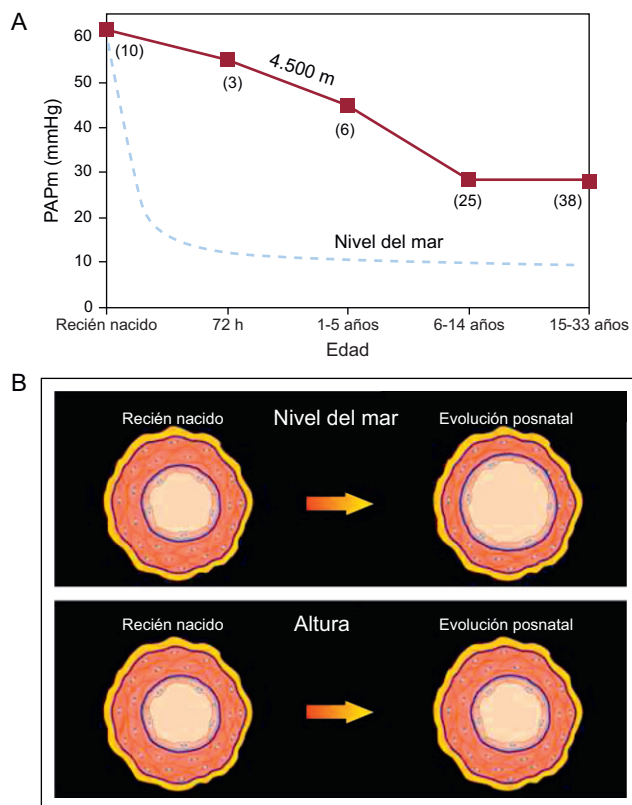


Figura 1. A: relación entre presión arterial pulmonar media y edad en nativos normales que habitan a grandes alturas, a 4.540 m (línea continua), en comparación con los datos descritos en residentes a nivel del mar (línea punteada) (los números entre paréntesis indican el número de casos); la presión arterial pulmonar media declina rápidamente a nivel del mar; en contraste, en el nativo que vive a grandes alturas el grado de hipertensión pulmonar declina lentamente y puede persistir hasta la edad adulta. B: representación esquemática del remodelamiento posnatal de las arterias pulmonares distales; este proceso de maduración ocurre rápidamente a nivel del mar en contraste con el lento proceso que tiene lugar en grandes alturas. PAPm: presión arterial pulmonar media. Reproducido de Penaloza y Arias-Stella⁴, con permiso de Wolters Kluwer-LWW.

hemodinámico realizado por nuestro grupo en pacientes con MMC, se obtuvo los siguientes datos: PAPm, 47 mmHg; SaO₂, 70%, y hemoglobina, 25 g/dl^{4,9}.

El cuadro clínico de estos pacientes es similar al que se observa a NM en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada, gran obesidad y apnea del sueño severa. Una observación importante en el MMC es la relación inversa entre PAPm y SaO₂. A menor SaO₂, mayor HP. Esto se muestra en la figura 2, que compara pacientes con MMC, nativos normales de GA y residentes de NM⁴. Durante el ejercicio, aun a baja carga, se observa disminución de la SaO₂ e HP severa^{4,9,10}. Durante el sueño se observa hipoventilación e hipoxemia acentuadas y, consecuentemente, HP exagerada¹¹.

El MMC puede ser primario debido a hipoventilación alveolar relacionada principalmente con el incremento de la edad. Con frecuencia el MMC es secundario a enfermedad pulmonar, obesidad y apnea del sueño. En otros casos hay relación con el tabaco y la polución tanto ambiental (poblaciones mineras) como doméstica (exposición crónica al humo de cocinas de leña u otros combustibles de biomasa). Los raros reportes patológicos de pacientes que mueren con el diagnóstico de MMC e insuficiencia cardíaca corresponden a MMC secundario. En estos casos se encuentran gran hipertrofia ventricular derecha, excesiva muscularización de las arterias pulmonares distales y engrosamiento de la adventicia⁴.

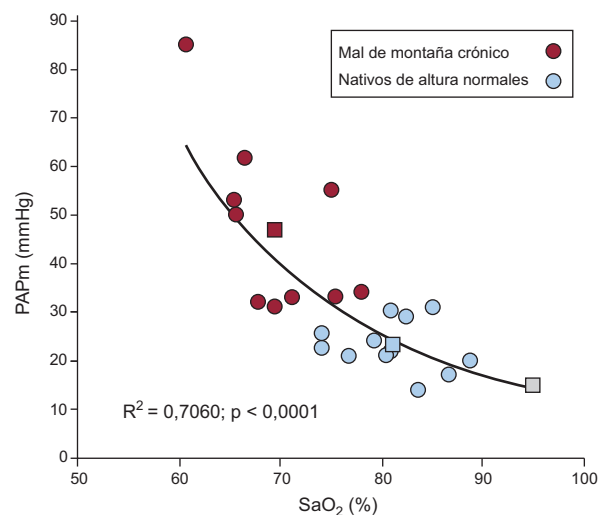


Figura 2. Relación inversa entre presión arterial pulmonar media y saturación arterial de oxígeno en pacientes con mal de montaña crónico. A medida que la saturación arterial de oxígeno disminuye, la presión arterial pulmonar media se incrementa, de tal forma que el paciente con la saturación arterial de oxígeno más baja tiene el mayor grado de hipertensión pulmonar (granate). Con fines de comparación se muestran los valores obtenidos en los nativos normales que residen a gran altura (azul). Se muestran también los valores medios de presión arterial pulmonar media correspondientes a ambos grupos y a los residentes a nivel del mar (cuadrados). PAPm: presión arterial pulmonar media; SaO₂: saturación arterial de oxígeno. Reproducido de Penaloza y Arias-Stella⁴, con permiso de Wolters Kluwer-LWW.

El tratamiento ideal del MMC es el descenso a NM. Una alternativa paliativa es la sangría isovolémica. Se han realizado ensayos farmacológicos con acetazolamida, que incrementa la ventilación alveolar y mejora la hipoxemia; nifedipino, que disminuye la HP pero tiene efecto sistémico, y sildenafil, que selectivamente reduce la HP y mejora la tolerancia al ejercicio⁴.

HIPOXIA AGUDA

Mal de montaña agudo

Los residentes a NM que suben a altitudes medianas o grandes sufren, en mayor o menor grado, mal de montaña agudo o «soroche». El grado de susceptibilidad al mal de montaña agudo es variable. Los síntomas más frecuentes son cefalea, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales y mareos. La principal causa es la hipoxemia, y por ello el tratamiento es la administración de oxígeno y, en casos graves, el retorno a lugares bajos. Es de interés conocer que el ascenso a altura determina incremento de la PAP, tanto en las personas con mal de montaña agudo como en las que permanecen asintomáticas al llegar a la altura. Es una respuesta intrínseca de la CML a la hipoxia alveolar; el grado de HP es generalmente discreto y no participa en los síntomas del mal de montaña agudo. Ocurre tanto a turistas como a excursionistas, esquiadores y montañistas. El uso de acetazolamida es la profilaxis más aceptada. Se ha demostrado que el ascenso escalonado atenúa el grado de HP¹², por lo que se recomienda como medida para prevenir un cuadro clínico grave denominado edema pulmonar por ascensión a altura (EPAA) asociado a HP severa.

Edema pulmonar por ascensión a altura

Algunos residentes de NM que ascienden a GA sufren EPAA, una entidad clínica grave y potencialmente fatal. Ocurre pocos días

después de la llegada a GA. Los primeros casos se describieron en Perú, en jóvenes nativos de GA que retornaban a la altura después de permanecer algunas semanas a NM¹³. A esta modalidad clínica se la ha denominado EPAA por reascenso (reentrada). Posteriormente, se han hecho numerosos estudios en los Andes, las Montañas Rocosas de Estados Unidos, en Asia y los Alpes. En el Monte Rosa, ubicado en los Alpes italianos a 4.559 m, se han realizado importantes estudios experimentales sobre susceptibilidad, mecanismo, prevención y tratamiento del EPAA.

El EPAA es un modelo de edema pulmonar no cardiogénico debido a HP hipóxica severa e incremento de permeabilidad en la membrana alveolocapilar. La altitud, la velocidad de ascenso, el grado de actividad física y la susceptibilidad individual son factores determinantes del EPAA. El cuadro clínico se caracteriza por fatiga, disnea, tos, esputo rosado y espumoso, taquicardia, taquipnea, cianosis y rales pulmonares. La radiografía de tórax muestra infiltrados en forma de opacidades densas, confluentes y de distribución variable en los campos pulmonares¹⁴. El EPAA ocurre en individuos susceptibles con exagerada reactividad arterial pulmonar a la hipoxia. La susceptibilidad se ha atribuido a un defecto en la síntesis pulmonar de óxido nítrico¹⁵.

Hay escasos estudios hemodinámicos con cateterismo cardiaco durante el episodio de EPAA a la misma altitud en que ocurre el evento¹⁶. Investigadores peruanos realizaron este tipo de estudios en un laboratorio ubicado en la población andina de Cerro de Pasco, a 4.340 m, y detectaron las cifras de SaO₂ más bajas (media, 57%) y las de HP más altas (media de PAPm, 63 mmHg) que se haya descrito en el EPAA¹⁷. Maggiorini et al¹⁸ realizaron estudios similares en montañistas susceptibles a quienes se indujo el EPAA experimentalmente por el rápido ascenso a un laboratorio construido en el refugio «Regina Margherita», en la cumbre del Monte Rosa, a 4.559 m. En este estudio se demostró incremento de la presión capilar pulmonar (media, 22 mmHg) y valor normal de la presión de oclusión (presión en cuña o *wedge pressure*)¹⁸. El concepto actual de la patogenia del EPAA implica la combinación de dos procesos concurrentes: a) vasoconstricción pulmonar hipóxica exagerada y no homogénea, lo cual determina excesiva HP e incremento de la presión capilar pulmonar y, como

consecuencia, daño de la membrana alveolocapilar (*capillary stress failure*) e inundación alveolar^{18–20}, y b) defecto en el drenaje del fluido alveolar debido a deficiente transporte transepitelial de sodio²¹.

El mecanismo de la HP en el EPAA difiere del que se ha descrito en el nativo de altura, en el que el principal factor de la HP es la gruesa capa de CML en las arterias pulmonares distales. En la mayoría de los casos con EPAA, el factor principal de la HP severa no es estructural, ya que ocurre en residentes a NM con arterias pulmonares normales (turistas, excursionistas, montañistas). El factor principal es la vasoconstricción hipóxica, propiedad intrínseca de la CML. El estímulo hipóxico actúa en el sarcolema de la CML inhibiendo la corriente de salida en los canales de K⁺ dependientes de voltaje (Kv), lo cual induce despolarización de la membrana y apertura de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje. El ingreso de Ca²⁺ estimula la liberación del Ca²⁺ depositado en el retículo sarcoplásmico, lo que aumenta el Ca²⁺ citosólico que, por sucesivas acciones enzimáticas, actúa sobre el aparato contráctil actina-miosina y determina la contracción de la CML²².

Sin embargo, la hipoxia aguda induce también disfunción endotelial, lo cual activa la vía de la endotelina y su efecto vasoconstrictor²³, en tanto que deprime las vías del óxido nítrico y la prostaciclina y su efecto vasodilatador. Además, la hipoxia aguda activa el sistema simpático y su efecto vasoconstrictor²⁴. Estos mecanismos permiten entender el efecto beneficioso del oxígeno, el óxido nítrico y fármacos vasodilatadores tales como los bloqueadores de los canales de Ca²⁺ (nifedipino), los análogos de la prostaciclina (iloprost) y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafilo). Según el agente empleado, se bloquean los canales de Ca²⁺, se abren los canales de K⁺ y se activan las vías del óxido nítrico y la prostaciclina, lo cual incrementa la generación de guanosinmonofosfato cíclico y adenosinmonofosfato cíclico, mediadores de la vasorelajación de las CML.

HIPOXIA SUBAGUDA

Los efectos de la hipoxia subaguda para el corazón y la circulación pulmonar se describieron hace cinco décadas en terneros trasladados para pastar a entre 2.500 y 3.770 m de altitud en las Montañas Rocosas de Utah (Estados Unidos). Tras algunas semanas, en estos animales se desarrollaba exceso de HP asociada a gruesa capa de CML en las arterias pulmonares distales y, consecuentemente, una exagerada hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardiaca. Estos animales morían si permanecían en altura, pero se recuperaban rápidamente una vez trasladados a lugares bajos. Esta enfermedad de los bovinos ocasionada por hipoxia subaguda se denominó *brisket disease*²⁵.

Hace cinco décadas, investigadores chinos describieron un cuadro clínico similar en niños lactantes de la etnia Han que nacen en niveles bajos y luego son trasladados a GA donde, tras semanas o meses, presentan HP severa e insuficiencia cardiaca, con resultado fatal si no se traslada a los niños a lugares bajos. Posteriormente, investigadores chinos y británicos realizaron un estudio clínico-patológico y describieron esta entidad con el nombre de mal de montaña subagudo infantil^{26,27}. En ese estudio destaca el hallazgo de masiva hipertrofia ventricular derecha y exagerada hipertrofia de la capa media de CML en las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares (fig. 3), lo cual implica excesiva vasorreactividad a la hipoxia y HP severa. El origen vascular del mal de montaña subagudo infantil difiere del mecanismo respiratorio inicial observado en el MMC del adulto. Investigaciones hemodinámicas en el mal de montaña subagudo infantil realizadas con cateterismo cardiaco, y más recientemente con ecografía Doppler, han confirmado HP severa. En un estudio realizado en China en

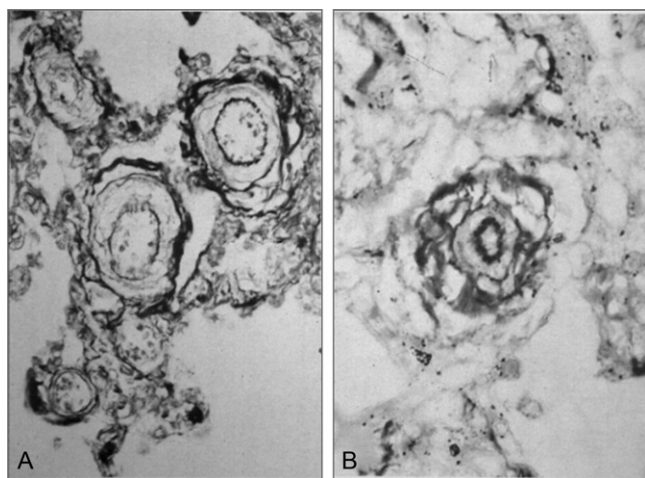


Figura 3. A: secciones transversas de pequeñas arterias pulmonares de un niño de la etnia Han, de 11 meses de edad, llevado por sus padres a vivir en Lhasa (Tíbet) a 3.600 m; tras algunas semanas, contrajo mal de montaña subagudo infantil; se observa gran hipertrofia de la capa muscular media (Elastica van Gieson $\times 600$). B: sección transversa de una arteriola del mismo caso; se observa una capa muscular media muy gruesa entre las láminas elásticas, de las cuales la interna es particularmente gruesa (Elastica van Gieson $\times 1.000$); se debe tener en cuenta que a nivel del mar las arteriolas no tienen capa muscular y sus dos láminas elásticas están fusionadas. Reproducido de Heath²⁷, con permiso de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

55 niños, la PAPm alcanzó el nivel de 72 mmHg²⁸. El mal de montaña subagudo infantil se observa en los Andes con menos frecuencia, pero se han comunicado algunos casos².

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penalzoa D, Sime F, Banchero N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *Am J Cardiol*. 1963;11:150–7.
2. Arias Stella J, Saldaña M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. *Circulation*. 1963;28:915–25.
3. Reeves JT, Grover RF. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. 2005;98:384–9.
4. Penalzoa D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitude. Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007;115:1132–46.
5. Banchero N, Sime F, Penalzoa D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *Circulation*. 1966;33:249–62.
6. Sime F, Penalzoa D, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Brit Heart J*. 1971;33:647–57.
7. Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658 m. *J Appl Physiol*. 1993;74:312–8.
8. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves J, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high-altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6:147–57.
9. Penalzoa D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med*. 1971;50:728–43.
10. Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mulé M, Van der Plas M, Argiento P, Villafuerte FC, et al. Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness. *Chest*. 2012;142:877–84.
11. Sime F. Dormir en los Andes: contribución del sueño en la etiopatogenia de la Enfermedad de Monge. *Acta Andina*. 1995;4:13–24.
12. Baggish AL, Fulco ChS, Muza S, Rock PB, Beilerman B, Cymerman A, et al. The impact of moderate-altitude staging on pulmonary arterial hemodynamics after ascent to high altitude. *High Alt Med Biol*. 2010;11:139–45.
13. Bardales A. Algunos casos de edema pulmonar agudo por sorroche grave. *An Facul Med*. 1955;38:233–40.
14. Marticorena E, Tapia F, Dyer J, Severino J, Banchero N, Gamboa R, et al. Pulmonary edema by ascending to high altitudes. *Chest*. 1964;45:273–83.
15. Bush T, Bärtsch P, Pappert D, Grunig E, Elser H, Falke KJ, et al. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:368–73.
16. Penalzoa D, Sime F, Ruiz L. Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes. *High Alt Med Biol*. 2008;9:199–207.
17. Penalzoa D, Sime F. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1969;23:369–78.
18. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation*. 2001;103:2078–83.
19. West JB, Colice GL, Lee YJ, Kurdak SS, Fu Z, Ou LC, et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: direct evidence of stress failure of pulmonary capillaries. *Eur Respir J*. 1995;8:523–9.
20. Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, Swenson E. Physiological aspects of high altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 2005;98:1101–10.
21. Sartori C, Duplain H, Lepori M, Egli M, Maggiorini M, Nicod P. High altitude impairs nasal transepithelial sodium transport in HAPE-prone subjects. *Eur Resp J*. 2004;23:916–20.
22. Remillard CV, Yuan JX. High altitude pulmonary hypertension: Role of K⁺ and Ca²⁺ channels. *High Alt Med Biol*. 2005;6:133–46.
23. Sartori C, Vollenweider L, Löffler BM, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation*. 1999;99:2665–8.
24. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation*. 1999;99:1713–8.
25. Hecht HH, Kuida H, Lange RL, Thorne JL, Brown AM. Brisket disease II, Clinical features and hemodynamic observations in altitude-dependent right heart failure of cattle. *Am J Med*. 1962;32:171–83.
26. Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, Anand IS, Harris E, Harris P, et al. Subacute infantile mountain sickness. *J Pathol*. 1988;155:161–70.
27. Heath D. Remodelling of the human pulmonary vasculature at high altitude in the Andes and Tibet. En: León-Velarde F, Arregui A, editores. *Hipoxia: investigaciones clínicas y básicas*. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1993 p. 89–99.
28. Ma Ru-Yan, Pang Y, Ge Ri-Li. Clinical study of 55 cases of high altitude heart disease in children in Qinghai. *High Alt Med Biol*. 2004;5:259.