



SOCIEDAD
SUDAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA



CONSENSO MÉDICO

CONSENSO SOBRE SALUD CARDIOVASCULAR Y ALTITUD

*Un esfuerzo colaborativo entre la Sociedad Sudamericana de Cardiología
y la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Núcleo Pichincha*

AÑO 2026

PRIMERA EDICIÓN

Sociedad Sudamericana de Cardiología · Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Núcleo Pichincha

CONSENSO SOBRE SALUD CARDIOVASCULAR Y ALTITUD

COORDINADOR DEL CONSENSO: Guerrero Cepeda, Luis Miguel

AUTORES (ORDEN ALFABÉTICO)

Calero, Sol ⁷	Lasso, Diana Fernanda ⁹
Cardenas, Liliana ²	López, María Cecilia ⁶
Cedeño, Jeanneth ²	Mera Sacoto, Karla Alexandra ²
Chacón Mosquera, Carlos Renan ³	Padilla, Tanya ⁷
Coronel, Mirta A. ⁸	Paredes, Ivan ²
Cortez F., Patricia ⁷	Perea, Orlando Gabriel ¹⁰
Gaete, Pablo ⁵	Rengifo, Diego Armando ²
Gaibor, Juan Carlos ⁷	Rodríguez, Susana E. ⁸
Galdeano, Ricardo Sebastián ¹³	Saenz, Bolívar ⁴
Garcia, Alejandra ²	Salinas, C. E. ¹²
Guerrero Cepeda, Luis Miguel ²	Sotomayor Perales, Jorge Luis ¹⁴
Jiménez Bazurto, Elizabeth ¹	Zeballos, Gabriela Sonia ¹⁵
Joo Turoni, Claudio M. ¹¹	

INSTITUCIONES Y AFILIACIONES

1. Hospital Carlos Andrade Marín, Ecuador
2. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Ecuador
3. Hospital de Especialidades de la Policía Nacional No. 1, Ecuador
4. Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas No. 1, Ecuador
5. Hospital Ernesto Torres, Chile
6. Consultorio privado San Isidro, Argentina
7. Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador
8. Hospital Ángel C. Padilla, Argentina
9. Hospital Universitario Vall d'Hebron, España
10. ICBA, Argentina
11. Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO-CONICET), Argentina
12. Instituto Bolivariano de Biología de Altura, Bolivia
13. Programa SONQO, Argentina
14. Hospital III EsSalud Juliaca, Perú
15. Clínica Nuestra Señora de Fátima, Argentina

PREFACIO

El continente sudamericano es una región muy rica en diversidad geográfica y cultural que ha generado regiones únicas y propias. En la cadena montañosa Los Andes se han desarrollado muchos conglomerados humanos que se han adaptado a vivir pese a las condiciones climáticas adversas y limitadas por la hipoxemia hipobárica, esto desarrolló una adaptación en los habitantes que ha permitido continuar con su existencia. Sin embargo, nos hemos topado con varios desafíos desde el punto de vista médico al no contar con con guías de manejo de varias patologías cardiovasculares que ampliamente han sido desarrolladas en países que tienen su población a nivel del mar. También hemos tenido la visita de muchas personas que suben agudamente a la altitud y han sufrido diversos problemas cardiopulmonares que han sido tratados de forma empírica o por experiencia médica propia.

El Consejo de Altitud de la Sociedad Sudamericana de Cardiología lanza este primer volumen de enfermedades cardiovasculares en la altura, contestando diversas inquietudes con evidencia científica de varios problemas a los que nos hemos enfrentado dando guías en el diagnóstico y manejo de varias patologías y síntomas relacionadas al corazón.

Quiero dar las gracias al gran esfuerzo de este maravilloso grupo de colegas por iniciar este proyecto que será el principio de otros afines a mejorar la cardiología en los habitantes que viven en la altura y aquellos que nos visiten.

Bolivar Saenz

Presidente Sociedad Sudamericana Cardiología.

ÍNDICE

- **Metodología** Pág. 01
- **Capítulo I:** Evaluación de los umbrales hemodinámicos para el diagnóstico de hipertensión pulmonar en adultos residentes de grandes altitudes: un análisis comparativo entre los criterios de 30 mmHg y 20 mmHg para la prevención del sobrediagnóstico Pág. 02
- **Capítulo II:** Evaluación clínica de la acetazolamida frente a la flebotomía en el tratamiento de la Enfermedad de Monge: impacto en la eritrocitosis y la calidad de vida Pág. 10
- **Capítulo III:** Evaluación integral de metas de control tensional en poblaciones de altitud: impacto en eventos cardiovasculares mayores y seguridad hemodinámica Pág. 19
- **Capítulo IV:** Prueba de esfuerzo frente a evaluación clínica estándar en la valoración previa al viaje del paciente con enfermedad coronaria estable que asciende a la altura Pág. 26
- **Capítulo V:** Análisis de costo-efectividad de la profilaxis con acetazolamida frente a oxígeno suplementario en la prevención de eventos cardiovasculares agudos en trabajadores de minería de ascenso rápido Pág. 33
- **Capítulo VI:** Índices eritrocitarios y valores hematimétricos de referencia en residentes de gran altitud Pág. 43
- **Capítulo VII:** Hallazgos clínico-epidemiológicos en los Andes: el Programa SONQO-Calchaquí Pág. 54
- **Capítulo VIII:** Estrategias diuréticas y riesgo tromboembólico en la insuficiencia cardíaca aguda en la gran altitud Pág. 62
- **Capítulo IX:** Impacto de la exposición prolongada a material particulado fino (PM_{2,5}) en la exacerbación de la hipertensión pulmonar en poblaciones de altura con patología cardiovascular preexistente Pág. 69
- **Limitaciones y Recomendaciones para Futuras Investigaciones** Pág. 82

Metodología

El presente documento de consenso sobre Salud Cardiovascular y Altura fue desarrollado a través de un esfuerzo colaborativo entre la Sociedad Sudamericana de Cardiología y la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Núcleo Pichincha. Para garantizar rigurosidad científica, objetividad y aplicabilidad clínica, el comité de expertos elaboró el documento siguiendo un enfoque estructurado basado en la mejor evidencia disponible.

El proceso metodológico se llevó a cabo en las siguientes fases secuenciales:

1. Análisis Epidemiológico (Identificación del problema)

El proceso inició con un análisis de la epidemiología regional respecto a las patologías cardiovasculares. Se identificaron las condiciones clínicas con mayor impacto, prevalencia y relevancia específica para las poblaciones expuestas a la altura, estableciendo así las prioridades temáticas del consenso.

2. Formulación de Preguntas Clínicas (Metodología PICO)

A partir de los hallazgos epidemiológicos, el panel de expertos definió 9 preguntas clínicas fundamentales. Para garantizar la precisión y objetividad de la investigación, estas interrogantes se estructuraron bajo el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados/Outcomes), enfocándose en los principales dilemas diagnósticos y terapéuticos de la cardiología de altura.

3. Levantamiento de la Evidencia (Búsqueda sistemática)

Por cada una de las 9 preguntas PICO formuladas, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para recopilar la literatura científica pertinente. Se priorizaron estudios que abordan el impacto de la altitud en la fisiopatología y el manejo cardiovascular.

4. Calificación de la Evidencia (Sistema GRADE)

La evidencia médica recopilada fue sometida a una evaluación crítica. Para estratificar la calidad de los estudios y la confianza en los hallazgos, el comité aplicó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Este sistema permitió clasificar la certeza de la evidencia de manera estandarizada y transparente.

5. Desarrollo de Conclusiones y Recomendaciones (Consenso de expertos)

Finalmente, integrando las respuestas obtenidas de las preguntas PICO con la calificación de la evidencia (GRADE), el grupo de expertos debatió los hallazgos. Como resultado de este análisis, se redactaron las conclusiones formales para cada interrogante y se emitieron recomendaciones prácticas y graduadas para el manejo clínico de los pacientes.

CAPITULO I

Evaluación de los umbrales hemodinámicos para el diagnóstico de hipertensión pulmonar en adultos residentes de grandes altitudes: un análisis comparativo entre los criterios de 30 mmHg y 20 mmHg para la prevención del sobrediagnóstico

Autores:

Juan Carlos Gaibor¹

Jeanneth Cedeño²

CE Salinas³

¹ Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador

² Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Ecuador

³ Instituto Bolivariano de Biología de Altura, Bolivia

1. PREGUNTA PICO

En adultos que residen permanentemente a más de 2 500 metros sobre el nivel del mar (m s. n. m.), ¿el uso de un umbral de presión arterial pulmonar media (PAPm) > 30 mmHg, comparado con el criterio estándar de > 20 mmHg, reduce el sobrediagnóstico de patología vascular pulmonar?

2. DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE LAS DEFINICIONES HEMODINÁMICAS

La determinación de la PAPm obtenida mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) constituye el pilar fundamental para el diagnóstico y clasificación de la hipertensión pulmonar (HP), entidad caracterizada por el incremento progresivo de la poscarga ventricular derecha, remodelación vascular, insuficiencia cardíaca y aumento de la mortalidad [1]. Históricamente, el umbral operativo para definir esta patología se estableció de forma empírica en un valor de PAPm $\geq$ 25 mmHg durante el primer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Ginebra en 1973 [2].

Las directrices conjuntas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, del inglés *European Society of Cardiology*) y la Sociedad Europea de Neumología (ERS, del inglés *European Respiratory Society*) modificaron este criterio al reducir el umbral diagnóstico a PAPm > 20 mmHg en reposo, complementado de manera obligatoria en la forma precapilar con una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 2 unidades Wood (UW) y una presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAWP, del inglés *pulmonary artery wedge pressure*) $\leq$ 15 mmHg [1,3]. Esta actualización se fundamentó en cohortes poblacionales y metaanálisis que determinaron que el límite superior normativo en sujetos sanos a nivel del mar (+2 desviaciones estándar) se sitúa en 20,6 mmHg [4,5]. Asimismo, valores en el rango limítrofe (PAPm de 21 a 24 mmHg) demostraron asociarse con un riesgo significativamente mayor de progresión clínica y mortalidad a nivel del mar [5,6].

Este cambio de paradigma suscita una controversia sustancial en la medicina de altura. En altitudes superiores a los 2 500 m s. n. m., la hipoxia hipobárica desencadena vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) y remodelación estructural vascular como mecanismos fisiológicos de adaptación [7–9]. La aplicación irrestricta del umbral de > 20 mmHg en residentes de altura clasifica respuestas adaptativas normales como anomalías patológicas, conllevando un elevado riesgo de sobrediagnóstico de patología vascular pulmonar [7,10].

Ante este escenario, el consenso internacional de La Paz propuso un punto de corte diagnóstico específico para la hipertensión pulmonar de las grandes alturas (HAPH, del inglés *high-altitude pulmonary hypertension*) de PAPm > 30 mmHg (o presión arterial pulmonar sistólica [PAPs] > 50 mmHg) [8]. En consonancia, los consensos del Séptimo Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar han ratificado la necesidad de profundizar en el fenotipado y la contextualización fisiográfica de los criterios hemodinámicos [11].

• Evolución histórica de los umbrales diagnósticos

1973 (Ginebra): PAPm ≥ 25 mmHg [2].

2005 (León-Velarde): PAPm > 30 mmHg, específico para residentes crónicos de altura [8].

2022 (ESC/ERS): PAPm > 20 mmHg + RVP > 2 UW + PAWP ≤ 15 mmHg, estándar global para la forma precapilar [1].

2024 (Séptimo Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar): reafirmación del fenotipado clínico y contextualización geográfica [11].

3. FISIOPATOLOGÍA VASCULAR PULMONAR EN LA GRAN ALTITUD

La residencia permanente en altitudes superiores a los 2 500 m s. n. m. somete al organismo a una presión parcial de oxígeno inspirado reducida, lo que ocasiona un descenso sostenido de la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) [7]. La respuesta inicial corresponde a la VPH, cuya función primordial es optimizar la ventilación/perfusión; no obstante, al presentarse una hipoxia alveolar difusa y continua, dicha vasoconstricción se torna globalizada y persistente [10].

A escala molecular y celular, la hipoxia crónica condiciona la estabilización del factor inducible por hipoxia (HIF, del inglés *hypoxia-inducible factor*), promueve la sobreexpresión de endotelina-1 (ET-1) y disminuye la síntesis endotelial de óxido nítrico y prostaciclina [12]. Estos cambios inducen la inhibición de los canales de potasio dependientes de voltaje en las células de músculo liso vascular pulmonar (PASMC, del inglés *pulmonary artery smooth muscle cells*), influjo sostenido de calcio, proliferación celular, depósito de matriz extracelular y una marcada muscularización de arteriolas precapilares periféricas [9,12]. Estos mecanismos se resumen en la figura 1.

La respuesta ventricular derecha frente a la hipoxia incluye un incremento adaptativo del gasto cardíaco (GC) y de la elastancia arterial; no obstante, una remodelación vascular exagerada puede comprometer el acoplamiento ventrículo-arterial y desencadenar disfunción sistólica del ventrículo derecho [13,14]. Diversos biomarcadores inflamatorios y hematológicos modulan además la magnitud de esta respuesta en la exposición a la altura [14]. En situaciones de injuria pulmonar aguda agregada a gran altitud, la sobrecarga vascular se magnifica, elevando drásticamente el riesgo de colapso hemodinámico [15].

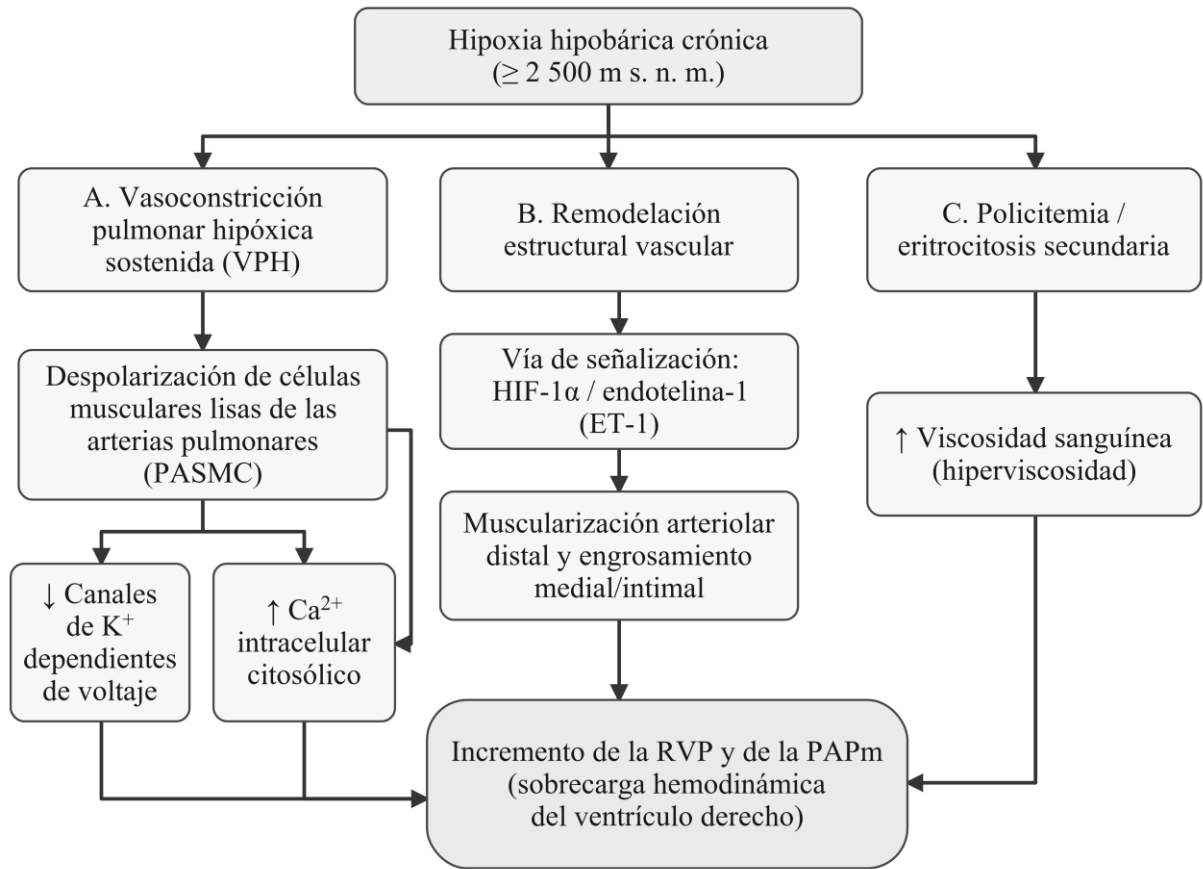


Figura 1. Mecanismos hemodinámicos de la hipoxia hipobárica crónica en residentes de gran altitud.

Abreviaturas y símbolos: ET-1, endotelina-1; HIF-1 α , subunidad alfa del factor inducible por hipoxia 1; m s. n. m., metros sobre el nivel del mar; PAPm, presión arterial pulmonar media; PASMC, células de músculo liso vascular pulmonar; RVP, resistencia vascular pulmonar; VPH, vasoconstricción pulmonar hipóxica; K $^{+}$, ion potasio; Ca $^{2+}$, ion calcio; $\uparrow$, aumento; $\downarrow$, disminución.

Impacto de la viscosidad sanguínea en la hemodinámica de altura

El análisis de la hemodinámica pulmonar en zonas de montaña requiere considerar el gradiente transpulmonar bajo la ley de Poiseuille:

$$\text{PAPm} - \text{PAWP} = \text{GC} \times \text{RVP}$$

En esta relación, la RVP se encuentra determinada por el radio vascular y la viscosidad hemática (η):

$$\text{RVP} = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4}$$

Símbolos: GC, gasto cardíaco; L, longitud del vaso; r, radio vascular; η , viscosidad hemática; π , constante pi.

En los habitantes de altura, y particularmente en el mal de montaña crónico o enfermedad de Monge (CMS, del inglés *chronic mountain sickness*), la hipoxia alveolar induce una eritrocitosis secundaria que puede elevar el hematocrito (Hcto) por encima del 60–65 % [8,9]. A partir de estos valores, la viscosidad sanguínea aumenta de manera curvilínea y exponencial, incrementando la RVP y la PAPm medida, aun en presencia de una arquitectura microvascular pulmonar estructuralmente normal [7,10].

Estudios fisiológicos han evidenciado que tanto el descenso a nivel del mar como la reducción aguda del hematocrito mediante hemodilución isovolumétrica normalizan en gran medida la PAPm, lo que

demuestra que los valores elevados en el rango de 21–29 mmHg responden frecuentemente a un fenómeno reológico y vasomotor reversible, y no a una vasculopatía obliterativa fija [8,10].

Análisis comparativo de umbrales: 30 mmHg frente a 20 mmHg

La tabla 1 compara las características de ambos umbrales diagnósticos y sus implicaciones en residentes de altura.

Tabla 1. Comparación de los umbrales diagnósticos de PAPm > 20 mmHg y PAPm > 30 mmHg.

Parámetro o dimensión	Umbral estándar ESC/ERS 2022 (PAPm > 20 mmHg)	Umbral de consenso de altura (PAPm > 30 mmHg)
Población de referencia	Sujetos sanos a nivel del mar (0–500 m s. n. m.) [4].	Residentes permanentes $\geq 2\,500$ m s. n. m. [8].
Sensibilidad diagnóstica	Elevada: detecta elevaciones mínimas y riesgo incipiente [5].	Moderada: focalizada en remodelación avanzada y daño orgánico [7].
Especificidad en altura	Muy baja: $\approx 20\text{--}35\%$ de la población sana clasifica como patológica [10].	Alta: $> 95\%$ para enfermedad vascular clínicamente relevante [8].
Riesgo de sobrediagnóstico	Significativo: falsos positivos en población adaptada [2,10].	Mínimo: discrimina adaptación de vasculopatía [8].
Impacto asistencial	Saturación de centros y laboratorios de hemodinámica [1,3].	Racionalización de recursos y derivaciones oportunas [8].
Implicación terapéutica	Ausencia de evidencia sobre el uso de vasodilatadores en este rango [3].	Conducta clara: descenso de altitud, oxigenoterapia o sangría en CMS [8].

Abreviaturas: CMS, mal de montaña crónico; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; ERS, Sociedad Europea de Neumología; m s. n. m., metros sobre el nivel del mar; PAPm, presión arterial pulmonar media.

Heterogeneidad étnico-genética

La respuesta hemodinámica a la hipoxia difiere de acuerdo con la historia adaptativa de cada grupo poblacional [9,10]:

Poblaciones tibetanas ($\sim 25\,000$ años en altura): exhiben variantes en los genes *EPAS1* (*endothelial PAS domain protein 1*) y *EGLN1* (*egl-9 family hypoxia inducible factor 1*), conservando concentraciones de hemoglobina y valores de PAPm basales cercanos a los de habitantes a nivel del mar (PAPm $\sim 15\text{--}18$ mmHg).

Poblaciones andinas y de Asia Central ($\sim 10\,000\text{--}12\,000$ años en altura): presentan una VPH más pronunciada, mayor susceptibilidad a la eritrocitosis y una PAPm media basal en reposo de 18–24 mmHg, con límites superiores que alcanzan fisiológicamente hasta 28 mmHg en sujetos asintomáticos [7,8].

Por lo tanto, la instauración universal del punto de corte en 20 mmHg generaría una prevalencia ficticia de hipertensión pulmonar en la región andina, desvirtuando los registros clínicos y epidemiológicos [2,10].

Dinámica en ejercicio, exposición aguda y reportes de caso

La evaluación hemodinámica de esfuerzo aporta información pronóstica en poblaciones de altura, en las cuales la pendiente presión/flujo ($\Delta\text{PAPm}/\Delta\text{GC}$) se incrementa por menor complacencia vascular [7].

En protocolos de exposición aguda a 2 500 m s. n. m. durante 30 h en sujetos con patología precapilar subyacente (ensayo clínico NCT05107700), se ha observado que la reserva funcional y la tolerancia clínica están supeditadas a la capacidad de adaptación ventricular derecha ante la sobrecarga de presión [16].

Asimismo, la presentación clínica de hipertensión pulmonar grave en sujetos jóvenes que residen en zonas elevadas suele acompañarse de valores de $\text{PAPm} > 30\text{--}40$ mmHg, sobrecarga manifiesta del ventrículo derecho y elevación marcada de péptidos natriuréticos, diferenciándose netamente de las variaciones adaptativas menores [17].

4. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La tabla 2 resume la evaluación de certeza del cuerpo de evidencia analizado para responder a la pregunta PICO mediante el sistema GRADE (del inglés *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Tabla 2. Evaluación de la certeza de la evidencia mediante el sistema GRADE.

Desenlace	Diseño de estudios y fuentes evaluadas	Riesgo de sesgo	Otros factores	Certeza global (GRADE)	Conclusión e importancia clínica
Reducción del sobrediagnóstico de patología vascular pulmonar	Revisiones sistemáticas, consensos y series de cohortes invasivas [7,8,10].	Bajo	Magnitud sustancial del efecto en poblaciones de altura.	⊕⊕⊕⊕ Alta	El umbral > 30 mmHg evita catalogar erróneamente como enfermos a un 20–35 % de residentes sanos adaptados.
Predicción pronóstica y mortalidad en altura	Estudios observacionales y revisiones hemodinámicas [4,5,9,13].	Moderado	Ausencia de registros longitudinales con CCD universal en altura.	⊕⊕○○ Baja	A diferencia del nivel del mar, en altura una PAPm de 21–24 mmHg no predice de manera independiente falla del ventrículo derecho.
Eficacia y seguridad de terapias específicas en el rango de 21–29 mmHg	Guías de práctica clínica, ensayos y revisiones [1,3,12,16].	Moderado	Riesgo potencial de hipoxemia por alteración de la VPH con vasodilatadores.	⊕⊕○○ Baja	No existe evidencia clínica que justifique el inicio de vasodilatadores pulmonares en elevaciones leves debidas a hipoxia de altura.
Detección de falla ventricular derecha establecida	Revisiones sistemáticas y cohortes observacionales [13–15].	Bajo	Fuerte correlación de PAPm > 30 mmHg con dilatación y disfunción ventricular.	⊕⊕⊕○ Moderada	El umbral de 30 mmHg discrimina con precisión la sobrecarga ventricular patológica que requiere intervención.

Abreviaturas: CCD, cateterismo cardíaco derecho; GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; PAPm, presión arterial pulmonar media; VPH, vasoconstricción pulmonar hipóxica.

Certeza: ⊕⊕⊕⊕, alta; ⊕⊕⊕○, moderada; ⊕⊕○○, baja.

5. CONCLUSIONES

i. Adecuación del umbral hemodinámico

En adultos residentes permanentes sobre los 2 500 m s. n. m., el uso del umbral de PAPm > 30 mmHg (o PAPs > 50 mmHg) propuesto por León-Velarde *et al.* [8] reduce de forma significativa el sobrediagnóstico de patología vascular pulmonar en comparación con el criterio general de PAPm > 20 mmHg de las guías ESC/ERS [1].

ii. Naturaleza reológica de la presión en altura

Los valores de PAPm situados entre 21 y 29 mmHg en estas poblaciones reflejan predominantemente una respuesta vasomotora fisiológica a la hipoxia combinada con hiperviscosidad por eritrocitosis, careciendo del carácter ominoso que poseen a nivel del mar [5,7,10].

iii. Abordaje diagnóstico multimodal

El diagnóstico de patología vascular pulmonar en la altura requiere integrar la RVP corregida por el hematocrito, la función del ventrículo derecho por imagen, los niveles del fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y la respuesta clínica al oxígeno o al descenso [8,11].

iv. Necesidad de evidencia

La evidencia disponible actualmente para respaldar este cambio en el umbral es limitada. Por ello, se requieren estudios adicionales con un tamaño muestral adecuado, que permitan evaluar su impacto y proporcionar evidencia suficiente para sustentar de manera sólida esta modificación.

6. REFERENCIAS

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Faselis C, Anyfanti P, Doumas M, Pittaras A. Pulmonary hypertension redefined: from historical thresholds to prognostic relevance. *Clin Med Insights Cardiol*. 2024;18:1-9. doi:10.1177/11795468241261442.
3. Lechartier B, Kularatne M, Jaïs X, Humbert M, Montani D. Updated hemodynamic definition and classification of pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(6):721-7. doi:10.1055/s-0043-1770115.
4. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):509-16. doi:10.1164/rccm.201706-1215OC.
5. Xue L, Yang Y, Sun B, Liu B, Zeng Q, Xiong C. Mildly elevated pulmonary arterial pressure is associated with a high risk of progression to pulmonary hypertension and increased mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e018374. doi:10.1161/JAHA.120.018374.
6. Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Harrell FE, et al. Prognostic effect and longitudinal hemodynamic assessment of borderline pulmonary hypertension. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1361-8. doi:10.1001/jamacardio.2017.3882.
7. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1900985. doi:10.1183/13993003.00985-2019.
8. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6(2):147-57. doi:10.1089/ham.2005.6.147.
9. Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007;115(9):1132-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544.
10. Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, Aldashev A, Zhao L. Pulmonary hypertension at high altitude. En: Barberà JA, Humbert M, Peacock AT, editores. *Pulmonary vascular disorders*. [Lugar desconocido]: European Respiratory Society; 2015. p. 356-69. (ERS Monograph; cap. 22). doi:10.1183/2312508X.10014014.
11. Humbert M, Galiè N, Rubin LJ, Simonneau G, McLaughlin VV. The Seventh World Symposium on Pulmonary Hypertension: our journey to Barcelona. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401222. doi:10.1183/13993003.01222-2024.
12. Mirrakhimov AE, Strohl KP. High-altitude pulmonary hypertension: an update on disease pathogenesis and management. *Open Cardiovasc Med J*. 2016;10:19-27. doi:10.2174/1874192401610010019.
13. Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Kushubakova N, Duishobaev M, Maripov A, Sydykov A, et al. Right ventricular response to acute hypoxia exposure: a systematic review. *Front Physiol*. 2021;12:786954. doi:10.3389/fphys.2021.786954.
14. Bian SZ, Zhang C, Rao RS, Ding XH, Huang L. Systemic blood predictors of elevated pulmonary artery pressure assessed by non-invasive echocardiography after acute exposure to high altitude: a prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:866093. doi:10.3389/fcvm.2022.866093.
15. Zhu P, Zhu J, Tong S, She X, Qi Z, Xu Q, et al. Clinical characteristics of patients with a risk of pulmonary artery hypertension secondary to ARDS in a high-altitude area. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001475. doi:10.1136/bmjresp-2022-001475.
16. University of Zurich. Altitude related adverse health effects (ARAHE) in patients with precapillary pulmonary hypertension during 30 h exposure to 2 500 m [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2021 [actualizado 11 may 2022; citado 5 sep 2026]. Identificador: NCT05107700. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05107700>.
17. Gao F, Liu R, Sun Y, Huang H, Zuo S, Yang C, et al. Case report: high altitude, young lives: unmasking pulmonary hypertension in two unique cases. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1719635. doi:10.3389/fmed.2025.1719635.

CAPITULO II

Evaluación clínica de la acetazolamida frente a la flebotomía en el tratamiento de la Enfermedad de Monge: impacto en la eritrocitosis y la calidad de vida

Autores:

Elizabeth Jiménez Bazurto¹

Alejandra García²

José Luis Sotomayor Perales³

¹ Hospital Carlos Andrade Marín, Ecuador

² Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Ecuador

³ Hospital III EsSalud Juliaca, Perú

1. PREGUNTA PICO

En pacientes con diagnóstico de MMC (Enfermedad de Monge), ¿el tratamiento con acetazolamida (250 mg/día), comparado con placebo o flebotomía intermitente, es más efectivo para reducir los niveles de hemoglobina y mejorar la calidad de vida?

2. DESARROLLO

La exposición crónica a la hipoxia hipobárica en regiones de gran altitud condiciona la biología de más de 80 millones de personas que habitan permanentemente por encima de los 2.500 metros sobre el nivel del mar (msnm). Aunque la mayoría de los individuos desarrolla mecanismos fisiológicos de aclimatación exitosos, entre el 5 % y el 15 % de esta población pierde la homeostasis ventilatoria y hematológica, desarrollando el cuadro clínico conocido como Mal de Montaña Crónico (MMC) o Enfermedad de Monge, descrita originalmente por el médico peruano Carlos Monge Medrano en 1925 [2, 3].

Esta patología se caracteriza primordialmente por una eritrocitosis excesiva (EE), que incrementa de forma exponencial la viscosidad sanguínea y desencadena una cascada de complicaciones microcirculatorias, cardiopulmonares y neurológicas que deterioran profundamente la calidad de vida y aumentan la morbilidad [2, 4]. El manejo convencional ha dependido históricamente del descenso a nivel del mar —a menudo inviable por factores socioeconómicos y culturales— o de intervenciones mecánicas transitorias como la flebotomía intermitente [5]. No obstante, la farmacoterapia con acetazolamida a dosis de 250 mg/día ha transformado el abordaje terapéutico al corregir la hipoventilación subyacente y modular directamente la eritropoyesis patológica [6, 7].

2.1 Fisiopatología de la Enfermedad de Monge y el fracaso de la aclimatación

La Enfermedad de Monge constituye un síndrome de inadaptación crónica a la baja presión parcial de oxígeno ambiental (PIO_2). A diferencia de la eritrocitosis fisiológica de altura —que es compensatoria y autolimitada—, en el MMC ocurre una proliferación eritroide desmedida e incontrolada [2, 4]. El principal motor de esta respuesta es una hipoventilación alveolar relativa, secundaria a una disminución progresiva en la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos) al estímulo hipóxico e hipercápnico.

Esta hipoventilación se acentúa severamente durante el sueño, induciendo episodios repetidos de hipoxemia nocturna profunda ($\text{SaO}_2 < 70\%$) y patrones respiratorios periódicos [6]. La hipoxemia sostenida activa la transcripción del factor inducible por hipoxia 2 alfa ($\text{HIF-2}\alpha$), estimulando la secreción continua de eritropoyetina (EPO) en las células peritubulares renales [2, 4].

La expansión masiva de la masa eritrocitaria eleva el hematocrito a cifras que sobrepasan el 65 %–70 %, aumentando drásticamente la viscosidad hemática según los principios reológicos de Poiseuille [9]. Esto genera:

- Resistencia vascular periférica aumentada y estasis microvascular: reducción de la perfusión tisular cerebral y de extremidades (cefalea, parestesias, lentitud psicomotora).
- Vasoconstricción pulmonar hipóxica exacerbada: incremento de la poscarga ventricular derecha, remodelado vascular pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y, en fases avanzadas, cor pulmonale e insuficiencia cardíaca congestiva.

2.2 Marco diagnóstico y Consenso Internacional de Qinghai

La estandarización de los criterios diagnósticos fue establecida en el Consenso Internacional de Qinghai (2005). El diagnóstico formal de MMC requiere la presencia de eritrocitosis excesiva (EE) asociada a sintomatología clínica característica en ausencia de comorbilidades cardiopulmonares primarias a nivel del mar (como EPOC grave o cardiopatías congénitas).

Tabla 1. Componentes y ponderación del score clínico de Qinghai

Componente Clínico	Manifestación y Criterio de Evaluación	Puntuación
Eritrocitosis Excesiva	$[\text{Hb}] \geq 21 \text{ g/dL}$ (varones) o $\geq 19 \text{ g/dL}$ (mujeres)	Criterio obligatorio
Disnea / Palpitaciones	Reflejo de limitación cardiopulmonar y baja eficiencia ventilatoria	0 a 3
Trastornos del Sueño	Insomnio, sueño fragmentado y apneas/hipopneas nocturnas	0 a 3
Cianosis	Labial, ungueal o generalizada por hipoxemia descompensada	0 a 3
Dilatación Venosa	Ingurgitación vascular periférica por hipervolemia y viscosidad	0 a 3
Parestesias	Acroparestesias secundarias a hipoperfusión periférica	0 a 3
Cefalea y Tinnitus	Congestión vascular cerebral y alteraciones microcirculatorias	0 a 3

Nota. Estratificación de severidad: 0 a 5 puntos, sin MMC; 6 a 10 puntos, MMC leve; 11 a 14 puntos, MMC moderado; ≥ 15 puntos, MMC grave o severo. Abreviaturas: Hb, hemoglobina; MMC, mal de montaña crónico. Fuente: elaboración propia a partir del Consenso Internacional de Qinghai [1].

2.3 Mecanismos farmacológicos y base molecular de la acetazolamida

La acetazolamida es un inhibidor no competitivo de la enzima anhidrasa carbónica (isoformas CA-II citosólica y CA-IV de membrana) [6, 11]. En el MMC, actúa a través de tres ejes complementarios:

- Estimulación quimiorrefleja y ventilatoria: Bloquea la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal renal, induciendo una bicarbonaturia leve con acidosis metabólica hiperclorémica transitoria y controlada [11]. La disminución del pH en el líquido cefalorraquídeo estimula los quimiorreceptores centrales del tronco encefálico, aumentando la ventilación minuto alveolar [6, 11].
- Corrección de la desaturación nocturna: El incremento en la ventilación eleva la PaO₂ basal en +2.0 a +3.0 mmHg y la SaO₂ nocturna en +4 % a +5 %, reduciendo en un 74 % el índice de apneas-hipopneas del sueño [6, 11]. Esto desconecta el estímulo crónico sobre el factor HIF-2 α , reduciendo los niveles de eritropoyetina sérica hasta en un 67 % y disminuyendo los receptores solubles de transferrina en un 11.1 % [6].
- Modulación vascular pulmonar: Ejerce un efecto directo vasodilatador en la microvasculatura pulmonar independiente del pH, atenuando la vasoconstricción hipóxica y reduciendo la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión arterial pulmonar media [7, 9].

2.4 Análisis de la evidencia clínica: eficacia en la reducción de hemoglobina y hematocrito

La eficacia de la acetazolamida a dosis de 250 mg/día para controlar la masa eritrocitaria ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) doble ciego controlados con placebo y consolidada en meta-análisis recientes [6, 7, 11].

Tabla 2. Resumen de ensayos clínicos y metanálisis clave

Estudio / Fuente	Población y Diseño	Intervención vs. Control	Resultados Principales	Valor p
Richalet et al. (2005) [6]	n = 30 pacientes con MMC en Cerro de Pasco (4.300 m)	ACZ 250 mg/d vs. 500 mg/d vs. Placebo (3 semanas)	↓ Hto en 7.1 % con 250 mg; ↓ EPO en 67 %; ↑ SaO ₂ nocturna en 5 %; ↓ índice de apneas en 74 %	< 0.001
Richalet et al. (2008) [7]	n = 55 pacientes con MMC en Cerro de Pasco (4.300 m)	ACZ 250 mg/d (n=40) vs. Placebo (n=15) (6 meses)	↓ Hto de 69 % a 64 %; reducción del 44 % de casos de EE; ↑ PaO ₂ de 42 a 45 mmHg; ↓ RVP	< 0.001
Wang et al. (2025) [11]	Meta-análisis de 5 ECA (n = 137 sujetos)	ACZ 250 mg/d vs. Control	Diferencia de Medias (MD) Hto: -2.70 % (95 % IC: -4.58 a -0.82); MD PaO ₂ : +2.00 mmHg	0.005
Stauffer et al. (2024) [12]	Revisión sistemática y modelos hematológicos	ACZ vs. Sangría terapéutica	Control hematológico sostenido sin depleción de hierro versus rebote eritropoyético post-sangría	N/A

Nota clínica sobre dosificación. El estudio de Richalet et al. (2005) [6] demostró que la dosis de 500 mg/día no confiere un beneficio hematológico superior a la de 250 mg/día (reducción de Hto de 6.7 % vs. 7.1 %), pero incrementa la tasa de parestias e intolerancia digestiva, estableciendo los 250 mg/día como la dosis de elección [6, 11].

Abreviaturas: ACZ, acetazolamida; ECA, ensayo clínico aleatorizado; EE, eritrocitosis excesiva; EPO, eritropoyetina; Hto, hematocrito; IC, intervalo de confianza; MD, diferencia de medias; RVP, resistencia vascular pulmonar.

2.5 Análisis comparativo: acetazolamida frente a flebotomía intermitente

La flebotomía o sangría terapéutica (extracción periódica de 450 a 500 mL de sangre) ha sido utilizada tradicionalmente para el alivio agudo de la hiperviscosidad. Sin embargo, su uso como terapia de mantenimiento presenta desventajas fisiopatológicas críticas frente a la acetazolamida [5, 12, 13].

Tabla 3. Matriz comparativa fisiopatológica y clínica

Parámetro	Acetazolamida (250 mg/día)	Flebotomía Intermitente
Mecanismo Primario	Trata la etiología: estimula la ventilación alveolar y frena la eritropoyesis mediada por EPO [6, 11].	Mecánico/paliativo: remueve glóbulos rojos circulantes sin modificar la hipoxia tisular [5, 12].
Estabilidad Hematológica	Alta: Reducción progresiva y meseta estable sin fluctuaciones reológicas [7, 11].	Baja: "Efecto rebote" con hiperestimulación de EPO y retorno a cifras basales en 2-4 semanas [12].
Cinética del Hierro	Preservada: Aumento de ferritina sérica (+540 %) por menor consumo eritropoyético [6].	Ferropenia progresiva: Depleción severa de hierro que exacerba la vasoconstricción pulmonar [5, 12].
Ventilación y Oxigenación	Aumenta PaO ₂ arterial y reduce hipoxemia nocturna [6, 7].	Sin efecto sobre la ventilación; puede agravar la desaturación nocturna [13].
Vía de Administración	Oral, ambulatoria, costo accesible [11].	Invasiva, requiere infraestructura hospitalaria y reposición volumétrica [5].

Abreviaturas: EPO, eritropoyetina; PaO₂, presión arterial de oxígeno.

2.6 Impacto en la calidad de vida, síntomas clínicos y capacidad funcional

El MMC compromete severamente el bienestar general del individuo, limitando su capacidad productiva y su integración social [14]. La terapia con acetazolamida induce mejoras clínicamente significativas reflejadas en:

- Puntaje Total de Qinghai: En el meta-análisis de Wang et al. (2025) [11], la acetazolamida redujo de manera estadísticamente significativa el puntaje total de MMC (MD = -1.13; 95 % IC: -2.03 a -0.23; p = 0.01). En el estudio a 6 meses de Richalet et al. (2008) [7], se documentó una reducción media de 8 puntos en la escala clínica global frente a placebo (p < 0.001).
- Dominios Físicos del SF-36: Se evidencian incrementos significativos en las subescalas de funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal y vitalidad [7]. Los pacientes experimentan mayor tolerancia al esfuerzo y disminución de la fatiga diurna [6, 7].
- Síntomas Neurovasculares y Calidad del Sueño: La reducción de la hiperviscosidad y la mejor oxigenación cerebral disminuyen notablemente la frecuencia e intensidad de cefaleas matutinas, tinnitus, mareos y somnolencia diurna [6, 7, 14].

2.7 Perfil de seguridad, tolerabilidad y consideraciones clínicas

La dosis de 250 mg/día de acetazolamida presenta un perfil de seguridad favorable y manejable a largo plazo [7, 11]:

- Parestesias: Constituyen el efecto adverso más común ($\approx 35\% - 38\%$), manifestadas como hormigueo autolimitado en manos, pies y región perioral [7, 11]. Rara vez obligan a suspender el fármaco y tienden a atenuarse con las semanas de tratamiento [7].
- Disgeusia y poliuria inicial: Alteración transitoria del sabor (especialmente con bebidas carbonatadas) y diuresis osmótica en los primeros días [6, 7].
- Equilibrio ácido-base y electrolitos: La acidosis metabólica inducida es leve y compensada ($\text{pH} \approx 7.33 - 7.36$). En los ensayos a 6 meses no se registraron episodios de hipopotasemia severa ni disfunción renal en pacientes con función basal normal [7, 11].
- Contraindicaciones: Hipersensibilidad documentada a sulfonamidas, insuficiencia renal avanzada ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), cirrosis hepática o antecedentes de acidosis metabólica severa [15].

3. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA SEGÚN METODOLOGÍA GRADE

Para evaluar la certidumbre de la evidencia que responde a la pregunta PICO, se aplicó la metodología internacional GRADE [16], analizando el cuerpo de evidencia proveniente de los ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas indexadas [6, 7, 11, 12, 13].

Tabla 4. Perfil de evidencia GRADE

Pregunta PICO: Acetazolamida (250 mg/día) comparada con Placebo o Flebotomía en pacientes con Mal de Montaña Crónico (MMC).

Entorno: Poblaciones residentes a gran altitud (> 2.500 a 4.300 m s. n. m.).

Desenlace (Outcome)	Importancia	Diseño de Estudios (n)	Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Efecto Estimado / Magnitud del Efecto	Certeza de la Evidencia (GRADE)
Reducción de Hematocrito / Hemoglobina	Crítico	5 ECA (n = 137) [6, 7, 11]	No serio	No serio ($I^2 = 34\%$)	MD Hto: -2.70 % (95 % IC: -4.58 a -0.82; $p = 0.005$); Reducción del 44 % en casos de EE [7, 11].	ALTA
Mejora en Calidad de Vida / Score Clínico	Crítico	4 ECA (n = 124) [6, 7, 11]	No serio	No serio ($I^2 = 0\%$)	MD Score Total: -1.13 (95 % IC: -2.03 a -0.23; $p = 0.01$). Mejora en dominios físicos SF-36 [7, 11].	MODERADA
Optimización de Oxigenación (PaO_2 , SaO_2)	Importante	5 ECA (n = 137) [6, 7, 11]	No serio	No serio ($I^2 = 27\%$)	MD PaO_2 : +2.00 mmHg (95 % IC: 0.77 a 3.22). ↑ SaO_2 nocturna en +5 % y ↓ índice de apneas en 74 % [6, 11].	ALTA
Preservación de Depósitos de Hierro (Ferritina)	Importante	2 ECA / Cohortes (n = 85) [6, 12]	No serio	No serio	Incremento de ferritina sérica (+540 % a 3 semanas) frente a depleción progresiva con flebotomía [6, 12].	MODERADA
Efectos Adversos / Tolerabilidad	Importante	5 ECA (n = 137) [6, 7, 11]	No serio	No serio	Mayor incidencia de parestesias leves autolimitadas ($\approx 38\%$; $RR \approx 4.2$). Sin eventos adversos graves ni hipopotasemia severa [7, 11].	MODERADA

Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; EE, eritrocitosis excesiva; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Hto, hematocrito; IC, intervalo de confianza; I^2 , heterogeneidad estadística; MD, diferencia de medias; PaO_2 , presión arterial de oxígeno; RR, riesgo relativo; SaO_2 , saturación arterial de oxígeno; SF-36, Short Form Health Survey de 36 ítems.

3.1 Justificación del juicio GRADE y balance de la recomendación

- Balance Beneficio-Riesgo: Claramente favorable a la acetazolamida (250 mg/día). Los beneficios clínicos (reducción sostenida del hematocrito, corrección de la hipoxemia nocturna, prevención de la hipertensión pulmonar y preservación del hierro) superan ampliamente los efectos indeseables (parestesias leves no incapacitantes).
- Valores y Preferencias del Paciente: Alta aceptabilidad del tratamiento oral autoadministrado en comparación con la incomodidad, dolor, costo y logística de las flebotomías hospitalarias recurrentes.
- Uso de Recursos y Costo-Efectividad: Fármaco genérico, de muy bajo costo y amplia disponibilidad en centros de atención primaria y especializada en países andinos.

Fuerza y dirección de la recomendación GRADE:

RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR del uso de Acetazolamida (250 mg/día) como tratamiento farmacológico de primera línea en pacientes con Mal de Montaña Crónico.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES CLÍNICAS DEL CONSENSO

4.1 Eficacia hematológica y superioridad fisiológica

La acetazolamida a dosis de 250 mg/día por vía oral es significativamente más efectiva que el placebo y superior a la flebotomía intermitente para el control sostenido de la eritrocitosis excesiva en la Enfermedad de Monge (Certeza de la evidencia: ALTA). Al inducir acidosis metabólica leve y estimular la ventilación alveolar, erradica la hipoxemia nocturna y frena la síntesis desregulada de eritropoyetina.

4.2 Preservación del hierro frente al riesgo de la flebotomía

A diferencia de la flebotomía intermitente —que genera un círculo vicioso de "efecto rebote" y ferropenia crónica que puede agravar la hipertensión pulmonar—, la acetazolamida estabiliza la masa globular y preserva los depósitos tisulares de hierro (Certeza de la evidencia: MODERADA). La flebotomía debe reservarse exclusivamente para situaciones de urgencia clínica con síndrome de hiperviscosidad sintomático agudo (p. ej., hematocrito > 70 % con focalidad neurológica o trombosis inminente) como puente al tratamiento farmacológico.

4.3 Impacto en la calidad de vida y en los síntomas

El tratamiento continuo con acetazolamida reduce de forma estadísticamente significativa el puntaje clínico de severidad de Qinghai y mejora la calidad de vida en los dominios físicos, disminuyendo la cefalea, disnea, somnolencia diurna y congestión vascular (Certeza de la evidencia: MODERADA).

4.4 Puntos de buena práctica clínica

- Dosis recomendada: 250 mg por vía oral administrados en una sola toma matutina (o vespertina para maximizar la oxigenación nocturna, vigilando la nocturia). No se recomiendan dosis de 500 mg/día debido a que no incrementan la eficacia y duplican los efectos adversos.

- Monitorización periódica: Se aconseja control hematológico (hemoglobina/hematocrito), gasometría oximétrica y evaluación de función renal y electrolitos séricos a las 4 semanas de inicio y posteriormente cada 3 a 6 meses.
- Educación al paciente: Informar previamente sobre la posibilidad de parestesias distales leves y transitorias para optimizar la adherencia terapéutica.

5. REFERENCIAS

1. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005;6(2):147-57. doi: 10.1089/ham.2005.6.147
2. Villafuerte FC, Corante N. Chronic mountain sickness: clinical aspects, etiology, management, and treatment. *High Alt Med Biol.* 2016;17(2):61-9. doi: 10.1089/ham.2016.0031
3. Monge Medrano C. La enfermedad de los Andes: síndromes eritrémicos. *An Fac Med (Lima).* 1928;11(1):1-314. doi: 10.15381/anales.v11i1.6143
4. Gonzales GF. Monge's disease at 100 years: revisiting the origins and endocrine mechanisms of chronic mountain sickness. *Sci Prog.* 2025;108(4):1-25. doi: 10.1177/00368504251387827
5. Rivera-Chira M, Chirinos E, León-Velarde F, Richalet JP. Eritrocitosis y mal de montaña crónico: aspectos clínicos y fisiológicos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2008;25(2):220-7.
6. Richalet JP, Rivera M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Petitjean O, et al. Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1427-33. doi: 10.1164/rccm.200505-807OC
7. Richalet JP, Rivera-Chira M, Rodway GW, Bouchet P, Chirinos E, Petitjean O, et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1370-6. doi: 10.1164/rccm.200802-196OC
8. Kryger M, McCullough RE, Doekel R, Collins D, Weil JV, Grover RF. Excessive polycythemia of high altitude: role of ventilatory drive and lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(4):659-66. doi: 10.1164/arrd.1978.118.4.659
9. Pichon A, Connes P, Quidu P, Marchant D, Brunet-Gouet E, Jarrige JF, et al. Acetazolamide and chronic hypoxia: effects on haemorheology and pulmonary haemodynamics. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1401-9. doi: 10.1183/09031936.00213111
10. Rivera-Chira M, León-Velarde F, Huicho L. Chronic mountain sickness score was related with health status score but not with hemoglobin levels at high altitudes. *High Alt Med Biol.* 2013;14(3):254-60. doi: 10.1089/ham.2012.1091
11. Wang Y, Zhang H, Liu X, Chen J, Li W. The efficacy and safety of acetazolamide in chronic mountain sickness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2025;20(3):e0319689. doi: 10.1371/journal.pone.0319689
12. Stauffer U, Gassmann M, Kaestner L. Making a virtue out of an evil: are red blood cells from chronic mountain sickness patients eligible for transfusions? *Am J Hematol.* 2024;99(6):1145-52. doi: 10.1002/ajh.27311
13. Rexhaj E, Rimoldi SF, Pratali L, Fata F, Salinas Salmón C, Villena M, et al. Isovolemic hemodilution in chronic mountain sickness acutely worsens nocturnal oxygenation and sleep apnea severity. *J Appl Physiol.* 2022;133(4):895-901. doi: 10.1152/japplphysiol.00282.2022
14. Huicho L, Pawson IG, León-Velarde F, Rivera-Chira M, Soto-Molina H, Contreras D, et al. Oxygen transport and health status in excessive erythrocytosis at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;173(1):101-9. doi: 10.1016/j.resp.2010.07.001
15. Luks AM, Auerbach PS, Freer L, Grissom CK, Keyes LE, McIntosh SE, et al. Wilderness Medical Society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2019 update. *Wilderness Environ Med.* 2019;30(4S):S3-18. doi: 10.1016/j.wem.2019.04.006
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD

CAPITULO III

Evaluación integral de metas de control tensional en poblaciones de altitud: impacto en eventos cardiovasculares mayores y seguridad hemodinámica

Autores:

Patricia Cortez F.¹

Diego Armando Rengifo²

¹ Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador

² Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Ecuador

1. PREGUNTA PICO

En residentes de altura con hipertensión arterial sistémica, ¿una meta de control < 130/80 mmHg, comparada con una meta de < 140/90 mmHg, disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) sin aumentar el riesgo de síncope por hipoxia?

2. DESARROLLO

2.1 Introducción y marco epidemiológico

La optimización del control de la presión arterial sistémica en residentes de gran altitud constituye un desafío clínico de primer orden en la medicina cardiovascular moderna. En años recientes, las directrices internacionales —entre las que destacan las de la Sociedad Europea de Cardiología [1] y las recomendaciones del American College of Cardiology [2]— han impulsado metas tensionales más intensivas (PA < 130/80 mmHg) con el propósito de reducir la morbilidad por infarto agudo de miocardio e ictus. No obstante, la extrapolación directa de estos umbrales a poblaciones adaptadas o expuestas a hipoxia hipobárica crónica demanda una rigurosa ponderación de su balance riesgo-beneficio y seguridad hemodinámica.

En el contexto latinoamericano, la prevalencia de hipertensión arterial en regiones de altura presenta singularidades fisiológicas y metodológicas relevantes [3]. En la región andina, guías especializadas y documentos de consenso —como los del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud en Perú [4], el Ministerio de Salud Pública del Ecuador [5] y la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular [6]— destacan la necesidad de estratificar minuciosamente el riesgo cardiovascular basal antes de plantear esquemas intensificados de tratamiento.

2.2 Contexto atmosférico, respuestas fisiológicas y fisiopatología

Habitar de manera crónica en zonas de altitud (> 2.500 m s. n. m.) implica una reducción directa de la presión barométrica y una consecuente disminución de la presión parcial de oxígeno inspirado,

condicionando un estado de hipoxia hipobárica [7, 8]. Esta condición desencadena complejas respuestas homeostáticas y fisiopatológicas:

- Hiperactividad neurosimpática sostenida: La estimulación persistente de los quimiorreceptores periféricos eleva el tono simpático, lo que aumenta la resistencia vascular periférica (RVP) y la frecuencia cardíaca basal [9].
- Disfunción endotelial y rigidez arterial: La hipoxia sostenida reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico y eleva mediadores vasoconstrictores como la endotelina-1 y la angiotensina II, favoreciendo el remodelado vascular patológico [7].
- Eritrocitosis e hiperviscosidad sanguínea: El estímulo hipóxico sobre la síntesis de eritropoyetina induce policitemia compensatoria, incrementando la viscosidad sanguínea y la carga sistólica sobre el ventrículo izquierdo [10].
- Circulación pulmonar ("doble sobrecarga"): La vasoconstricción pulmonar hipóxica crónica eleva las presiones arteriales pulmonares [11]. Al concurrir con hipertensión arterial sistémica, se genera una doble sobrecarga hemodinámica (aumento simultáneo de poscarga en ventrículo derecho e izquierdo), lo que incrementa el riesgo de remodelado biventricular y falla cardíaca precoz [2].

Tabla 1. Parámetros fisiológicos según altitud y repercusión hemodinámica

Altitud (m s. n. m.)	Presión Barométrica (mmHg)	PaO ₂ Estimada (mmHg)	Repercusión Hemodinámica Primaria	Citas
0 (Nivel del mar)	760	95–100	Parámetros fisiológicos basales normóxicos	—
2.500	≈ 560	65–70	Aumento de actividad simpática y gasto cardíaco basal	[8]
3.500	≈ 490	50–55	Hipertensión pulmonar hipóxica, hiperviscosidad y remodelado	[7, 11]
> 4.500	< 430	< 45	Riesgo severo de descompensación hipóxica, hipoperfusión y síncope	[9, 10]

Abreviaturas: m s. n. m., metros sobre el nivel del mar; PaO₂, presión arterial de oxígeno. Los valores de presión barométrica y de PaO₂ son estimaciones promedio para sujetos aclimatados.

2.3 Eficacia clínica: de las metas convencionales a los objetivos intensivos

El respaldo a las metas de presión arterial sistólica más estrictas (PAS < 130 mmHg) proviene fundamentalmente de grandes ensayos clínicos controlados, como el estudio SPRINT, en el cual el grupo intensivo demostró una reducción significativa de eventos MACE y de la mortalidad general [12]. La consistencia de estos hallazgos a través de diferentes etnias y grupos poblacionales apoya la eficacia biológica global de esta estrategia [13].

En los pacientes de altura, la disminución de la sobrecarga del ventrículo izquierdo resulta crítica para prevenir la progresión a hipertrofia ventricular e insuficiencia cardíaca congestiva en un entorno de poscarga pulmonar incrementada [1, 9]. Sin embargo, la definición y el logro de estas metas deben considerar los factores epidemiológicos y adaptativos observados en poblaciones andinas [3], donde la titulación gradual resulta imperativa para evitar descompensaciones [13].

2.4 Seguridad hemodinámica, flujo sanguíneo cerebral y síncope

La principal limitación para implementar metas < 130/80 mmHg en grandes altitudes radica en la tolerancia hemodinámica y la perfusión cerebral:

- Autorregulación del Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC): En hipertensos crónicos, la curva de autorregulación vascular cerebral se desplaza hacia presiones arteriales más altas [14, 15]. Reducciones tensionales bruscas o excesivas pueden situar la presión de perfusión por debajo del límite autorregulatorio inferior, provocando isquemia tisular cerebral.
- Hipoxia y Riesgo de Síncope: En la altura, el cerebro requiere una mayor tasa de flujo basal para compensar la menor presión parcial de O₂. Cualquier caída ortostática en la presión arterial media compromete rápidamente la entrega cerebral de oxígeno, precipitando episodios presincoales o sincopales [16, 17].
- Estrategia de Seguridad: Se recomienda una reducción tensional paulatina, apoyada en el automonitoreo domiciliario (AMPA) o ambulatorio (MAPA) para descartar hipotensión postural silente o sintomática [2, 4].

Tabla 2. Balance comparativo entre meta estándar y meta intensiva en altura

Parámetro Clínico / Hemodinámico	Meta Estándar (< 140/90 mmHg)	Meta Intensiva (< 130/80 mmHg)	Implicación en Residentes de Altura	Citas
Prevención de MACE (Infarto, Ictus, Falla Cardíaca)	Moderada	Máxima reducción de eventos isquémicos y falla cardíaca	Mitiga la doble sobrecarga biventricular en hipoxia	[12, 13]
Margen de Perfusión Cerebral	Mayor margen de seguridad hemodinámica	Margen más estrecho; requiere adaptación progresiva	Exige vigilar la curva de autorregulación desplazada	[14, 15]
Incidencia de Síncope / Hipotensión Ortostática	Baja	Riesgo aumentado si la titulación farmacológica es rápida	Susceptibilidad incrementada por hipoxia hipobárica	[16, 17]
Complejidad Terapéutica	Frecuente monoterapia o combinación a dosis bajas	Demanda regímenes combinados a dosis plenas	Atenuación farmacológica por exposición a meseta	[18]

Abreviaturas: AMPA, automonitoreo de la presión arterial; ARA-II, antagonistas del receptor de angiotensina II; BCC, bloqueadores de los canales de calcio; MACE, eventos cardiovasculares mayores; MAPA, monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

2.5 Consideraciones farmacológicas específicas

La respuesta a los fármacos antihipertensivos presenta particularidades en la exposición crónica a la altitud que condicionan la selección terapéutica:

- Atenuación de la eficacia: La exposición crónica a la altitud puede atenuar la respuesta terapéutica estándar, obligando con frecuencia al uso temprano de esquemas combinados [18].
- Bloqueadores de los Canales de Calcio (BCC): Fármacos como amlodipino o nifedipino constituyen opciones de primera línea gracias a su eficacia vasodilatadora sistémica y a su capacidad para reducir la presión en el lecho vascular pulmonar [2, 9].

- Inhibidores del Eje Renina-Angiotensina (IECA / ARA-II): Mantienen su perfil de protección renal y cardiovascular, aunque su respuesta puede modularse debido a variaciones adaptativas de la renina plasmática en altura [9].
- Betabloqueantes: Es preferible seleccionar moléculas con selectividad β_1 estricta o propiedades vasodilatadoras (como nebivolol); los betabloqueantes no selectivos pueden interferir negativamente con la respuesta ventilatoria hipóxica y el rendimiento físico [2].

2.6 Criterios de sociedades y consensos latinoamericanos

Las guías de práctica clínica de EsSalud [4], el Ministerio de Salud Pública del Ecuador [5] y el Consenso Colombiano de Hipertensión Arterial [6] coinciden en una aproximación individualizada:

- Pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto: Perseguir metas intensivas (< 130/80 mmHg) mediante titulación gradual y seguimiento ambulatorio estrecho.
- Adultos mayores (> 65–70 años), frágiles o con hipotensión ortostática: Mantener metas conservadoras (< 140/90 mmHg o rangos de 130-139/80-89 mmHg), priorizando la prevención del síncope, traumatismos por caídas y eventos de hipoperfusión cerebral.

3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA (METODOLOGÍA GRADE)

Para calificar la certeza de la evidencia que responde a la pregunta PICO se aplicó la metodología GRADE, evaluando por separado el desenlace de eficacia (reducción de MACE) y el desenlace de seguridad (síncope, hipotensión ortostática y caídas).

Tabla 3. Perfil de evidencia GRADE para las metas de control tensional en residentes de altura

Pregunta Clínica	Desenlaces (Outcomes)	Tipo de Evidencia y Diseño	Calidad Inicial	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Calificación Final GRADE	Recomendación Clínica y Justificación
Meta < 130/80 vs. < 140/90 mmHg en hipertensos de altura	Reducción de MACE (Infarto, Ictus, Mortalidad)	Ensayos clínicos aleatorizados (SPRINT) y consensos especializados	Alta (⊕⊕⊕⊕)	Seria (poblaciones evaluadas predominantemente a nivel del mar)	No seria	Moderada (⊕⊕⊕○)	Fuerte a favor: El beneficio en reducción de MACE e insuficiencia cardíaca compensa ampliamente los riesgos en pacientes de alto riesgo cardiovascular.
Meta < 130/80 vs. < 140/90 mmHg en hipertensos de altura	Riesgo de Síncope, Hipotensión Ortostática y Caídas	Ensayos clínicos (SPRINT), estudios de cohorte y reportes fisiológicos	Alta (⊕⊕⊕⊕)	Seria (datos directos limitados en cohortes exclusivas de altura)	Seria (eventos de baja frecuencia en muestras reducidas de altura)	Baja (⊕⊕○○)	Débil / Condicional: Requiere titulación gradual de dosis, elección de fármacos seguros (BCC/ARA-II) y cribado activo de síntomas disautonómicos.

Abreviaturas: ARA-II, antagonistas del receptor de angiotensina II; BCC, bloqueadores de los canales de calcio; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MACE, eventos cardiovasculares mayores; SPRINT, Systolic Blood Pressure Intervention Trial. Los círculos (⊕) representan el número de dominios de certeza conservados.

4. CONCLUSIONES

4.1 Balance eficacia-seguridad

En residentes de altura con hipertensión arterial sistémica, la meta de control intensivo (PA < 130/80 mmHg) confiere un beneficio clínicamente relevante en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE) —en particular ictus e insuficiencia cardíaca derivada de la sobrecarga biventricular— en comparación con la meta estándar (PA < 140/90 mmHg).

4.2 Manejo del riesgo de síncope e hipoperfusión

La intensificación terapéutica conlleva un riesgo latente de síncope por hipoxia e hipotensión ortostática debido al desplazamiento a la derecha de la curva de autorregulación cerebral y al margen estrecho de oxigenación tisular. Por ende, la titulación de fármacos debe ser progresiva y apoyada en el automonitoreo de la presión arterial.

4.3 Estratificación e individualización terapéutica

La meta < 130/80 mmHg debe aplicarse preferentemente en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, utilizando fármacos que no comprometan la circulación pulmonar ni la ventilación (priorizando bloqueadores de canales de calcio y bloqueadores del receptor de angiotensina). En pacientes ancianos o con fragilidad clínica, se recomienda sostener metas convencionales (< 140/90 mmHg) para preservar la seguridad hemodinámica cerebral.

5. REFERENCIAS

1. European Society of Cardiology. New ESC hypertension guidelines recommend intensified BP targets and introduce a novel elevated blood pressure category to better identify people at risk for heart attack and stroke [Internet]. Sophia Antipolis: ESC; 30 ago 2024 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://www.escardio.org/news/press/press-releases/>
2. American College of Cardiology. High altitude exposure among people with cardiovascular conditions: ten points to remember [Internet]. Washington (DC): ACC; 19 ene 2018 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2018/01/19/10/10/>
3. Lozano-Vicario L, Ortega-Paz L. Prevalence of hypertension in adults living at altitude in Latin America. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25(10):321-30. doi: 10.1007/s11906-023-01258-0
4. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de práctica clínica para el manejo de la hipertensión esencial [Internet]. Lima: EsSalud; 2022 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/12/GPC-HTA-esencial_Version-corta.pdf
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Hipertensión arterial: guía de práctica clínica [Internet]. Quito: MSP; 2019 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_hta192019.pdf
6. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Consenso de expertos sobre el manejo clínico de la hipertensión arterial en Colombia [Internet]. Bogotá: SCC; 2018 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://scc.org.co/wp-content/uploads/2018/02/CONSENSO-COLOMBIANO-HTA.pdf>
7. Arias-Reyes C, Zubieta-Calleja G, Soliz J. Chronic exposure to altitude: clinical characteristics and diagnosis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:681404. doi: 10.3389/fmed.2021.681404
8. Shah NM, Himsworth S. Travelling safely to places at high altitude: understanding and preventing altitude illness. *Aust Fam Physician.* 2017;46(6):360-3.
9. Basnyat B. High altitude hypertension. *J Indian Acad Clin Med.* 2025;26(3):132-6.
10. High-altitude cardiopulmonary diseases. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442011/>
11. Altitude-induced pulmonary hypertension. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555925/>
12. American College of Cardiology. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [Internet]. Washington (DC): ACC; 23 sep 2015 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2015/09/23/10/40/sprint>
13. Wright JT Jr, Whelton PK, Reboussin DM, Townsend RR, Chelton JA, Lewis CE, et al. Clinical outcomes by race and ethnicity in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(4):1312-24. doi: 10.1681/ASN.2017090988
14. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation.* 1976;53(4):720-7. doi: 10.1161/01.CIR.53.4.720
15. Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemaker JM, van Lieshout JJ. Cerebral autoregulation and blood pressure lowering. *Hypertension.* 2004;44(2):247-51. doi: 10.1161/01.HYP.0000135848.37130.6a
16. Pérez-Vera M. Síncope en urgencias: aproximación clínica. *Rev Ecuat Neurol.* 2018;27(1):60-8.
17. Síncope. En: Manual MSD, versión para profesionales [Internet]. Rahway (NJ): Merck & Co.; 2024 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-cardiovasculares/>
18. Chronic plateau exposure attenuates antihypertensive efficacy [Internet]. Bethesda (MD): PubMed Central; 2025 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12863616/>

CAPITULO IV

Prueba de esfuerzo frente a evaluación clínica estándar en la valoración previa al viaje del paciente con enfermedad coronaria estable que asciende a la altura

Autores:

Carlos Renan Chacón Mosquera¹

Ricardo Sebastián Galdeano²

Pablo Gaete³

¹ Hospital de Especialidades de la Policía Nacional No. 1, Ecuador

² Programa SONQO, Argentina

³ Hospital Ernesto Torres, Chile

1. PREGUNTA PICO

En pacientes con enfermedad coronaria estable que viajan a altitudes superiores a 3.000 msnm, ¿la realización de una prueba de esfuerzo previa al viaje, comparada con la evaluación clínica estándar, predice mejor la aparición de isquemia miocárdica aguda en la altura?

2. DESARROLLO

2.1 Introducción y planteamiento del problema

La exposición a grandes altitudes, definidas convencionalmente como elevaciones superiores a los 2.500 metros sobre el nivel del mar (msnm), representa un desafío fisiológico único para el sistema cardiovascular humano. Con el auge del turismo de montaña y la mayor movilidad global, un número creciente de individuos con condiciones preexistentes, específicamente con enfermedad coronaria estable (CAD), se aventuran a destinos que superan los 3.000 msnm. La preocupación clínica central radica en la capacidad del miocardio para adaptarse a la hipoxia hipobárica y al aumento del trabajo cardíaco sin desencadenar eventos isquémicos agudos.

En este contexto, la evidencia actual señala que, si bien la prueba ergométrica frente a la evaluación clínica estándar puede orientar mejor la identificación de riesgos dinámicos, no existe evidencia sólida e inequívoca para afirmar que la prueba de esfuerzo deba aplicarse de forma universal como un predictor superior absoluto de isquemia en la altura. Por ello, se requieren más estudios y se sugiere que una evaluación global personalizada, que seleccione los exámenes diagnósticos según las características individuales del paciente, resulta una estrategia más eficiente. Este reporte técnico examina exhaustivamente la evidencia disponible integrando aspectos fisiopatológicos, rendimiento diagnóstico y recomendaciones de las principales sociedades científicas.

2.2 Fisiopatología del estrés cardiovascular en la altura y reserva coronaria

La reducción de la presión barométrica en la altitud conlleva una disminución proporcional de la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado (PIO_2), lo que resulta en hipoxia sistémica y una disponibilidad reducida de oxígeno para los tejidos. A nivel del mar, la PIO_2 es de aproximadamente 150 mmHg, pero a una elevación de 3.000 msnm, esta cifra desciende a niveles que provocan una caída significativa en la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la saturación de hemoglobina (SaO_2). El organismo responde a este insulto hipóxico mediante una cascada de ajustes compensatorios inmediatos y a largo plazo.

La respuesta aguda está dominada por una activación del sistema nervioso simpático mediada por los quimiorreceptores periféricos, lo que resulta en un incremento de la frecuencia cardíaca (FC) y del gasto cardíaco (CO) para mantener el transporte de oxígeno sistémico. Para el paciente con enfermedad coronaria, este incremento en la demanda miocárdica de oxígeno (MVO_2) ocurre simultáneamente con una disminución en el contenido arterial de oxígeno, creando un escenario propicio para el desequilibrio entre el suministro y la demanda.

Tabla 1. Respuesta cardiovascular a la hipoxia hipobárica aguda y su implicación en la enfermedad coronaria

Variable Fisiológica	Respuesta a la Hipoxia Aguda (> 3.000 msnm)	Implicación en Enfermedad Coronaria (CAD)
Frecuencia Cardíaca (FC)	Incremento significativo en reposo y ejercicio	Aumento directo del MVO_2 y reducción del tiempo diastólico de llenado coronario.
Gasto Cardíaco (CO)	Aumento inicial debido exclusivamente a la FC	Sobrecarga de trabajo para un miocardio con reserva limitada.
Volumen Sistólico	Disminución progresiva por reducción del volumen plasmático	Requiere una mayor FC para mantener el CO, exacerbando el estrés miocárdico.
Presión Arterial (PA)	Incremento de la sistólica y diastólica	Aumento de la poscarga ventricular izquierda y de la tensión de la pared.
Presión Arterial Pulmonar	Vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH)	Incremento del trabajo del ventrículo derecho y posible deterioro de la función sistólica derecha.

Abreviaturas: CAD, enfermedad coronaria (coronary artery disease); CO, gasto cardíaco; FC, frecuencia cardíaca; MVO_2 , demanda miocárdica de oxígeno; PA, presión arterial; VPH, vasoconstricción pulmonar hipóxica; m s. n. m., metros sobre el nivel del mar.

La reserva de flujo coronario (CFR), definida como la capacidad de las arterias coronarias para aumentar el flujo sanguíneo en respuesta a una mayor demanda, es el factor determinante de la tolerancia a la altitud en estos pacientes. En sujetos sanos, la exposición a la altitud induce una vasodilatación coronaria compensatoria que preserva la reserva de flujo a pesar de la hipoxemia. Sin embargo, en pacientes con CAD, este mecanismo está comprometido por la presencia de aterosclerosis, rigidez de la pared arterial y disfunción endotelial. La alcalosis respiratoria secundaria a la hiperventilación inducida por la hipoxia puede, además, provocar una vasoconstricción paradójica de las arterias epicárdicas o incluso espasmo coronario, reduciendo aún más el umbral isquémico.

2.3 Evaluación clínica estándar: parámetros de estabilidad y clasificación de riesgo

La evaluación clínica estándar representa el punto de partida obligatorio en la estratificación de riesgo pre-viaje. Este enfoque se basa primordialmente en la determinación de la estabilidad de la enfermedad, el control de los factores de riesgo y la evaluación de la clase funcional del paciente en condiciones de

normoxia (nivel del mar). La piedra angular de esta valoración es la historia clínica, con especial énfasis en la presencia de angina, disnea y la adherencia al tratamiento médico óptimo.

2.3.1 Estabilidad posprocedimiento y posevento

Las directrices internacionales, incluidas las de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), establecen periodos de espera mandatorios tras eventos agudos o intervenciones antes de considerar la exposición a la altura. Esta precaución se basa en la necesidad de asegurar la cicatrización del tejido miocárdico, la estabilización de las placas ateroscleróticas y la optimización de la terapia farmacológica.

Tabla 2. Periodos de espera recomendados antes de la exposición a la altura según la condición clínica

Condición Clínica	Periodo de Espera Recomendado para Altitud (> 2.500 msnm)	Nivel de Evidencia / Consenso
Síndrome Coronario Agudo (SCA)	Mínimo 6 meses de estabilidad	Consenso de Expertos / Clase I-IIa
Angioplastia Coronaria (PCI)	6 a 12 meses (según complejidad y riesgo residual)	Consenso de Expertos
Cirugía de Bypass (CABG)	6 meses tras revascularización completa y sin síntomas	Consenso de Expertos
Angina Inestable	Contraindicación absoluta hasta estabilización definitiva	Clase I - Evidencia C

Abreviaturas: CABG, cirugía de revascularización coronaria (coronary artery bypass graft); PCI, intervención coronaria percutánea (percutaneous coronary intervention); SCA, síndrome coronario agudo. Las clases indicadas corresponden a la nomenclatura de recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología.

2.3.2 Clasificación funcional y riesgo percibido

La valoración subjetiva de la capacidad funcional mediante las escalas de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) para la angina y la New York Heart Association (NYHA) para la disnea proporciona una estimación grosera de la reserva cardiovascular. Se considera que los pacientes en CCS clase I o NYHA clase I tienen un riesgo bajo, siempre que su enfermedad sea estable y no presenten isquemia residual. Por el contrario, los pacientes en clases funcionales III o IV presentan una limitación severa que probablemente se descompensará rápidamente bajo el estrés de la hipoxia y el aumento del trabajo cardíaco en la montaña.

No obstante, la evaluación clínica estándar tiene limitaciones intrínsecas significativas. La percepción subjetiva del paciente sobre su capacidad de ejercicio puede ser inexacta, especialmente en individuos sedentarios que no desafían habitualmente su sistema cardiovascular. Además, la evaluación en reposo no permite identificar la “isquemia silenciosa” o los trastornos del ritmo inducidos por el esfuerzo que podrían manifestarse únicamente ante el incremento del tono simpático y la hipoxia ambiental.

2.4 La prueba de esfuerzo como herramienta predictiva dinámica

La prueba de esfuerzo convencional (ergometría) constituye una herramienta diagnóstica y pronóstico fundamental que permite evaluar la respuesta integrada del sistema cardiovascular, pulmonar y metabólico al estrés. En la evaluación pre-viaje a la altura, su función trasciende la mera detección de enfermedad coronaria obstructiva; su valor principal reside en la cuantificación de la reserva funcional y la determinación del umbral isquémico en vatios o equivalentes metabólicos (METs).

2.4.1 Rendimiento diagnóstico y valor predictivo negativo

La EST tiene una sensibilidad global del 67-68 % y una especificidad del 72-77 % para la detección de CAD significativa. Si bien estas cifras son inferiores a las de las pruebas de imagen (como el ecocardiograma de estrés o la resonancia magnética cardíaca), la EST posee un Valor Predictivo Negativo (VPN) excepcionalmente alto (hasta el 99.3 % en poblaciones de riesgo bajo a intermedio). Para el clínico, esto significa que una EST negativa a altas cargas de trabajo es un indicador extremadamente fiable de seguridad para el ascenso a la altura.

Estudios como los realizados por Wyss *et al.* y Schmid *et al.* en el Jungfraujoeh (3.454 msnm) demostraron que pacientes con CAD de bajo riesgo, con una EST normal a nivel del mar y al menos 6 meses después de un evento coronario, toleraron un ascenso rápido y ejercicio submaximal en la altura sin evidencia de isquemia nueva o arritmias significativas. En estos casos, la normalidad de la EST previa al viaje funcionó como un predictor útil de la ausencia de isquemia miocárdica aguda durante la exposición real.

Tabla 3. Parámetros de la prueba de esfuerzo con valor predictivo en la exposición a la altura

Parámetro de la EST	Valor Predictivo para la Altitud	Implicación Clínica
Capacidad de Ejercicio (METs)	El predictor más potente de eventos cardíacos futuros.	Pacientes que alcanzan > 10 METs tienen una reserva excelente y bajo riesgo hasta 3.500 msnm.
Carga Isquémica (Segmento ST)	Identifica el punto de desequilibrio metabólico.	Un infra-desnivel del ST a bajas cargas (< 5 METs) predice isquemia severa en la altura.
Respuesta de la PA	La caída de la PA sistólica con el ejercicio es un signo ominoso.	Predice una incapacidad del miocardio para manejar el aumento de poscarga en la altura.
Recuperación de la FC	Refleja la reactivación vagal y la sensibilidad simpática.	Una recuperación lenta de la FC se asocia con mayor riesgo de arritmias bajo hipoxia.

Abreviaturas: EST, prueba de esfuerzo (exercise stress test); FC, frecuencia cardíaca; MET, equivalente metabólico; PA, presión arterial; ST, segmento ST del electrocardiograma.

2.4.2 El índice de Duke

El DTS es un algoritmo validado que integra el tiempo de ejercicio, la desviación del segmento ST y la presencia de angina para categorizar el riesgo de mortalidad. En el contexto de la medicina de altitud, el DTS proporciona una estratificación de riesgo más fina que la evaluación clínica estándar. Un paciente con un DTS de bajo riesgo tiene una supervivencia anual excelente y es un candidato ideal para el viaje, mientras que aquellos con puntuaciones de alto riesgo tienen una probabilidad elevada de eventos, lo que hace que el estrés de la altitud sea potencialmente crítico.

2.5 Análisis comparativo: evaluación clínica frente a prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo aporta una ventaja frente al carácter estático de la evaluación clínica al transicionar hacia un modelo dinámico. La evaluación clínica estándar es eficaz para la “exclusión de seguridad” (identificar quién no debe viajar), pero la EST ofrece datos sobre la “cuantificación de la tolerancia”.

2.5.1 Ventajas potenciales de la prueba de esfuerzo

- Detección de Isquemia Silenciosa: Un porcentaje significativo de pacientes con CAD, particularmente diabéticos o ancianos, no experimentan angina clásica. La evaluación clínica estándar, al basarse en síntomas subjetivos, puede fallar en identificar a estos individuos. La EST, mediante el monitoreo del ECG, puede detectar isquemia miocárdica asintomática.
- Estimación del Umbral Isquémico: La altitud reduce el umbral isquémico. La EST permite conocer a qué carga de trabajo el paciente comienza a presentar signos de isquemia, permitiendo al clínico establecer límites de FC precisos para el viaje.
- Respuesta Hemodinámica a la Poscarga: La EST permite observar si el ventrículo izquierdo mantiene el gasto cardíaco ante aumentos en la poscarga, algo inaccesible en reposo.

2.5.2 Necesidad de un enfoque global evaluativo

A pesar de estas ventajas operativas, la literatura enfatiza que la ergometría no reemplaza el juicio clínico ni constituye una garantía absoluta por sí sola. Dado que el rendimiento diagnóstico de la EST aislada tiene sensibilidad y especificidad moderadas frente a otras modalidades, la estrategia recomendada consiste en realizar una evaluación global individualizada.

2.6 Herramientas diagnósticas de segunda línea: ergoespirometría y simulación de hipoxia

En pacientes con perfiles de riesgo complejos, síntomas atípicos o planes de ascenso por encima de 4.000 msnm, se recurre a técnicas avanzadas:

- Ergoespirometría (CPET): Al integrar el análisis de gases respiratorios, ofrece mayor precisión, permitiendo diferenciar si la limitación al ejercicio es de origen cardíaco, pulmonar o muscular.
- Prueba de Simulación de Altitud por Hipoxia (HAST) e Hipoxia Normobárica: Consiste en la inhalación de mezclas de gases hipóxicos para simular la altura. Su realización combinada con ejercicio ligero (ergoespirometría en hipoxia) permite observar la respuesta electrocardiográfica y hemodinámica a la hipoxemia combinada con estrés metabólico, proporcionando un modelo de predicción más cercano a la exposición real.

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico comparado de las modalidades de evaluación y su papel en medicina de altitud

Técnica de Evaluación	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Rol en Medicina de Altitud
Evaluación Clínica Estándar	Baja / Subjetiva	Moderada	Identificación de contraindicaciones absolutas y control basal.
Prueba de Esfuerzo (EST)	67 - 68	77 - 85	Cuantificación de METs y orientación del umbral isquémico.
Ecocardiografía de Estrés	81 - 85	85 - 86	Detecta anomalías de motilidad parietal (isquemia precoz).
Ergoespirometría (CPET)	87	74	Diferencia limitación cardíaca frente a pulmonar; mide VO ₂ real.

Abreviaturas: CPET, prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría (cardiopulmonary exercise testing); EST, prueba de esfuerzo (exercise stress test); VO₂, consumo de oxígeno. Los valores de sensibilidad y especificidad proceden de poblaciones con riesgo coronario bajo a intermedio.

2.7 Factores de riesgo específicos y grupos vulnerables

La selección de las herramientas dentro de la evaluación global debe ajustarse al perfil del paciente:

- **Adultos Mayores:** En mayores de 60-65 años, la carga de factores de riesgo pierde valor diagnóstico, por lo que la valoración funcional mediante EST o CPET resulta muy relevante.
- **Insuficiencia Cardíaca Concomitante:** Los pacientes en NYHA clase I-II pueden ascender hasta 3.500 msnm con mayor seguridad, mientras que los pacientes en NYHA III deben limitarse a 3.000 msnm o requerir oxígeno. La CPET es la prueba de elección para medir su reserva contráctil.
- **Estenosis Aórtica:** Requiere precaución extrema por la sobrecarga sobre el ventrículo izquierdo, siendo crítica la evaluación funcional minuciosa pre-viaje.

2.8 Estrategias de mitigación del riesgo

Con independencia de la estrategia diagnóstica seleccionada, las siguientes medidas reducen la probabilidad de eventos isquémicos durante la estancia en la altura:

- **Protocolos de Aclimatación:** Ascenso gradual (no superar 300-500 m/día de altitud de pernocte sobre los 2.500 msnm) y mantener actividad física mínima los primeros 2-3 días.
- **Límites de Intensidad:** La intensidad del ejercicio en la altura no debe superar el 70 % de la capacidad máxima demostrada en la prueba de esfuerzo previa.
- **Optimización Farmacológica:** Continuar el tratamiento con betabloqueantes β_1 -selectivos, estatinas y antiagregantes plaquetarios. La acetazolamida se considera para la profilaxis del mal agudo de montaña.

3. CONCLUSIONES

Después de analizar la evidencia existente se identifica que, si bien la prueba ergométrica versus la evaluación clínica estándar puede orientar y predecir mejor la aparición de isquemia aguda en la altura, no existe evidencia fuerte para poder afirmar esto de forma categórica.

Por lo tanto:

- Se requiere la realización de más estudios metodológicamente sólidos sobre esta población específica.
- Una evaluación global e individualizada resulta la estrategia más eficiente, aplicando exámenes complementarios (EST, CPET, ecocardiograma de estrés o HAST) dependiendo de las características particulares y el perfil de riesgo de cada paciente.
- La evaluación clínica estándar sigue siendo la primera línea fundamental para descartar contraindicaciones absolutas y asegurar la estabilidad farmacológica, mientras que las pruebas funcionales actúan como un complemento estratificador según el caso.
- Para pacientes de riesgo cardiovascular alto es recomendable que dispongan de información clara sobre las capacidades resolutivas cardiológicas de las ciudades o lugares donde viajen. Se propondría una categorización de sellos a estas ciudades.

4. REFERENCIAS

1. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, *et al.* Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: a joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension and the International Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J.* 2018;39(17):1546-54.
2. Cornwell WK, Baggish AL, Deo Y, Brosnan MJ, Dehnert C, Guseh JS, *et al.* Clinical implications for exercise at altitude among individuals with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(19).
3. Van Ochten N, Leyba K, Kopecky BJ, Suckow E, Nathe K, Laing S, *et al.* The impact of moderate altitude on manifestations of coronary artery disease. *Gerontology.* 2024;71(6).
4. Macovei L, Macovei C, Macovei D. Coronary syndromes and high-altitude exposure: a comprehensive review. *Cardiovasc Dis Diagn Manag.* 2023;13(7).
5. Moulson N, Baggish AL, Guseh JS. Exercise and elevation. Washington (DC): American College of Cardiology; 2021.
6. Khan D, Shehzad D, Umr H, Seed Z, Jamshaid B, Abubakar F. A primer on cardiovascular disease and air travel: practical guidance for frontline clinicians. *Fam Med Prim Care Open Acc.* 2026.
7. Hofstetter L, Scherrer U, Rimoldi SF. Going to high altitude with heart disease. *Cardiovasc Med.* 2017;20(4).
8. Newman R, Darrow M, Cummings DM, King V, Whetstone L, Kelly S, *et al.* Predictive value of exercise stress testing in a family medicine population. *J Am Board Fam Med.* 2008;21(6):531-8.
9. Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise stress testing: indications and common questions. *Am Fam Physician.* 2017;96(5):293-9.
10. Emmanuel K, Nassar M, Nso N. Prognostic value of cardiovascular testing in asymptomatic patients with a history of cardiovascular disease: a review of contemporary medical literature. *Cureus.* 2021;13(8).
11. Schmid JP, Noveanu M, Gaillet R, Hellige G, Wahl A, Saner H. Safety and exercise tolerance of acute high altitude exposure (3454 m) among patients with coronary artery disease. *Heart.* 2005;92(7).
12. Salokari E, Laukkanen JA, Lehtimäki T, Kurl S, Kunutsor SK, Zaccardi F, *et al.* The Duke treadmill score with bicycle ergometer: exercise capacity is the most important predictor of cardiovascular mortality. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;26(2).
13. Zaman MJS, Nosheen F, Zaman A, Zaman U, Tahseen R, Zaman S. Higher event rate in patients with high-risk Duke treadmill score despite normal exercise-gated myocardial perfusion imaging. *World J Nucl Med.* 2018;17(3).
14. Bonadei I, Sciatti E, Vizzardi E, Berlendis M, Bozzola G, Metra M. Coronary artery disease and high altitude: unresolved issues. *Res Cardiovasc Med.* 2016;5(3).
15. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carl F, Minucci A, Cianci G, Perna G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J.* 2003;24(14).
16. Costa C, Barros A, Rodrigues J, Staats R, Alves M, Cardim P, *et al.* Comparison between normobaric hypoxia altitude simulation test and altitude hypoxia predictive equations in cystic fibrosis patients. *bioRxiv [Preprint].* 2019.
17. Levine BD, Zuckerman JH, deFilippi CR. Effect of high-altitude exposure in the elderly: the Tenth Mountain Division study. *Circulation.* 1997;96(4):1224-32.
18. Schrock JW, Li M, Orazulike C, Emerman CL. The influence of cardiac risk factor burden on cardiac stress test outcomes. *Cardiol Res.* 2011;2(3).

CAPITULO V

Análisis de costo-efectividad de la profilaxis con acetazolamida frente a oxígeno suplementario en la prevención de eventos cardiovasculares agudos en trabajadores de minería de ascenso rápido

Autores:

Susana E. Rodriguez¹

Mirta A. Coronel¹

¹ Hospital Ángel C. Padilla, Argentina

1. PREGUNTA PICO

En trabajadores de minería de ascenso rápido, ¿la profilaxis farmacológica con acetazolamida, comparada con el uso de oxígeno suplementario, es más costo-efectiva para prevenir eventos cardiovasculares agudos?

2. DESARROLLO

2.1 Introducción y planteamiento del problema

La industria minera a gran altitud se enfrenta a uno de los desafíos de salud ocupacional más complejos de la medicina moderna: la exposición intermitente y recurrente a la hipoxia hipobárica. En regiones como los Andes sudamericanos, el Tíbet y las cadenas montañosas de Asia Central, las operaciones mineras se sitúan frecuentemente entre los 3.000 y 5.500 metros sobre el nivel del mar (msnm) [1]. Para optimizar la productividad y cumplir con los marcos legales de descanso, las empresas emplean regímenes de ascenso rápido, donde los trabajadores son transportados desde el nivel del mar hasta la altitud operativa en pocas horas, permaneciendo allí durante turnos que oscilan entre 4 y 14 días [2]. Este modelo de exposición, conocido como hipoxia intermitente crónica, impone una carga fisiológica extrema sobre el sistema cardiovascular, incrementando el riesgo de eventos agudos que pueden comprometer tanto la vida del trabajador como la viabilidad económica de la operación [3].

El debate sobre la mejor estrategia profiláctica para prevenir eventos cardiovasculares agudos -que incluyen desde el edema pulmonar de gran altitud hasta crisis hipertensivas e infartos de miocardio- se centra en dos intervenciones principales: la profilaxis farmacológica con acetazolamida y el suministro de oxígeno suplementario [4]. La primera es una intervención sistémica que facilita la aclimatación mediante la manipulación del equilibrio ácido-base, mientras que la segunda es una intervención ambiental o individual que busca revertir directamente la hipoxemia, el factor etiológico primario de las patologías de altura [5]. La determinación de cuál de estas estrategias es más costo-efectiva requiere un análisis multidimensional que considere no solo el precio del fármaco o la infraestructura, sino también

el impacto en la productividad, el riesgo de accidentes, los costos de evacuación médica y la seguridad industrial en entornos confinados como las minas subterráneas [6].

2.2 Perfil epidemiológico y riesgos cardiovasculares en la minería de altura

La población minera no es un grupo homogéneo de atletas de montaña, sino una cohorte de trabajadores que a menudo presenta factores de riesgo cardiovascular significativos. Diversos estudios realizados en poblaciones mineras de Estados Unidos y Chile han revelado que una proporción alarmante de estos trabajadores padece prehipertensión o hipertensión sistémica (hasta el 77 %), además de altos índices de obesidad y sobrepeso (cerca al 87 %) [7]. Estas condiciones preexistentes actúan como multiplicadores de riesgo cuando el individuo se expone a la hipoxia aguda del ascenso rápido [8].

El riesgo de eventos cardiovasculares agudos en este entorno se manifiesta a través de tres mecanismos principales. En primer lugar, la muerte súbita cardíaca (SCD) representa la causa más frecuente de fallecimiento no traumático en la montaña, afectando principalmente a hombres mayores de 34 años con enfermedad coronaria subclínica que realizan esfuerzos físicos intensos poco después del ascenso [9]. En segundo lugar, el edema pulmonar de gran altitud (HAPE) es una complicación potencialmente mortal causada por un aumento excesivo de la presión arterial pulmonar (PAP), que deriva en una falla por estrés capilar e inundación alveolar [10]. Finalmente, la exposición a la altitud puede desencadenar arritmias ventriculares y crisis isquémicas en individuos con reserva coronaria limitada [8].

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en la población minera de altura y su consecuencia ante el ascenso rápido

Factor de Riesgo / Condición	Prevalencia Estimada en Mineros	Impacto del Ascenso Rápido	Consecuencia Cardiovascular Aguda
Hipertensión Sistémica	31 % - 46 %	Aumento reactivo de la PA por tono simpático	Crisis hipertensiva, ACV [11]
Obesidad / Sobrepeso	87 %	Mayor demanda de O ₂ y riesgo de apnea del sueño	Hipoxemia severa, hipertensión pulmonar [7]
Hiporreactividad Ventilatoria	Variable	Falta de respuesta compensatoria a la hipoxia	Mal agudo de montaña, HAPE [12]
Edad > 40 años	Creciente	Menor capacidad de adaptación y mayor carga de placa	Infarto agudo de miocardio, SCD [13]

Abreviaturas: ACV, accidente cerebrovascular; HAPE, edema pulmonar de gran altitud (high altitude pulmonary edema); PA, presión arterial; SCD, muerte súbita cardíaca (sudden cardiac death).

La incidencia de eventos coronarios agudos en ciudades de gran altitud como La Paz (aproximadamente 4.000 msnm) se ha reportado en aproximadamente 2.9 por cada 100.000 habitantes al año, una cifra aparentemente baja que podría estar influenciada por procesos de adaptación genética en nativos, pero que en trabajadores no aclimatados de ascenso rápido tiende a ser significativamente mayor debido al estrés agudo de la hipoxia intermitente [14].

2.3 Fisiopatología de la hipoxia y mecanismos de protección

Para evaluar la costo-efectividad de las intervenciones, es imperativo comprender cómo cada una modifica la respuesta fisiológica al ascenso. La reducción de la presión barométrica disminuye la presión

parcial de oxígeno inspirado (PiO_2), lo que reduce gradualmente la saturación de oxihemoglobina (SaO_2) [12]. A una altitud de 4.500 msnm, la SaO_2 promedio cae a niveles cercanos al 78-80 %, en comparación con el 95-98 % a nivel del mar [3].

2.3.1 Respuesta hemodinámica y vascular pulmonar

La respuesta inmediata del cuerpo a la hipoxemia es la activación del sistema nervioso simpático, lo que eleva la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco para mantener el suministro de oxígeno a los tejidos [15]. Sin embargo, esta compensación aumenta el trabajo miocárdico. Simultáneamente, se produce la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), un mecanismo que intenta optimizar la relación ventilación-perfusión pero que, en condiciones de hipoxia alveolar global, eleva la resistencia vascular pulmonar y la presión de la arteria pulmonar (PAP) [12]. En individuos susceptibles, la PAP media puede superar los 30-40 mmHg, lo que sobrecarga el ventrículo derecho y predispone al HAPE [16].

2.3.2 Metabolismo y oxigenación cerebral

La hipoxia también afecta el metabolismo cerebral. Se ha observado que durante la exposición aguda a la altitud, el metabolismo cerebral de oxígeno ($CMRO_2$) aumenta inicialmente, lo que, sumado a una caída en la presión tisular de oxígeno ($PtiO_2$), crea un estado de vulnerabilidad neuronal [17]. Esta desoxigenación cerebral se correlaciona directamente con síntomas de mal agudo de montaña (AMS) y deterioro de la función cognitiva, lo que en el contexto minero incrementa el riesgo de errores operativos y accidentes laborales [18].

2.4 Farmacología y eficacia clínica de la acetazolamida

La acetazolamida ha sido durante décadas el estándar de oro para la quimioprofilaxis del mal de altura. Como inhibidor de la anhidrasa carbónica, su acción principal ocurre en los túbulos proximales del riñón, donde bloquea la reabsorción de bicarbonato, provocando una diuresis alcalina y una acidosis metabólica leve [19].

2.4.1 Mecanismo de acción y aclimatación acelerada

La acidosis metabólica inducida por la acetazolamida compensa la alcalosis respiratoria que normalmente limita la hiperventilación compensatoria en la altitud [5]. Al reducir el pH sanguíneo, el fármaco estimula los quimiorreceptores centrales y periféricos, lo que resulta en un aumento del impulso ventilatorio, una mayor presión arterial de oxígeno (PaO_2) y una mejora en la saturación arterial de oxígeno, especialmente durante el sueño, cuando la respiración periódica es común en la altitud [20]. Además, se postula que la acetazolamida mejora la oxigenación de los tejidos cerebrales al interferir con la descarga de oxígeno en los capilares y reducir el edema cerebral incipiente [17].

2.4.2 Evidencia en la prevención de eventos cardiovasculares

Aunque la eficacia de la acetazolamida para prevenir el AMS está bien establecida -con una reducción del riesgo relativo de aproximadamente el 48 % y un número necesario a tratar (NNT) de 6 para prevenir un caso de AMS a dosis de 250 mg diarios- su papel específico en la prevención de eventos cardiovasculares agudos es más matizado [20].

Estudios recientes, como los ensayos realizados en Kirguistán y Suiza con poblaciones de mediana edad y pacientes con EPOC, han demostrado que la acetazolamida reduce significativamente la incidencia de eventos adversos de salud relacionados con la altitud (ARAHE) [21]. En estos grupos, el

NNT para prevenir un evento que requiera intervención médica fue de solo 3.7 a 4 [21]. Hay un ensayo que incluyó 176 pacientes con EPOC que ascendieron rápidamente de aproximadamente 760 m a 3.100 m, y un ensayo paralelo incluyó 345 adultos sanos. Fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La acetazolamida redujo los efectos adversos relacionados con la altitud y mejoró la oxigenación. Sin embargo, su efecto sobre la presión de la arteria pulmonar ha sido inconsistente. Mientras que algunos estudios sugieren una reducción de la PAP mediante la inhibición de la VPH, otros ensayos controlados no han logrado demostrar una disminución estadísticamente significativa de la PAP en comparación con el placebo, a pesar de las mejoras en la oxigenación arterial [22].

Tabla 2. Dosis de acetazolamida, efectividad profiláctica y perfil de efectos secundarios

Dosis de Acetazolamida	Efectividad en Prevención de AMS	Perfil de Efectos Secundarios	Recomendación Clínica
125 mg dos veces al día (250 mg/día)	Alta (Reducción de riesgo aproximadamente 48 %)	Leve (Parestesias, poliuria mínima)	Dosis estándar para profilaxis ocupacional [20]
250 mg dos veces al día (500 mg/día)	Alta (Similar a dosis bajas)	Moderada (Parestesias frecuentes, disgeusia)	Reservada para ascensos extremadamente rápidos [23]
750 mg/día o superior	Alta	Severa (Fatiga extrema, acidosis marcada)	No recomendada debido al riesgo de deserción terapéutica [24]

Abreviaturas: AMS, mal agudo de montaña (acute mountain sickness). Las dosis se expresan en miligramos por toma y por día.

2.4.3 Impacto en la capacidad de ejercicio y en la productividad

Un factor crítico para la minería es que la acetazolamida puede reducir la capacidad de ejercicio máxima. Se ha documentado que trabajadores, especialmente aquellos mayores de 50 años, experimentan una reducción en la potencia máxima de salida ($W_{\text{máx}}$) y en el VO_2 máx bajo el efecto del fármaco [25]. Esta disminución se debe probablemente a la acidosis metabólica que limita la capacidad de amortiguación del lactato durante el esfuerzo físico intenso. En un entorno laboral donde se requiere fuerza física o resistencia, este efecto secundario representa un “costo oculto” en términos de productividad disminuida [25].

2.5 El oxígeno suplementario como estrategia preventiva

A diferencia de la acetazolamida, que intenta adaptar el cuerpo a la hipoxia, el oxígeno suplementario busca eliminar la causa raíz de la patología al elevar la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado [26].

2.5.1 Tecnologías de suministro *in situ*

La minería moderna ha pasado de la dependencia de cilindros de gas comprimido -costosos y logísticamente difíciles de transportar a áreas remotas- al uso de generadores de oxígeno mediante Adsorción por Oscilación de Presión (PSA) o Vacío (VSA) [26]. Estos sistemas permiten el enriquecimiento de oxígeno en áreas comunes, dormitorios o el suministro directo a través de dispositivos individuales en los frentes de trabajo [27].

El enriquecimiento ambiental de las habitaciones de descanso es particularmente efectivo. Al aumentar la concentración de oxígeno del 21 % al 24-28 %, se puede reducir la “altitud equivalente” en 1.000 metros o más, lo que mejora drásticamente la calidad del sueño, reduce la respiración periódica y permite una recuperación cardiovascular más completa durante las horas no laborables [26].

2.5.2 Beneficios fisiológicos inmediatos

El suministro de oxígeno tiene una superioridad fisiológica intrínseca sobre cualquier fármaco para la protección cardiovascular aguda:

- Reducción inmediata de la PAP: El oxígeno es el vasodilatador pulmonar más potente y natural. Su administración revierte instantáneamente la VPH, reduciendo la sobrecarga del ventrículo derecho y el riesgo de HAPE de manera mucho más eficaz que la acetazolamida [4].
- Estabilización hemodinámica: Al elevar la saturación arterial, el oxígeno reduce el impulso simpático, disminuyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica, lo que protege contra infartos y arritmias en trabajadores con riesgo coronario [4].
- Mejora del rendimiento cognitivo: La suplementación con oxígeno revierte los déficits en las pruebas de vigilancia y coordinación motora causados por la hipoxia cerebral, lo que tiene un impacto directo en la reducción de la tasa de accidentes [26].

Tabla 3. Comparación del efecto fisiológico de la acetazolamida y del oxígeno suplementario

Parámetro Fisiológico	Efecto de la Acetazolamida	Efecto del Oxígeno Suplementario	Implicación Clínica
Saturación de oxígeno (SaO ₂)	Aumento gradual (2-3 %)	Aumento inmediato (5-10 % o más)	Superioridad del O ₂ en hipoxemia crítica [27]
Presión Art. Pulmonar (PAP)	Reducción variable / incierta	Reducción marcada y consistente	El O ₂ es preferible para prevención de HAPE [22]
Frecuencia Cardíaca (FC)	Reducción moderada (aproximadamente 5 lpm)	Reducción significativa (aproximadamente 10-15 lpm)	Menor trabajo miocárdico con O ₂ [27]
Capacidad de Ejercicio	Potencialmente disminuida	Significativamente mejorada	Productividad favorecida por el O ₂ [26]

Abreviaturas: FC, frecuencia cardíaca; HAPE, edema pulmonar de gran altitud (high altitude pulmonary edema); lpm, latidos por minuto; O₂, oxígeno; PAP, presión arterial pulmonar; SaO₂, saturación arterial de oxígeno.

2.6 Análisis de costo-efectividad: acetazolamida frente a oxígeno

La evaluación de la costo-efectividad debe considerar el costo de la intervención frente a los beneficios en salud y productividad, así como los riesgos operativos asociados.

2.6.1 Costos directos y logísticos

La acetazolamida es, superficialmente, la opción más económica. Un tratamiento profiláctico completo para un ciclo de ascenso puede costar menos de 5 USD por trabajador [28]. Sin embargo, este bajo costo nominal no incluye los gastos de supervisión médica necesarios para gestionar los efectos secundarios en una fuerza laboral con múltiples comorbilidades.

En contraste, los sistemas de oxígeno tienen un costo de capital (CAPEX) inicial elevado. No obstante, en operaciones mineras a largo plazo, el costo operativo (OPEX) de generar oxígeno *in situ* es sustancialmente menor que el manejo de cilindros. Se estima que en hospitales o campamentos remotos

a gran altitud, los concentradores de oxígeno generan ahorros de más del 75 % en comparación con el suministro de gas embotellado [26].

2.6.2 Costos indirectos y productividad

El análisis de “costo por evento cardiovascular prevenido” favorece al oxígeno cuando se considera la productividad. La acetazolamida, aunque eficaz para prevenir el AMS, puede inducir efectos secundarios que afectan el rendimiento laboral en hasta un 80-100 % de los usuarios, incluyendo parestesias severas y fatiga, lo que puede llevar a una pérdida de días de trabajo o a una ejecución subóptima de las tareas [25].

Por el contrario, el oxígeno suplementario actúa como un potenciador del rendimiento. Al mejorar la calidad del sueño y la recuperación física, el oxígeno reduce el “costo de fricción” de la altitud sobre la operación minera. Un trabajador que duerme en una habitación enriquecida con oxígeno tiene un desempeño comparable al que tendría a una altitud mucho menor, lo que se traduce en una mayor eficiencia y menores costos por errores operativos [26].

2.6.3 Costos de evacuación médica

El evento cardiovascular más costoso en minería es la evacuación médica de emergencia. El costo de una evacuación desde una mina remota puede oscilar entre 10.000 y 50.000 USD, dependiendo de la ubicación y la necesidad de soporte vital avanzado. Dado que el oxígeno es significativamente más efectivo para prevenir el HAPE y estabilizar crisis isquémicas agudas, su capacidad para reducir el número de evacuaciones críticas le otorga una ventaja de costo-efectividad a largo plazo en poblaciones de alto riesgo [4].

2.7 Seguridad industrial y el dilema del oxígeno en las minas

Un factor que altera dramáticamente la ecuación de costo-efectividad en la minería es la seguridad industrial, específicamente el riesgo de incendio y explosión relacionado con el oxígeno.

2.7.1 Riesgos de incendio en atmósferas enriquecidas

El oxígeno no es inflamable por sí mismo, pero es un oxidante potente que acelera violentamente la combustión. En una mina subterránea, donde existen polvos combustibles (como el carbón), lubricantes, caucho y equipos eléctricos, el aumento de la concentración de oxígeno por encima del 23.5 % incrementa exponencialmente el riesgo de incendios incontrolables [29]. Los materiales que son autoextinguibles en aire normal pueden arder ferozmente en una atmósfera enriquecida [29].

El costo de mitigar este riesgo es masivo. Incluye la instalación de sistemas de detección de incendios de alta sensibilidad, supresión automática de llamas y la formación rigurosa del personal para evitar la introducción de contaminantes orgánicos en áreas oxigenadas [30]. Además, el uso de oxígeno en túneles requiere un control estricto de la ventilación para evitar la acumulación de gas en áreas bajas o confinadas, dado que el oxígeno es más denso que el aire [31].

2.7.2 Limitaciones regulatorias

En muchas jurisdicciones, el uso de oxígeno suplementario en el lugar de trabajo está estrictamente regulado. Por ejemplo, la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de Estados Unidos (OSHA) y otras autoridades internacionales de seguridad minera expresan serias preocupaciones sobre el uso de oxígeno en túneles debido al peligro inherente de deflagración [32]. Estas restricciones legales pueden

aumentar los costos de cumplimiento y seguros, haciendo que la profilaxis farmacológica con acetazolamida sea la única opción viable desde el punto de vista legal y de seguros para ciertas operaciones subterráneas, a pesar de su menor eficacia fisiológica [30].

3. SÍNTESIS DE LA COMPARACIÓN PICO

Para responder a la pregunta central, es necesario segmentar la respuesta según el perfil del trabajador y el tipo de operación minera.

3.1 Acetazolamida como opción dominante en la población general

Para la mayoría de los trabajadores mineros jóvenes y sanos, la acetazolamida es la opción más costo-efectiva por las siguientes razones:

- Costo de implementación: Casi nulo en términos de infraestructura.
- Eficacia: Altamente probada para prevenir el AMS, que es la causa más común de morbilidad y ausentismo inicial en el ascenso rápido [5].
- Seguridad operativa: No introduce riesgos de incendio en el entorno de trabajo.
- Facilidad de uso: Una sola pastilla al día puede ser suficiente para facilitar la aclimatación [33].

3.2 Oxígeno como opción costo-efectiva en poblaciones de riesgo y áreas críticas

El oxígeno suplementario se vuelve la opción más costo-efectiva (a pesar de su mayor costo) en los siguientes escenarios:

- Prevención de eventos fatales: En trabajadores con antecedentes de hipertensión pulmonar, enfermedad coronaria o episodios previos de HAPE, el oxígeno es la única intervención que ofrece una protección real contra eventos agudos catastróficos [4].
- Optimización del descanso: El uso de oxígeno exclusivamente en dormitorios (donde el riesgo de incendio es más fácil de controlar que en los frentes de trabajo) mejora la recuperación cardiovascular y la seguridad cognitiva del día siguiente, con un retorno de inversión medible en términos de reducción de accidentes [26].
- Operaciones de tajo abierto: Donde el riesgo de acumulación de oxígeno y los peligros de incendio en espacios confinados son menores, el enriquecimiento de cabinas de maquinaria pesada es una estrategia altamente efectiva para mantener la productividad [6].

4. CONCLUSIONES E IMPLICACIONES PARA LA MEDICINA OCUPACIONAL

La revisión detallada de la evidencia clínica y económica permite concluir que no existe una única respuesta de “superioridad” absoluta, sino una necesidad de integración de ambas estrategias bajo un enfoque de gestión de riesgos basado en datos.

4.1 Profilaxis farmacológica

La acetazolamida (125 mg dos veces al día) debe ser la primera línea de defensa para la fuerza laboral general en minería de ascenso rápido. Su bajo costo y efectividad para facilitar la aclimatación natural la hacen indispensable. No obstante, las empresas deben monitorizar proactivamente los efectos

secundarios que podrían imitar síntomas de AMS o afectar la seguridad física del trabajador, como las parestesias y la fatiga [34].

4.2 Infraestructura de oxígeno

El oxígeno suplementario debe considerarse una inversión estratégica más que un costo médico. En operaciones de larga duración a altitudes superiores a los 4.000 msnm, la instalación de sistemas de enriquecimiento de oxígeno en dormitorios ofrece beneficios sistémicos en salud y productividad que superan con creces el ahorro nominal de usar solo fármacos [26].

4.3 Prevención cardiovascular específica

Para la prevención de eventos cardiovasculares agudos severos (infarto agudo de miocardio, muerte súbita cardíaca o edema pulmonar de gran altitud), el oxígeno suplementario es indiscutiblemente más efectivo que la acetazolamida. La capacidad del oxígeno para revertir la vasoconstricción pulmonar y reducir el estrés miocárdico de manera instantánea lo convierte en la herramienta preventiva de elección para individuos con factores de riesgo identificados durante los exámenes médicos ocupacionales [4].

4.4 Gestión de la seguridad

El principal factor que limita la costo-efectividad del oxígeno es el riesgo de incendio. Las minas deben realizar auditorías de seguridad exhaustivas antes de implementar sistemas de enriquecimiento y considerar métodos de suministro individual de baja presión para minimizar los riesgos en áreas de trabajo activas [35].

4.5 Futuro de la profilaxis

La tendencia se dirige hacia protocolos personalizados. El uso de biomarcadores y pruebas de reactividad a la hipoxia antes del empleo podría identificar a los “hiper-reactores” que requieren oxígeno mandatorio, mientras que el resto de la población puede ser manejada eficazmente con acetazolamida y un protocolo de ascenso gradual o escalonado cuando sea logísticamente posible [1].

4.6 Consideración final

En conclusión, para los trabajadores de minería de ascenso rápido, la acetazolamida es más costo-efectiva para la prevención del malestar general y la morbilidad leve en la población general, mientras que el oxígeno suplementario es la intervención más costo-efectiva para la prevención de eventos cardiovasculares agudos graves y la mejora de la productividad operativa global, siempre y cuando se asuman los costos de mitigación de riesgos de incendio. La combinación de ambas -acetazolamida para la aclimatación activa y oxígeno ambiental para la recuperación pasiva- representaría el estándar de oro en salud ocupacional de gran altitud.

5. REFERENCIAS

1. NAMS task force report on high altitude [Internet]. Annals of National Academy of Medical Sciences [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://nams-annals.in/nams-task-force-report-on-high-altitude/>
2. Dynamics in the prevalence and clinical manifestations of acute mountain sickness of different ascent protocols during high altitudes exposure [Internet]. Frontiers [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2024.1472935/full>
3. Does intermittent exposure to high altitude increase the risk of cardiovascular disease in workers? A systematic narrative review [Internet]. BMJ Open [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/11/e041532>
4. Oxygen Therapy vs. Diamox for AMS [Internet]. [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://bluebirdoxygen.com/oxygen-therapy-vs-diamox-for-ams/>
5. Efficacy of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized clinical trials [Internet]. PMC [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8588948/>
6. Oxygen Enrichment Solutions for High Altitudes [Internet]. PCI Gases [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.pcigases.com/oxygen-solutions/medical-oxygen-generator/oxygen-enrichment/>
7. High Blood Pressure and Obesity in Miners [Internet]. NIOSH Science Bulletin - CDC [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/bulletin/2017/miners-cardio.html>
8. Occupational health of miners at altitude: adverse health effects, toxic exposures, pre-placement screening, acclimatization, and worker surveillance [Internet]. PubMed [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861588/>
9. (PDF) Sudden Cardiac Death in the Mountain Environment [Internet]. ResearchGate [citado 2 abr 2026]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/244936900_Sudden_Cardiac_Death_in_the_Mountain_Environment
10. Altitude sickness [Internet]. Wikipedia [citado 2 abr 2026]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Altitude_sickness
11. Impact of High Altitude on Cardiovascular Health: Current [Internet]. [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8197622/>
12. Chronic exposure to altitude. Clinical characteristics and diagnosis - PMC [Internet]. NIH [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8641469/>
13. Sleeping altitude and sudden cardiac death [Internet]. PubMed [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816024/>
14. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN GRANDES ALTURAS (4.000MSNM) - Scielo [Internet]. Bolivia [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v30n3/1726-8958-rmcmlp-30-03-18.pdf>
15. Cardiovascular Alterations in Workers Performing at High Altitude on the Etna Volcano [Internet]. [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202405.2087>
16. Exposición a Gran Altura: Prevención y Recomendaciones [Internet]. Universidad Arturo Prat [citado 2 abr 2026]. Disponible en: https://www.unap.cl/prontus_unap/site/docs/20240902/20240902001434/ceima_manual_exposicion_a_gran_altura_pre_v_y_recom.pdf
17. Acetazolamide during acute hypoxia improves tissue oxygenation in the human brain [Internet]. PMC [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4683345/>
18. Acetazolamide improves cerebral oxygenation during exercise at high altitude [Internet]. PubMed [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17173514/>
19. Acute Mountain Sickness [Internet]. WADA [citado 2 abr 2026]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2025-12/tue_physician_guideline_-_acute_mountain_sickness_-_version_1.0_january_2026.pdf
20. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis [Internet]. The BMJ [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e6779>
21. COPD: Acetazolamide Effective in Preventing Adverse Altitude Effects [Internet]. Physician's Weekly [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.physiciansweekly.com/post/copd-acetazolamide-effective-in-preventing-adverse-altitude-effects>
22. Effects of acetazolamide on pulmonary artery pressure and prevention of high-altitude [Internet]. PubMed [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35511718/>

23. Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis [Internet]. NCBI [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121437/>
24. (PDF) Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the [Internet]. [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.mountaineers.org/about/vision-leadership/board-of-directors/committees/mountaineers-global-adventures-committee/elements-of-a-global-adventures-proposal/training-and-supporting-materials-on-safe-travel-at-high-altitude-from-dr-andy-luks/luks-et-al-wilderness-medical-society-altitude-illness-guidelines-2014/%40%40download/file/Wilderness%20Medical%20Society%20guidelines%20update%202019.pdf>
25. Acetazolamide reduces exercise capacity following a 5-day ascent to 4559 m in a randomised study [Internet]. [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://bmjopensem.bmj.com/content/4/1/e000302>
26. OXYGEN ENRICHMENT BOOSTS MINERS' PRODUCTIVITY [Internet]. PCI Gases [citado 2 abr 2026]. Disponible en: https://www.pcigases.com/wp-content/uploads/2024/03/pci_oxygenenrichment_PR.pdf
27. Oxygen enrichment and its application to life support systems for workers in high-altitude areas [Internet]. PMC [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4090886/>
28. Acetazolamide: Uses, Side Effects, Interactions & More [Internet]. GoodRx [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.goodrx.com/acetazolamide/what-is>
29. The hazards of oxygen and oxygen-enriched mixtures [Internet]. Air Products [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.airproducts.com/-/media/files/en/900/900-13-101-us-hazards-of-oxygen-safetygram-33.pdf>
30. The price of fire safety for the mining industry [Internet]. Engineer Live [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.engineerlive.com/content/price-fire-safety-mining-industry>
31. Fire Hazards of Oxygen Enriched Atmospheres [Internet]. [citado 2 abr 2026]. Disponible en: https://www.lifesci.dundee.ac.uk/services/healthandsafety/other-topics/gas_safety/oxygen_enrichment.pdf
32. Use of Oxygen for Decompression Underground Tunnel Workers [Internet]. Occupational Safety and Health Administration [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://www.osha.gov/laws-regs/standardinterpretations/1988-05-17>
33. Acute Mountain Sickness and Acetazolamide: Clinical Efficacy and Effect on Ventilation [Internet]. [citado 2 abr 2026]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/16154474_Acute_Mountain_Sickness_and_Acetazolamide_Clinical_Efficacy_and_Effect_on_Ventilation
34. Study Details | NCT03828474 | Sickness Evaluation at Altitude With Acetazolamide at Relative Doses [Internet]. ClinicalTrials.gov [citado 2 abr 2026]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03828474>
35. (PDF) Study on the Oxygen Enrichment Effect of Individual Oxygen [Internet]. [citado 2 abr 2026]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343693761_Study_on_the_Oxygen_Enrichment_Effect_of_Individual_Oxygen-Supply_Device_in_a_Tunnel_of_Plateau_Mine

CAPITULO VI

Índices eritrocitarios y valores hematimétricos de referencia en residentes de gran altitud

Claudio M. Joo Turoni¹

Mirta A. Coronel²

Susana E. Rodríguez²

López, María Cecilia³

Gabriela Sonia Zeballos⁴

Ricardo Sebastián Galdeano⁵

Orlando Gabriel Perea⁶

1 Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO-CONICET), Argentina

2 Hospital Ángel Cruz Padilla, Argentina.

3 Consultorio privado San Isidro, Argentina.

4 Clínica Nuestra señora de Fatima, Argentina

5 Programa SONQO, Argentina

6 ICBA, Argentina

1. PREGUNTA PICO

¿En adultos residentes en la altura, la exposición crónica a la hipoxia ambiental frente a residir a nivel del mar modifica los índices eritrocitarios (VCM y HCM) o incrementa únicamente los niveles de hemoglobina, hematocrito y glóbulos rojos?

2. DESARROLLO

2.1 Eritrocitosis: concepto y clasificación

La eritrocitosis es el aumento del número total de glóbulos rojos por encima de los valores normales para una determinada persona.

Puede clasificarse en tres formas:

- Primaria, en la que la médula ósea produce glóbulos rojos en exceso de forma autónoma a los niveles de eritropoyetina (EPO), como por ejemplo en la Policitemia vera.
- Secundaria: la eritrocitosis se debe al aumento de los niveles de EPO. Puede ser fisiológica (o apropiada) si es compensatoria a la hipoxia o patológica (o inapropiada) cuando es secundaria a tumores que secretan EPO.
- Relativa (o falsa): cuando no hay aumento de la masa de glóbulos rojos, pero existe un descenso en el volumen plasmático, como por ejemplo en las quemaduras o la deshidratación.

2.2 Fisiopatología de la eritrocitosis de altura

La eritrocitosis como adaptación a la altura se inicia con el descenso de la presión parcial de oxígeno ambiental, lo que genera hipoxia tisular (secundaria fisiológica).

Esta hipoxia inactiva la enzima prolil hidroxilasa 2 (PHD2), lo que impide que el factor inducible por hipoxia 2-alfa (HIF-2 α) sea reconocido por la proteína Von Hippel-Lindau, evadiendo su degradación proteasómica y promoviendo su acumulación. HIF-2 α se transloca al núcleo celular y se une a los elementos de respuesta a la hipoxia, induciendo una transcripción masiva y bimodal del gen de la eritropoyetina (EPO) en el parénquima renal, lo que estimula la proliferación y diferenciación eritroide en la médula ósea para incrementar la masa de glóbulos rojos (figura 1).

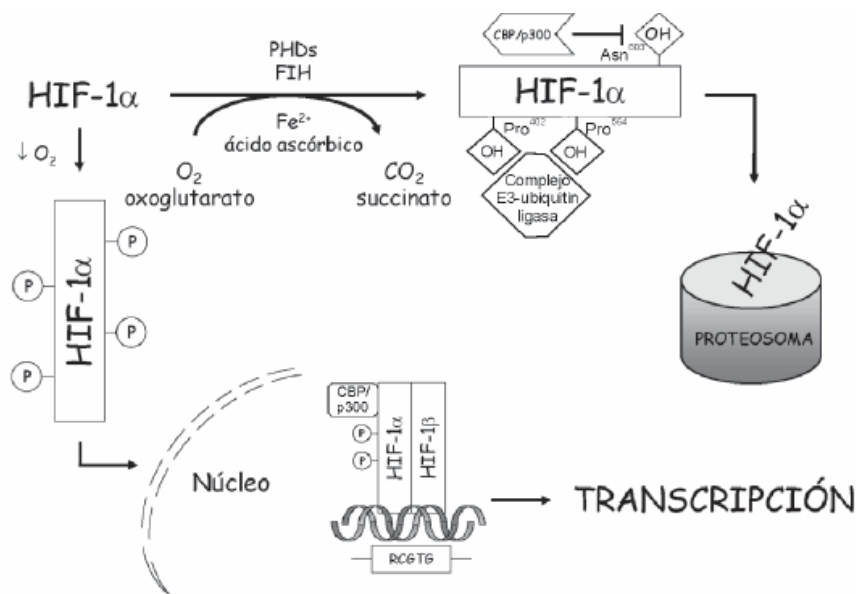


Figura 1. Ciclo de activación-degradación de HIF-1 α . A la izquierda se muestra el funcionamiento en hipoxia y a la derecha en normoxia. Asn: asparagina; CBP/p300: complejo coactivador transcripcional CREB-binding protein/p300; FIH: factor inhibidor de HIF; HIF-1 α : subunidad α del factor inducible por hipoxia; OH: sitios de hidroxilación; P: sitios de fosforilación; PHDs: prolil hidroxilasas; Pro: prolina. Tomada de Caramelo y cols. [1].

2.3 Eritropoyetina y factores moduladores

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica que estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea y constituye el eslabón regulador central de la adaptación eritrocitaria a la altura. Su síntesis responde de manera sensible y proporcional a la disponibilidad de oxígeno tisular, lo que la convierte en el biomarcador fisiológico más directo del estímulo hipóxico. Sin embargo, la concentración circulante de EPO en un individuo expuesto a la altura no depende únicamente del grado de hipoxemia: intervienen también la edad, el sexo, el estado de hierro, la inflamación, la genética individual y poblacional, el entrenamiento físico y la duración de la exposición. Comprender estos factores moduladores es indispensable para interpretar correctamente los valores de EPO en la práctica clínica y en el control antidopaje [2,3].

2.3.1 Síntesis y regulación génica: el eje HIF-EPO

La producción renal y hepática de EPO está controlada transcripcionalmente por factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF), en particular por el 2 α (HIF-2 α). En normoxia, las prolil-hidroxilasas hidroxilan a HIF-2 α , lo que permite su reconocimiento por la proteína Von Hippel-Lindau y su degradación proteasómica. En hipoxia, la hidroxilación disminuye, HIF-2 α se estabiliza, se transloca al núcleo y activa el elemento de respuesta a hipoxia en el gen de la EPO, incrementando su transcripción.

Este mecanismo es común a la mayoría de las células productoras de EPO, localizadas principalmente en fibroblastos peritubulares renales y, en menor medida, en el hígado [3].

El sistema HIF, además de regular la transcripción de EPO, coordina simultáneamente la absorción intestinal de hierro, la movilización del hierro almacenado y la remodelación del microambiente medular necesario para sostener la proliferación y maduración de los progenitores eritroides. Por ello, la respuesta eritropoyética a la altura debe entenderse como un programa transcripcional integrado y no como el efecto aislado de una sola hormona [3].

2.3.2 Cinética temporal de la eritropoyetina en hipoxia

La EPO circulante se eleva con rapidez tras el ascenso: en voluntarios sanos expuestos a 3.400-5.400 msnm se documentaron incrementos significativos dentro de las primeras 16 horas de hipoxia, seguidos de una respuesta reticulocitaria medible en los días siguientes [4]. Este patrón bifásico -una fase hormonal rápida y una fase celular más lenta- explica por qué la elevación de EPO precede en días a la elevación medible de hemoglobina y el hematocrito. Con la exposición prolongada, los niveles de EPO tienden a descender parcialmente respecto del pico inicial, incluso si la hipoxemia persiste, lo que sugiere mecanismos de retroalimentación que atenúan la señal a medida que la masa eritrocitaria se expande y el contenido arterial de oxígeno mejora [2,4].

2.3.3 Factores moduladores de la respuesta de eritropoyetina

La magnitud de la respuesta de EPO ante un mismo estímulo hipóxico depende de los siguientes factores:

- Disponibilidad de hierro: La eritropoyesis estimulada por EPO exige un aporte adecuado de hierro. La EPO induce la síntesis de eritroferrona en los eritroblastos, la cual suprime la producción hepática de hepcidina. Al caer la hepcidina, aumenta la actividad de la ferroportina y se favorece tanto la absorción intestinal y la movilización de los depósitos de hierro. En el estudio HIGHCARE, la hepcidina descendió dentro de las 40 horas de hipoxia y alcanzó una reducción cercana al 80 % a 5.400 msnm, en paralelo con el aumento de EPO [4]. Cuando el hierro disponible es insuficiente, la respuesta eritropoyética se atenúa o produce eritrocitos con menor contenido de hemoglobina, limitando el beneficio funcional del estímulo hormonal.
- Inflamación: Los procesos inflamatorios agudos y crónicos elevan la hepcidina por una vía independiente de la hipoxia (mediada por interleucina-6), lo que reduce la disponibilidad de hierro y puede atenuar la respuesta eritropoyética incluso con niveles adecuados de EPO circulante. Esta interacción es relevante en pacientes con enfermedades crónicas o infecciones concurrentes que ascienden a altitud.
- Genética individual y poblacional: Existe variabilidad interindividual considerable en la magnitud del incremento de EPO frente a un mismo estímulo hipóxico. Se han descrito variantes del gen de la EPO y de la vía HIF asociadas con perfiles de respuesta diferenciados. A nivel poblacional, los habitantes tibetanos muestran una respuesta eritropoyética atenuada respecto de los andinos a altitudes comparables, atribuible a variantes funcionales en el gen productor de HIF-2 α (EPAS1) y el gen productor de prolil hidroxilasa 2 (EGLN1) que favorecen la degradación de HIF y limitan la proliferación eritroide inducida por hipoxia [5,6]. Este hallazgo respalda la idea de que la adaptación evolutiva a la altura no maximiza la producción de EPO, sino que la calibra para preservar la fluidez sanguínea.
- Edad y sexo: La producción de EPO y la respuesta eritropoyética muestran diferencias relacionadas con la edad y con el sexo, en parte mediadas por hormonas sexuales y por diferencias en las reservas

de hierro; estas variables deben considerarse al interpretar valores de EPO o hemoglobina en un mismo umbral de altitud.

- Entrenamiento físico: El ejercicio en altitud puede potenciar la producción de EPO, y el grado de respuesta depende de la intensidad del esfuerzo, la altitud alcanzada y la duración total de la exposición hipóxica. En protocolos de entrenamiento en altura, la elevación de EPO es más pronunciada en las primeras semanas y tiende a atenuarse con la exposición prolongada, mientras que el aumento de la masa eritrocitaria continúa de forma más gradual [7].
- Tabaquismo: los tabaquistas activos tienen niveles de EPO en sangre más bajos que los no fumadores, a pesar de tener el hematocrito y la hemoglobina elevados. El tabaquismo crónico genera una eritrocitosis que parece ser independiente de la EPO o que directamente la suprime mediante mecanismos de retroalimentación (*feedback*) por el aumento del volumen de masa [8], teniendo los tabaquistas una curva de EPO plasmática sin el pico agudo esperado en los primeros días.

2.3.4 Relevancia clínica

El dosaje de EPO podría permitir diferenciar una eritrocitosis apropiada (con EPO elevada en proporción al grado de hipoxemia) de una inapropiada (con EPO elevada pese a una oxigenación adecuada). Esto último llevaría a descartar tumores productores de EPO, quistes renales o mutaciones del eje HIF-VHL. En medicina del deporte y en el contexto antidopaje, la superposición entre los cambios hematológicos inducidos por la altitud y el uso de EPO recombinante humana dificulta la interpretación del “pasaporte biológico del deportista”, usado por la Agencia Mundial Antidopaje, por lo que se están estudiando otros marcadores complementarios (como la hepcidina y la eritroferrona) para distinguir ambos escenarios [9].

Se han descrito valores basales de EPO a nivel del mar entre 5 y 25 mUI/mL y una respuesta bimodal ante la altitud (superior a 2.500 msnm) con un pico agudo de 30 a 50 mUI/mL entre las 48 y 72 horas, seguidos de un descenso hacia la línea de base tras la aclimatación. Además de esta variabilidad debida a la aclimatación, los valores de EPO estarían afectados por factores genéticos y epigenéticos (que abarcan etnia, sexo, edad, tabaquismo y entrenamiento) y por situaciones patológicas. Debido a esta variabilidad no existe actualmente un “valor de referencia estático” para definir su rol ante una eritrocitosis apropiada o inapropiada, debiendo cada caso evaluarse en forma particular (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C).

2.4 Valores hematimétricos normales en la altura

La adaptación eritrocitaria a la altura es un proceso fisiológico compensatorio a la hipoxia hipobárica. Esta adaptación ocurre en dos fases principales: una respuesta inmediata (funcional) y una respuesta a mediano/largo plazo (estructural).

2.4.1 Mecanismos de adaptación eritrocitaria

La adaptación eritrocitaria a la hipoxia de altura se desarrolla en dos fases sucesivas.

- Respuesta inmediata: A las pocas horas se produce una hiperventilación con depleción del CO₂, que provoca alcalosis respiratoria. Esta alcalosis aumenta la producción de 2,3-difosfoglicerato en los glóbulos rojos a partir de la glucosa por incremento del ciclo de Rapoport-Luebering, lo que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno a nivel tisular.
- Respuesta a mediano y largo plazo: Eritropoyesis acelerada: Cuando la exposición a la altura se prolonga por días o semanas, el cuerpo activa una respuesta molecular para fabricar una mayor cantidad de glóbulos rojos.

Este proceso se desarrolla en las siguientes etapas:

- Detección de hipoxia (HIF-1 α): En las células del riñón (y en menor medida en el hígado), la falta de oxígeno estabiliza una proteína llamada Factor Inducible por Hipoxia 1-Alfa (HIF-1 α). En condiciones normales de oxígeno esta proteína se destruye, pero en la altura se acumula y viaja al núcleo de la célula.
- Liberación de Eritropoyetina (EPO): El HIF-1 α activa el gen responsable de producir la hormona eritropoyetina (EPO). El riñón comienza a secretar grandes cantidades de EPO a la sangre, alcanzando su pico máximo entre las 24 y 48 horas de exposición.
- Estimulación en la médula ósea: La EPO viaja hasta la médula ósea roja (dentro de los huesos largos y planos). Allí, se une a los receptores de las células madre de la sangre y las estimula para que se transformen, proliferen y maduren rápidamente en proeritroblastos y luego en reticulocitos (glóbulos rojos jóvenes).
- Aumento de la masa eritrocitaria: En pocos días, estos reticulocitos maduran y se convierten en eritrocitos maduros cargados de hemoglobina, elevando el conteo total de glóbulos rojos, el hematocrito y la concentración de hemoglobina en sangre periférica.

En poblaciones que viven en la altura, el mecanismo predominante es la respuesta a mediano y largo plazo. A medida que aumenta la altitud, se observa un aumento de los valores hematimétricos.

2.4.2 Hemoglobina

En un metaanálisis publicado en el 2019 se dividió a la población en subgrupos según la altitud sobre el nivel del mar y la etnia [10]. La figura 2 muestra los principales hallazgos de este estudio, donde los autores describen que, a diferencia de otras partes del mundo, en los Andes el aumento de la Hb es más exponencial (Δ Hb 1,05 g/dL por cada 1.000 m).

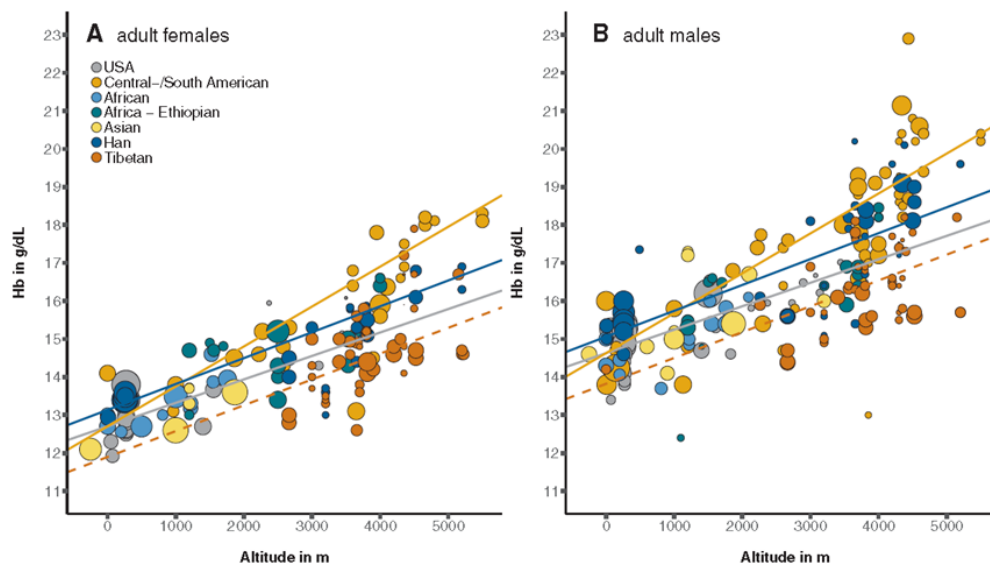


Figura 2. Metarregresión de los cambios de la concentración de hemoglobina según la altitud de residencia en mujeres adultas (A) y varones adultos (B). Los datos se agrupan por etnia o región/país; el tamaño de cada punto refleja su precisión y, por lo tanto, su influencia en la regresión. Se representan las líneas continuas cuando las diferencias respecto del grupo de referencia (mujeres de Estados Unidos, línea gris) fueron significativas y las líneas discontinuas cuando indican una tendencia ($p < 0,1$). Hb: hemoglobina. Tomada de Gassmann y cols. [10].

En Argentina, el Programa SONQO-Calchaquí demostró que en Quilmes (n = 202 pobladores), a 2.500 msnm, la población presentaba valores de Hb de $16 \pm 1,0$ g/dL en varones y $15 \pm 0,1$ g/dL en mujeres [11], y en Coranzulí (n = 241 pobladores), ubicada a 4.100 msnm (edad media $44,1 \pm 0,1$ años) se encontró un valor de Hb de $18,1 \pm 0,1$ g/dL [12], ubicando los valores en el límite mayor que el descrito por el estudio de Gassmann para poblaciones andinas.

Por otro lado, la OMS propuso un ajuste de los valores normales que se debe sumar a los valores de corte (en g/L), de acuerdo a la altitud en que vive la persona [13], que se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Ajuste de la concentración de hemoglobina propuesto por la Organización Mundial de la Salud según la altitud de residencia

Altitud de residencia (msnm)	Ajuste de la concentración de hemoglobina (g/L)
1-499	0
500-999	4
1.000-1.499	8
1.500-1.999	11
2.000-2.499	14
2.500-2.999	18
3.000-3.499	21
3.500-3.999	25
4.000-4.499	29
4.500-4.999	33

Notas: el ajuste es la cantidad que se resta de la hemoglobina observada del individuo o que se suma al punto de corte de hemoglobina que define la anemia (en g/L). Los ajustes propuestos para todos los grupos poblacionales derivan de la ecuación: ajuste de hemoglobina (g/L) = $(0,0056384 \times \text{altitud}) + (0,0000003 \times \text{altitud}^2)$. Abreviaturas: g/L, gramos por litro; msnm, metros sobre el nivel del mar. Fuente: referencia 13.

Niños: En los niños la concentración de Hb es alta al momento del nacimiento, y decae rápidamente durante los meses siguientes y vuelve a aumentar hasta alcanzar valores estables: en las mujeres, aproximadamente entre los 13 y los 15 años, y en los hombres, entre los 17 y los 20 años. A esta edad, la concentración de Hb en los varones sería, aproximadamente, 2 g/dL más alto que en las mujeres [10].

Embarazo: La expansión del volumen plasmático durante el embarazo reduce la concentración de Hb por hemodilución. Un estudio en 42 mujeres embarazadas en La Paz (Bolivia) muestra que la hemodilución sería porcentualmente similar en estas poblaciones [14] y otro estudio (n = 34 mujeres de alta montaña y 22 de moderada montaña) indica que, similarmente a lo que ocurre a nivel del mar, la falta de expansión del volumen plasmático se asocia a preeclampsia [15].

Relevancia clínica: En base a lo expuesto, para la población adulta se recomienda adoptar formalmente el factor de ajuste por altitud propuesto por la OMS/ONU (Nivel de Evidencia I, Grado de Recomendación A). Por el contrario, en niños, mujeres embarazadas y situaciones clínicas especiales, la evidencia actual es escasa y no existen datos concluyentes para establecer pautas estandarizadas. Si bien para estas poblaciones se puede extrapolar matemáticamente este factor de corrección, no se aconseja su aplicación en forma masiva. Esto se debe a que la dinámica de la hemodilución en la gestación y el desarrollo hematológico infantil en la altura muestran una marcada variabilidad en las diferentes etnias [10,14]. Emplear un ajuste estático de Hb en estos subgrupos introduce el riesgo crítico de sobrediagnosticar y/o subestimar anemia o hemoconcentración (Nivel de Evidencia IV, Grado de Recomendación D).

2.4.3 Recuento de glóbulos rojos

La evidencia científica sobre los valores de referencia de los glóbulos rojos es más limitada que la disponible para la Hb. En la tabla 2 se detallan los valores reportados en la literatura.

Tabla 2. Valores de referencia del recuento de glóbulos rojos comunicados en distintas poblaciones de altura

Localidad	Altura	Valores de Glóbulos rojos (millones/dL)	Fuente
Quilmes (Argentina)	2.500 msnm	Varones: $5,0 \pm 0,04$; Mujeres: $4,6 \pm 0,03$	Rev Argent Cardiol. 2021; 89:20-26 [11]
Quito (Ecuador)	2.850 msnm	Varones: $5,5 \pm 0,4$; Mujeres: $4,8 \pm 0,3$	Rev Mex Patol Clin. 2008; 55:207-215 [16]
Cusco (Perú)	3.400 msnm	Varones: $5,5 \pm 0,4$; Mujeres: $4,9 \pm 0,3$	Physiologia. 2022; 2:1-19 [17]
Bolivia	3.600 msnm	Varones: $5,2$ a $6,1$ ($\pm 0,35$); Mujeres: $4,5$ a $5,4$ ($\pm 0,3$)	Instituto Boliviano de Biología de Altura [18]
Coranzulí (Argentina)	4.100 msnm	$6,2 \pm 0,0$	Rev Argent Cardiol. 2025; 93:287-294 [12]

Abreviaturas: msnm, metros sobre el nivel del mar. Los valores se expresan como media $\pm$ desviación estándar. Nota: el documento original expresa el recuento eritrocitario en millones/dL; la unidad de uso habitual es millones/ μ L (equivalente a $\times 10^{12}$ /L), por lo que se recomienda verificar la unidad en la fuente primaria.

Se puede observar que a partir de los 2.500 msnm es más común hallar valores de glóbulos rojos por encima de 5,0 millones/dL en varones y 4,6 millones/dL en mujeres (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C). Sin embargo, los datos sobre los valores que aumenta el conteo de glóbulos rojos a medida que aumenta la altura son limitados y heterogéneos, no existiendo información ni criterios bien definidos en la bibliografía recopilada para diagnosticar anemia o hemoconcentración.

2.4.4 Hematocrito

La evidencia científica respecto a los valores de referencia del hematocrito (Hto) sigue una tendencia similar a la de los eritrocitos. En la tabla 3 se detallan los rangos reportados en la literatura.

Tabla 3. Valores de referencia del hematocrito comunicados en distintas poblaciones de altura

Localidad	Altura	Hto (%)	Fuente
Quilmes (Argentina)	2.500 msnm	Varones: $48 \pm 0,4$ %; Mujeres: $44 \pm 0,2$ %	Rev Argent Cardiol. 2021; 89:20-26 [11]
Quito (Ecuador)	2.850 msnm	Varones: $47,9 \pm 2,8$; Mujeres: $42,5 \pm 2,8$	Rev Mex Patol Clin. 2008; 55:207-215 [16]
Cusco (Perú)	3.400 msnm	Varones: $50,2 \pm 3,2$; Mujeres: $45,1 \pm 2,9$	Physiologia. 2022; 2:1-19 [17]
Bolivia	3.600 msnm	Varones: 51 ± 4 ; Mujeres: 46 ± 3	Instituto Boliviano de Biología de Altura [18]
Coranzulí (Argentina)	4.100 msnm	$54,4 \pm 0,4$	Rev Argent Cardiol. 2025; 93:287-294 [12]

Abreviaturas: Hto, hematocrito; msnm, metros sobre el nivel del mar. Los valores se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

Si bien el incremento del hematocrito constituye una respuesta adaptativa fisiológica a la hipoxia por altitud, la evidencia recopilada exhibe una notable dispersión metodológica. Esta falta de uniformidad en sujetos sanos resta especificidad diagnóstica al parámetro para identificar trastornos como anemia,

deshidratación o hemoconcentración. Ante esta heterogeneidad en personas sanas, este parámetro carecería de rangos de normalidad y especificidad diagnóstica para ser utilizado como marcador en situaciones patológicas como anemia, hemoconcentración o deshidratación (Nivel de Evidencia IV, Grado de Recomendación D). En base a esto, se sugiere priorizar la medición de Hb para fines diagnósticos (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C).

2.4.5 Volumen corpuscular medio

Este parámetro, que representa el volumen promedio de cada eritrocito, se calcula dividiendo el hematocrito (expresado en L/L) por el recuento de glóbulos rojos, y se expresa en femtolitros (fL). Existe evidencia de que el VCM no se modifica con la altura [19]. En consonancia con este reporte, al aplicar la fórmula para el cálculo del VCM a los valores de glóbulos rojos y hematocrito descritos en las tablas 2 y 3, se observa que, en todos los casos e independientemente de la altitud, los resultados se encuadran dentro del rango considerado normal para poblaciones que habitan a nivel del mar.

Tabla 4. Volumen corpuscular medio calculado a partir de los valores de hematocrito y de recuento eritrocitario de las tablas 2 y 3

Localidad	Altura	VCM calculado (fL)
Quilmes (Argentina)	2.500 msnm	Varones: $96,0 \pm 1,1$; Mujeres: $95,6 \pm 0,7$
Quito (Ecuador)	2.850 msnm	Varones: $87,1 \pm 8,0$; Mujeres: $88,5 \pm 7,9$
Cusco (Perú)	3.400 msnm	Varones: $91,3 \pm 8,7$; Mujeres: $92,0 \pm 9,1$
Bolivia	3.600 msnm	Varones: $90,3 \pm 9,1$; Mujeres: $92,9 \pm 8,4$
Coranzulí (Argentina)	4.100 msnm	$87,7 \pm 0,7$

Abreviaturas: fL, femtolitros; msnm, metros sobre el nivel del mar; VCM, volumen corpuscular medio. El VCM se calculó como el cociente entre el hematocrito (en L/L) y el recuento de glóbulos rojos.

Los datos permiten concluir que los valores de VCM en residentes de grandes altitudes asemejan a los descritos en poblaciones de tierras bajas (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C). En consecuencia, cualquier alteración en este índice hematimétrico respondería a etiologías nosológicas específicas, descartando el proceso de adaptación fisiológica a la hipoxia ambiental como causa primaria (Nivel de Evidencia IV, Grado de Recomendación D). No obstante, debido a la naturaleza limitada de la evidencia disponible, cada caso clínico debe ser evaluado de forma individualizada. Asimismo, se destaca una persistente brecha en la literatura científica respecto a la estandarización de valores de referencia para grupos vulnerables o subpoblaciones especiales en estas altitudes.

2.4.6 Hemoglobina corpuscular media

Aunque algunos estudios indican que el aumento de la HCM podría ser indicador de edema pulmonar [20], existe evidencia que en situaciones no patológicas la HCM no experimenta modificaciones significativas por la altitud. Esto fue documentado en otras partes del mundo [21] como en los Andes [19]. Por consiguiente, cualquier alteración en este índice hematimétrico respondería a etiologías nosológicas específicas y no al proceso de adaptación fisiológica a la hipoxia ambiental (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C). Se destaca la persistente brecha en la literatura científica respecto a la estandarización de rangos de referencia normales para subpoblaciones especiales en estas altitudes.

2.4.7 Síntesis del apartado

En resumen, la adaptación fisiológica a la altura se caracteriza por una policitemia compensatoria que eleva el recuento de glóbulos rojos, el hematocrito y la hemoglobina. No obstante, el VCM y la HCM permanecen inalterados en residentes sanos debido a una proliferación celular morfológicamente proporcional (glóbulos rojos normocíticos normocrómicos). Siendo la Hb el parámetro fisiológico mejor documentado en la actualidad, se recomienda estandarizar su uso como eje principal de evaluación clínica en entornos de montaña (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C).

2.5 Subgrupos especiales

La eritrocitosis secundaria puede observarse en distintas poblaciones expuestas a condiciones capaces de modificar la oxigenación tisular, entre ellas el tabaquismo, las enfermedades pulmonares crónicas y la población de montaña o gran altitud. Sin embargo, la magnitud de la eritrocitosis, sus mecanismos fisiopatológicos y la relevancia clínica difieren entre los grupos mencionados.

En los individuos fumadores, la evidencia disponible muestra una asociación entre consumo de tabaco, incremento de la carboxihemoglobina (COHb) y el aumento de la masa eritrocitaria, en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, la eritrocitosis se relacionó con la presencia y gravedad de la hipoxia; pero en el subgrupo de silicosis la evidencia disponible es escasa y procede fundamentalmente de estudios de otras enfermedades pulmonares típicas.

En altitud, disminuye la presión barométrica y por ende la presión parcial y la presión inspirada de oxígeno. Con esto se ponen en acto diferentes mecanismos fisiológicos compensatorios, de respuesta del organismo ante la caída de la presión, tales como: hiperventilación, policitemia, vasoconstricción pulmonar hipóxica, entre otros. La hiperventilación implica un aumento del volumen minuto (VE), en consecuencia, en altitud se inhala una mayor cantidad de los tóxicos presentes en el ambiente de trabajo. La altitud se considera como de riesgo para los lugares de trabajo a partir de los 3.000 msnm, pero hay reportes de síntomas del mal de altura incluso a 1.500 msnm. La hipoxia hipobárica desencadena hiperventilación, que sería dependiente del tiempo y del ejercicio derivado de la actividad laboral.

2.5.1 Concepto fisiopatológico

La eritrocitosis secundaria, en los diferentes grupos de poblaciones especiales presenta las diferencias que se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Estímulo principal y particularidades de la eritrocitosis secundaria según la población expuesta

Población	Estímulo principal	Particularidad
Tabaquistas	CO + hipoxia	↑ carboxihemoglobina (COHb), menor disponibilidad de O ₂ ; la pulsioximetría puede ser engañosa
Silicosis	Enfermedad pulmonar crónica → hipoxemia	Depende de la gravedad del daño pulmonar/intersticial y de insuficiencia respiratoria.
Altura	Hipoxia ambiental crónica	Respuesta fisiológica/adaptativa; en casos extremos

Abreviaturas: CO, monóxido de carbono; CO₂, dióxido de carbono; COHb, carboxihemoglobina; O₂, oxígeno.

2.5.2 Tabaquistas

En estos pacientes el papel del CO es fundamental. No es simplemente “fumador → hipoxemia”. El CO se une a la hemoglobina con gran afinidad, formando COHb. Esto se ve reflejado en las siguientes modificaciones:

- Reducción de la Hb disponible para transportar O₂
- Desplazamiento de la curva de disociación de O₂ hacia la izquierda
- Hipoxia tisular
- Estimulación de la eritropoyesis.

Debido a estos mecanismos, un fumador puede tener la PaO₂ relativamente conservada y, aun así, presentar eritrocitosis. Un estudio clásico de 22 fumadores con hematocrito elevado, COHb de 11,6 % y una masa eritrocitaria aumentada demostró que al reducir sustancialmente el consumo de tabaco disminuyeron tanto los síntomas como la masa eritrocitaria. En otro estudio se observó que, en pacientes que dejaron de fumar, el hematocrito cayó aproximadamente de 56 % a 46 %. Incluso en fumadores hipóxicos tratados con oxígeno, un estudio mostró que el hematocrito disminuía, pero la respuesta era incompleta en fumadores con COHb elevada.

Por lo tanto, en la altura, la oximetría de pulso convencional carecería de valor diagnóstico o pronóstico en tabaquistas, debido a que sobreestima sistemáticamente la oxigenación real al no poder discriminar la carboxihemoglobina de la oxihemoglobina (Nivel de Evidencia II, Grado de Recomendación B), teniendo la evaluación clínica mayor relevancia.

2.5.3 Silicosis

La silicosis es una neumoconiosis causada por la inhalación de polvo que contiene sílice cristalina libre (dióxido de silicio) que degenera en una fibrosis pulmonar progresiva dependiente de la dosis. Aunque la silicosis se clasifica como una bronconeumopatía restrictiva crónica, en las primeras etapas, se detecta enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. La exposición ocupacional a sílice puede causar silicosis y cáncer de pulmón, entre otras. Según el tipo de exposición y las características clínicas, radiológicas y patológicas, hay tres formas de silicosis: silicosis crónica, silicosis acelerada y silicosis aguda. También se han descrito otras condiciones asociadas con la exposición a sílice, que resultan en un aumento considerable de la morbilidad y mortalidad, incluidas enfermedades autoinmunes y tuberculosis.

Es una de las principales enfermedades ocupacionales en los mineros de los Andes y se asocia a lugares de trabajo con mala calidad del aire que aumenta la ventilación pulmonar (mecanismos de aclimatación y compensación) produciendo una mayor cantidad de aire contaminado que se inhala con una mayor cantidad de sílice.

En este caso, el mecanismo de la eritrocitosis sería el siguiente: silicosis → enfermedad pulmonar crónica → alteración V/Q + hipoxemia → ↑ EPO → eritrocitosis secundaria.

Se ha informado que la minería en altitud acelera la silicosis y otras neumoconiosis. Los mineros con neumoconiosis preexistentes pueden experimentar una exacerbación de su condición en altitud. Además, algunos pacientes con silicosis son también fumadores, de modo que puede coexistir la hipoxia pulmonar con COHb elevada.

En los pacientes con sospecha de silicosis se debe evaluar: PaO₂/SaO₂; función pulmonar; presencia de enfermedad pulmonar obstructiva asociada; hipertensión pulmonar; apnea del sueño y tabaquismo concomitante (Nivel de Evidencia II, Grado de Recomendación B). Sin embargo, estos parámetros diagnósticos fueron estandarizados en poblaciones residentes a baja altitud. En entornos de alta montaña, las modificaciones homeostáticas inducidas por la hipoxia hipobárica alteran drásticamente los rangos de normalidad, provocando que la mayoría de estas pruebas pierdan su validez discriminatoria y predictiva, especialmente al ser aplicadas en nativos o pobladores crónicos de gran altitud (Nivel de Evidencia V, Grado de Recomendación D).

3. REFERENCIAS

1. Caramelo C, Peña Deudero JJ, Castilla A, Justo S, De Solís AJ, Neria F, Peñate S, González-Pacheco FR. Respuesta a la hipoxia. Un mecanismo sistémico basado en el control de la expresión génica. *Medicina (B Aires)*. 2006;66(2):155-164.
2. Villafuerte FC, Simonson TS, Bermudez D, León-Velarde F. High-altitude erythrocytosis: mechanisms of adaptive and maladaptive responses. *Physiology (Bethesda)*. 2022;37(4):175-186. doi: 10.1152/physiol.00029.2021.
3. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*. 2013;27(1):41-53.
4. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, Pelucchi S, Ravasi G, Lombardi C, *et al*. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: data from the HIGHCARE project. *Blood*. 2011;117(10):2953-2959. doi: 10.1182/blood-2010-08-299859.
5. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchok B, Swierczek S, Tashi T, *et al*. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet*. 2014;46(9):951-956. doi: 10.1038/ng.3067.
6. Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, *et al*. Natural selection on EPAS1 (*HIF2α*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(25):11459-11464. doi: 10.1073/pnas.1002443107.
7. Płoszczyca K, Langfort J, Czuba M. The effects of altitude training on erythropoietic response and hematological variables in adult athletes: a narrative review. *Front Physiol*. 2018;9:375. doi: 10.3389/fphys.2018.00375.
8. Eisenga MF, Kieneker LM, Touw DJ, Nolte IM, van der Meer P, Huls G, *et al*. Active smoking and hematocrit and fasting circulating erythropoietin concentrations in the general population. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(3):337-343.
9. Saugy JJ, Schmitt L, Coll E, Millet GP. Altitude and erythropoietin: comparative evaluation of their impact on key parameters of the athlete biological passport: a review. *Front Sports Act Living*. 2022;4:864532. doi: 10.3389/fspor.2022.864532.
10. 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*. 2019;1450(1):204-220. doi: 10.1111/nyas.14136.
11. Galdeano RS, Holownia D, Palavecino DO, Abregú JD, Rivas Jordan MS, Frías M, *et al*. Evaluación de variables cardiovasculares en una población calchaquí de media y alta montaña de Tucumán. *Rev Argent Cardiol*. 2021;89:20-26.
12. Galdeano RS, Mauro SO, Abregú D, Flores L, Zeballos GS, Fiszman L, *et al*. Programa SONQO-CALCHAQUÍ Edición IV 2024. Evaluación de variables cardiovasculares en una comunidad originaria de alta montaña. *Rev Argent Cardiol*. 2025;93:287-294.
13. Organización Mundial de la Salud. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 5 sep 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542>
14. Vargas M, Vargas E, Julian CG, Armaza JF, Rodriguez A, Tellez W, *et al*. Determinants of blood oxygenation during pregnancy in Andean and European residents of high altitude. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(3):R1303-R1312. doi: 10.1152/ajpregu.00805.2006.
15. Zamudio S, Palmer SK, Dahms TE, Berman JC, McCullough RG, McCullough RE, *et al*. Blood volume expansion, preeclampsia, and infant birth weight at high altitude. *J Appl Physiol (1985)*. 1993;75(4):1566-1573. doi: 10.1152/jappl.1993.75.4.1566.
16. Valores hematimétricos de referencia en población residente en Quito (Ecuador). *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55(4):207-215. [Cita incompleta en el documento original: no constan autores ni título.]
17. Valores hematológicos en residentes de gran altitud. *Physiologia*. 2022;2(1):1-19. [Cita incompleta en el documento original: no constan autores ni título.]
18. Instituto Boliviano de Biología de Altura. Valores hematimétricos de referencia en población residente en La Paz (Bolivia). [Cita incompleta en el documento original: no constan autores, título, año ni fuente de publicación.]
19. Ortiz-Prado E, Portilla D, Mosquera-Moscoso J, Simbaña-Rivera K, Duta D, Ochoa I, *et al*. Hematological parameters, lipid profile, and cardiovascular risk analysis among genotype-controlled indigenous Kiwcha men and women living at low and high altitudes. *Front Physiol*. 2021;12:749006. doi: 10.3389/fphys.2021.749006.
20. Sánchez K, Ramírez-Cando L, Machado W, Villafuerte A, Ballaz S. Mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC): a new biomarker for high-altitude pulmonary edema in the Ecuadorian Andes. *Sci Rep*. 2022;12(1):20740. doi: 10.1038/s41598-022-25040-5.
21. Hematy Y, Setorki M, Razavi A, Doudi M. Effect of altitude on some blood factors and its stability after sojourn at 1830 m. *Pak J Biol Sci*. 2014;17(9):1052-1055.

CAPITULO VII

Hallazgos clínico-epidemiológicos en los Andes: el Programa SONQO-Calchaquí

Claudio M. Joo Turoni¹

Mirta A. Coronel²

Susana E. Rodríguez²

López, María Cecilia³

Gabriela Sonia Zeballos⁴

Ricardo Sebastián Galdeano⁵

Orlando Gabriel Perea⁶

¹ Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO-CONICET), Argentina

² Hospital Ángel Cruz Padilla, Argentina.

³ Consultorio privado San Isidro, Argentina.

⁴ Clínica Nuestra señora de Fatima, Argentina

⁵ Programa SONQO, Argentina

⁶ ICBA, Argentina

1. PREGUNTA PICO

¿En pobladores adultos de comunidades originarias de media y alta montaña, la implementación de un circuito protocolizado de tamizaje clínico y hemodinámico en terreno, en comparación con el autorreporte o interrogatorio médico simple, permite identificar una mayor prevalencia real de hipertensión arterial y la presencia de daño subclínico en órganos blanco?

2. DESARROLLO

El Programa SONQO-Calchaquí nació en 2018 en Tucumán (Argentina) por una iniciativa del Distrito Tucumán de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán. A la fecha lleva cinco ediciones consecutivas (2018, 2022, 2023, 2024 y 2025). El programa está orientado a permitir el acceso a la salud cardiovascular en comunidades originarias de media y alta montaña del Noroeste Argentino. A través de un circuito protocolizado de tamizaje en terreno, se ejecuta una valoración integral del sistema cardiovascular frente al impacto de la hipoxia hipobárica crónica y la transición nutricional, articulando de forma sinérgica el monitoreo hemodinámico seriado, electrocardiografía digital de 12 derivaciones, ecocardiografía Doppler color/tisular, ultrasonografía vascular periférica (carotídea e iliofemoral), oximetría de pulso y pruebas de resistencia cronotrópica (Test de Ruffier-Dickson). Asimismo, promueve la escucha activa mediante encuestas dirigidas y validadas (perfil socioeconómico, recordatorio de 24 horas, calidad del sueño, autoestima, fragilidad y estado cognitivo) y biomarcadores metabólicos.

Basado en la evidencia científica acumulada en las publicaciones de la Revista Argentina de Cardiología (RAC) y los trabajos presentados en sus máximos congresos, se detalla a continuación el

estado del arte y los hallazgos clínico-epidemiológicos del Programa SONQO-Calchaquí en las poblaciones de los Andes [1-4].

2.1 Prevalencia de hipertensión arterial y daño de órgano blanco

La brecha entre autorreporte y realidad clínica: En las primeras aproximaciones basadas puramente en el interrogatorio general (Edición I, 2018) [1], la prevalencia referida de HTA se estimaba en un 23 %. Sin embargo, el análisis cuantitativo y protocolizado transversal y multicéntrico que consolidó a cuatro comunidades -Quilmes, Cachi, Colalao del Valle y Fuerte Quemado- (Ediciones II y III, 2022-2023) [2,3] demostró que la prevalencia real de HTA alcanza al 42,4 % de la población total. El programa posee un alto impacto en el subdiagnóstico regional, habiendo realizado el diagnóstico de reciente descubrimiento en 130 pobladores (13,1 % del universo estudiado).

El subanálisis de la cohorte hipertensa (Edición I, 2018) [1] demostró que el grupo con antecedentes conocidos de HTA presenta una media de edad significativamente mayor (60 frente a 44 años), mayor índice de masa corporal y perímetros de cintura elevados. Clínicamente, este grupo evidenció marcadores de progresión y daño avanzado de órgano blanco, expresados en trastornos de la repolarización en el electrocardiograma, perfiles lipídicos severos (elevación de triglicéridos y colesterol LDL) y una caída en la tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula MDRD. Al momento del examen físico, las cifras tensionales no se encontraban en rangos de control normotensivo.

2.2 Trastornos nutricionales, perfil metabólico y la “paradoja vascular”

Trastornos nutricionales: Los datos nutricionales obtenidos mediante cuestionarios de frecuencia y recordatorios de 24 horas (Edición II, 2022) [2] revelaron que el 59,7 % de los pobladores cursa con una dieta hipercalórica que excede en un $19,0 \% \pm 4,0 \%$ su gasto energético ideal según la ecuación de Harris-Benedict. La alimentación se compone principalmente de hidratos de carbono refinados (derivados de harinas y “bollos” caseros con grasa) y guisos, con una ingesta críticamente baja de frutas y verduras frescas. Los estudios demuestran que esta transición no responde al consumo masivo de alimentos ultraprocesados, sino a la falta de accesibilidad geográfica para el abastecimiento y almacenamiento de productos frescos en el territorio de montaña.

La epidemia de sobrepeso y la paradoja aterosclerótica: Esta malnutrición por exceso ha generado que el sobrepeso y la obesidad combinada afecten entre el 65 % y el 69,7 % de la población evaluada en los valles (Ediciones I y II) [1,2], extendiéndose al 67,6 % en la alta montaña (Edición IV, 2024) [4], donde se documenta un 7,9 % de obesidad mórbida. No obstante, la ultrasonografía vascular periférica carotídea y femoral, demostró que entre el 88,2 % y el 90,0 % de los pobladores se encuentran libres de placas ateromatosas (Ediciones II, III y IV) [2-4]. Esta discordancia clínica entre la obesidad central prolongada y la ausencia de ateromatosis subclínica plantea la hipótesis de factores locales cardioprotectores de origen genético, epigenético o por la alta actividad física en terrenos agrestes.

2.3 Síndrome de obesidad sarcopénica oculta

La prueba de Ruffier-Dickson evaluado en los Valles Calchaquíes (Edición II, 2022) [2] evidenció una resistencia aeróbica cardíaca adaptada al esfuerzo físico en rangos promedios. Sin embargo, la evaluación de la aptitud neuromuscular mediante dinamometría hidráulica Jamar® demostró que el 55,8 % de los pobladores presenta una fuerza prensil máxima por debajo de los límites normales estandarizados para su edad y sexo.

Los modelos matemáticos aplicados al subestudio de condición física (Edición II, 2022) [2] determinaron una correlación negativa significativa entre el porcentaje de exceso de calorías consumidas y la fuerza prensil ($p < 0,05$). Esto comprueba que la dieta hipercalórica de la región, al ser pobre en proteínas de alto valor biológico, promueve el desarrollo de obesidad sarcopénica (pérdida de masa magra y ganancia de tejido adiposo), afectando la capacidad funcional musculoesquelética de la población.

2.4 Fisiología adaptativa humana en la alta montaña extrema

Compensación hemodinámica y hematológica: Al desplazar el programa hacia altitudes extremas en la Puna Jujeña -Coranzulí a 4.100 msnm (Edición IV, 2024) [4] y Susques a 3.891 msnm (Edición V, 2025) - se objetivaron de forma pura los mecanismos de adaptación a la hipoxia hipobárica crónica. En Coranzulí se registró una baja saturación de oxígeno basal promedio del $88,3 \% \pm 0,4 \%$. Esta condición se encuentra fisiológicamente compensada mediante una marcada poliglobulia secundaria, con valores de laboratorio clínico de hematocrito promedio de $54,4 \% \pm 0,4 \%$, hemoglobina de $18,1 \pm 0,1$ g/dL y un conteo de 6,2 millones/mm³ de glóbulos rojos.

Aptitud física: A pesar de la hipoxia ambiental, el Test de Ruffier-Dickson (Edición IV, 2024) [4] arrojó un índice de $4,1 \pm 0,3$, clasificando al 66,1 % de los pobladores en rangos de capacidad física buena a muy buena. Asimismo, el electrocardiograma digital descartó trastornos mayores y mostró una adaptación ventricular derecha esperable, con un 13,3 % de desviación del eje a la derecha y 7,1 % de bloqueo de rama derecha.

2.5 Esfera psicosocial y calidad del sueño

Preservación del bienestar emocional: En altitudes extremas (Edición V, Susques, 2025), el uso del formulario validado PSQ-30 reportó un índice de estrés percibido global de $57,8 \pm 2,3$ (rango moderado-bajo). Estadísticamente, los puntajes asociados a la resiliencia y mecanismos de afrontamiento positivo fueron significativamente superiores a los de malestar percibido (2,9 frente a 2,0 puntos; $p < 0,001$), destacándose ítems de seguridad, alegría y autorrealización.

Arquitectura del sueño conservada: Contrario a los trastornos del sueño inducidos por la hipoxia aguda, los pobladores con residencia crónica en la altura (Edición V, Susques) registraron en la Escala de Atenas un puntaje de $5,1 \pm 0,6$, correspondiente a un insomnio leve con somnolencia diurna nula o ligera. Estos datos clínicos confirman una adaptación biológica y demuestran que las tradiciones arraigadas y la sólida red de contención socio-comunitaria de los pueblos originarios actúan como un factor protector de la salud mental y emocional.

3. DISCUSIÓN

El análisis cruzado y sistemático de las cinco ediciones del Programa SONQO-Calchaquí (2018-2025) permite deconstruir preconceptos históricos sobre la salud de las comunidades originarias de montaña en el Noroeste Argentino y establecer una línea de base epidemiológica y fisiopatológica inédita para la medicina de altitud. Al contrastar los datos obtenidos en los estratos de mediana montaña (Ediciones I a III) [1-3] con los recolectados en entornos de alta montaña extrema por encima de los 3.800 msnm (Ediciones IV y V) [4], emergen patrones clínicos complejos que exigen una revisión de las estrategias de prevención cardiovascular regional.

3.1 La brecha de autopercepción en hipertensión arterial y el fenómeno del subtratamiento

Uno de los hallazgos más disruptivos del programa es la marcada disociación entre la carga de enfermedad percibida y la realidad hemodinámica objetivada en el terreno. Mientras que los datos preliminares por autorreporte sugerían un escenario epidemiológico controlado o de baja prevalencia (17,7 % a 23 %) (Edición I) [1], la introducción de la triple toma protocolizada bajo guías nacionales (Ediciones II y III) [2,3] develó que el 42,4 % de la población general padece hipertensión arterial.

Esta brecha del 24,7 % no solo traduce un problema de subdiagnóstico severo, reparado parcialmente por el programa al identificar 130 nuevos hipertensos de reciente descubrimiento, sino que expone las falencias estructurales del acceso continuo al sistema sanitario en regiones de montaña. El subanálisis de la cohorte hipertensa (Edición I) [1] demostró de forma alarmante que el paciente que se sabe hipertenso en estas comunidades no alcanza metas normotensivas y cursa de forma silente con indicadores avanzados de daño a órgano blanco (caída del aclaramiento de creatinina por fórmula MDRD, trastornos de repolarización miocárdica y dislipidemia aterogénica severa). La falta de controles anuales documentada (donde más del 60 % no controla su glucemia y el 75 % ignora su colesterolemia) (Edición III) [3] sitúa al subtratamiento crónico como el principal vector de morbilidad cardiovascular en la región.

3.2 Transición nutricional y la “paradoja vascular” calchaquí

Clásicamente se ha asumido que el aislamiento geográfico de las comunidades andinas actuaba como un factor protector que preservaba una dieta natural y exenta de riesgos cardiometabólicos. Sin embargo, los registros cuantitativos de ingesta alimentaria alimentados por los test de recordatorio de 24 horas (Edición II) [2] revelan una transición epidemiológica acelerada hacia un régimen hipercalórico (exceso del 19,0 % $\pm$ 4,0 % sobre el ideal metabólico).

La sustitución del patrón tradicional por una dieta monótona basada en hidratos de carbono refinados (harinas comerciales y “bollos” fritos con grasa animal) ha disparado la prevalencia de sobrepeso y obesidad combinada a rangos críticos que oscilan entre el 65 % y el 69,7 % (Ediciones I, II y IV) [1,2,4]. Lo analizado en Coranzulí a 4.100 msnm (Edición IV) [4] confirma que este proceso alcanza incluso a las comunidades más cerradas y seminómades, donde convive el consumo de alimentos autóctonos (como la carne de llama o el anchi) con un alarmante 7,9 % de obesidad mórbida y un 48,9 % de ingesta habitual de alcohol.

A pesar de este adverso perfil antropométrico, la ecografía vascular periférica carotídea arrojó un hallazgo inesperado: entre el 88,2 % y el 90,0 % de los pobladores evaluados presentaban una ausencia total de placas ateromatosas (Ediciones II, III y IV) [2-4]. En la práctica clínica convencional, hallar un grupo poblacional con décadas de exposición a obesidad central e hipertensión descontrolada libre de lesiones ateroscleróticas subclínicas es una excepción médica. Este fenómeno configura la “Paradoja Vascular de los Andes”, abriendo la necesidad de profundizar en el estudio de factores genéticos o epigenéticos protectores de la población aborígen, potencialmente potenciados por el elevado gasto energético derivado del pastoreo continuado y la marcha en terrenos de alta exigencia física.

3.3 El síndrome oculto de obesidad sarcopénica

El análisis de la condición física general añade otra pieza fundamental al debate. Mientras que el test de Ruffier-Dickson demostró de forma consistente una capacidad adaptativa aeróbica cardíaca adecuada

para la altura (Ediciones II y IV) [2,4], el tamizaje de fuerza muscular mediante dinamometría hidráulica Jamar® (Edición II) [2] desveló que el 55,8 % de los pobladores se encuentra por debajo del rango normal de fuerza para su grupo etario.

La demostración analítica de una correlación negativa significativa entre el exceso de calorías consumidas y la fuerza prensil máxima ($p < 0,05$), permite concluir que la transición nutricional en los Andes está enmascarando un proceso de obesidad sarcopénica. La dieta regional es densamente calórica pero crónicamente deficiente en proteínas de alto valor biológico debido a las severas barreras de accesibilidad geográfica para el ingreso y preservación de alimentos frescos en los valles y la puna. Este desbalance condiciona una pérdida progresiva de masa magra sustituida por tejido adiposo disfuncional, lo que compromete la salud osteomuscular latente de los habitantes andinos a pesar de su apariencia física robusta.

3.4 Fisiología y neuroautonomía adaptativa en alta montaña extrema

Al desplazar el circuito de consultorios hacia la Puna alta (Coranzulí a 4.100 msnm; Edición IV [4] y Susques a 3.891 msnm; Edición V) el programa aisló con precisión los parámetros puros de la aclimatación a la hipoxia hipobárica crónica. La baja saturación de oxígeno promedio del $88,3 \% \pm 0,4 \%$, que a nivel del mar indicaría una insuficiencia respiratoria severa, se encuentra perfectamente compensada en el residente crónico mediante una respuesta hematológica masiva: hematocrito de $54,4 \% \pm 0,4 \%$, hemoglobina de $18,1 \pm 0,1$ g/dL y un recuento de 6,2 millones/mm³ de glóbulos rojos. Esta poliglobulia secundaria expande la capacidad de transporte de oxígeno optimizando la función de bomba cardíaca, lo que explica que el 66,1 % de los pobladores exhiba una capacidad física catalogada como buena a muy buena.

En el espectro neurológico y de salud mental, los subestudios de la Edición V (Susques) aportan una perspectiva de enorme valor socio-médico. A diferencia del distrés emocional y el insomnio de altitud que experimentan los sujetos expuestos a hipoxia aguda (turistas o mineros transitorios), los nativos andinos exhiben un nivel de estrés autopercebido moderado-bajo ($57,8 \pm 2,3$ puntos) en la escala PSQ-30, con mecanismos de afrontamiento positivo y autorrealización significativamente superiores al malestar percibido ($p < 0,001$). Asimismo, la escala de Atenas demostró únicamente un insomnio leve ($5,1 \pm 0,6$) con somnolencia diurna despreciable. Estos datos validan la hipótesis de que el arraigo cultural, las tradiciones comunitarias andinas y una red social cohesionada e identitaria ejercen un rol amortiguador y neuroprotector directo, permitiendo un equilibrio psicofisiológico armónico frente a un entorno geográfico hostil.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES CLÍNICAS

El análisis integrador de la evidencia científica acumulada a lo largo de las cinco ediciones del Programa SONQO-Calchaquí (2018-2025) permite establecer las siguientes conclusiones formales y directrices de intervención clínica para las poblaciones que residen en entornos de mediana y alta montaña en el Noroeste Argentino (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C).

4.1 Conclusiones

- La prevalencia real de HTA en las comunidades andinas es significativamente elevada (42,4 %), equiparándose a los registros de los grandes centros urbanos del país (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C). Además, existiría un sesgo de subdiagnóstico derivado del aislamiento

geográfico; el autorreporte por simple interrogatorio infravalora la carga real de la enfermedad en más de un 24 %.

- Los pobladores hipertensos no se encuentran bajo metas de control hemodinámico normotensivo. Esta falta de adherencia y de seguimiento médico crónico condiciona una ventana de vulnerabilidad clínica en la que se objetiva un daño avanzado en órganos blanco, caracterizado por el deterioro de la función renal (caída del aclaramiento de creatinina), trastornos de la repolarización en el electrocardiograma y dislipidemia aterogénica severa (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C).
- Las poblaciones evaluadas transitan un proceso acelerado de occidentalización dietaria, caracterizado por un régimen hipercalórico con un exceso promedio del 19,0 % centrado en hidratos de carbono refinados. Este patrón es promovido por limitaciones estructurales de accesibilidad geográfica a alimentos frescos y no por la introducción masiva de ultraprocesados. Si bien este fenómeno eleva las tasas de sobrepeso y obesidad a rangos críticos (65 % - 69,7 %), coexiste con una baja prevalencia de placas ateromatosas carótideas (9,5 % - 11,8 %), configurando una paradoja adaptativa regional que sugiere la existencia de factores locales cardioprotectores.
- La malnutrición calórico-proteica regional enmascara un síndrome de obesidad sarcopénica, demostrado por una correlación negativa estadísticamente significativa entre el exceso calórico ingerido y la fuerza muscular prensil. Más de la mitad de la población (55,8 %) presenta déficit de masa magra a pesar de poseer una capacidad de resistencia aeróbica cardíaca adaptada y conservada para la altitud (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C).
- En altitudes críticas (3.891 a 4.100 msnm), los residentes crónicos demuestran una aclimatación biológica óptima a la hipoxia hipobárica, operando con una saturación de oxígeno basal reducida ($88,3 \% \pm 0,4 \%$) que se compensa mediante una marcada poliglobulia secundaria (hematocrito: $54,4 \% \pm 0,4 \%$; hemoglobina: $18,1 \pm 0,1 \text{ g/dL}$) y un perfil neuroautónomo caracterizado por niveles moderados-bajos de estrés percibido y una arquitectura del sueño conservada.

4.2 Recomendaciones clínicas y de salud pública

Basado en los hallazgos consolidados de las Ediciones I a V, se sugieren las siguientes recomendaciones médicas aplicables para la realización de programas de salud pública en poblaciones de montaña:

- Implementar de manera sistemática la medición de la presión arterial, según los protocolos validados por las sociedades científicas, desestimando el autorreporte del paciente o en una única determinación aislada.
- En pacientes que residen por sobre los 3.500 msnm, se debe contextualizar la presencia de signos electrocardiográficos de sobrecarga de cavidades derechas (desviación del eje a la derecha o bloqueos de rama) como adaptaciones funcionales fisiológicas a la hipoxia hipobárica, diferenciándolas de cardiopatías estructurales idiopáticas mediante ecocardiografía Doppler color en el punto de atención.
- Diseñar programas de educación alimentaria que respeten la cosmovisión y la disponibilidad del entorno, promoviendo el consumo de fuentes proteicas locales (como carnes magras autóctonas, legumbres y frutos secos de la región) para mitigar la progresión de la obesidad sarcopénica, evitando la introducción de modelos nutricionales urbanos impracticables.
- Estimular y pautar el mantenimiento de las actividades físicas cotidianas vinculadas al pastoreo y la marcha en terrenos agrestes, reconociéndolas formalmente como el principal sustrato del factor cardioprotector ambiental que previene el desarrollo de ateromatosis carotídea subclínica.

- Establecer de forma mandatoria la derivación a centros de tercer nivel de complejidad para aquellos pacientes evaluados en terreno que presenten criterios clínicos de daño avanzado a órgano blanco, según las guías actuales.

5. REFERENCIAS

1. Galdeano RS, Holownia D, Palavecino DO, Abregú JD, Rivas Jordan MS, Frías M, *et al.* Evaluación de variables cardiovasculares en una población calchaquí de media y alta montaña de Tucumán. *Rev Argent Cardiol.* 2021;89:20-26.
2. Galdeano RS, Holownia D, Palavecino DO, Abregú JD, Bengier J, Alderete R, *et al.* Programa SONQO-CALCHAQUÍ 2022: Evaluación de variables cardiovasculares en una población calchaquí de media y alta montaña de Tucumán. *Rev Argent Cardiol.* 2024;92:193-201.
3. Galdeano RS, Vogelmann OA, Mauro SO, Scattini G, Alderete R, Pastore FA, *et al.* Programa SONQO-CALCHAQUÍ III 2023. Evaluación de variables cardiovasculares en comunidades originarias de los Valles Calchaquíes (Noroeste Argentino). *Rev Argent Cardiol.* 2024;92:429-436.
4. Galdeano RS, Mauro SO, Abregu D, Flores L, Zeballos GS, Fiszman L, *et al.* Programa SONQO-CALCHAQUÍ Edición IV 2024. Evaluación de variables cardiovasculares en una comunidad originaria de alta montaña. *Rev Argent Cardiol.* 2025;93:287-294.

CAPITULO VIII

Estrategias diuréticas y riesgo tromboembólico en la insuficiencia cardíaca aguda en la gran altitud

Autores:

Karla Alexandra Mera Sacoto¹

Bolívar Saenz²

¹ Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Ecuador

² Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas No. 1, Ecuador

1. PREGUNTA PICO

En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en la altura, ¿el uso de dosis estándar de diuréticos de asa, comparado con dosis bajas ajustadas por hemoconcentración, reduce el riesgo de eventos tromboembólicos?

2. DESARROLLO

2.1 Introducción

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) representa una de las principales causas de ingreso hospitalario a nivel mundial y conlleva una elevada carga de morbilidad y reingresos precoces [1, 2]. En la gran mayoría de los episodios, la descompensación está mediada por sobrecarga de volumen y presiones de llenado elevadas, lo que sitúa a la descongestión rápida y segura como el objetivo terapéutico inicial prioritario [2, 3].

Los diuréticos de asa por vía intravenosa constituyen la piedra angular del tratamiento deplectivo con recomendación Clase I en los protocolos de cardiología y medicina interna [1-3]. Sin embargo, la intensidad óptima y la velocidad de titulación diurética continúan debatiéndose en poblaciones que presentan peculiaridades hemodinámicas y hematológicas específicas, como los residentes permanentes de grandes altitudes (> 2.500 msnm) [4, 5]. En las regiones andinas y mesetas de gran elevación, la hipoxia hipobárica crónica genera adaptaciones orientadas a optimizar el transporte tisular de oxígeno: eritrocitosis fisiológica, remodelado vascular pulmonar, reducción del volumen plasmático basal e incremento de la viscosidad hemorreológica [5-8].

Cuando a este sustrato fisiológico se le aplica una depleción agresiva del volumen intravascular con diuréticos de asa, se induce una hemoconcentración aguda que, en presencia de hematocritos basales elevados, podría magnificar los componentes de la tríada de Virchow (estasis venosa por fallo de bomba, hipercoagulabilidad inducida por hipoxia y disfunción endotelial) y teóricamente incrementar la susceptibilidad a fenómenos tromboembólicos [7, 9, 10]. A pesar de esta plausibilidad biológica, los principales ensayos clínicos de descongestión diurética han sido ejecutados a nivel del mar y carecen de desenlaces tromboembólicos específicos para residentes de altura [11, 12]. Esta revisión analiza críticamente la evidencia disponible y evalúa, mediante el sistema GRADE (Grading of

Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), la certeza de la evidencia en torno a las estrategias diuréticas en este escenario.

2.2 Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda en la gran altitud

La interacción entre la ICA y la exposición a la hipoxia ambiental modifica sustancialmente el equilibrio hemodinámico y reológico [6, 13].

2.2.1 Activación neurohormonal y respuesta molecular

La reducción del volumen circulante arterial efectivo en la ICA activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el tono simpático [1, 3]. En grandes alturas, la hipoxemia tisular crónica activa de forma paralela los factores inducibles por hipoxia (HIF-1 α y HIF-2 α), estimulando la síntesis renal de eritropoyetina (EPO) y promoviendo la expansión de la masa eritrocitaria [6, 7].

2.2.2 Hematocrito y viscosidad sanguínea

En individuos aclimatados, el hematocrito suele situarse en rangos de 50-55 % [5, 6]. La relación entre hematocrito y viscosidad sanguínea es exponencial; por encima del 55 %, incrementos menores en la fracción globular o pérdidas modestas de volumen plasmático generan aumentos desproporcionados de la resistencia vascular microcirculatoria y de la agregabilidad eritrocitaria [8, 14].

2.2.3 Estado protrombótico inducido por hipoxia

La hipoxia hipobárica crónica sobreexpresa moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1, P-selectina), factor tisular, factor VIII y fibrinógeno, atenuando paralelamente las vías fibrinolíticas fisiológicas [7, 9]. Esta alteración en los marcadores inflamatorios y bioquímicos de riesgo cardiovascular favorece la trombogénesis [15].

2.2.4 Impacto de la descongestión farmacológica

La administración de diuréticos de asa induce una rápida diuresis y natriuresis a expensas del compartimento intravascular [2, 16]. Mientras que a nivel del mar la hemoconcentración relativa es un biomarcador subrogado de descongestión exitosa [17, 18], en pacientes de gran altitud una contracción plasmática rápida puede desencadenar hiperviscosidad severa y precipitar trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP), entidades documentadas con particular gravedad en entornos de altura [9, 10, 19, 20].

2.3 Evidencia clínica sobre estrategias diuréticas y traslación a la altura

La evidencia disponible procede de ensayos clínicos de descongestión realizados a nivel del mar y de estudios observacionales sobre trombosis en la gran altitud. A continuación se revisan sus principales aportaciones y sus limitaciones para la población residente en altura.

2.3.1 Ensayos clínicos de dosificación diurética: el estudio DOSE y las guías clínicas

El ensayo aleatorizado DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) demostró que el uso de dosis altas de diuréticos de asa (2,5 veces la dosis oral previa) se asoció con una descongestión más rápida y mejoría sintomática temprana a las 72 horas en comparación con dosis bajas equivalentes, a expensas de elevaciones transitorias de creatinina sérica sin impacto deletéreo en la supervivencia a mediano plazo [11, 12]. Estos hallazgos fundamentan las recomendaciones de las guías clínicas de la Sociedad Española

de Medicina Interna (SEMI), la Comunidad de Madrid y protocolos hospitalarios [1-3, 21]. Sin embargo, el ensayo DOSE excluyó pacientes con eritrocitosis marcada o patología de altura y no analizó desenlaces tromboembólicos, impidiendo su generalización directa a grandes altitudes [12].

2.3.2 Dinámica de la hemoconcentración: lecciones del programa EVEREST

Los análisis del ensayo EVEREST y estudios derivados evidenciaron que la hemoconcentración tardía durante el ingreso se correlaciona con mejor supervivencia y menor tasa de reingresos, reflejando el rellenado capilar (*plasma refill rate*) desde el espacio intersticial hacia el intravascular [17, 18]. No obstante, en la gran altitud, perseguir activamente la hemoconcentración sin considerar el hematocrito basal puede precipitar crisis de hiperviscosidad [6, 17].

2.3.3 Eficiencia diurética y terapias coadyuvantes

La evidencia contemporánea destaca la eficiencia diurética (natriuresis y diuresis lograda por miligramo de diurético de asa) por encima de la dosis acumulada absoluta [16, 22]. El uso de coadyuvantes para el bloqueo secuencial de la nefrona (como acetazolamida o inhibidores del SGLT2) optimiza la natriuresis reduciendo la necesidad de dosis masivas de asa [2, 16]. La acetazolamida, en particular, aporta el beneficio fisiológico adicional de estimular la ventilación en la hipoxia de altitud [4, 13].

2.3.4 Trombosis y gran altitud: reportes de casos y cohortes

Estudios observacionales multicéntricos y series de casos en grandes altitudes han demostrado una correlación significativa entre elevación extrema, eritrocitosis excesiva y desarrollo de eventos tromboembólicos mayores (TEP y TVP) [9, 10, 19, 20]. Las recomendaciones de aclimatación militar (USARIEM) y consensos cardiológicos subrayan el riesgo de deshidratación y depleción de volumen en ambientes hipobáricos [4, 13].

2.4 Implicaciones para la práctica clínica en ciudades andinas (> 2.500 msnm)

De la evidencia revisada se desprenden cuatro recomendaciones prácticas para el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda en residentes de gran altitud.

2.4.1 Evaluación integral basal

Medición obligatoria de hemoglobina, hematocrito, función renal, electrolitos y biomarcadores natriuréticos al ingreso [1-3, 15]. Considerar que hematocritos entre 50-55 % pueden ser adaptativos y no necesariamente policitemia patológica [5, 6].

2.4.2 Inicio descongestivo sin retrasos

No se justifica subdosificar o retrasar el inicio de diuréticos de asa ante congestión clínica evidente; la persistencia de la sobrecarga hídrica incrementa *per se* la mortalidad y el fallo renal [1, 2].

2.4.3 Titulación dinámica y monitorización estricta (primeras 24-48 h)

Ajustar la dosis de diuréticos según diuresis horaria y natriuresis en muestra aislada (*spot* urinario) a las 2-6 horas [2, 16], vigilando que el hematocrito no sufra incrementos abruptos (> 3-5 puntos porcentuales) acompañados de hipoperfusión o deterioro renal agudo [17, 18].

2.4.4 Tromboprofilaxis farmacológica obligatoria

Dado el estado de hipercoagulabilidad de base en la altitud y la estasis venosa de la ICA, la tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular es de rigor durante el periodo de descongestión activa intrahospitalaria, salvo contraindicación hemorrágica formal [4, 7, 9].

2.5 Evaluación de la certeza de la evidencia (metodología GRADE)

La certeza de la evidencia se valoró con el sistema GRADE para los cuatro desenlaces considerados relevantes: la incidencia de eventos tromboembólicos, la rapidez de la descongestión y el alivio de la disnea, el deterioro renal agudo y la mortalidad. En la tabla 1 se resume la evaluación de cada dominio y la certeza global resultante.

Tabla 1. Evaluación de la certeza de la evidencia (GRADE) de las estrategias diuréticas en la insuficiencia cardíaca aguda en la gran altitud

Desenlace	Diseño de los estudios disponibles	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Certeza global (GRADE)	Importancia clínica
Incidencia de eventos tromboembólicos (TEP/TVP)	Estudios observacionales de cohortes [10, 19] y reportes de casos [9, 20]	Serio (falta de grupos control con ICA)	Muy serio: poblaciones sin ICA experimental o extrapolaciones fisiológicas de altura	Muy serio: número de eventos bajo, amplios IC	Ninguna	MUY BAJA ($\oplus\circ\circ\circ$)	Crítica
Descongestión rápida y alivio de la disnea	Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (ensayo DOSE, subestudios EVEREST) [11, 12, 17]	No serio	Serio: estudios ejecutados exclusivamente a nivel del mar	No serio	Efecto consistente en subgrupos	MODERAD A ($\oplus\oplus\oplus\circ$)	Crítica
Deterioro renal agudo o hipoperfusión	ECA y cohortes prospectivas [12, 16, 18]	No serio	Serio: ausencia de pacientes con eritrocitosis crónica por hipoxia	No serio	Elevación de creatinina a menudo transitoria	MODERAD A ($\oplus\oplus\oplus\circ$)	Importante
Mortalidad global intrahospitalaria y a 60 días	ECA y registros multicéntricos [2, 11, 17]	No serio	Serio: poblaciones no residentes de altura	No serio	Sin diferencias de mortalidad entre dosis estándar frente a dosis altas	MODERAD A ($\oplus\oplus\oplus\circ$)	Crítica

Notas: los símbolos $\oplus$ y $\circ$ representan, respectivamente, los dominios de certeza conservados y degradados en cada desenlace. Abreviaturas: ECA, ensayos clínicos aleatorizados; EVEREST, Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; IC, intervalos de confianza; ICA, insuficiencia cardíaca aguda; TEP, tromboembolismo pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda.

3. CONCLUSIÓN

La certeza de la evidencia sobre la reducción de eventos tromboembólicos mediante el ajuste de diuréticos por hemoconcentración en altitud es muy baja. La recomendación de individualizar la terapia diurética y aplicar tromboprofilaxis sistemática en ICA en la gran altitud se clasifica como una recomendación fuerte basada en evidencia de certeza muy baja, opinión de expertos y coherencia fisiopatológica.

En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que residen o son tratados en grandes altitudes (> 2.500 msnm), la evidencia científica actual no demuestra que el uso de dosis bajas o restringidas de diuréticos de asa guiadas por hemoconcentración reduzca el riesgo de eventos tromboembólicos en comparación con las dosis estándar recomendadas por las guías internacionales.

No se justifica retrasar ni restringir la descongestión inicial basada en el temor aislado a la hemoconcentración, pues la congestión no resuelta es un predictor independiente de muerte. No obstante, las alteraciones inducidas por la hipoxia crónica exigen:

- Una estrategia de optimización de la eficiencia diurética (alcanzar la euvolemia con la menor dosis eficaz).
- Monitorización estrecha y dinámica de parámetros hematológicos, electrolíticos y de función renal durante las primeras 48 horas.
- Administración sistemática de tromboprofilaxis farmacológica intrahospitalaria.

4. REFERENCIAS

1. Comunidad de Madrid. E-book de manejo y protocolos de actuación en Cardiología [Internet]. Madrid: Hospital Universitario Ramón y Cajal; 2019.
2. Sociedad Española de Medicina Interna. Protocolo de manejo de la insuficiencia cardíaca aguda [Internet]. Madrid: SEMI; 2022.
3. Michigan Medicine. Inpatient diuretic guideline for patients with acute decompensated heart failure [Internet]. Ann Arbor (MI): Michigan Medicine; 2023.
4. US Army Research Institute of Environmental Medicine. TB MED 505: altitude acclimatization and illness management. Washington (DC): Department of the Army; 2010.
5. Villafuerte FC, Corante N. Chronic exposure to altitude: clinical characteristics and diagnosis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:786458.
6. Hultgren HN. High-altitude cardiopulmonary diseases. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
7. Lakhani I, Wong GW. High-altitude thrombosis: divergent pathophysiological pathways. *Front Cardiovasc Med*. 2026;13:1752475.
8. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(5):435-450.
9. Bärtsch P, Mairbäurl H. High-altitude pulmonary embolism: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *High Alt Med Biol*. 2025;26(1):12-24.
10. Cai J, Zhang Y. Clinical characteristics of pulmonary embolism at extremely high altitude: a single-center retrospective study. *Front Public Health*. 2025;13:1453700.
11. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, *et al*. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.
12. Greene SJ, Felker GM. The DOSE trial: loop diuretic strategies in acute decompensated heart failure [Internet]. 2 Minute Medicine; 2024.
13. Kwan GF, Balady GJ. High altitude exposure among people with cardiovascular conditions: ten points to remember [Internet]. Washington (DC): American College of Cardiology; 2018.
14. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, *et al*. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005;6(2):147-157.
15. Valcarce MG. Marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular: efecto del ejercicio físico y del entrenamiento [tesis doctoral]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2024.
16. Suri R, Gupta S. Optimal diuretic strategies in heart failure. *Ann Transl Med*. 2024;12(3):50159.
17. Valente MA, Voors AA. Timing of hemoconcentration during treatment of acute heart failure and subsequent outcomes. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):226-232.
18. Greene SJ, Gheorghiade M, Vaduganathan M, Ambrosy AP, Mentz RJ, Subacius H, *et al*. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(12):1401-1411.
19. Zhu T, Liu X. Effect of high elevation on deep vein thrombosis: a multicenter cohort study. *J Vasc Surg*. 2026;73(4):1120-1129.
20. Sharma S, Gupta P. A case report of a high-altitude acute pulmonary embolism (HA-PE). *Cureus*. 2023;15(7):e42358.
21. Gamarra A, Quispe R. Eritrocitosis excesiva y trombosis venosa profunda de extremidad superior derecha: a propósito de un caso. *Rev Med La Paz*. 2022;28(2):55-60.
22. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, *et al*. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):261-270.

CAPITULO IX

Impacto de la exposición prolongada a material particulado fino (PM2,5) en la exacerbación de la hipertensión pulmonar en poblaciones de altura con patología cardiovascular preexistente

Autores:

Luis Miguel Guerrero Cepeda¹

Liliana Cardenas¹

Diana Fernanda Lasso²

¹ Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Ecuador

² Hospital Universitario Vall d'Hebron, España

1. PREGUNTA PICO

En pacientes con patología cardiovascular preexistente en ciudades de altura, ¿la exposición prolongada a material particulado fino (PM2,5), comparada con ambientes de aire limpio a la misma altitud, exacerba significativamente la hipertensión pulmonar?

2. DESARROLLO

La intersección entre la contaminación del aire por material particulado fino (PM2,5) y las condiciones de hipoxia hipobárica propias de las ciudades de gran altitud representa uno de los fenómenos más críticos en la medicina ambiental contemporánea. La salud cardiovascular global se ve amenazada de manera desproporcionada en estas regiones, donde el sustrato fisiológico de los residentes ya se encuentra bajo un estrés hemodinámico basal debido a la menor presión parcial de oxígeno. En pacientes con patologías cardiovasculares preexistentes esta vulnerabilidad se magnifica, y transforma al PM2,5 en un catalizador de eventos clínicos adversos y en un factor de progresión acelerada de la hipertensión pulmonar. La presente revisión analiza de manera exhaustiva la evidencia clínica para responder a la pregunta PICO sobre si la exposición prolongada a estas partículas, en comparación con ambientes de aire limpio a la misma altitud, exacerba significativamente la hipertensión pulmonar y degrada el pronóstico de los pacientes con riesgo cardiovascular previo.

2.1 Dinámica de la circulación pulmonar y el estrés hipóxico en altura

El entorno de las ciudades de altura, definidas generalmente por elevaciones superiores a los 2.500 metros sobre el nivel del mar, impone una serie de desafíos fisiológicos derivados de la reducción de la presión barométrica (PB) [1].

La hipertensión pulmonar de las grandes alturas (HAPH, por su sigla en inglés *high-altitude pulmonary hypertension*) se manifiesta como una forma crónica de hipertensión pulmonar que se

desarrolla en individuos que residen permanentemente por encima de los 2.500 metros [1]. A diferencia de los estándares a nivel del mar, el umbral diagnóstico para la HAPH se ha propuesto frecuentemente con una presión arterial pulmonar media (PAPm) de al menos 30 mmHg o una presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) superior a 50 mmHg [4]. En la tabla 1 se comparan los principales parámetros de la circulación pulmonar y del transporte de oxígeno entre el nivel del mar y la gran altitud.

Tabla 1. Parámetros de la circulación pulmonar y del transporte de oxígeno a nivel del mar y en la gran altitud

Parámetro fisiológico	Nivel del mar	Gran altitud (> 3.000 m)	Mecanismo de adaptación
Presión arterial pulmonar media (PAPm)	12 mmHg*	28 mmHg*	Vasoconstricción e hipertrofia del músculo liso [4]
Resistencia vascular pulmonar (RVP)	69 dyn·s·cm ⁻⁵ *	332 dyn·s·cm ⁻⁵ *	Remodelado vascular y muscularización de las arteriolas [4]
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂)	98,1 %	90,4 %	Hipoxemia hipobárica basal [5]
Hemoglobina (Hb)	14,7 g/dL*	19,5 g/dL*	Policitemia compensatoria para el transporte de O ₂ [4]

Abreviaturas: Hb, hemoglobina; PAPm, presión arterial pulmonar media; RVP, resistencia vascular pulmonar; SaO₂, saturación arterial de oxígeno.

En individuos previamente sanos, la exposición prolongada a estas condiciones genera cambios graduales pero profundos, que incluyen la hipertrofia del ventrículo derecho y la insuficiencia cardíaca potencial [1]. La variabilidad interindividual es notable: existen sujetos hiperreactivos a la hipoxia que desarrollan hipertensión pulmonar severa debido a una susceptibilidad genética mediada por vías de señalización como la del factor inducible por hipoxia (HIF-1 α) [4].

2.2 Caracterización y toxicocinética del material particulado fino (PM_{2,5})

El PM_{2,5} es un contaminante ambiental ubicuo, compuesto por partículas con un diámetro aerodinámico $\leq 2,5 \mu\text{m}$ [7]. Su peligrosidad radica en su capacidad para penetrar profundamente en el sistema respiratorio, alcanzar los alvéolos y translocarse al torrente circulatorio [7]. La composición química de estas partículas varía según la fuente e incluye metales pesados, compuestos orgánicos y carbono negro, lo que dicta su perfil de toxicidad sistémica [9]. En la tabla 2 se resumen los componentes químicos más abundantes del PM_{2,5} urbano y sus efectos biopatológicos descritos.

Tabla 2. Componentes químicos del material particulado fino (PM_{2,5}) y sus efectos biopatológicos

Componente químico	Abundancia relativa (ejemplo urbano)	Efecto biopatológico
Aluminio (Al)	23-37 %	Neurotoxicidad y estrés oxidativo [10]
Hierro (Fe)	28-29 %	Reacción de Fenton y generación de radicales libres [10]
Calcio (Ca)	13-17 %	Alteración de la señalización celular [10]
Zinc (Zn)	0,17-4 %	Inflamación pulmonar aguda [8]
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)	16-31 %	Genotoxicidad y disfunción endotelial [10]

Abreviaturas: PAH, hidrocarburos aromáticos policíclicos; PM_{2,5}, material particulado fino con diámetro aerodinámico $\leq 2,5$ μm .

Mecánicamente, el PM_{2,5} desencadena una cascada de eventos que incluye inflamación sistémica, estrés oxidativo, disfunción endotelial y desequilibrio del sistema nervioso autónomo [7]. En el contexto vascular, las partículas inducen vasoconstricción directa y promueven un estado protrombótico [12]. Para los pacientes con patología cardiovascular preexistente estos efectos no son meramente incidentales: representan una agresión directa a un sistema que ya posee una reserva funcional limitada y mecanismos de reparación comprometidos [7].

2.3 Sinergia patológica: modelo de interacción entre hipoxia y PM_{2,5}

La evidencia clínica más robusta sugiere que la hipoxia y el PM_{2,5} no actúan de forma aislada, sino que establecen una sinergia deletérea. La hipoxia hipobárica actúa como un sustrato sensibilizador que magnifica la respuesta inflamatoria y oxidativa del material particulado [9].

Un estudio realizado en la provincia de Gansu (China), que analizó más de 92.000 casos de hospitalización por cardiopatía pulmonar (PHD, *pulmonary heart disease*), demostró que el impacto del PM_{2,5} es significativamente más severo en las regiones con bajo contenido atmosférico de oxígeno (AOC) [1]. Por cada aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en el PM_{2,5} el riesgo de hospitalización por cardiopatía pulmonar aumentó un 5,97 % a nivel general, pero este efecto se amplificó drásticamente en condiciones de hipoxia hipobárica, hasta alcanzar un riesgo relativo (RR) de 1,139 [1].

2.3.1 Mecanismos moleculares de la interacción

La interacción se fundamenta en la producción exacerbada de especies reactivas del oxígeno (ROS). Mientras que la hipoxia hipobárica dispara la producción endógena de ROS a través de la actividad de la NADPH oxidasa, el PM_{2,5} actúa como una fuente exógena masiva de estos radicales [3]. El desequilibrio redox resultante afecta a la vía de señalización NOX4/Nrf2, lo que conduce a una mitofagia excesiva y a daño mitocondrial en las células endoteliales pulmonares [17].

Este daño celular promueve el remodelado vascular pulmonar, caracterizado por la proliferación de células del músculo liso y la deposición de matriz extracelular, lo que eleva la resistencia vascular pulmonar (RVP) de forma más agresiva que la exposición a la hipoxia sola [3]. En modelos experimentales, concentraciones bajas de PM_{2,5} que no inducen cambios estructurales en condiciones normóxicas son capaces de provocar un remodelado vascular severo y un aumento significativo de las presiones del ventrículo derecho cuando se introducen en un entorno inflamatorio o hipóxico preexistente [18].

2.4 Síntesis de la evidencia por desenlace

A continuación se sintetiza la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces considerados relevantes en la pregunta PICO: la progresión hemodinámica de la hipertensión pulmonar, la hospitalización por *cor pulmonale* o insuficiencia cardíaca derecha, la mortalidad o el trasplante pulmonar y, como desenlace sustituto, la hipertensión arterial sistémica en altura.

2.4.1 Progresión hemodinámica de la hipertensión pulmonar

- Zhang y cols. [2]: cohorte retrospectiva multicéntrica (China, cuatro centros), 1.511 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), 1.327 de ellos con cateterismo cardíaco derecho; exposición media de 3 años estimada mediante el modelo CHAP (10 km a 1 km). Por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{2,5}:

RVP $\times$ 1,04 (IC 95 % 1,02-1,05), PAPm más alta, menor índice cardíaco y menor SvO₂; mediación parcial por lípidos, ácido úrico y linfocitos. No estratifica por altitud.

- Sofianopoulou y cols. [3]: 301 pacientes con HAP idiopática o hereditaria (Reino Unido). La proximidad a vías principales se asoció a mayor RVP, pero el PM_{2,5} anual se asoció a menor RVP basal (hallazgo discordante).
- Registro PHAR, resumen presentado en el congreso ATS de 2026 [4]: análisis transversal del registro PHAR (Estados Unidos); una mayor exposición a PM_{2,5} se asoció a una distancia caminada en 6 minutos (6MWD) 9 m menor por rango intercuartílico (IQR, 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), a una peor clase funcional (OR 1,16; IC 95 % 1,00-1,35) y a diferencias hemodinámicas pequeñas.
- Zheng y cols. [5]: registro PHAR, 1.293 pacientes; residir a altitud moderada (≥ 1.220 m) se asoció a una RVP 2,2 unidades Wood (UW) mayor, a una PAPm más alta y a un uso de oxígeno 3,7 veces superior, pero también a una 6MWD 32 m mayor (“fenotipo de altura”). No evalúa la contaminación.

Interpretación: existe una señal consistente de que el PM_{2,5} se asocia a peor hemodinámica en los pacientes con HAP (dos de tres cohortes) y de que la altitud eleva la RVP de forma independiente. La suma aditiva es probable; la sinergia multiplicativa en la hemodinámica no ha sido demostrada en humanos.

2.4.2 Hospitalización por *cor pulmonale* o insuficiencia cardíaca derecha

- Xiao y cols. [1]: 92.986 hospitalizaciones por cardiopatía pulmonar (CIE-10) en Gansu (900-3.800 m) entre 2018 y 2022; diseño *case-crossover* estratificado en el tiempo. RR global 1,060 por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (lag 1); RR 1,139 en zonas de bajo contenido atmosférico de oxígeno; interacción $p < 0,001$; mayor efecto en los pacientes de ≥ 65 años.
- He y cols. [6]: metaanálisis en países de ingresos bajos y medios; asociación de la exposición prolongada a PM_{2,5} con la hospitalización y la mortalidad cardiovasculares, con heterogeneidad alta y sin estratificación por altitud.

Interpretación: es el desenlace con la evidencia más directa de interacción entre la hipoxia y el PM_{2,5}, aunque de tipo agudo. Se degrada por evidencia indirecta (exposición aguda, no prolongada), pero mejora por la magnitud, el gradiente y una interacción biológicamente plausible.

2.4.3 Mortalidad o trasplante pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar

- Zhang y cols. [2]: HR 1,145 por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{2,5} y 1,079 para el PM₁₀ en el desenlace combinado de muerte o trasplante; resultado robusto en los análisis de sensibilidad (BKMR).
- Sofianopoulou y cols. [3]: HR no ajustado 2,68 (IC 95 % 1,11-6,47) por cada 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{2,5} para muerte o trasplante, con tamaño de muestra pequeño e intervalo de confianza amplio.
- Registro PHAR, Annals of the American Thoracic Society 2025 (editorial de Nassikas y cols.) [7]: la asociación entre el PM_{2,5} y la muerte o el trasplante estaba presente en los modelos parciales, pero quedó completamente atenuada al ajustar por confusores espaciales regionales; mediana de seguimiento de 2 años y concentraciones bajas de PM_{2,5}. Una cohorte belga previa había arrojado una asociación nula.

Interpretación: las direcciones son concordantes en Asia y en el Reino Unido, con resultado nulo en Estados Unidos y Bélgica a niveles bajos de exposición. La inconsistencia es real y puede reflejar un efecto dependiente de la dosis (umbral de exposición) o una confusión residual espacial.

2.4.4 Hipertensión arterial sistémica en altura (desenlace sustituto)

- Cohorte CMEC de Lhasa [8]: estudio transversal en 4.235 adultos tibetanos de Lhasa (3.650 m). OR por IQR: PM1 1,99 (1,58-2,51); PM2,5 1,93 (1,55-2,40); PM10 2,12 (1,67-2,68); aumento de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), con descenso de la presión de pulso. Los efectos fueron superiores a los observados en llanura, pese a las concentraciones menores.
- Luo y Zhang [9]: metaanálisis en adultos mayores; la exposición prolongada a PM2,5 se asoció a una mayor prevalencia de hipertensión y a la elevación de la PAS y la PAD.
- Latinoamérica: en Ciudad de México (2.240 m), mediante modelos aditivos mixtos generalizados (GAMM), el PM2,5 fue el único contaminante asociado de forma consistente a las visitas por crisis hipertensiva [10]. En Bogotá (2.640 m), un estudio ecológico de áreas pequeñas halló una asociación entre el PM2,5 y la mortalidad cardiorrespiratoria [11]. En La Paz (3.640 m), el PM2,5 supera las guías de la Organización Mundial de la Salud en invierno y primavera y se asocia a una menor función pulmonar [12].

2.5 Evaluación de la calidad de los estudios (GRADE)

En la tabla 3 se detalla la evaluación de cada estudio incluido, dominio por dominio, y la certeza resultante.

Tabla 3. Evaluación de la calidad de la evidencia por estudio (marco GRADE para preguntas de exposición ambiental)

Estudio	Diseño	Población / exposición	Desenlace	Resultado clave	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Imprecisión	Inconsistencia	Factores que elevan la certeza	Certeza GRADE
Xiao Y y cols. AJRCCM 2025 (Gansu) [1]	Case-crossover estratificado, quasi-Poisson condicional	92.986 hospitalizaciones por <i>cor pulmonale</i> ; 900-3.800 m; PM2,5 diario	Hospitalización PHD	RR 1,060 (1,054-1,066)/10 µg/m³; RR 1,139 (1,121-1,157) en baja AOC; interacción p < 0,001	Bajo (diseño controla confusores fijos individuales); exposición por área	Seria: exposición aguda (lag 0-7 d), no prolongada; sin dato de comorbilidad CV	No seria (IC estrechos)	No seria	Gradiente e interacción demostrada	MODERADA
Zhang S y cols. JAHA 2025 (China) [2]	Cohorte retrospectiva multicéntrica	1.511 HAP (1.327 CCD); PM2,5 media 3 años (CHAP 1 km)	Muerte/trasplante; PAPm, RVP, IC	HR 1,145/10 µg/m³; RVP ×1,04 (1,02-1,05); mediación metabólica	Moderado (retrospectiva; exposición residencial estimada; sin ocupación/educación)	Seria: no restringido a altitud; no compara mismo nivel altitudinal	No seria	Seria (nulo en PHAR/Bélgica)	Gradiente dosis-respuesta; robusto en sensibilidad	BAJA
Sofianopoulou E y cols. ERJ 2019 (UK) [3]	Cohorte prospectiva nacional	301 HAP idiopática/hereditaria; PM2,5 anual, tráfico	Muerte/trasplante; RVP	HR 2,68 (1,11-6,47)/3 µg/m³; PM2,5 → menor RVP (paradójico)	Moderado	Muy seria: nivel del mar	Seria (IC amplio, n pequeño)	Seria (RVP discordante)	-	MUY BAJA
PHAR - Annals ATS 2025 (EE. UU.; editorial Nassikas “Breathing Under Pressure?”) [7]	Cohorte prospectiva de registro	Registro nacional HAP/HPTEC; PM2,5, O ₃ , NO ₂ ; mediana 2 años	Muerte/trasplante	Asociación PM2,5 atenuada por completo tras ajuste espacial (resultado nulo); heterogeneidad regional	Bajo-moderado (prospectivo; posible sobreajuste espacial)	Seria: bajas concentraciones; altitud no estratificada	Seria (seguimiento corto)	Seria	-	BAJA
PHAR - resumen ATS 2026 (D28-08) [4]	Transversal (registro)	HAP/HPTEC; PM2,5, NO ₂ , O ₃	6MWD, clase funcional, hemodinámica, SF-12	6MWD -9 m/IQR; CF OR 1,16 (1,00-1,35); diferencias pequeñas	Moderado (transversal, resumen no revisado en extenso)	Seria	Seria (límite de significación)	-	-	MUY BAJA
Zheng y cols. Pulm Circ 2020 (PHAR) [5]	Transversal (registro)	1.293 HAP grupo 1; altitud ≥ 1.220 m frente a baja	RVP, PAPm, O ₂ suplementario, 6MWD	RVP +2,2 UW; O ₂ OR 3,7; 6MWD +32 m en altitud	Moderado (transversal; sesgo de supervivencia/selección)	Seria: no evalúa PM2,5; altitud moderada, no ≥ 2.500 m	No seria	-	-	BAJA

Estudio	Diseño	Población / exposición	Desenlace	Resultado clave	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Imprecisión	Inconsistencia	Factores que elevan la certeza	Certeza GRADE
Lhasa - J Glob Health 2024 (CMEC) [8]	Transversal poblacional	4.235 tibetanos, 3.650 m; PM1, PM2,5 y PM10 modelados	Hipertensión arterial sistémica; PAS/PAD/PP	OR PM2,5 1,93 (1,55-2,40)/IQR; aumento de la PAS y la PAD, descenso de la presión de pulso; no lineal	Moderado (transversal; exposición modelada satelital)	Muy seria: desenlace sustituto (HTA sistémica), población general	No seria	No seria	Magnitud del efecto (OR aproximadamente 2) y gradiente	BAJA
Li T y cols. 2025 (PM2,5 × hipoxia, EAP) [13]	Serie temporal / <i>case-crossover</i>	Hospitalización por enfermedad arterial periférica; componentes de PM2,5; interacción con hipoxia	Hospitalización EAP	Interacción PM2,5 × hipoxia positiva; mayor en mujeres	Moderado	Muy seria: desenlace vascular periférico	No seria	-	Interacción demostrada	MUY BAJA
Arango CE y cols. Cad Saúde Pública 2025 (Colombia) [11]	Ecológico de áreas pequeñas	5 ciudades; Bogotá 2.640 m; PM2,5 a largo plazo	Mortalidad cardiorrespiratoria	Asociación positiva; mayor variabilidad intraurbana en Bogotá	Alto (falacia ecológica)	Seria: desenlace agregado, no HP	No seria	-	-	MUY BAJA
Ciudad de México - GAMM 2025 (PMC12436139) [10]	Serie temporal (GAMM)	2.240 m; O ₃ , PM2,5, NO ₂ diarios	Visitas hospitalarias por enf. respiratoria e hipertensión	PM2,5 único contaminante consistentemente asociado a hipertensión	Moderado	Muy seria: exposición aguda, HTA sistémica	No seria	-	-	MUY BAJA
Bustillos M y cols. Sci Rep 2024 (La Paz) [12]	Serie temporal / transversal	3.600 m; PM2,5, PM10	Asma, espirometría	PM2,5 > guías OMS en invierno/primavera; descenso de la función pulmonar	Moderado	Muy seria: desenlace respiratorio	Seria	-	-	MUY BAJA
Chen J & Hoek G. JAHA 2020 [14]	Revisión sistemática y metaanálisis	Cohortes generales; PM2,5 largo plazo	Cardiopatía isquémica, ictus	RR IHD 1,16-1,23/10 µg/m ³	Bajo (RS de alta calidad)	Muy seria: no HP, no altitud	No seria	No seria	Gradiente dosis-respuesta	MODERADA
He C y cols. Front Public Health 2023 (LMIC) [6]	Revisión sistemática y metaanálisis	Países de ingresos bajos/medios; PM largo plazo	Morbimortalidad CV y respiratoria	Asociación positiva; heterogeneidad alta	Moderado	Seria: sin altitud, sin HP	No seria	Seria (I ² alto)	-	BAJA
Luo K & Zhang R. 2025 (adultos mayores) [9]	Revisión sistemática y metaanálisis	Adultos ≥ 60 años; PM2,5	Hipertensión, PA	Asociación positiva PM2,5-HTA	Moderado	Muy seria: HTA sistémica	No seria	Seria	-	BAJA
Lyu J y cols. 2025 - IPEC umbrella review [15]	Revisión paraguas de revisiones sistemáticas y metaanálisis	Población general; PM2,5	Múltiples desenlaces CV	Efecto sin umbral; riesgo por debajo de 12 µg/m ³	Bajo	Muy seria: no HP, no altitud	No seria	No seria	-	BAJA

Estudio	Diseño	Población / exposición	Desenlace	Resultado clave	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Imprecisión	Inconsistencia	Factores que elevan la certeza	Certeza GRADE
Navas-Acien A y cols. Epidemiology 2020 [16]	Cohorte / análisis de mortalidad	Población general EE. UU.	Mortalidad CV por causa específica	Asociación PM2,5-mortalidad CV, sin umbral claro	Bajo	Muy seria	No seria	-	-	BAJA
Yu P y cols. Environ Health 2020 (sinergias) [17]	RS de evidencia epidemiológica	Contaminación × temperatura × polen	Varios	Sinergias documentadas de forma heterogénea	Moderado	Muy seria (no hipoxia)	-	Seria	-	MUY BAJA
Sbihi H y cols. EHP 2016 [18]	Cohorte de niños/adolescentes	Contaminación × estrés psicosocial	Función pulmonar	Sinergia	Moderado	Muy seria (población y desenlace)	-	-	-	MUY BAJA
Wang Y y cols. Part Fibre Toxicol 2016 [19]	Experimental <i>in vitro</i> / murino	PM2,5 concentrado	Barrera endotelial, IL-6/HIF-1α	Disrupción endotelial mediada por HIF-1α	N/A (mecanicista)	Muy seria (modelo animal/celular)	-	-	-	MUY BAJA
Guo JB y cols. Front Physiol 2018 (ROS e hipoxia hipobárica)	Revisión narrativa mecanicista	-	-	ROS, NADPH-oxidasa, remodelado	N/A	-	-	-	-	No calificable (contexto)
Brook RD y cols. Circulation 2010 (AHA)	Declaración científica	-	-	Relación causal PM2,5-ECV	N/A	-	-	-	-	No calificable (guía)
Duan RR 2020; Gao W 2022; Xing YF 2016; Gu X 2024/2025 (HAPH); Manzoor & Khalid StatPearls; Luks 2009	Revisiones narrativas / capítulo / opinión de experto	-	-	Síntesis fisiopatológica y recomendaciones de viaje	N/A	-	-	-	-	No calificable (contexto)
Li M 2025 (reporte de 2 casos); Zhou H 2025 (cualitativo, rehabilitación)	Reporte de caso / cualitativo	-	-	-	Alto	-	-	-	-	MUY BAJA
ACC press release 2024; AHA newsroom; ESC e-journal; EPA; INSST; SDSN Bolivia; OAB Bogotá; droracle.ai	Divulgación / institucional / IA	-	-	-	N/A	-	-	-	-	Excluidas de la base de evidencia

Los guiones (-) indican dominios no aplicables o no evaluables. Las fuentes de las cuatro últimas filas se emplean como contexto fisiopatológico o normativo y no generan certeza sobre los desenlaces clínicos; no figuran en el listado de referencias del capítulo. Abreviaturas: AOC, contenido atmosférico de oxígeno; ATS, American Thoracic Society; CCD, cateterismo cardíaco

derecho; CHAP, China High Air Pollutants; CMEC, China Multi-Ethnic Cohort; EAP, enfermedad arterial periférica; GAMM, modelos aditivos mixtos generalizados; HAP, hipertensión arterial pulmonar; HP, hipertensión pulmonar; HPTEC, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; IC, índice cardíaco; I^2 , estadístico de heterogeneidad; IQR, rango intercuartílico; PAD, presión arterial diastólica; PAPm, presión arterial pulmonar media; PAS, presión arterial sistólica; PHAR, Pulmonary Hypertension Association Registry; PHD, cardiopatía pulmonar; PM_{2,5}, material particulado fino; RR, riesgo relativo; RVP, resistencia vascular pulmonar; UW, unidades Wood; 6MWD, distancia caminada en 6 minutos.

2.6 Perfil de evidencia GRADE: certeza por desenlace

La tabla 4 resume, para cada desenlace, el número y el diseño de los estudios disponibles, el efecto estimado, la valoración de los cinco dominios de degradación, los factores que elevan la certeza y la certeza global alcanzada.

Tabla 4. Perfil de evidencia GRADE: certeza de la evidencia por desenlace

Desenlace (importancia)	Nº estudios / diseño	Efecto resumen	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Factores que elevan la certeza	Certeza global
Hospitalización por <i>cor pulmonale</i> / IC derecha (crítico)	1 <i>case-crossover</i> (n = 92.986) + 1 metaanálisis en países de ingresos bajos y medios	RR 1,139 (1,121-1,157)/10 µg/m³ en hipoxia frente a 1,060 global	No serio	No serio	Serio (exposición aguda; sin comparador mismo nivel)	No serio	Interacción y gradiente (+1)	MODERADA
Progresión hemodinámica (PAPm, RVP, IC) (crítico)	3 cohortes/transversales HAP + 1 registro altitud	RVP ×1,04/10 µg/m³ (China); RVP +2,2 UW por altitud (PHAR); discordante en UK	Serio	Serio	Serio (no altitud + PM combinados)	No serio	Gradiente dosis-respuesta (+1, parcial)	BAJA
Mortalidad o trasplante en HP (crítico)	4 cohortes (China, UK, EE. UU., Bélgica)	HR 1,145/10 µg/m³ (China); HR 2,68/3 µg/m³ (UK); nulo (EE. UU., Bélgica)	Serio	Muy serio	Serio	No serio	-	MUY BAJA
Clase funcional / 6MWD (importante)	1 transversal (resumen PHAR)	6MWD -9 m/IQR; CF OR 1,16 (1,00-1,35)	Serio	-	Serio	Serio	-	MUY BAJA
Hipertensión arterial sistémica en altura (importante; desenlace sustituto)	1 transversal (Lhasa, n = 4.235) + 2 metaanálisis + 1 serie temporal CDMX	OR 1,93 (1,55-2,40)/IQR PM2,5	Serio	No serio	Muy serio (desenlace sustituto)	No serio	Magnitud del efecto (OR ≈ 2) y gradiente (+1)	BAJA

Abreviaturas: CF, clase funcional; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; HAP, hipertensión arterial pulmonar; HP, hipertensión pulmonar; IC derecha, insuficiencia cardíaca derecha; IC (en la columna de efecto), índice cardíaco; IQR, rango intercuartílico; MA, metaanálisis; OR, odds ratio; PAPm, presión arterial pulmonar media; PHAR, Pulmonary Hypertension Association Registry; PM2,5, material particulado fino; RR, riesgo relativo; RVP, resistencia vascular pulmonar; UW, unidades Wood; 6MWD, distancia caminada en 6 minutos.

Certeza global de la evidencia para la pregunta PICO: baja ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

El cuerpo de evidencia es exclusivamente observacional; los dos estudios de mayor peso (Gansu y cohorte JAHA) responden cada uno a la mitad de la pregunta (uno a la interacción con hipoxia en desenlace agudo, otro a la exposición prolongada en pacientes con HP sin estratificar por altitud); existen resultados nulos y paradójicos en cohortes de altos ingresos; y no hay ningún estudio que utilice el comparador especificado (aire limpio a la misma altitud). Los factores que elevan la certeza (gradiente dosis-respuesta, interacción estadística, plausibilidad biológica robusta) impiden que descienda a muy baja.

3. RESPUESTA A LA PREGUNTA PICO Y RECOMENDACIONES DEL CONSENSO

3.1 Respuesta

En pacientes con patología cardiovascular preexistente residentes en ciudades de altura, la exposición prolongada a PM_{2,5} probablemente agrava la enfermedad de la circulación pulmonar en comparación con ambientes de aire más limpio, manifestándose principalmente como mayor riesgo de hospitalización por *cor pulmonale* (certeza moderada para el componente agudo) y, con menor certeza, como peor hemodinámica pulmonar y menor supervivencia libre de trasplante (certeza baja a muy baja). La evidencia respalda un efecto aditivo y sugiere -pero no demuestra- un efecto sinérgico con la hipoxia hipobárica. No existe evidencia directa real que permita responder de manera adecuada esta pregunta.

3.2 Recomendaciones del consenso

En la tabla 5 se recogen las seis recomendaciones del consenso derivadas de la evidencia revisada, con su fuerza y la certeza que las respalda.

Tabla 5. Recomendaciones del consenso sobre la exposición a PM2,5 en pacientes con patología cardiovascular residentes en altura

N°	Recomendación	Fuerza	Certeza
R1	En pacientes con hipertensión pulmonar o cardiopatía establecida que residen ≥ 2.500 m, se sugiere considerar la exposición crónica a PM2,5 como factor de riesgo modificable de descompensación y progresión, e incorporarla en la evaluación integral del riesgo.	Condicional a favor	BAJA
R2	En días con alerta por PM2,5 ($> 15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ media 24 h), se sugiere que los pacientes con <i>cor pulmonale</i> , HP o insuficiencia cardíaca derecha limiten la actividad física al aire libre y refuercen la vigilancia de síntomas, dada la asociación con hospitalización en las 24-72 h siguientes.	Condicional a favor	MODERADA
R3	Se sugiere no atribuir la progresión hemodinámica de la HP exclusivamente al PM2,5 sin descartar y tratar otros determinantes (hipoxemia nocturna, eritrocitosis excesiva, SAHOS, cardiopatía izquierda, TEP crónico).	Buena práctica clínica	-
R4	Oxigenoterapia suplementaria: se recomienda según los criterios estándar de hipoxemia (SpO_2 diurna persistente $< 88-90\%$ en altura o hipoxemia nocturna documentada); su uso “durante picos de contaminación” no tiene sustento empírico y no se recomienda como indicación independiente.	Buena práctica clínica	-
R5	Pacientes con HP de nivel del mar con PAPm > 35 mmHg o PSAP > 50 mmHg: se sugiere evitar el ascenso > 2.000 m salvo necesidad y, de viajar, hacerlo con oxígeno (Luks, 2009; opinión de expertos).	Condicional a favor	MUY BAJA
R6	Investigación prioritaria: cohortes prospectivas andinas (Quito, Bogotá, La Paz, Cusco) con medición individual de PM2,5, ecocardiografía/CCD seriados y comparador intraurbano a igual altitud, que permitan estimar el término de interacción hipoxia $\times$ PM2,5 en desenlaces de circulación pulmonar.	Recomendación de investigación	-

La recomendación R5 se sustenta en la opinión de expertos (Luks, 2009), fuente no incluida en el listado de referencias del capítulo. Abreviaturas: HP, hipertensión pulmonar; PAPm, presión arterial pulmonar media; PM2,5, material particulado fino; PSAP, presión sistólica arterial pulmonar; SAHOS, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; SpO_2 , saturación de oxígeno por pulsioximetría; TEP, tromboembolismo pulmonar.

3.3 Brechas de conocimiento

La revisión de la evidencia permite identificar cinco brechas de conocimiento prioritarias.

- Ausencia de estudios con el comparador “aire limpio a la misma altitud”.
- Falta de datos de exposición prolongada (≥ 1 año) con desenlaces hemodinámicos en residentes ≥ 2.500 m.
- Escasez de evidencia latinoamericana con desenlaces de circulación pulmonar (la existente es ecológica o de desenlaces respiratorios/sistémicos).
- Necesidad de caracterizar la composición química del PM2,5 andino (quema de biomasa, transporte, polvo mineral) y su toxicidad diferencial.
- Efecto de dosis: los resultados nulos en EE. UU./Bélgica a concentraciones bajas frente a los positivos en China sugieren un posible umbral que debe estudiarse.

4. REFERENCIAS

1. Xiao Y, Ma R, Liu C, Wei H, Zhou B, Gui C, Yang B, Cao Y, Zhang K, Luo B. Insights into *pulmonary heart disease* at high altitude: hypoxia and PM2.5 interactions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(4):660-663. doi:10.1164/rccm.202409-1802RL
2. Zhang S, Gao L, Li S, Luo M, Xi Q, Lin P, *et al*. Association of ambient air pollution with invasive pulmonary hemodynamics and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(11):e039343. doi:10.1161/JAHA.124.039343
3. Sofianopoulou E, Kaptoge S, Gräf S, Hadinnapola C, Treacy CM, Church C, *et al*. Traffic exposures, air pollution and outcomes in pulmonary arterial hypertension: a UK cohort study analysis. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1801429. doi:10.1183/13993003.01429-2018
4. Air pollution and disease severity in the Pulmonary Hypertension Association Registry [resumen D28-08]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026;212(Suppl 2).
5. Zheng X, *et al*. Residence at moderately high altitude and its relationship with WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension symptom severity and clinical characteristics: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Pulm Circ*. 2020;10(4):2045894020964342. doi:10.1177/2045894020964342
6. He C, Zhang Y, Kan H, *et al*. Long-term exposure to particulate matter on cardiovascular and respiratory diseases in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1008930.
7. Nassikas NJ, *et al*. Breathing under pressure? Air pollution and mortality in pulmonary hypertension [editorial]. *Ann Am Thorac Soc*. 2025. doi:10.1513/AnnalsATS.202507-710ED
8. Long-term exposure to particulate matter is associated with elevated blood pressure: evidence from the Chinese plateau area (China Multi-Ethnic Cohort, Lhasa). *J Glob Health*. 2024;14:04039. PMC10939114.
9. Luo K, Zhang R, *et al*. Associations of exposure to PM2.5 with blood pressure and hypertension in older adults: a systematic review and meta-analysis. 2025. PMC12821922.
10. Association between daily variations in the levels of atmospheric O3, PM2.5 and NO2 and the frequency of hospital visits due to respiratory diseases and hypertension in Mexico City using generalized additive mixed models. 2025. PMC12436139.
11. Arango CE, Bedoya JF, *et al*. Long-term exposure to PM2.5 and cardiorespiratory mortality: an ecological small-area study in five cities in Colombia. *Cad Saúde Pública*. 2025;41(4):e00071024. doi:10.1590/0102-311XES00071024
12. Bustillos M, *et al*. Relation between air quality and asthma in high-altitude places, La Paz, Bolivia (3,600 m a.s.l.). *Sci Rep*. 2024;14. PMC11357702.
13. Li T, Zhao L, *et al*. PM2.5 and its chemical components interact with hypoxia to increase the risk of hospitalization for peripheral arterial disease. 2025. PMC12927183.
14. Chen J, Hoek G. Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality / ischemic heart disease and stroke events: review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e016890. doi:10.1161/JAHA.120.016890
15. Lyu J, *et al*. Impact of PM2.5 exposure on cardiovascular diseases [IPEC Study]: an updated umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. 2025. PMID 41495955.
16. Navas-Acien A, Peters A, *et al*. PM2.5 air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality. *Epidemiology*. 2020;31(4):461-472. PMC7124502.
17. Yu P, Xu R, Li S, *et al*. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: a systematic review of epidemiological evidence. *Environ Health*. 2020;19:117.
18. Sbihi H, Brauer M, *et al*. Synergistic effects of air pollution and psychosocial stressors on adolescent lung function. *Environ Health Perspect*. 2016;124(8):1253-1260.
19. Wang Y, Zhao J, *et al*. Exposure to concentrated ambient fine particulate matter disrupts vascular endothelial cell barrier function via the IL-6/HIF-1 α signaling pathway. *Part Fibre Toxicol*. 2016;13:31.

Limitaciones del Consenso y Recomendaciones para Futuras Investigaciones

Limitaciones Metodológicas y de Evidencia

- **Escasez de Evidencia Científica Específica:** Durante la fase de levantamiento sistemático de información, el comité investigador enfrentó dificultades significativas para identificar literatura científica de alta calidad metodológica dirigida específicamente al entorno de la altitud. En el desarrollo de múltiples preguntas PICO, se evidenció un vacío en la investigación disponible que evalúe de forma directa las intervenciones y desenlaces cardiovasculares en este grupo poblacional.
- **Alcance Temático y Preguntas Clínicas Diferidas:** A lo largo del proceso de análisis epidemiológico y formulación de interrogantes, el panel de expertos identificó otras preguntas PICO de gran relevancia clínica para la salud cardiovascular en la altura. Sin embargo, debido a los límites de extensión, los objetivos específicos trazados para este consenso y la falta de información primaria suficiente, estas interrogantes no pudieron ser abordadas en el documento actual, quedando diferidas para análisis posteriores.

Recomendaciones y Direcciones Futuras

- **Imperativo de Nuevos Estudios Clínicos:** Tras la calificación del nivel de certeza mediante la escala GRADE, se hizo evidente que en la gran mayoría de los escenarios clínicos que vinculan la patología cardiovascular con la altura, la evidencia actual es limitada o de baja calidad. Por lo tanto, la recomendación central de este grupo de expertos es promover de manera urgente el diseño y financiamiento de nuevos estudios clínicos, tanto observacionales (registros multicéntricos, cohortes prospectivas) como ensayos controlados aleatorizados, enfocados exclusivamente en las poblaciones expuestas a grandes altitudes.
- **Generación de Datos Regionales:** Se exhorta a la comunidad médica y a las sociedades científicas pertinentes a consolidar redes de investigación que permitan generar datos epidemiológicos y clínicos propios. Esto será fundamental para que las futuras actualizaciones de este consenso puedan emitir recomendaciones con un mayor grado de certeza, basadas en las realidades fisiológicas y demográficas de la región.