



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Fisiología y fisiopatología de la hipoxia hipobárica:  
mal de altura

Physiology and pathophysiology of hypobaric  
hypoxia: altitude sickness

Autora:

LORENA PLANO PUYAL

Directora:

GUILLERMINA GOÑI RASIA

Facultad de Medicina

Año 2021-2022

## INDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	5
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
5. RESULTADOS.....	7
5.1. Búsqueda bibliográfica.....	7
5.2. Efectos de la altitud sobre el organismo.....	7
5.3. Mecanismos fisiológicos compensatorios a la hipoxia hipobárica.....	10
5.3.1. Respuesta pulmonar.....	10
5.3.2. Respuesta cardiovascular.....	12
5.3.3. Respuesta renal.....	14
5.3.4. Respuesta hematológica.....	14
5.3.5. Respuesta endocrina y metabólica.....	16
5.3.6. Respuesta cerebral.....	16
5.3.7. Respuesta celular.....	17
6. TRASTORNOS DE ADAPTACIÓN A LA ALTITUD.....	17
6.1. Mal de montaña tipo agudo.....	17
6.1.1. Mal Agudo de Montaña (MAM).....	18
6.1.2. Edema Cerebral de Altitud (ECA).....	20
6.1.3. Edema Pulmonar de Altitud (EPA).....	21
6.1.4. Prevención.....	23
6.1.5. Tratamiento.....	25
6.2. Mal de montaña tipo crónico.....	26
7. DISCUSIÓN.....	28
8. CONCLUSIONES.....	30
9. BIBLIOGRAFÍA.....	31
10. ANEXOS.....	I

## **1. RESUMEN.**

**Introducción.** La altitud constituye un ambiente hostil para el ser humano por la menor disponibilidad de oxígeno, bajas temperaturas, altas radiaciones ionizantes y menor humedad relativa ambiental. Para sobrevivir, el organismo pone en marcha unas respuestas fisiológicas compensatorias, pero cuando fracasan surgen patologías que pueden comprometer la vida. Los nativos de grandes alturas han conseguido adaptarse mediante modificaciones permanentes en su fisiología que les han permitido vivir en este ambiente.

**Objetivos.** Realizar un análisis de los mecanismos fisiológicos de adaptación del organismo a la hipoxia aguda y crónica y de las patologías derivadas de las respuestas adaptativas insuficientes.

**Metodología.** Se ha realizado una revisión bibliográfica consultando bibliotecas y diversas bases de datos electrónicas de revistas científicas biomédicas, libros y guías clínicas.

**Resultados y discusión.** Con la altitud desciende la presión barométrica y, por tanto, disminuye la presión parcial de oxígeno atmosférica y la saturación arterial de oxígeno. Para contrarrestarlo, el organismo realiza compensaciones agudas como incremento de las frecuencias respiratoria y cardíaca y del gasto cardíaco y cambios hemodinámicos que aumentan la oxigenación tisular. Con la permanencia en altura, el riñón compensará la alcalosis metabólica producida por la hiperventilación y aumentará la síntesis de eritropoyetina para producir glóbulos rojos. Si estos mecanismos resultan insuficientes, aparecen patologías como el mal de altura. Su forma leve, el mal agudo de montaña, aparece a las pocas horas del ascenso a partir de 2.500 m, con síntomas de cefalea, náuseas, vómitos y fatiga. Si no se trata inmediatamente, puede progresar a sus dos variantes más graves potencialmente mortales: edema cerebral de altura y edema pulmonar de altura. El mal de altura también se puede presentar en nativos de grandes alturas en forma de mal de altura de tipo crónico como la enfermedad de Monge. Dado el creciente auge por las actividades de montaña, resulta fundamental aumentar la prevención de esta enfermedad, realizar un diagnóstico rápido y conocer el manejo adecuado en un entorno extremo y aislado como es la alta montaña, para reducir la incidencia de patologías graves e incluso la muerte.

**Palabras clave:** hipoxia, altitud, fisiopatología, aclimatación, mal agudo de montaña.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Altitude constitutes a hostile environment for humans due to lower oxygen availability, low temperatures, high ionizing radiation and lower ambient relative humidity. In order to survive, the organism establishes some physiologic compensation responses, but when those fail, they lead to life-threatening pathologies. High-altitude natives have adapted through permanent changes in their physiology that have allowed them to survive in those conditions.

**Objective.** To analyze the pathophysiologic adaptation mechanisms of the organism to acute and chronic hypoxia and the pathology derived from insufficient adaptive responses.

**Methodology.** An advanced research was carried out through diverse databases, browsers, clinical guidelines and medical webpages.

**Results and discussion.** As altitude increases, there is a reduction of barometric pressure and, therefore, arterial oxygen saturation decreases. In order to counter them, the organism establishes acute compensations such as increased breathing and cardiac rate and cardiac output and hemodynamic changes that increase oxygen delivery to the tissues. With the stay at altitude, kidneys will compensate for metabolic alkalosis produced by hyperventilation and also they will increase the synthesis of erythropoietin in order to increase red blood cell production. If those mechanisms turn out to be insufficient, pathologies such as altitude sickness shows up. Acute mountain sickness, the mild form, appears within the first hours of climbing above 2.500 meters, resulting in headache, nausea, vomiting and fatigue. If those symptoms are not treated immediately they can evolve into two life-threatening variants: high altitude cerebral edema and high altitude pulmonary edema. Altitude sickness can also appear in natives of high altitudes in the form of chronic altitude sickness such as Monge's disease. Due to the growing popularity of mountain activities, it is crucial to increase the prevention of this disease, to make a rapid diagnosis and to know the adequate management in an extreme and isolated environment such as high mountain, to reduce the incidence of severe pathology or even death.

**Keywords:** hypoxia, altitude, pathophysiology, acclimation, acute mountain sickness

## **2. INTRODUCCIÓN.**

La población mundial (unos 7,9 mil millones de personas) se concentra principalmente en las costas, y se sitúa en la mayoría de casos hasta los 500 m (metros) sobre el nivel del mar, en los lugares donde el clima y las condiciones atmosféricas facilitan la vida (1). Sin embargo, alrededor de 140 millones de seres humanos viven de forma permanente en cotas comprendidas entre 2.500-5.500 m, y hasta un 10% de ellos padecen las formas crónicas del mal de montaña (hipertensión pulmonar (HTP) de gran altitud y enfermedad de Monge) (2).

Además, debido al incremento de la actividad turística, deportiva y laboral en ambiente de montaña en los últimos años, y a que el desarrollo ha facilitado el acceso a altas cotas, cada vez son más las personas que se exponen a altitudes elevadas. El ser humano está diseñado para vivir en unos ambientes biosféricos determinados, fuera de los cuales sólo puede permanecer cierto tiempo. Las cotas elevadas, especialmente por encima de los 2.500 m, constituyen un ambiente hostil debido a la menor disponibilidad de oxígeno (O<sub>2</sub>) atmosférico, las bajas temperaturas, el aumento de las radiaciones ionizantes y la deshidratación que supone una menor humedad ambiental. Para sobrevivir en estas condiciones, el organismo pone en marcha una serie de respuestas fisiológicas compensatorias; sin embargo, cuando estos mecanismos fracasan, surgen patologías como el mal agudo de montaña (MAM), la patología más frecuentemente inducida por una hipoxia hipobárica ligera-moderada (2,3). Más de 100 millones de personas ascienden cada año a zonas montañosas en todo el planeta a altitudes no extremas (<5.500 m), y de ellos, el 10-85% se ven afectados por esta patología. Por ello, la patología de montaña se evidencia cada vez más como un problema de salud pública en España, tanto por el aumento de su incidencia como por su severidad, ya que puede llegar a complicarse y producir la muerte. Este problema también repercute de forma significativa en nuestra comunidad autónoma: en el Pirineo Aragonés se realizan entre el 40-60% de todos los rescates en montaña de España (4).

La educación y concienciación de la población sobre los peligros que conlleva la altitud, el reconocimiento temprano de los signos y síntomas del MAM y sus complicaciones y la implementación del tratamiento adecuado inmediato, especialmente en un entorno extremo, reducirán la incidencia de casos graves e incluso las muertes por altitud de forma considerable. Por ello, resulta importante para el personal sanitario conocer los mecanismos de adaptación y las posibles patologías derivadas de la falta de aclimatación a este medio, ya que entendiendo la fisiopatología de la enfermedad y los factores relacionados con su desarrollo, se podrá realizar una correcta prevención, diagnóstico, terapéutica y manejo de las mismas, en el entorno hostil de la alta montaña (2).

A medida que aumenta la altitud, la temperatura desciende de forma abrupta, y el frío produce el 48,3% de las patologías relacionadas con la alta montaña, siendo más frecuente la hipotermia (68,9%), seguido de las congelaciones (17%) y los fallecimientos (8,8%) (4). Pero, sin duda, el mayor reto medioambiental a cotas altas es el descenso significativo de la presión barométrica (PB), por lo cual también disminuye la presión parcial de oxígeno atmosférica ( $PO_2$ ) y, con ella, la presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) y la saturación arterial de oxígeno ( $SaO_2$ ). Las poblaciones que residen a gran altura desde hace siglos (como los Quechuas o los Sherpas) han conseguido presentar adaptaciones permanentes a la hipoxia gracias a modificaciones genéticas (5,6), aunque aproximadamente un 10% padece el mal de altura de tipo crónico (2). Pero las personas que residen a bajas altitudes tienen que establecer una serie de mecanismos compensatorios para tolerar la menor disponibilidad de  $O_2$  atmosférico al exponerse a la altitud. Al principio de la exposición, el organismo pone en marcha una respuesta inmediata de acomodación frente a la hipoxia aguda mediante mecanismos de compensación respiratorios (hiperventilación) y cardíacos (taquicardia). Si se mantiene la exposición a la hipoxia a lo largo de días o semanas, se van desarrollando otros mecanismos compensatorios más lentos que permiten la aclimatación a la altitud (por ejemplo, eritropoyesis). Sin embargo, los seres humanos solo pueden adaptarse a altitudes extremas ( $> 5.500$  m) por periodos cortos de tiempo (7). Si estos fenómenos adaptativos no son adecuados, aparece el denominado mal de montaña o mal de altura, cuya incidencia depende de la altitud alcanzada, la velocidad de ascenso y de la respuesta fisiológica individual, conocida como aclimatación (2,8).

El mal de altura es un cuadro clínico que se produce por la hipoxia hipobárica en altitud, normalmente por encima de los 2.500 m sobre el nivel del mar, aunque se ha documentado su aparición en altitudes menores (incluso a 1.500 m). El fracaso de los mecanismos de adaptación supone un riesgo de presentar MAM, la forma benigna de la enfermedad. Sin embargo, dependiendo de la aparición de los síntomas, las características y la progresión, el mal de montaña se puede presentar en forma de dos patologías graves que pueden amenazar la vida: edema cerebral de altura (ECA) y edema pulmonar de altura (EPA) (2,9).

### **3. OBJETIVOS.**

Objetivo general. Describir las respuestas fisiológicas del organismo a la hipoxia aguda por disminución de la presión barométrica con el ascenso en altitud y los mecanismos de adaptación a la disminución de oxígeno tisular; así como analizar la enfermedad del mal de altura derivada de mecanismos compensatorios insuficientes.

#### Objetivos específicos:

- Describir las respuestas fisiológicas compensatorias para hacer frente a la hipoxia aguda.
- Analizar los mecanismos de aclimatación a corto y medio plazo en la altitud.
- Analizar los mecanismos de adaptación desarrollados por las personas que habitan de forma permanente en cotas altas.
- Describir la enfermedad del mal agudo de montaña, la epidemiología, los aspectos clínicos más relevantes, los principales factores de riesgo para su aparición y su diagnóstico y tratamiento.
- Describir las variantes clínicas del mal de altura, hipertensión pulmonar, edema cerebral y edema pulmonar, factores de riesgo, patogenia, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento.
- Describir la forma clínica crónica o enfermedad de Monge.
- Exponer las formas de prevenir el mal de montaña y sus variantes, incluida la profilaxis farmacológica.
- Analizar las medidas terapéuticas disponibles en función de la gravedad del cuadro.
- Recopilar información sobre la patología de montaña que pueda ser de utilidad para el personal sanitario.

#### **4. MATERIALES Y MÉTODOS.**

Para realizar esta revisión bibliográfica se han obtenido diversos artículos sobre el mal de montaña mediante la consulta de bases de datos de revistas científicas electrónicas como Pubmed, Web of Science, Cochrane y Alcorze. También se han consultado libros en archivos digitales y en formato papel, así como Guías Clínicas de la Federación Internacional de Escalada y Montañismo o de la Sociedad Europea de Cardiología.

Se emplearon los siguientes términos MeSH (Medical Subjects Headings) para realizar la revisión y búsqueda de evidencia científica: como “Altitude”, “Acclimatization”, “Atmospheric Pressure”, “Mountaineering”, “Acute Disease”, “Altitude Sickness”, “Brain Edema”, “Pulmonary Edema”, “Hypoxia”, “Acetazolamide”, “High Altitude Mountain Sickness”, “Pathogenesis of High-Altitude”, “High-Altitude Pulmonary Edema”.

Los resultados fueron filtrados para seleccionarlos en función de las siguientes características, establecidas previamente:

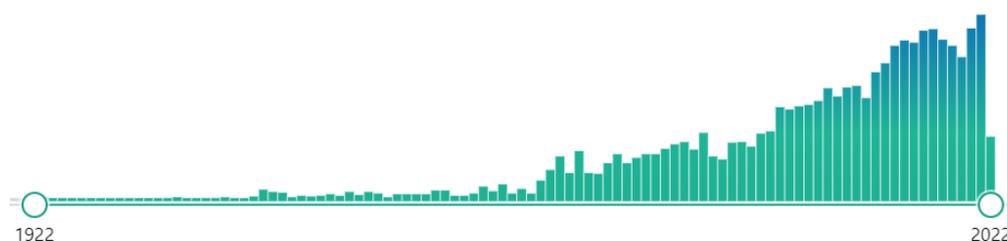
- Fecha de publicación: cualquier fecha de publicación, priorizando las más actuales.
- Idioma: español, inglés o francés.
- Revistas indexadas, priorizando por su nivel de excelencia.
- Tipo de estudio: meta-análisis, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica.
- Texto con acceso gratuito o disponible a través de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

Se ha empleado el gestor bibliográfico Mendeley para el manejo de las referencias bibliográficas.

## 5. RESULTADOS.

### 5.1. Búsqueda bibliográfica.

En los últimos años ha aumentado el número de personas que viajan a grandes altitudes por motivos laborales o turísticos. Además, en España, cientos de miles de personas acuden cada vez de forma más frecuente a la montaña para practicar actividades deportivas como montañismo, senderismo o esquí (5): según el Ministerio de Deporte y Cultura, en el año 2021 la FEDME (Federación Española de Deportes de Montaña y Escalada) fue la quinta federación con más personas federadas a pesar de que no existe obligatoriedad de tener una licencia salvo para competir (10). El creciente interés por la montaña ha supuesto un reto en el mundo de la medicina, puesto que también han aumentado los problemas de salud relacionados con este medio. Por ello, se evidencia un aumento del interés en el estudio de la patología relacionada con la montaña (figura 1) (11).

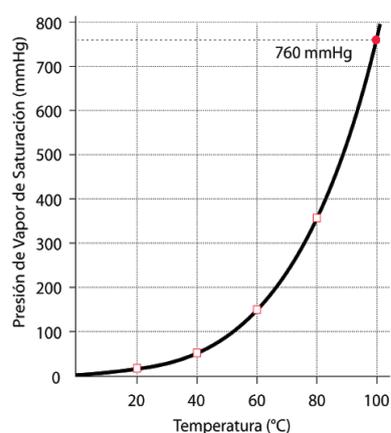


**Figura 1.** Evolución del número de artículos publicados en Pubmed respecto a la patología de montaña desde 1922 hasta 2022 (11).

### 5.2. Efectos de la altitud sobre el organismo.

La presión inspiratoria de  $O_2$  ( $PiO_2$ ) depende de la concentración de  $O_2$  en la atmósfera, la presión barométrica (PB) y la presión de vapor de agua ( $p_{VH_2O}$ ).

El aire atmosférico que respiramos está compuesto por un 20.94% de  $O_2$  en una proporción



**Figura 2.** Relación entre la  $p_{VH_2O}$  y la temperatura (13).

constante ( $X_{O_2}$ ). Sin embargo, la PB no es constante: a nivel del mar es de 760 mmHg pero disminuye de forma exponencial conforme aumenta la altitud (12). Además, la  $p_{VH_2O}$  que admite la atmósfera varía con la temperatura: a menor temperatura conforme se asciende en altitud, menor es la cantidad de  $p_{VH_2O}$  ambiental (figura 2) (13). El aire ambiental seco inspirado, conforme pasa a través de las vías aéreas superiores, es calentado y saturado hasta una  $p_{VH_2O}$  de 47 mmHg, que no depende de la altitud pero sí de la temperatura corporal, y a 37°C es de 47 mmHg (14). Por ello, la baja humedad en las cotas más altas provoca una gran

pérdida de agua (H<sub>2</sub>O) en forma de vapor al espirar. Este es un mecanismo de pérdida de H<sub>2</sub>O que se incrementa conforme aumenta la altitud. Con el ejercicio, debido a la hiperventilación, al aumento de la temperatura corporal fisiológica y a la sudoración, la pérdida de H<sub>2</sub>O es mayor, pudiendo superar los 60-80 ml/hora realizando un ejercicio físico de intensidad moderada (12,14,15). Todas estas pérdidas de H<sub>2</sub>O se ven agravadas por el aumento de la diuresis, la inhibición del centro de la sed por la hipoxia y la menor ingesta de H<sub>2</sub>O por la dificultad para disponer de H<sub>2</sub>O potable en estos entornos. Todo ello repercute en una importante reducción del volumen plasmático (16).

Teniendo en cuenta estos valores, la PiO<sub>2</sub> a nivel de la superficie terrestre es de:

$$PiO_2 = X_{O_2} \times (PB - p_{vH_2O}) = 0,21 \times (760 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) = 149.73 \text{ mmHg.}$$

El cociente respiratorio (R) indica la relación entre el consumo de O<sub>2</sub> y la producción de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) debidos al metabolismo en los tejidos por unidad de tiempo. En condiciones normales su valor es cercano a 0.8 que quiere decir que al consumir 250 ml de O<sub>2</sub> por minuto, se eliminan entre 200-210 ml de CO<sub>2</sub> (17).

$$R = V_{CO_2} / V_{O_2} = 208/250 = 0.83$$

La presión alveolar de oxígeno (PAO<sub>2</sub>) es la presión de O<sub>2</sub> necesaria para mantener abierto el alvéolo, y viene determinada por el equilibrio entre la velocidad con que el O<sub>2</sub> es captado por la sangre en respuesta a la demanda metabólica y la velocidad con que el O<sub>2</sub> es repuesto por la ventilación alveolar. Para determinar la PAO<sub>2</sub> se utiliza la ecuación del gas alveolar, donde la PaCO<sub>2</sub> es la presión arterial de CO<sub>2</sub> (17,18):

$$PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2/R = X_{O_2} \times (PB - p_{vH_2O}) - PaCO_2/R = 0.21 \times (760 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) - 40/0.83 = 101.54 \text{ mmHg}$$

Por tanto, en el espacio alveolar la PO<sub>2</sub> disminuye alrededor de 50 mmHg respecto a la PiO<sub>2</sub> debido a la presencia de CO<sub>2</sub> en este espacio, y en la sangre arterial los valores de PO<sub>2</sub> son 5-10 mmHg inferiores a los del espacio alveolar (18).

Al ascender a 6.000 m sobre el nivel del mar, la PB se reduce a la mitad, 380 mmHg (3), lo que conlleva una disminución de la PiO<sub>2</sub> y como la p<sub>v</sub>H<sub>2</sub>O del organismo es independiente de la altitud y constante a una temperatura normal, por ejemplo a 37°C, vemos que:

$$PiO_{2 \text{ 6000m}} = 0.21 \times (380 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) = 70 \text{ mmHg}$$

$$PAO_2 = 70 \text{ mmHg} - 21/0.8 = 43.75 \text{ mmHg}$$

Realizando el cálculo para conocer la situación en la cima del monte Everest, a 8.840 m de altura, donde la PB es de 253 mmHg:

$$PiO_2_{8840m} = 0.21 \times (253 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) = 43 \text{ mmHg}$$

$$PAO_2 = 43 \text{ mmHg} - 11/0.95 = 31.4 \text{ mmHg}$$

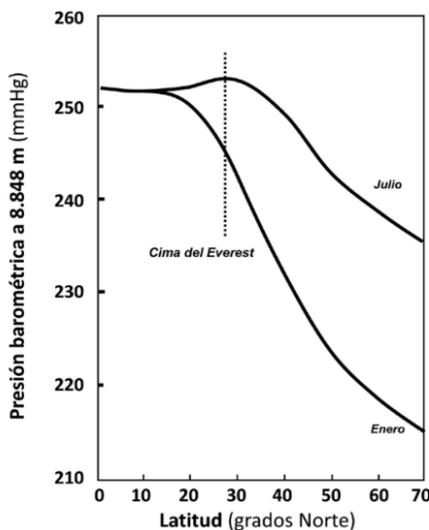
El descenso de la  $PiO_2$  conlleva un descenso de la  $PAO_2$  y por tanto, de la  $PaO_2$  (tabla 1) (3,7).

Altitud (m)	Presión barométrica (mmHg)	Po <sub>2</sub> en el aire (mmHg)	Pco <sub>2</sub> en los alvéolos (mmHg)	Po <sub>2</sub> en los alvéolos (mmHg)	Saturación arterial de oxígeno (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)
3.048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)
6.096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)
9.144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)
12.192	141	29			
15.240	87	18			

**Tabla 1.** Variación de las concentraciones de gases alveolares y la SaO<sub>2</sub> con la PB. Entre paréntesis los valores en personas aclimatadas (12).

Existen diversos factores responsables de los efectos perjudiciales de la altura, como la hipoxia, el frío, la radiación ultravioleta (UV), la humedad y la deshidratación. La supervivencia dependerá de la capacidad de adaptarse a estos factores y de las medidas de protección contra ellos (19,20).

La radiación UV aumenta un 4% cada 300 m ascendidos, debido a la disminución del espesor de la capa de nubes, del polvo y del vapor de H<sub>2</sub>O y además, a grandes cotas, la nieve refleja hasta un 75% de la radiación (19).



**Figura 3.** Variación de la PB en el Everest con las estaciones y latitud geográfica (15).

Con la altura, la temperatura disminuye unos 6,5°C por cada 1.000 m. La PB, que disminuye de forma logarítmica al aumentar la altitud, también depende de la temperatura ambiente. En los meses más calurosos, la PB aumenta (figura 3), por eso es más fácil escalar montañas en verano, y, del mismo modo, más fácil escalar en lugares más cercanos al Ecuador, donde la temperatura es mayor. Así, el monte Everest se puede escalar sin O<sub>2</sub> en los meses de julio y agosto cuando la PB es más alta, sobre 255 mmHg. El sherpa Ang Rita en 1987 consiguió escalarlo el primer día de invierno sin O<sub>2</sub>, con una PB en torno a 243 mmHg, 4 mmHg mayor respecto a la que hay en la cumbre a mediados del invierno y con un VO<sub>2</sub> max de 66,7 mL/min/kg a nivel del mar, un valor significativamente superior al de otros serpas mundialmente famosos (15,19).

Pero sin duda, de todos estos factores, el mayor desafío a sortear es la hipoxia. La disminución de la  $PaO_2$  a causa de una menor PB, supone una disminución del aporte de  $O_2$  a los tejidos, situación que se conoce como hipoxia hipobárica y supone un gran reajuste fisiológico debido a la reducción exponencial de la potencia aeróbica máxima (15). La disminución de la  $PaO_2$  origina cierto daño en la función de todos los órganos de nuestro cuerpo, pero especialmente en aquellos que son más sensibles a los efectos de la hipoxia: el cerebro y el corazón. El sistema nervioso central (SNC) es el órgano más sensible a la carencia de  $O_2$  y, por tanto, es el responsable de la sintomatología que dominará el cuadro clínico. El corazón, que también es muy sensible a la hipoxia, responde aumentando su utilización energética, pero existen evidencias de que las funciones eléctricas y mecánicas del corazón adulto se ven afectadas en condiciones de hipoxia, pudiendo conducir a un malfuncionamiento cardíaco severo (21).

Ante esta situación de hipoxia, el organismo pondrá en marcha diferentes mecanismos fisiológicos de adaptación. En un primer momento, son mecanismos rápidos de acomodación dirigidos a aumentar el aporte de  $O_2$  a los tejidos, y se producen a nivel pulmonar, cardiovascular y hemodinámico (22). Si la exposición a la hipoxia se alarga en el tiempo, se desarrollan mecanismos de aclimatación que requieren más tiempo (como renales, aumento de la eritropoyesis y de la angiogenia entre otros) (8). Las consecuencias fisiológicas de la hipoxia varían en función de la altitud, los factores ambientales, la velocidad de ascenso, el tiempo de exposición, el esfuerzo físico realizado, la variabilidad individual o el tiempo de exposición: aguda con un inicio rápido (mediante transporte mecánico), aguda con un ascenso lento (montañismo) o crónica (semanas o residentes en altitud) (23).

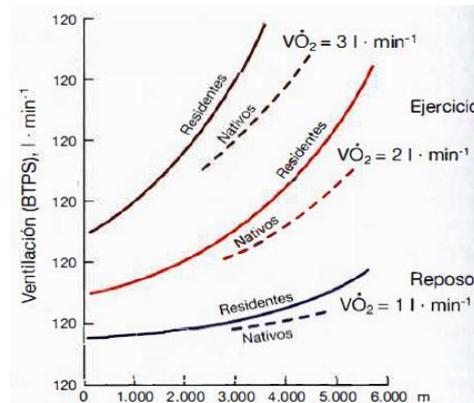
### **5.3. Mecanismos fisiológicos compensatorios a la hipoxia hipobárica.**

#### **5.3.1. Respuesta pulmonar.**

El metabolismo aeróbico depende del suministro de  $O_2$  a la mitocondria y tiene lugar en cuatro fases: ventilación alveolar, difusión a la sangre, transporte de  $O_2$  unido a la hemoglobina (Hb) y liberación a los tejidos. La aclimatación a la altitud por parte del sistema respiratorio se realiza modificando los mecanismos de cada una de estas etapas, en un intento de garantizar la función celular, que necesita que la  $PO_2$  capilar sea superior a 15 mmHg (8).

La respuesta inmediata del organismo a la hipoxia, en un intento de captar más  $O_2$ , es la hiperventilación. Esta es una respuesta rápida, que ocurre a los pocos minutos de la exposición a la hipoxia y persiste si se permanece en cotas por encima de los 1.500 m (24). La acetazolamida es un fármaco usado como profilaxis farmacológica que simula este proceso, como se explicará posteriormente, protegiendo contra el MAM y el ECA al favorecer la aclimatación (24).

La disminución de la  $PAO_2$  por debajo de 70 mmHg estimula a los quimiorreceptores periféricos carotídeos y aórticos, que informan al centro respiratorio bulbar para que aumente la frecuencia respiratoria (FR) como respuesta compensadora inicial (3,25). El aumento de la ventilación es significativamente mayor si, además, se realiza ejercicio (figura 4) (26).



**Figura 4.** Respuesta ventilatoria a la hipoxia en reposo y en ejercicio en residentes a nivel del mar (línea continua) y nativos de grandes alturas (línea de puntos) (26).

La hiperventilación produce una eliminación mayor de  $CO_2$  con disminución de la presión de  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) en sangre arterial y en alveolos. La disminución de la  $PCO_2$  alveolar permite el aumento de la  $PO_2$  alveolar y, por consiguiente, el aumento de la  $PO_2$  arterial, pero también provoca hipocapnia (19). El  $CO_2$  es un componente del sistema tampón bicarbonato/ $CO_2$  ( $HCO_3^-/CO_2$ ) y, cuando disminuye, se produce aumento de la formación de ácido carbónico ( $H_2CO_3$ ) a partir de iones hidrógenos ( $H^+$ ) y  $HCO_3^-$ , causando la disminución de estos compuestos.



La reducción de  $H^+$  tiene como consecuencia un aumento del pH de la sangre, causando alcalosis de origen respiratorio. La alcalosis y la disminución del  $PCO_2$  sanguíneo aumentan la capacidad de la Hb para unirse al  $O_2$ .

La hipocapnia arterial ocasiona difusión del  $CO_2$  desde el líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia la sangre, aumentando en el pH de LCR. Los quimiorreceptores centrales, que son más rápidos y permiten menos cambios en el pH que los periféricos (27), detectan estas alteraciones, por lo que no responden a la hipoxia y disminuyen su actividad poniendo en marcha un mecanismo de retroalimentación que suprime el estímulo respiratorio. De esta forma, también se garantiza que la  $PCO_2$  de la sangre no caiga por debajo de 8 a 12 mmHg que determinan los límites compatibles con la vida (28).

Si la altitud no es muy exagerada (inferior a 4.500 m), durante los siguientes días de exposición, la respuesta ventilatoria disminuye de modo progresivo. Al cabo de días o semanas, el volumen

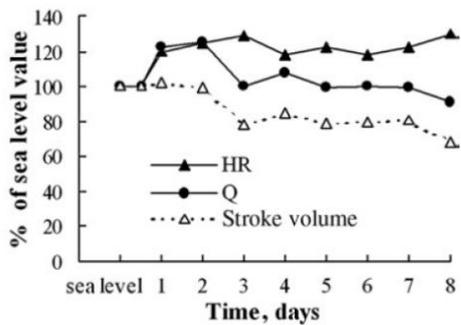
respiratorio total se estabiliza en 2.5 L/min, superior al que existe a nivel del mar. Esta situación se debe a que el riñón va compensando la alcalosis respiratoria reduciendo progresivamente la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  en sangre (8).

El sueño tiene una acción depresora sobre la respiración y, cuanto más profundo el sueño, mayor hipoventilación, lo que producirá mayor hipoxemia, aunque es en un momento de menor demanda metabólica. Además, durante el sueño se pueden producir incidentes respiratorios como hipopneas y apneas del sueño. Las hipopneas implican una disminución del flujo respiratorio más de 10 segundos con desaturación del nivel de  $\text{O}_2$   $>3\%$  o un microdespertar (arousal) en el electroencefalograma (EEG). Las apneas centrales son características en altitud, el centro respiratorio no envía señales nerviosas adecuadas a los músculos respiratorios, lo que conlleva una reducción  $>90\%$  del flujo respiratorio por más de 10 segundos. Esto puede despertar bruscamente al individuo con sensación de ahogo y provoca importante desaturación de la Hb y disminución del aporte tisular de  $\text{O}_2$ . El índice de apneas/hipopneas se encuentra muy incrementado con la altitud y varía según el individuo. El sueño constituye un riesgo importante por la falta de oxigenación de órganos vitales, pero contribuye a la aclimatación si el individuo no presenta estos incidentes respiratorios de forma continua o exagerada (8). Se debe evitar la ingesta de depresores del centro respiratorio que puedan empeorar la hipoxemia, como alcohol o fármacos usados para dormir como benzodiazepinas (24)

Con la residencia durante años a grandes altitudes se producen otros cambios. Los nativos muestran una menor respuesta ventilatoria hipóxica, comparada con la alcanzada en la aclimatación, probablemente debida a una hipertrofia del cuerpo carotídeo, aumento de la densidad capilar y de mitocondrias en tejido muscular, mayor capacidad de intercambio gaseoso en los tejidos y aumento de la capacidad vital (19).

### **5.3.2. Respuesta cardiovascular.**

La respuesta cardiovascular es clave para mejorar la distribución y suministro de  $\text{O}_2$  a los tejidos. Este suministro está dado por el producto del gasto cardíaco (GC) por la  $\text{PaO}_2$ . A su vez, el GC resulta del producto de la frecuencia cardíaca (FC) por el volumen sistólico (VS). A pesar de la respuesta respiratoria y del aumento de la FR, la  $\text{PaO}_2$  disminuye igualmente con la altura, con lo cual el GC debe aumentar para poder mantener el aporte de  $\text{O}_2$  (29). La hipoxia aguda es detectada por los quimiorreceptores periféricos que activan el sistema nervioso simpático (SNS), aunque se piensa que también puede haber un efecto estimulador directo sobre el miocardio, que aumenta la FC y, de esta forma, aumenta el GC, mejorando la perfusión pulmonar y tisular (29). Estos aumentos se producen en reposo y aumentan considerablemente con el ejercicio.



**Figura 5.** Tras 8 días de exposición a 3.800 m, el VS disminuye y la FC aumenta (31).

disminuye con el tiempo de exposición a la hipoxia y siempre es inferior a la alcanzada con el mismo nivel de ejercicio a nivel del mar (8). Como el corazón responde a la hipoxia desarrollando un mayor trabajo, este mecanismo, que también podría estar vinculado a cambios en el sistema nervioso autónomo (SNA), podría tratarse de un sistema de autoprotección que limita el consumo de O<sub>2</sub> del miocardio para que no supere el aporte que recibe (8,29). El VS varía poco y disminuye con la exposición prolongada por la disminución del retorno venoso, no por problemas de contractilidad. Parece que un corazón normal no sufre ni siquiera con altitud extrema (8).

En nativos de gran altitud se observa que el GC en reposo es similar al de los residentes a nivel del mar, aunque con una FC algo más elevada y un VS más bajo (30,31).

El aumento del GC y el SNS ocasionan un aumento consistente y persistente de la presión arterial sistémica (PA) a las pocas horas de exposición a la hipoxia que es proporcional al grado de altitud alcanzada. Sin embargo, en reposo, la PA apenas se modifica con la altitud debido a que el efecto vasodilatador de la hipoxia sobre la mayoría de los tejidos y el incremento de la capilarización por aclimatación reducen las resistencias periféricas totales (8,32). Durante el ejercicio, la PA aumenta de forma similar a lo que ocurre a nivel del mar, a expensas de la presión sistólica (PS) con una presión diastólica (PD) que se mantiene o disminuye. En alturas extremas (>5.400 m sobre el nivel del mar) se produce un aumento más pronunciado de la PA nocturna en reposo respecto de la diurna (32). Si la hipoxia es muy severa, el aumento de la PA con el esfuerzo es inferior que en normoxia (8).

La hipoxia aguda va a producir en poco tiempo vasoconstricción pulmonar con el objetivo de reducir el flujo sanguíneo de los alveolos mal ventilados y redirigirlo hacia las zonas bien ventiladas (8,33). Cuando la exposición es limitada, la vasoconstricción pulmonar es beneficiosa, pero si se mantiene en el tiempo puede tener consecuencias perjudiciales. Al aumentar la resistencia pulmonar, aumenta también la presión arterial pulmonar (PAP) para

Esta respuesta cardiovascular se va normalizando durante estancias prolongadas en altitud, y mantiene valores solo un poco superiores a la normoxia (figura 5), de forma que permite un paso más lento del eritrocito por el capilar, favoreciendo así la oxigenación de la Hb. Además, con la permanencia en altitud, hay una desensibilización y reducción de los receptores β-adrenérgicos del corazón, de modo que la FC máxima para un ejercicio intenso

mantener un flujo constante de sangre y puede producir HTP y edema pulmonar por la extravasación de líquidos desde los vasos al parénquima (3,33–35).

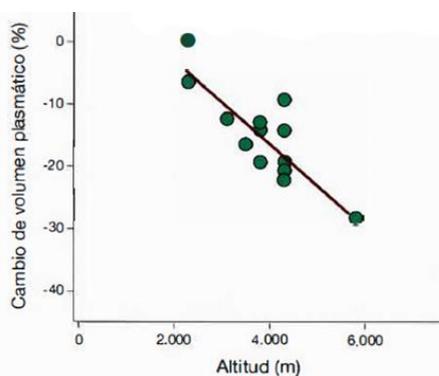
Las poblaciones que viven en altitud presentan menor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) que en tierras bajas; sin embargo presentan un aumento de la HTP (8). Además, la exposición crónica a la hipoxia produce un aumento de la capilaridad tisular (angiogenia), mayor en individuos nacidos a grandes alturas que en personas expuestas de forma tardía. Por ejemplo, se observa un aumento de la densidad capilar en el músculo ventricular derecho debido a la hipoxia y al exceso de trabajo que realiza por la postcarga elevada a causa de la HTP (12,36).

### 5.3.3. Respuesta renal.

Para compensar la alcalosis respiratoria, a partir de las 24 horas en hipoxia el riñón aumenta la eliminación de bases  $\text{HCO}_3^-$  y conserva los iones  $\text{H}^+$  (14,37), alcanzando su máximo efecto en los primeros 4-7 días. Esto produce una acidosis metabólica compensatoria que acercará el pH a la normalidad (3,12,38). Si la altitud no es muy elevada (inferior a 4.500 m), durante los días siguientes la respuesta ventilatoria se estabiliza progresivamente (23), pero en la alta montaña la compensación renal es más lenta y puede no ser completa (8). El otro mecanismo compensador es la secreción renal de eritropoyetina (EPO) en respuesta a la hipoxia renal, que estimula la eritropoyesis en 3-5 días, de manera que, aunque no mejore la  $\text{PaO}_2$ , aumenta el contenido y transporte de  $\text{O}_2$  arterial, aunque sea a costa de aumentar la viscosidad sanguínea y el trabajo ventricular (14).

Además, la activación del SNS provoca vasoconstricción de la circulación renal y consecuentemente hipoperfusión renal, aumentando los niveles de aldosterona y vasopresina que retienen sodio ( $\text{Na}^+$ ) y  $\text{H}_2\text{O}$ , y reduciendo la tasa de filtración glomerular y la diuresis (24).

### 5.3.4. Respuesta hematológica.

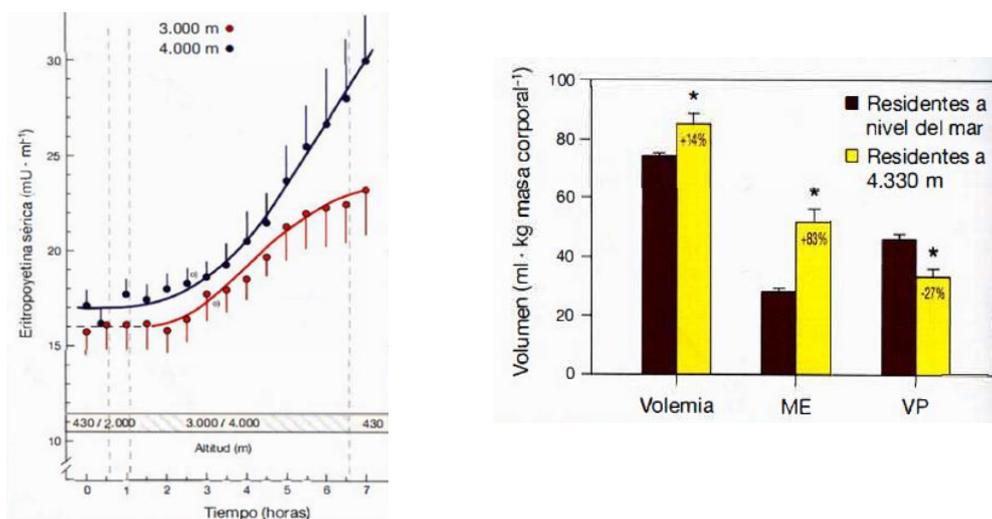


**Figura 6.** Volumen plasmático en función de la altitud tras 3 semanas en altura (39).

Durante los primeros días en altitud se observa hemoconcentración con aumento rápido del hematocrito (Hto) y de la Hb sin esperar a la producción de hematíes lo que mejora la capacidad de transporte de  $\text{O}_2$ . Esto se debe a la liberación al torrente sanguíneo de reticulocitos y glóbulos rojos de los depósitos junto al descenso del volumen plasmático por la deshidratación típica en estas zonas (8). Durante las primeras 24-48 horas en altura se produce disminución del volumen plasmático en torno al 15-25% (figura 6) (39) debido, en

primer lugar, a la disminución de la ingesta del agua por desensibilización del centro de la sed y las pérdidas de H<sub>2</sub>O (sudoración y ventilación) y, posteriormente, al paso del líquido intravascular al espacio intracelular a consecuencia de la hipoxia (35).

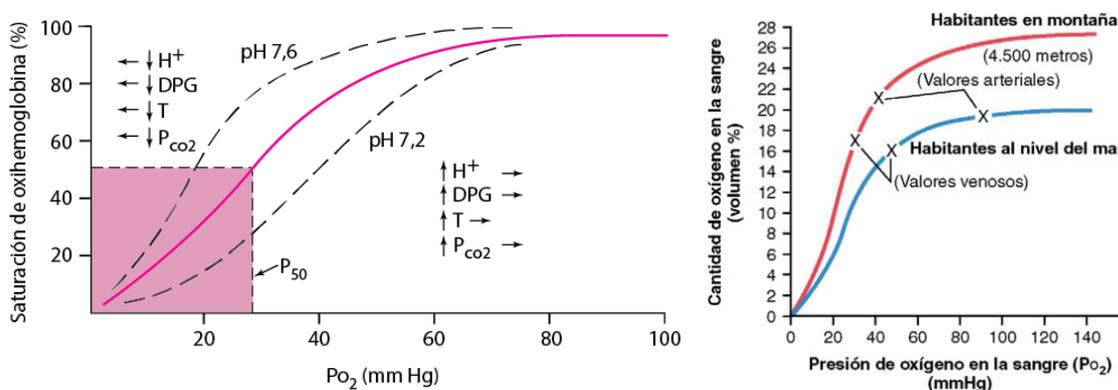
El aumento del Hto se debe inicialmente a la hemoconcentración y posteriormente al aumento de eritropoyesis (31). Tras permanecer 2 horas en alturas superiores a 2.500 m, las células yuxtglomerulares del riñón comienzan a producir EPO en respuesta a la disminución del aporte de O<sub>2</sub>, hasta alcanzar niveles máximos a las 48-72 horas (40). El aumento de EPO depende de la duración de la exposición a la hipoxia y del grado de hipoxemia provocado (figura 7A). La EPO estimula la médula ósea incrementando la producción de eritrocitos y Hb, para así aumentar la capacidad de transporte del O<sub>2</sub> (12,35) y, consecuentemente, disminuyen el hierro sérico y los depósitos de ferritina (8). Tras una estancia prolongada en altitud, el Hto puede aumentar desde un valor de de 45±6 % en hombres o de 40±4% en mujeres hasta 60%, con un aumento medio de la concentración de Hb desde 15±2 g/dL a más de 20 g/dL (12) (figura 7B). En 1986 el Hto de Fernando Garrido tras permanecer 62 días en la cima del Anconcagua a 6.962 m fue del 74% (8). Este incremento del Hto produce problemas hemodinámicos debido al aumento de la viscosidad sanguínea, pudiendo provocar fenómenos isquémicos o tromboembólicos (8).



**Figura 7. A:** Variación de la concentración sérica de EPO con el tiempo de exposición a hipoxia a 3.000 m (rojo) y 4.000 m (azul) (41). **B:** Volemia, volumen de la masa eritrocitaria (ME) y volumen plasmático (VP) en según la residencia (42).

En la exposición aguda a la hipoxia, en el pulmón, la curva de disociación de la Hb se encuentra desplazada hacia la izquierda, aumentando la capacidad de fijación del O<sub>2</sub> por la Hb, lo que mejora la SaO<sub>2</sub>. En los tejidos, especialmente los más activos, ocurre lo contrario: debido al metabolismo, la PO<sub>2</sub> es baja, la PCO<sub>2</sub> es alta y el pH más ácido, lo que desplaza la curva a la derecha, disminuyendo la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> y favoreciendo la liberación a los tejidos. Sin embargo, en hipoxia, la Hb presenta mayor afinidad por el O<sub>2</sub> que en normoxia, por lo que

los hematíes aumentan la síntesis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), para disminuir la afinidad de la Hb por el  $O_2$  y que así este sea liberado a los tejidos. El aumento de la temperatura corporal con el ejercicio también desplaza la curva hacia la derecha (8).



**Figura 8. A:** Curva de disociación  $O_2$  y Hb. Curva de referencia (línea rosa) (43). **B:**  $PO_2$  en la sangre según el lugar de referencia (12).

En los nativos de lugares de alta montaña, como los Andes o el Himalaya, la aclimatación permite que se libere fácilmente el  $O_2$  en los tejidos (figura 8B) (12).

### 5.3.5. Respuesta endocrina y metabólica.

La permanencia a elevadas altitudes supone un estado de estrés fisiológico para el organismo con un aumento de la demanda, especialmente si además se realiza ejercicio físico, por lo que la respuesta endocrina se traduce en el aumento de hormonas típicas de estrés, como la adrenocorticotrofina (ACTH) y el cortisol, que permanecerán elevados hasta un tiempo después de regresar a nivel del mar. Además, debido a la activación del SNS, aumentan las catecolaminas suprarrenales: la adrenalina normaliza sus niveles con el descenso, pero la noradrenalina permanecerá elevada durante semanas. El aumento de estas hormonas hiperglucemiantes estimula la gluconeogénesis y el lactato y moviliza las grasas y los carbohidratos. El cortisol estimula la glucogenogénesis, evitando que el estrés crónico provoque el vaciado de las reservas hepáticas de glucógeno, además sus acciones sobre la eritropoyesis y antiinflamatorias resultan beneficiosas para la aclimatación a estos ambientes. Durante los primeros días en altura también hay activación de la función tiroidea, pero a partir de la tercera semana, la tirotrina (TSH) y las hormonas tiroideas se normalizan.

### 5.3.6. Respuesta cerebral.

A nivel cerebral se produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral por vasodilatación cerebral (37). Además, la hipoxia produce un incremento de la producción de líquido cefalorraquídeo (LCR) y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que va a aumentar la presión intracraneal (PIC), pudiendo derivar en ECA (35).

Existen estudios que demuestran alteraciones de la función cerebral con la altitud, como disminución de la capacidad motora, sensitiva y cognoscitiva y de la habilidad para el aprendizaje de nuevas tareas, así como dificultad para expresarse verbalmente. Al volver al nivel del mar, estos cambios mejoran dentro de intervalos de tiempo variables: la capacidad de concentración y la memoria persisten días o meses, pero las personas con mayor respuesta ventilatoria a la hipoxia, son las más propensas a sufrir déficit prolongados, posiblemente por la hipocapnia secundaria a la hiperventilación que provoca vasoconstricción de los vasos sanguíneos cerebrales y su consiguiente disminución del flujo sanguíneo cerebral (19).

### **5.3.7. Respuesta celular.**

El principal impulsor de la respuesta a la disminución de O<sub>2</sub> es el factor de transcripción inducible por la hipoxia (HIF), que actúa como regulador de la homeostasis del O<sub>2</sub>. En hipoxia su concentración aumenta y regula la transcripción de más de 60 genes, entre los que destacan los implicados en el transporte de O<sub>2</sub>, eritropoyesis, angiogénesis, metabolismo anaerobio, proliferación y supervivencia celular (38,44). Además, el aumento de la capilarización de los tejidos, especialmente los más activos como el músculo, y el incremento de glóbulos rojos, mioglobina y mitocondrias permiten mejorar el suministro de O<sub>2</sub> porque se reduce su distancia de difusión del O<sub>2</sub> a los tejidos, a la vez que mejora su disponibilidad y su uso eficiente. Además, al potenciar la glicolisis anaeróbica, mejora la adaptación a la falta de O<sub>2</sub>. Pero, al ser el HIF un regulador positivo del crecimiento tumoral, también se observa un mayor desarrollo de tumores sólidos en hipoxia que, al acompañarse de un incremento de la angiogénesis, se vuelven más resistentes a la apoptosis (8).

## **6. TRASTORNOS DE ADAPTACIÓN A LA ALTITUD.**

La falta de aclimatación a la hipoxia de la altitud deriva en un trastorno de la salud denominado mal de montaña. En función del inicio y de las características de esta patología, puede clasificarse en 2 tipos: el mal de montaña de tipo agudo, que aparece en individuos que ascienden rápidamente a una altitud para la que no llegan a aclimatarse, y el mal de montaña de tipo crónico, que surge en residentes de grandes altitudes en los que se produce un fallo en la adaptación a la hipoxia (2,8).

### **6.1. Mal de montaña tipo agudo.**

En los últimos años, se ha observado una creciente afluencia de personas a la alta montaña que puede llegar a ser masiva. Muchas de estas personas no están preparadas físicamente, ni poseen el conocimiento necesario para sortear las dificultades que plantea este medio ambiente, lo que ha provocado un aumento de los problemas de salud, e incluso de la mortalidad.

Los mecanismos para lograr la aclimatación en la hipoxia hipobárica debida a la altura pueden ser inadecuados; sin embargo no hay forma de predecir quien enfermará, puesto que no se ha observado ninguna relación con la aptitud física (45,46), ni tampoco con el sexo o la edad (47,48). Hay estudios transversales (49) que sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres de presentar MAM, pero parecen ser menos proclives a desarrollar EPA. Se conocen cuatro factores fundamentales que se asocian a una mayor incidencia de mal de altura: la altitud que se alcanza, el desnivel realizado, la velocidad a la que se produce el ascenso y la fisiología y el estado en el que se encuentra el individuo. Además, existen otros factores que pueden influir, como presentar antecedentes de mal de altura, realizar ejercicio físico o dormir en grandes alturas, la deshidratación o afecciones inflamatorias previas preexistentes (diarrea, infección del tracto respiratorio superior etc.) (50–52).

El mal de altura o mal de montaña de tipo agudo se puede clasificar en tres entidades según su gravedad: MAM, EPA y ECA (40).

#### **6.1.1. Mal Agudo de Montaña (MAM).**

El MAM es la forma más frecuente y abarca un conjunto de síntomas inespecíficos debidos a la hipoxia hipobárica. Clásicamente se ha reconocido al MAM con la triada de cefalea, insomnio y anorexia, pero estos síntomas no siempre aparecen juntos, y a ellos se pueden añadir otros como náuseas, vómitos, astenia, palpitaciones, disnea, oliguria y edemas (34). Suele ocurrir en altitudes superiores a los 3.000 m sobre el nivel del mar, aunque también se ha observado en torno a los 2.000 m (53).

**Epidemiología.** Este cuadro se produce en el 25% de las personas que se ascienden a 2.000 m de altitud, aunque los síntomas suelen ser moderados y con poco impacto. Sin embargo, a partir de los 3.000 m este porcentaje aumenta hasta el 30%, a partir de los 4.500 m al 75% y prácticamente lo sufren todos los alpinistas que sobrepasan los 7.000 m (34,53).

**Cuadro clínico.** Los síntomas suelen aparecer a las 6-12 horas de exposición (34,40), pero el cuadro es autolimitado y la mayoría de los síntomas desaparecen después de 2-3 días (54). Si los síntomas son leves, el descenso a una altitud menor resuelve rápidamente el cuadro (40,54).

El síntoma cardinal es la cefalea; suele ser bilateral, frontal, opresiva y se agrava al inclinarse hacia delante, con el esfuerzo y con la maniobra de Valsalva (anexo 1) (28,37,55,56). Empeora durante la noche o justo después de despertar (37). El inicio de la cefalea tras el tercer día sugiere otro diagnóstico diferente del MAM y se deben buscar otras causas (2,45).

El segundo síntoma más frecuente es el insomnio, que aparece en el 60% de los individuos a 3.500 m de altitud (16). También pueden aparecer síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas y vómitos, junto con otros como debilidad, mareo, fatiga y escalofríos (28).

**Diagnóstico.** El diagnóstico es clínico (57). Son los guías de montaña entrenados para reconocer los síntomas, los propios afectados o los compañeros de expedición los que suelen reconocer el cuadro clínico, por lo que resulta fundamental informarlos adecuadamente para que se lleve a cabo la identificación precoz de signos y síntomas, y así evitar la progresión hacia formas más graves o la muerte (35).

En 1991, el Lake Louise Consensus Committee establece la Escala de Lake Louis para estandarizar y diagnosticar el MAM, y su uso sigue vigente hoy en día (34). Consta de dos secciones: un cuestionario de síntomas compuesto por 5 ítems (cefalea, síntomas gastrointestinales, fatiga, mareo y alteración del sueño) que debe rellenar el propio paciente (anexo 2), y una sección de examen clínico que debe rellenar algún acompañante o el equipo médico (anexo 3). En función de la puntuación obtenida se clasifica como leve (1-3 puntos), moderado (4-6 puntos) o severo (7 o más puntos) (2,28,58-60).

Los exámenes físicos y de laboratorio no revelan ningún hallazgo anormal (61), solo sirven para excluir otros diagnósticos. La FC y la PA se encuentran habitualmente en el rango normal y la SaO<sub>2</sub> también suele ser normal o ligeramente baja, pero en general existe una correlación pobre con el diagnóstico de MAM. En ocasiones puede haber edema facial y periférico, pero no están específicamente relacionados con el MAM. Por otro lado, los hallazgos de alteraciones a nivel del SNC indican ECA, no MAM (37).

**Diagnóstico diferencial.** El diagnóstico diferencial del MAM hay que hacerlo con la intoxicación por monóxido de carbono (CO), la migraña, la deshidratación, la hipotermia, la infección pulmonar o del SNC y el agotamiento (28). Entre estas entidades destaca la intoxicación por CO, que presenta una sintomatología muy similar al MAM, y puede deberse al uso de calentadores dentro de espacios pequeños como puede ser la tienda de campaña. La migraña también puede llevar a confusión, ya que la hipoxia puede desencadenarla. Para confirmar que se debe a la altura, tras la administración de O<sub>2</sub> suplementario se observa una mejora en los primeros 15-20 minutos (2,37,62). La hidratación excesiva hipotónica sin un consumo de alimentos adecuado puede favorecer la hiponatremia, que presenta síntomas muy similares a los del MAM (51).

**Factores de riesgo.** Los principales factores de riesgo son: la susceptibilidad individual, la velocidad de ascenso, la altitud máxima alcanzada y el desnivel realizado (61). Respecto a la susceptibilidad individual, no existe una clara relación con la edad: hay estudios que postulan que los niños son más propensos a sufrir MAM (45,63), pero otros contradicen estos resultados (64,65). Se debe tener en cuenta que la escala de Lake Louise puede subestimar la prevalencia de MAM en niños porque estos tienen dificultad para expresar sus síntomas (62). Algunos estudios han encontrado una relación con la obesidad (66,67), una mayor incidencia entre

personas con antecedentes de MAM (45) y en mujeres (40,45). No existe ninguna relación con la condición física, de modo que una buena aptitud física no va a evitar que se desarrolle esta patología (9,16,18).

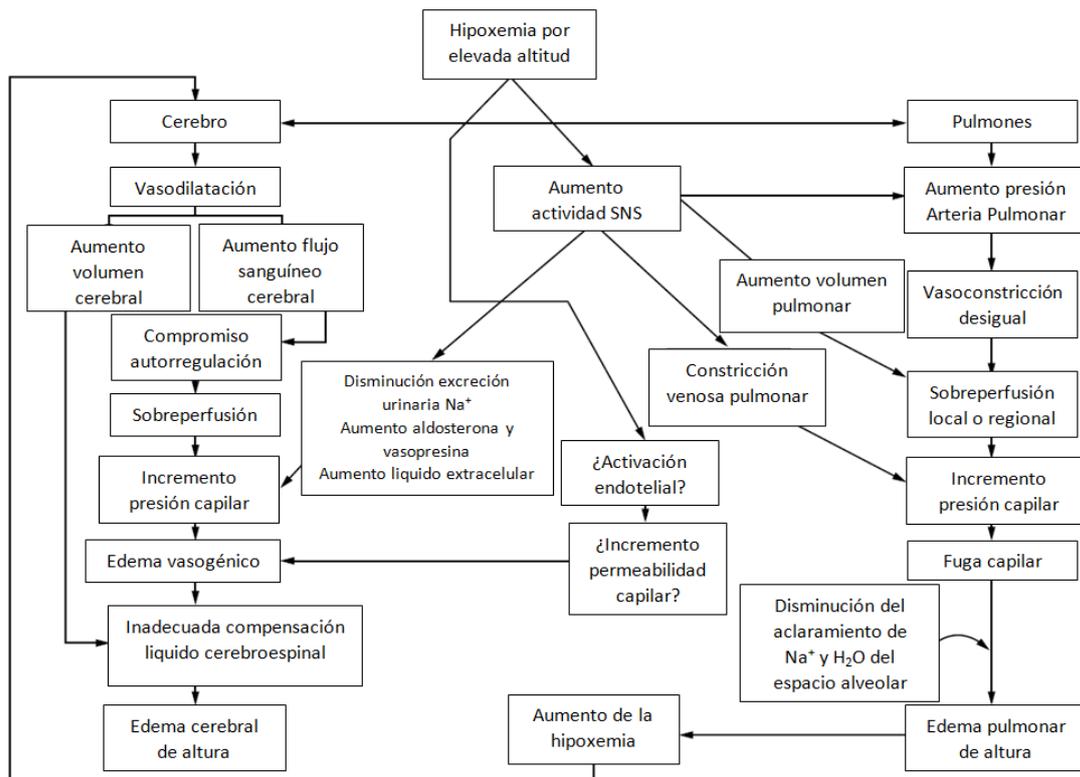
La incidencia disminuye en residentes en altitudes intermedias (1.000-2.000 m) por tener aclimatación previa. Aún así, existen nativos de grandes alturas adaptados a las condiciones de hipoxia que han padecido MAM al ascender a altitudes extremas como se ha visto en varios sherpas (68).

### 6.1.2. Edema Cerebral de Altitud (ECA).

El ECA es una encefalopatía grave y potencialmente mortal que se caracteriza por ataxia, fatiga y alteración del estado mental. Aunque es infrecuente, es la forma más grave del MAM y puede progresar rápidamente al coma y a la muerte por herniación cerebral si no se diagnostica y trata rápidamente (69).

**Epidemiología.** La prevalencia del ECA oscila entre el 0,5-1% de las personas que se encuentran entre 4.000-5.000 m de altitud. Rara vez ocurre por debajo de los 4.000 m (16,26).

### Fisiopatología.



**Figura 9.** Fisiopatología del ECA y del EPA (45).

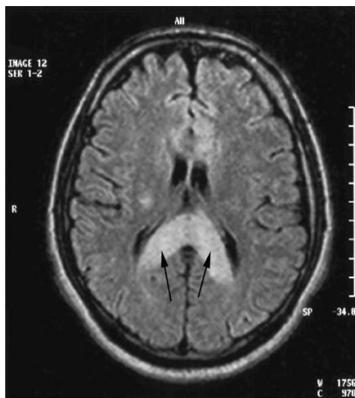
Se han propuesto dos hipótesis. La hipótesis citotóxica propone que el edema se debe a una alteración del funcionamiento de la bomba sodio/potasio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) dependiente de ATP que provoca un aumento de osmolaridad intracelular por aumento de  $\text{Na}^+$  intracelular y depleción de

$K^+$ . Pero la hipótesis más aceptada es la vasogénica (12,71–73) que se centra en torno a tres factores: vasodilatación cerebral secundaria a la hipoxia, deterioro de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y disrupción de la barrera hematoencefálica por liberación de mediadores químicos inducidos por la hipoxia (bradicinina, histamina, óxido nítrico (NO), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y ácido araquidónico). Estos tres factores, sumados al aumento de la vasopresina y aldosterona que favorecen la retención de  $Na^+$  y  $H_2O$ , pueden derivar en un edema vasogénico. Si se produce una disminución de la capacidad para amortiguar el aumento de la PIC aparecerá el ECA (figura 9) (45,72,74).

**Cuadro clínico.** Los síntomas varían según si se produce de forma leve o grave. Las formas leves cursan con cefalea, somnolencia, mareos y vértigo. Cuando el cuadro avanza hacia formas graves, presentan ataxia, alteraciones del nivel de conciencia, alucinaciones, convulsiones, estupor y coma (55). Ante una cefalea que no responde a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la presencia de vómitos, se debe pensar en una progresión del MAM a ECA (53).

Los hallazgos asociados más frecuentes son edema de papila, hemorragia retiniana y parálisis de pares craneales por aumento de la PIC (45). Las convulsiones son raras (45,70). La causa de muerte suele ser la herniación cerebral (45).

**Diagnóstico.** El diagnóstico del ECA es clínico. Se basa en la aparición de ataxia y/o alteración de la conciencia en una persona que sufre MAM o EPA (45).



**Figura 10.** RM T2 de ECA en un alpinista de 34 años (28).

Puede resultar de utilidad el examen de fondo de ojo, que en un 70% de los casos mostrará hemorragia retiniana y edema papilar (35).

Las pruebas de imagen (tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)) muestran ventrículos pequeños y borramiento del surco cerebral. También se puede ver un aumento de señal en T2 en el cuerpo calloso (señalado por las flechas), sugestivo de edema cerebral (figura 10) (28,55).

### 6.1.3. Edema Pulmonar de Altitud (EPA).

El EPA es un edema agudo de pulmón no cardiogénico (71). Según el contexto en el que se presenta se clasifica en: ascendente, en individuos no aclimatados que ascienden rápidamente a más de 3.000 m; o de re-ascenso, en residentes en las grandes alturas que regresan de estancias en zonas de baja altitud (61,75,76). El EPA supone la causa de muerte más frecuente por complicación del MAM en altitud (77).

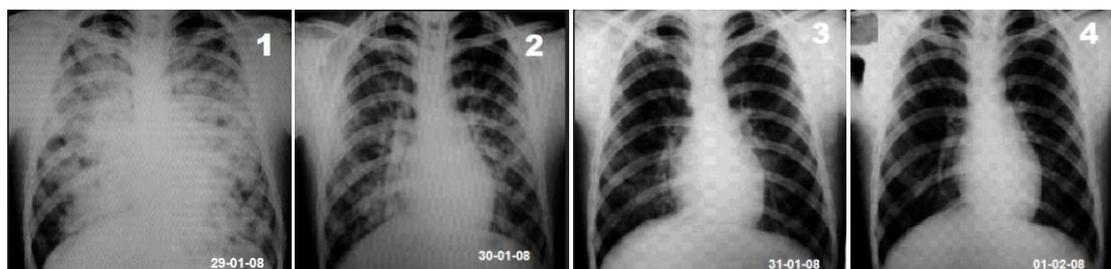
**Epidemiología.** La prevalencia oscila entre el 0,2-6% a una altitud de 4.500 m y entre el 2-15% a 5.500 m (75). Es muy frecuente en personas jóvenes menores de 25 años y sanas, especialmente hombres, que están en buena condición física que les permite ascender confiada y rápidamente a altitudes mayores a 2.500 m (37).

Se ha comprobado que aparece en individuos susceptibles con un aumento de la formación de vasoconstrictores como la endotelina-1 (ET-1) y un defecto de la síntesis de vasodilatadores como el NO (33,75). La dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la síntesis de NO, está aumentada en la hipoxia intermitente crónica, una condición que padece un gran número de personas que viven a nivel del mar y trabajan a gran altura, como en áreas mineras en los Andes. Una concentración elevada de ADMA es predictora de la incidencia de HTP a gran altitud (60,78). Recientemente se ha realizado un estudio que investiga la asociación entre los genes que regulan la vía del NO y la HTP hipóxica. Concluyen que el gen dimetilarginina dimetilaminohidrolasa 1 (DDAH1) es el principal regulador de la concentración de AMDA en condiciones fisiológicas, mientras que, en hipoxia, la regulación está vinculada a la expresión de dimetilarginina dimetilaminohidrolasa 2 (DDH2) y alanina glioxilato aminotransferasa-2 (AGXT2). Los polimorfismos en los nucleótidos de estos genes están relacionados con la reducción del NO y el aumento de la HTP en altitud (79).

**Fisiopatología.** Los mecanismos no están claros. Por un lado, la vasoconstricción pulmonar hipóxica conduce a un aumento de PAP, pero esto no es suficiente para causar EPA. La clave reside en que la vasoconstricción ocurre de forma desigual en el pulmón, por lo tanto, en las zonas donde no se produce vasoconstricción, hay un aumento excesivo de flujo sanguíneo y un aumento de permeabilidad de la pared, lo que provoca la extravasación de líquido y proteínas del espacio vascular a los espacios alveolar e intersticial del pulmón (38,72,80). La disfunción endotelial también juega un papel clave en la HTP, porque aumenta la liberación de sustancias vasoconstrictoras (ET-1) y disminuye la síntesis de sustancias vasodilatadoras (NO), contribuyendo al aumento de PAP (81). Además, el ejercicio y el frío provocan un aumento suplementario de la presión pulmonar, contribuyendo al desarrollo de EPA (figura 9) (45,72,82).

**Clínica.** En la mayoría de los casos está precedido por síntomas del MAM, pero no siempre (37,83). El cuadro se inicia como disnea de esfuerzo, que progresa a disnea de reposo. También aparecen de forma precoz tos seca y fatiga. A medida que progresa aparecerán taquicardia, taquipnea, tos con expectoración hemoptoica, estertores y cianosis (35,37,71,84). El aumento de la viscosidad sanguínea aumenta el riesgo de tromboembolismo en diferentes niveles, especialmente pulmonar y cerebral (35). En casos graves, conforme disminuye la SaO<sub>2</sub>, aparecen signos de ECA concomitante, como ataxia y disminución de la conciencia (85).

**Diagnóstico.** No hay hallazgos de laboratorio característicos de EPA (85). La gasometría muestra una disminución de PaO<sub>2</sub> y SaO<sub>2</sub> (71). El electrocardiograma (ECG) muestra signos de sobrecarga del ventrículo derecho y taquicardia (37,71). La radiografía de tórax (RX), muestra un infiltrado pulmonar difuso, irregular y periférico de distribución alveolar (71,75,76,83) (figura 11). La ausencia de infiltrado en la RX debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo (37). El lavado bronquioalveolar (BAL) muestra un exudado rico en proteínas (85).



**Figura 11.** RX de un paciente con EPA de re-ascenso a 3.400 m sobre el nivel del mar. **1:** Muestra un infiltrado alveolar difuso de distribución perihiliar bilateral inicial, con menor compromiso de las regiones basales. **2,3 y 4:** Muestran la regresión progresiva del edema pulmonar.

#### 6.1.4. Prevención.

##### A) Medidas preventivas no farmacológicas.

1. Ascenso gradual. La mejor manera de prevenir el MAM, ECA y EPA es realizar un ascenso lento que permita la acomodación (86). Por encima de 3.000 m, la International Society of Mountain Medicine recomienda no dormir a más de 300-500 m de donde se durmió la última vez y descansar un día cada 3-4 días o cada 1.000 m sucesivos de ascenso (16,86). La altitud a la que se duerme se considera más importante que la altitud alcanzada durante la vigilia, por lo que se recomienda subir durante el día a altitudes más elevadas y descender para dormir a menor altura (86,87).
2. Condiciones médicas preexistentes. Se recomienda una revisión médica completa previa al ascenso, especialmente en personas mayores de 35 años con hábitos sedentarios y factores de riesgo cardiopulmonar o patologías previas (anexo 4). Además, es necesaria la instrucción previa sobre prevención, síntomas, modo de actuación etc. (28,34,84,88-91).
3. Preaclimatación. Se aconseja permanecer 6-7 días en una altitud moderada (2.200- 3.000 m) antes de ascender a gran altitud. Las exposiciones a hipoxia a corto plazo (15-60 minutos) no han demostrado ser útiles para prevenir el MAM (87).
4. Control de síntomas. Una instrucción previa es importante para que se sepa reconocer los signos y síntomas del mal de altura y, en caso de observarlos, se debe detener el ascenso inmediatamente y solicitar asistencia sanitaria. Las formas graves e incluso la muerte se producen en personas que continúan en hipoxia y no han prestado atención a los primeros signos (34).

5. Alimentación e hidratación. Es importante evitar la deshidratación. Por encima de los 4.000 m deberían aportarse 4 L/día de H<sub>2</sub>O. Aunque no hay evidencias suficientes que relacionen la deshidratación y el MAM (92), se ha observado que la hiperhidratación aumenta el riesgo de hiponatremia (38). Se debe seguir una dieta variada con alto porcentaje de hidratos de carbono, evitando comidas copiosas y bebidas alcohólicas o fumar (93).

**B) Medidas preventivas farmacológicas.** Solo están indicadas en sujetos propensos o personas que deberán pernoctar a gran altitud sin aclimatación previa. El fármaco de elección es la acetazolamida administrada por vía oral que, excepcionalmente, puede sustituirse por dexametasona por vía oral. Debe evitarse el uso concomitante de ambos fármacos, excepto en situaciones muy concretas en las que se debe realizar un ascenso rápido a más de 3.500 m realizando trabajo físico, como misiones militares o equipos de rescate (87). Otros fármacos que se pueden utilizar son el nifedipino, tadanafilo y sildenafil o salmeterol.

1. Acetazolamida. Para compensar la alcalosis respiratoria debida a la hiperventilación, los rinoñes producen una acidosis metabólica compensatoria que alcanza su máximo efecto en 4-7 días. La acetazolamida imita este proceso natural de aclimatación consiguiendo el mismo efecto en menos de un día (94). Actúa bloqueando la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal renal, por lo que reduce la reabsorción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y aumenta su eliminación, arrastrando consigo, H<sub>2</sub>O, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. Esto produce una alcalinización de la orina y un aumento de la diuresis, con la consecuente acidosis metabólica (14,34,38,95). La dosis de profilaxis recomendada para adultos es de 125 mg/12 horas, aunque pueden usarse hasta 250mg/12 horas. La dosis pediátrica es de 2,5 mg/kg (máximo 125 mg/dosis) cada 12 horas (87). Se debe tomar desde 24 horas antes del ascenso hasta que se inicia el descenso o hasta que se ha alcanzado el objetivo de altitud durante 2 días (55). Se destacan como efectos secundarios la poliuria y las parestesias en manos y pies (38,95). Se debe evitar en pacientes con importante compromiso pulmonar (FEV1 < 25%) y en pacientes cirróticos. La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (81).
2. Dexametasona. Es un corticoesteroide potente con múltiples efectos, pero su beneficio radica en la modulación de la activación simpática, la supresión de citocinas proinflamatorias y la disminución de la permeabilidad capilar (95). Es una alternativa para las personas con intolerancia o alergia a la acetazolamida. La dosis recomendada para adultos es de 3 mg/6 horas o 4 mg/12 horas y no se recomienda su uso en niños por sus efectos secundarios. En situaciones riesgo muy alto puede considerarse administrar dosis muy altas de hasta 4mg/6 horas. Debe tomarse los 2 días previos al ascenso y durante 3 días en altitud, pero su uso no debe exceder los 10 días para prevenir la toxicidad por glucocorticoides o la supresión suprarrenal (87). Presenta efectos

secundarios más graves que los de la acetazolamida, destacando el sangrado gastrointestinal, las alteraciones de los niveles de glucemia y las alteraciones hormonales.

3. Nifedipino. Es un antagonista del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Es de primera elección para la prevención del EPA porque inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica y disminuye la PAP responsable del edema pulmonar (81,96), pero no es útil para prevenir el MAM (34). El empleo de 20 mg de nifedipino de liberación lenta cada 8 horas, empezando 24 horas antes del ascenso y finalizando con el descenso es especialmente útil en pacientes que han experimentado EPA (97). Se debe evitar el uso de nifedipino de liberación corta porque puede causar una disminución severa de la PA (98).
4. Tadanafilo y sildenafil. Inhiben la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), por lo que bloquean la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) que aumenta la salida de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, favoreciendo la relajación del músculo liso, y aumenta el NO que favorece la vasodilatación (38). Se usan como segunda línea para la prevención del EPA por sus efectos vasodilatadores pulmonares, con una dosis de 20 mg/día (tadanafilo) y 20-50mg/8 horas (sildenafil) iniciado un día antes del ascenso (81).
5. Salmeterol. Es un agonista del receptor  $\beta$ -2-adrenérgico de acción larga eficaz para prevenir EPA en individuos susceptibles conocidos. Se usa a dosis de 125  $\mu\text{g}$ /12 horas (96,99).

#### **6.1.5. Tratamiento.**

La mayoría de los medicamentos utilizados para la prevención también pueden utilizarse para tratamiento de la enfermedad activa, aunque la base de evidencia que apoya su uso para el tratamiento no es tan extensa como para la prevención (38). En las formas leves, el tratamiento se basa en el reposo del paciente y en la administración de medicación con la finalidad de tratar los síntomas, como por ejemplo paracetamol o antiinflamatorios para la cefalea o antieméticos para las náuseas y vómitos (100). En las formas graves, es necesario llevar al paciente a cotas más bajas, administrando acetazolamida y dexametasona en caso de ECA o nifedipino en caso de EPA; es aconsejable administrar también oxigenoterapia y, en la medida de lo posible, colocar al paciente en una cámara hiperbárica (80).

#### **A) Tratamiento no farmacológico.**

1. Descenso. Es la actuación más importante si el paciente desarrolla la forma grave de MAM, ECA o EPA. Se debe descender entre 300-1.000 m o hasta alcanzar la cota previa donde no existían síntomas (2).
2. O<sub>2</sub> suplementario. Se debe administrar a flujos bajos en caso de MAM moderado, a 2-4 L/min en caso de ECA y a 4-6 L/min en caso de EPA, para lograr una SaO<sub>2</sub> mayor del

90% (28,87). Debido a las limitaciones físicas del transporte de O<sub>2</sub>, muchas veces se podrá administrar en primera instancia por periodos cortos de tiempo (95).

3. Cámara hiperbárica portátil. Es una medida efectiva para el MAM moderado-severo, pero su uso no debe retrasar el descenso cuando éste sea factible (2,87).

## **B) Tratamiento farmacológico.**

### a) Mal agudo de montaña.

- Síntomas leves/ moderados: se debe realizar un tratamiento sintomático (38) con paracetamol o ibuprofeno (600 mg/ 8 horas) para tratar la cefalea y antieméticos como ondansetrón (4 mg/ 4-6 horas) para tratar las náuseas y vómitos (2). Se puede considerar el uso de acetazolamida a dosis de 250mg/12 horas, pero su efecto es retardado y, en general, es menos eficaz como tratamiento que como profilaxis (95).
- Síntomas graves: se debe administrar dexametasona (98).

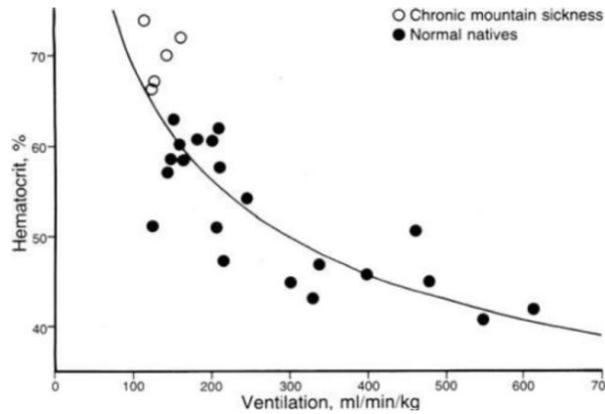
b) Edema cerebral de altura. El principal fármaco es la dexametasona, empezando con una dosis de 8 mg, seguida de dosis de 4 mg/ 6 horas (2,28,96). Su papel en el EPA es menos claro (95).

c) Edema pulmonar de altura. El fármaco de elección es el nifedipino de liberación lenta a dosis de 20mg/8 horas, pero solo se recomienda como tratamiento primario si no es posible realizar el descenso, ni hay cámara hiperbárica ni O<sub>2</sub> suplementario (95,97,101).

## **6.2. Mal de montaña tipo crónico.**

Las personas que residen durante largos periodos de tiempo a altitudes elevadas están expuestas a una hipoxia hipobárica crónica que, como se ha visto, provoca un aumento del Hto y de la concentración de Hb y una elevación de la PAP. Si el aumento de estos parámetros es excesivo, pueden aparecer enfermedades como la enfermedad de Monge y la HTP de altura (2).

La enfermedad de Monge es una patología que aparece en el 5-10% de la población nativa o residente durante largos periodos de tiempo a una altitud superior a los 2.500 m, caracterizada por eritrocitosis excesiva (definida como Hb>19 g/dL en mujeres y Hb>21 g/dL en hombres) e hipoxemia severa y, en algunos casos, HTP moderada o severa (2,102-104). El mecanismo fisiopatológico no está definido, pero se ha visto que en algunos nativos se produce una pérdida de la adaptación ventilatoria a la hipoxia (104), por lo que la FR no aumenta para compensar la disminución de PaO<sub>2</sub> (figura 12), disminuyendo la SaO<sub>2</sub> por debajo del 80%. La disminución del O<sub>2</sub> aumenta la síntesis de EPO causando eritrocitosis excesiva (102).



**Figura 12.** Relación entre el Hto y la ventilación pulmonar en nativos de los Andes sanos (círculo negro) y con mal de montaña crónico (círculo blanco) (102).

Los síntomas y signos incluyen cefalea, fatiga, disnea, cianosis, trastornos del sueño, parestesias, tinnitus (105), eritrocitosis excesiva, hipoxemia severa, acropaquias e ingurgitación de las venas de las extremidades por la hipervolemia secundaria a la eritrocitosis (figura 13) (2,106).



**Figura 13.** Signos propios de la enfermedad de Monge. **A:** rubicundez facial y cianosis labial; **B:** lechos ungueales con acropaquias; **C:** trayectos varicosos en las extremidades (2).

El mejor tratamiento es el descenso, ya que las manifestaciones clínicas desaparecen progresivamente al descender, pero reaparecen al regresar a cotas elevadas, por lo que esta solución es temporal dada la dificultad de que un nativo de grandes alturas se traslade permanentemente a cotas más bajas. Como alternativa, la flebotomía puede usarse para reducir la masa de glóbulos rojos y la concentración de Hb, aunque no se aconseja su uso de forma crónica (102). En cuanto a medidas farmacológicas, la acetazolamida reduce la hipoventilación a través de la acidosis metabólica, disminuyendo la síntesis de EPO (105).

Además, los nativos de grandes alturas y los individuos expuestos a hipoxia crónica por encima de los 2.500 m, presentan de forma fisiológica un leve aumento de la PAP debido a la remodelación vascular pulmonar en respuesta a la hipoxia. Pero si este aumento es excesivo puede condicionar la aparición de un síndrome clínico denominado HTP de altura. Para su

diagnóstico se emplea el cateterismo cardiaco derecho y se define con valores de presión arterial media (PAPm) > 30 mmHg y/o presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) > 50 mmHg, junto con hipertrofia ventricular derecha, insuficiencia cardiaca, hipoxemia moderada y ausencia de eritrocitosis excesiva (103,104,106). Inicialmente suele ser asintomática, pero con el tiempo aparece disnea, tos, cianosis y signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha (103).

## **7. DISCUSIÓN.**

La montaña se ha convertido en un espacio lúdico donde practicar diferentes actividades. Alrededor de 140 millones de personas habitan de forma permanente por encima de los 2.500 m y cada vez son más las que ocasionalmente ascienden a grandes cotas, favorecido por la facilidad de acceso y el auge de las actividades de montaña que suponen un gran esfuerzo físico: esquí, trekking, escalada, alpinismo etc. Todas las personas que ascienden por encima de los 2.500 m están expuestas a padecer el MAM y sus dos variantes más graves, el EPA y el ECA. Actualmente, a pesar de que el creciente interés científico sobre estos temas ha suscitado un importante aumento de investigaciones en este campo, los mecanismos que subyacen al ECA y al EPA no están claros. Las mejoras tecnológicas en imágenes (RX, TC, RM) y el estudio genético han mejorado la comprensión de los mecanismos que subyacen a estos procesos, desafiando las teorías arraigadas, pero explorar estos mecanismos en el contexto de una enfermedad crítica se torna muy difícil (95).

Por otro lado, aunque actualmente se conocen algunos factores que aumentan el riesgo de padecer MAM, no existe una forma fiable y precisa de predecir quien va a desarrollarlo, por lo que continúa siendo un tema a investigar (50). La mayoría de estudios concuerdan que el riesgo de enfermar no tiene relación con la aptitud física, y existen ciertas controversias con el sexo y la edad: algunos trabajos postulan que los niños o las mujeres son más propensos a sufrir MAM, mientras que otros no encuentran relación. Si bien muchos estudios avalan el valor de la preaclimatación para reducir el riesgo de MAM, es difícil encontrar un protocolo definido y válido de aclimatación (60).

Es cierto que, en aras de la ciencia, resulta interesante estudiar las modificaciones que se producen en el organismo expuesto a la hipoxia hipobárica. Es relevante destacar que en muchas de las compensaciones que tienen lugar resulta complicado definir si son ventajosas o perjudiciales. Por ejemplo, en hipoxia, la avidéz de la Hb por el O<sub>2</sub> aumenta, lo cual ayuda a captar más oxígeno en el pulmón a pesar de la gran disminución de la PiO<sub>2</sub> inspirada en altas cotas (43 mmHg en la cima del Everest respecto a 149 mmHg a nivel del mar) (19). Sin embargo, en los tejidos, aún en los más activos donde se dan todas las condiciones para reducir la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>, esta sigue manteniéndose elevada, dificultando la liberación y el

paso del O<sub>2</sub> necesario a los tejidos para el metabolismo celular. Otro ejemplo es la activación del SNS que resulta beneficiosa frente a la hipoxia aguda pero también juega un papel importante en el desarrollo de MAM y EPA (24). El SNS aumenta la FC y el GC aumentando el riego sanguíneo de los tejidos e incrementa las resistencias vasculares sistémicas para aumentar la PA y contrarrestar el efecto vasodilatador local de la hipoxia. Pero la vasoconstricción pulmonar producida por una hiperrespuesta simpática incrementa la resistencia pulmonar y la PAP a niveles que conducen al desarrollo de HTP y EPA (107,108).

Respecto a las adaptaciones específicas a la hipoxia que experimentan las poblaciones que han evolucionado durante generaciones en altura, se sabe que han desarrollado modificaciones genéticas que se transmiten de generación en generación, pero la base genética de estas adaptaciones sigue siendo desconocida y son objeto de estudio en la actualidad. Diferentes estudios señalan que las variaciones fenotípicas pueden deberse al gen que codifica el HIF, EPAS-1, que activa los genes que estimulan la eritropoyesis, la angiogénesis, la glucólisis y la supervivencia y proliferación celular (6,68,109,110). Otros estudios apuntan al aumento de la síntesis de NO como uno de los mecanismos de adaptación, ya que aumenta la vasodilatación y el flujo sanguíneo, protegiendo contra la HTP hipóxica (33,111). Esta hipótesis está sustentada por el hecho que los individuos susceptibles de padecer HTP por la altitud poseen polimorfismos en los genes que incrementan la concentración de ADMA y disminuyen la síntesis de NO (79).

En definitiva, queda mucho por descubrir acerca de la hipoxia hipobárica y el desafío fisiológico significativo que supone para el organismo la adaptación a estos entornos tan hostiles para la vida. El auge de publicaciones confirma la creciente necesidad por ampliar el conocimiento en esta área que permita encontrar soluciones eficaces para prevenir y tratar el mal de montaña, que ya se ha convertido en un problema de salud pública, no solo por la creciente cantidad de personas afectadas, sino por el importante coste económico y el peligro que suponen los rescates en lugares remotos bajo las condiciones adversas del terreno y de la climatología.

## 8. CONCLUSIONES.

1. Con la altitud disminuye de forma significativa la PB, la temperatura y la humedad ambiental, a la vez que aumentan las radiaciones, provocando en las personas expuestas hipotermia, deshidratación, hipoxia y aumento del riesgo de padecer cáncer de piel.
2. En la hipoxia aguda, la respuesta inmediata a nivel pulmonar es la hiperventilación y la vasoconstricción pulmonar, y a nivel cardíaco se incrementa la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco para mantener el aporte de O<sub>2</sub> a los tejidos.
3. Tras permanecer más de 24 horas en hipoxia surgen respuestas a otros niveles: a nivel renal se genera una acidosis metabólica compensatoria y aumenta la síntesis de EPO; a nivel hematológico aumenta el hematocrito en respuesta a la reducción del volumen plasmático y aumenta la eritropoyesis por efecto de la EPO, lo que mejora la captación y transporte de O<sub>2</sub>; y a nivel cerebral la vasodilatación aumenta el riego sanguíneo de este órgano. También aumenta la angiogénesis, especialmente en los tejidos más activos, para mejorar el aporte de O<sub>2</sub> y nutrientes
4. No hay forma de predecir quien enfermara, aunque la incidencia del mal de altura aumenta en función de la altitud que se alcanza, el desnivel realizado, la velocidad de ascenso y la fisiología individual. Se debe intentar reducir los factores de riesgo, realizar un ascenso gradual que permita una correcta adecuación de los sistemas de compensación, efectuar un examen físico completo previo, controlar la aparición de nuevos síntomas y cuidar la hidratación y la alimentación. También es útil la profilaxis farmacológica con acetazolamida o, como alternativa, dexametasona.
5. El diagnóstico del MAM es clínico y se basa en la presencia de cefalea asociada a uno o más de los siguientes síntomas: gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos), insomnio, mareos o fatiga, evaluables mediante la Escala de Lake Louise.
6. El ECA se produce por aumento del flujo sanguíneo cerebral por vasodilatación en respuesta a la hipoxia. Los síntomas más frecuentes son ataxia y alteración del nivel de conciencia. El EPA es la causa de muerte más frecuente y se produce por vasoconstricción pulmonar desigual con aumento excesivo del flujo sanguíneo en algunas zonas y aumento de la permeabilidad capilar por la hipoxia.
7. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro. En las formas leves se basa en reposo y tratamiento sintomático. En las formas graves en el descenso a cotas bajas, oxigenoterapia y uso de una cámara hiperbárica, pudiendo sustituirse o complementar, según sea el caso, con tratamiento farmacológico: acetazolamida o dexametasona en el MAM, dexametasona en el ECA y nifedipino en el EPA.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Wordometer. Worldometers: Real Time World Statistics [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.worldometers.info/es/poblacion-mundial/#region>
2. Garrido E, Botella J, Castillo O. Acute, subacute and chronic mountain sickness. *Rev Clin Esp.* 2020;221(8):481–90.
3. Constanzo LS. *Fisiología*. 4th ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
4. Sierra Quintana E, Martínez Caballero CM, Batista Pardo SA, Abella Barraca S, de la Vieja Soriano M. Patología médica no traumática en pacientes rescatados en montaña. *Emergencias.* 2017;29(5):339–42.
5. Borderías L. El pulmón en las alturas. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(10):537–9.
6. Storz JF, Cheviron ZA. Physiological Genomics of Adaptation to High-Altitude Hypoxia. *Annu Rev Anim Biosci.* 2021;9:149–71.
7. Peacock A. ABC of oxygen. Oxygen at high altitude. *Br Med J.* 1998;317(7165):1063–6.
8. Escrich E, Moral R, Desola J. Fisiología de la respiración en ambientes especiales. In: Tresguerres, editor. *Fisiología Humana*. 5th ed. McGraw-Hill; 2020. p. 691–700.
9. Accinelli RA, López LM. Enfermedades por exposición a la altura. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(3):115–6.
10. Deporte M de C y. Anuario de estadísticas deportivas 2021. *Anu estadísticas Deport 2021.* 2021;229.
11. National Library of Medicine. Mountain sickness - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=mountain+sickness&filter=years.1922-2022>
12. Hall J, Arthur G. *Tratado de Fisiología Médica*. 12th ed. Madrid: Elsevier; 2011.
13. Ward M, Milledge J, West J. *High Altitude Medicine and Physiology*. 2nd ed. London: Chapman and Hall; 1989. 27–43 p.
14. Levitzky M, Raff H. *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*. McGraw Hill; 2013.
15. Garrido E, Sibila O, Viscor G. Respirar en altitudes extremas. Proyectos científicos “EVEREST” (Segunda parte). *Arch Med del Deport.* 2017;34(6):338–44.
16. Davis P, Pattinson K, Mason N, Richards P, Hillebrandt D. High Altitude Illness. *J R Army Med Corps.* 2005;151:243–9.
17. Román G, Muñoz CM, Márquez H, Álvarez JÑ, Zárata P. Valoración respiratoria durante la guardia. *El Resid.* 2015;10(2):63–8.
18. García F, Gómez MA. *Exploración funcional respiratoria*. Vol. 18. Madrid: Neumomadrid; 2011.
19. Dümmer W. Presión barométrica, reducción. *Encicl Salud y Segur en el Trab.* 2007;37:1–16.

20. 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 societ. *Eur Heart J*. 2018;39(17):1546–54.
21. Salameh A, Zöbisch H, Schröder B, Vigelahn J, Jahn M, Abraham G, et al. Effects of Hypoxia and Acidosis on Cardiac Electrophysiology and Hemodynamics. Is NHE-Inhibition by Cariporide Still Advantageous? *Front Physiol*. 2020;11(March):224.
22. Grocott M, Montgomery H, Vercueil A. High-altitude physiology and pathophysiology: Implications and relevance for intensive care medicine. *Crit Care*. 2007;11(1):1–5.
23. Desola J. *Fisiopatología de las actividades en hipobaría*. Elsevier. 2009;1706:3–8.
24. Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(6):467–84.
25. Bhagi S, Srivastava S, Singh SB. High-altitude pulmonary edema: Review. *J Occup Health*. 2014;56(4):235–43.
26. Lenfant C, Sullivan M. Adaptation to high altitude. *N Engl J Med*. 1971;284(23):1298–308.
27. Messina Z, Patrick H. Partial Pressure of Carbon Dioxide Measurement [Internet]. *StatPearls*; 2021 [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551648/>
28. Hackett PH, Davis CB. Enfermedades de las grandes altitudes. In: Tintinalli J, Stapczynski J, Yealy D, Meckler G, Cline D, editors. *Tintinalli Medicina de urgencias*. 8th ed. McGraw Hill; 2018.
29. Higgins JP, Tuttle T, Higgins JA. Altitude and the heart: Is going high safe for your cardiac patient? *Am Heart J*. 2010;159(1):25–32.
30. Vogel J, Hartley L, Cruz J. Cardiac output during exercise in altitude natives at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1974;36(2):173–6.
31. Naeije R. Physiological Adaptation of the Cardiovascular System to High Altitude. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(6):456–66.
32. Lang M, Bilo G, Caravita S, Parati G. Blood pressure and high altitude: physiological response and clinical management. *Medwave*. 2021;21(4).
33. Stuber T, Scherrer U. Circulatory Adaptation to Long-Term High Altitude Exposure in Aymaras and Caucasians. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(6):534–9.
34. Garrido E, Botella J. El mal de montaña. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(12):462–8.
35. Asensio E, Prieto J, Durán ME, Comen S, Asensio D, Fraga JM, et al. Enfermedad de las grandes alturas. *Med Interna México*. 2003;19(1):19–30.
36. Gonzales G. Hemoglobina y testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a

- la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(1):92–100.
37. Davis C, Hackett P. Advances in the Prevention and Treatment of High Altitude Illness. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(2):241–60.
  38. Luks A. Physiology in Medicine: A Physiologic Approach To Prevention and Treatment of Acute High Altitude Illnesses. *J Appl Physiol*. 2015;118(5):509–19.
  39. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(2):332–48.
  40. Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci*. 2010;340(1):69–77.
  41. Eckardt K, Boutellier U, Kurtz A, Schopen M, Koller E, Bauer C. Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*. 1989;66(4):1785–8.
  42. Sánchez C, Merino C, Figallo M. Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol*. 1970;28(6):775–8.
  43. Manual MSD. Curva de disociación de la hemoglobina [Internet]. [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/multimedia/figure/curva-de-disociación-de-la-oxihemoglobina>
  44. Wagner P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular. *Acta Med Per*. 2011;28(2):163–8.
  45. Hackett P, Roach R. High-Altitud Illness. *N Engl J Med*. 2001;345(2):107–14.
  46. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The Incidence, Importance, and Prophylaxis of Acute Mountain Sickness. *Lancet*. 1976;308(7996):1149–55.
  47. Jean D, Leal C, Kriemler S, Meijer H, Moore LG. Recomendaciones médicas para mujeres que van a altitud. Documento de consenso de la comisión médica de la UIAA. *Apunt Med l'Esport*. 2006;41(151):116–24.
  48. Maggiorini M, Buhler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *Br Med J*. 1990;301(6756):853–5.
  49. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, Roach R, Yip R, Houston C, et al. Acute Mountain Sickness in a General Tourist Population at Moderate Altitudes. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):587–92.
  50. Burtcher M, Flatz M, Faulhaber M. Prediction of Susceptibility to Acute Mountain Sickness by SaO<sub>2</sub> Values during Short-Term Exposure to Hypoxia. *High Alt Med Biol*. 2004;5(3):335–40.
  51. Simon R, Simon D. Mal de altura. *Nursing (Lond)*. 2015;32(3):18–23.
  52. Vargas D M, Osorio F J, Jiménez E D, Moraga C F, Sepúlveda D M, Del Solar H J, et al. Mal agudo de montaña a 3.500 y 4.250 m: Un estudio de la incidencia y severidad de la

- sintomatología. *Rev Med Chil*. 2001 Feb;129(2):166–72.
53. Bärtsch P, Swenson ER. Acute High-Altitude Illnesses. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2294–302.
  54. West JB. The Physiologic Basis of High-Altitude Diseases. 2015;789–800.
  55. Carod-Artal FJ. High-altitude headache and acute mountain sickness. *Neurologia*. 2014;29(9):533–40.
  56. Olesen J, Evers S, Charles A, Hershey A, Lipton R, First M, et al. III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas. In: International Headache Society. 2013. p. 253–4.
  57. Basnyat B, Tabin G. Enfermedad por ascenso a grandes altitudes. In: Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, editors. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 20th ed. McGraw Hill; 2018. p. 3333–8.
  58. Carod-Artal FJ, Ezpeleta D, Guerrero AL. Propiedades métricas de la versión española del Cuestionario de Mal de Altura del Lago Louise. *Neurologia*. 2011;26(6):337–42.
  59. García Del Moral R, Soto Blanco JM, Barranco Ruiz F. Patología derivada de la altura: Experiencia en el K2. *Med Intensiva*. 2006;30(5):232–5.
  60. Shah N, Hussain S, Cooke M, O'Hara J, Mellor A. Wilderness medicine at high altitude: recent developments in the field. *Open Access J Sport Med*. 2015;319.
  61. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):1–14.
  62. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):175–91.
  63. Moraga F, Osorio J, Vargas M. Acute Mountain Sickness in Tourists with Children at Lake Chungará (4400 m) in Northern Chile. *Wilderness Environ Med*. 2002;13(1):31–5.
  64. Schneider M, Bernasch D, Weymann J, Holle R, Bärtsch P. Acute mountain sickness: Influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(12):1886–91.
  65. Wu Y, Zhang C, Chen Y, Luo YJ. Association between acute mountain sickness (AMS) and age: a meta-analysis. *Mil Med Res*. 2018;5(1):1–8.
  66. Hirata K, Masuyama S, Saito A. Obesity as risk factor for Acute Mountain Sickness. *Lancet*. 1989;28(2):1040–1.
  67. Ri-Li G, Chase PJ, Witkowski S, Wyrick BL, Stone JA, Levine BD, et al. Obesity: Associations with Acute Mountain Sickness. *Ann Intern Med*. 2003;139(4):253–8.
  68. Droma Y, Ota M, Hanaoka M, Katsuyama Y, Basnyat B, Neupane P, et al. Two Hypoxia Sensor Genes and Their Association with Symptoms of Acute Mountain Sickness in Sherpas. *Aviat Sp Environ Med*. 2008;79(11):1056–60.
  69. Gonzalez Garay AGG, Molano Franco D, Nieto Estrada VH, Martí-Carvajal AJ,

- Arevalo-Rodriguez I. Interventions for preventing high altitude illness: Part 2. Less commonly-used drugs. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018.
70. Jensen JD, Vincent AL. High Altitude Cerebral Edema [Internet]. StatPearls. 2018 [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430916/>
  71. Martinez-Carpio PA, Battestini R. Mountain medicine in 2002 (United Nations International Year of Mountains). Past, present and future. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(20):776–84.
  72. Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*. 2003;361(9373):1967–74.
  73. Vera O, Gutiérrez R, Valdez J, Torrez K. Edema agudo cerebral de altura. *Scielo*. 2009;54(1):42–5.
  74. Mehta SR, Chawla A, Kashyap AS. Acute Mountain Sickness, High Altitude Cerebral Oedema, High Altitude Pulmonary Oedema: The Current Concepts. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(2):149–53.
  75. Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 2005;98(3):1101–10.
  76. Lopez D. Edema pulmonar agudo de reascenso: Caso observado en Huaraz, Ancash, Perú. *Acta Médica Peru*. 2008;25(2):92–5.
  77. Viscor G, Torrella JR, Pagés T. Un ejemplo de respuesta adaptativa integrada: la aclimatación humana a la altitud. *J Heal Med Sci*. 2020;6(2):87–95.
  78. Siques P, Brito J, Schwedhelm E, Pena E, León-Velarde F, De La Cruz JJ, et al. Asymmetric Dimethylarginine at Sea Level Is a Predictive Marker of Hypoxic Pulmonary Arterial Hypertension at High Altitude. *Front Physiol*. 2019;10:651.
  79. Hannemann J, Siques P, Schmidt-Hutten L, Zummack J, Brito J, Böger R. Association of Genes of the NO Pathway with Altitude Disease and Hypoxic Pulmonary Hypertension. *J Clin Med*. 2021;10(24).
  80. Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: current concepts. *Annu Rev Med*. 1996;47:267–84.
  81. Lopez S, Melón L, Puentes G. Edema pulmonar de las alturas. *Urgentia*. 2016;2(1):20–5.
  82. Scherrer U, Rexhaj E, Jayet PY, Allemann Y, Sartori C. New Insights in the Pathogenesis of High-Altitude Pulmonary Edema. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(6):485–92.
  83. Bärtsch P. High Altitude Pulmonary Edema. *Respiration*. 1997;64(6):435–43.
  84. Baumgartner RW, Siegel AM, Hackett PH. Going High with Preexisting Neurological Conditions. *High Alt Med Biol*. 2007;8(2):108–16.
  85. Swenson ER, Bärtsch P. High-altitude pulmonary edema. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2753–73.
  86. Johnson N, Luks A. High-Altitude Medicine. *Med Clin North Am*. 2016;100(2):357–69.

87. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, et al. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update. *Wilderness Environ Med.* 2014;25(4):S4–14.
88. Mieske K, Flaherty G, O'Brien T. Journeys to high altitude - Risks and Recommendations for Travelers with Preexisting Medical Conditions. *J Travel Med.* 2010;17(1):48–62.
89. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan S, Budts W. Guía ESC 2020 para el tratamiento de las cardiopatías congénitas del adulto. 2021;74(5).
90. Milledge J, Küpper T. Consensus Statement of the UIAA Medical Commission. Vol: 13. People with Pre-Existing Conditions Going to the Mountains. In: *The international mountaineering and climbing federation.* 2008. p. 1–11.
91. Rimoldi SF, Sartori C, Seiler C, Delacrétaz E, Mattle HP, Scherrer U, et al. High-Altitude Exposure in Patients with Cardiovascular Disease: Risk Assessment and Practical Recommendations. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(6):512–24.
92. Castellani JW, Muza SR, Cheuvront SN, Sils I V., Fulco CS, Kenefick RW, et al. Effect of hypohydration and altitude exposure on aerobic exercise performance and acute mountain sickness. *J Appl Physiol.* 2010;109(6):1792–800.
93. Taylor A. High-altitude illnesses: Physiology, risk factors, prevention, and treatment. *Rambam Maimonides Med J.* 2011;2(1):1–18.
94. Shlim DR. The use of acetazolamide for the prevention of high-altitude illness. *J Travel Med.* 2020;27(6):1–6.
95. Eide RP, Asplund CA. Altitude illness: Update on Prevention and Treatment. *Curr Sports Med Rep.* 2012;11(3):124–30.
96. Luks AM, Swenson ER. Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness. *Chest.* 2008;133(3):744–55.
97. Valenzuela G, Jerí S. Edema pulmonar de altura. *Rev la Soc Peru Med Interna.* 2015;28(3):132–5.
98. Küpper T, Gieseler U, Angelini C, Hillebrandt D, Milledge J. Consensus Statement of the UIAA Medical Commission Vol:2. Emergency Field Management of Acute Mountain Sickness, High Altitude Pulmonary Edema and High Altitude Cerebral Edema. In: *The international mountaineering and climbing federation.* 2012. p. 1–19.
99. Flaherty GT, Kennedy KM. Preparing patients for travel to high altitude: advice on travel health and chemoprophylaxis. *Br J Gen Pract.* 2016;66(642):62–4.
100. Murdoch DR. Prevention and Treatment of High-altitude Illness in Travelers. *Curr Infect Dis Rep.* 2004;6(1):43–9.
101. Oelz O, Ritter M, Jenni R, Maggiorini M, Waber U, Vock P, et al. Nifedipine for High Altitude Pulmonary Edema. *Lancet.* 1989;334(8674):1241–4.

102. Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Alt Med Biol.* 2016;17(2):61–9.
103. 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.
104. Naeije R, Vanderpool R. Pulmonary Hypertension and Chronic Mountain Sickness. *High Alt Med Biol.* 2013;14(2):117–25.
105. León-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet JP. Chronic mountain sickness and the heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(6):540–9.
106. Santos-Martínez LE, Gómez-Tejada RA, Murillo-Jauregui CX, Hoyos-Paladines RA, Poyares-Jardim C V., Orozco-Levi M. Chronic exposure to altitude. Clinical characteristics and diagnosis. *Arch Cardiol Mex.* 2021;91(4):500–7.
107. García M, Medina R, Navarro R, Brito M, Ruiz J. Enfermedad de las grandes alturas. *Med del Deport.* 2012;76–80.
108. Scherrer U, Allemann Y, Jayet PY, Rexhaj E, Sartori C. High Altitude, A Natural Research Laboratory for the Study of Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(6):451–5.
109. Peng Y, Cui C, He Y, Ouzhuluobu, Zhang H, Yang D, et al. Down-regulation of EPAS1 Transcription and Genetic Adaptation of Tibetans to High-altitude Hypoxia. *Mol Biol Evol.* 2017;34(4):818–30.
110. Tissot Van Patot MC, Gassmann M. Hypoxia: Adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 $\alpha$ . *High Alt Med Biol.* 2011;12(2):157–67.
111. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for High-Altitude Adaptation in Tibet. *Science* (80- ). 2010;329(5987):72–5.

## 10. ANEXOS.

### Abreviaturas.

m: metros	SNA: sistema nervioso autónomo
HTP: hipertensión pulmonar	PA: presión arterial sistémica
O <sub>2</sub> : oxígeno	PS: presión sistólica
MAM: mal agudo de montaña	PS: presión diastólica
PB: presión barométrica	PAP: presión arterial pulmonar
PO <sub>2</sub> : presión parcial de oxígeno atmosférico	HTA: hipertensión arterial
PaO <sub>2</sub> : presión parcial de oxígeno arterial	EPO: eritropoyetina
SaO <sub>2</sub> : saturación de oxígeno en sangre arterial	Na <sup>+</sup> : sodio
ECA: edema cerebral de altura	Hto: hematocrito
EPA: edema pulmonar de altura	2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato
FEDME: Federación Española de Deportes de Montaña y Escalada	ACTH: adrenocorticotrofina
PiO <sub>2</sub> : presión inspirada de O <sub>2</sub>	TSH: tirotropina
$v_p$ H <sub>2</sub> O: presión de vapor de agua	LCR: líquido cefalorraquídeo
X <sub>O<sub>2</sub></sub> : proporción constante de O <sub>2</sub> atmosférico	BHE: barrera hematoencefálica
H <sub>2</sub> O: agua	PIC: presión intracraneal
R: cociente respiratorio	HIF: factor de transcripción inducible por la hipoxia
CO <sub>2</sub> : dióxido de carbono	CO: monóxido de carbono
PAO <sub>2</sub> : presión parcial de oxígeno alveolar	NO: óxido nítrico
PaCO <sub>2</sub> : presión parcial de CO <sub>2</sub> arterial	VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
UV: ultravioleta	K <sup>+</sup> : potasio
SNC: sistema nervioso central	AINES: antiinflamatorios no esteroideos
Hb: hemoglobina	TC: tomografía computarizada
FR: frecuencia respiratoria	RM: resonancia magnética
PCO <sub>2</sub> : presión de CO <sub>2</sub>	ET-1: endotelina-1
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : bicarbonato	ADMA: dimetilarginina asimétrica
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : ácido carbónico	DDAH1: dimetilargininadimetilaminohidrolasa 1
H <sup>+</sup> : ion hidrógeno	DDH2: dimetilargininadimetilaminohidrolasa 2
LCR: líquido cefalorraquídeo	AGXT2: alanina glioxilato aminotransferasa-2
EEG: electroencefalograma	ECG: electrocardiograma
GC: gasto cardíaco	RX: radiografía
FC: frecuencia cardíaca	BAL: lavado bronquioalveolar
VS: volumen sistólico	GMPC: guanosín monofosfato cíclico
SNS: sistema nervioso simpático	Ca <sup>2+</sup> : calcio
	PDE-5: fosfodiesterasa-5

GMPC: guanosín monofosfato cíclico

PAPS: presión arterial pulmonar sistólica

PAPm: presión arterial pulmonar media

A. La cefalea debe cursar con, al menos, 2 de las siguientes características, y cumplir los criterios C y D <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bilateral</li><li>2. Frontal o frontotemporal</li><li>3. Cualidad sorda u opresiva</li><li>4. Intensidad leve o moderada</li><li>5. Se agrava por el ejercicio, el movimiento, el esfuerzo, la tos o al inclinarse</li></ol>
B. Ascenso a una altitud por encima de los 2.500 m
C. La cefalea se desarrolla en las primeras 24 horas del ascenso
D. La cefalea se resuelve en las primeras 8 horas tras el descenso

**Anexo 1.** Criterios diagnósticos cefalea de altura (55).

<b>Cefalea</b>	
Sin cefalea	0
Cefalea leve	1
Cefalea moderada	2
Cefalea grave, incapacitante	3
<b>Náuseas y vómitos</b>	
Sin náuseas ni vómitos	0
Anorexia o náuseas leves	1
Náuseas y/o vómitos de intensidad moderada	2
Náuseas y/o vómitos de intensidad grave	3
<b>Fatiga/ cansancio</b>	
Sin fatiga ni cansancio	0
Fatiga o cansancio de intensidad leve	1
Fatiga o cansancio de intensidad moderada	2
Fatiga o cansancio de intensidad grave	3
<b>Mareo/ aturdimiento</b>	
Sin mareo	0
Mareo leve	1
Mareo grave, incapacitante	2
<b>Trastornos del sueño</b>	
Ninguno	0
No he dormido tan bien como de costumbre	1
Me he despertado varias veces, he dormido mal	2
No he podido dormir prácticamente nada	3

**Anexo 2.** Ítems individuales del Cuestionario del Mal de Altura del Lake Louis (58).

<b>Cambios en el estado mental</b>	
Sin cambios en el estado mental	0
Letargia	1
Desorientado o confuso	2
Estupor o inconsciente	3
<b>Ataxia</b>	
Sin ataxia	0
Realiza maniobras para mantener el equilibrio	1
Caidas al suelo	2
No puede permanecer de pie	3
<b>Edema periférico</b>	
Sin edema periférico	0
Edema periférico en una localización	1
Edema periférico en dos o más localizaciones	2

**Anexo 3.** Sección de examen clínico del cuestionario de Mal de Altura del Lake Louis (58).

<b>Patología</b>	<b>Actuación</b>
HTA	Ascender con precaución
Insuficiencia cardiaca	Con precaución si es asintomático. Contraindicado si es sintomático
Angina inestable Angina de esfuerzo Infarto de miocardio	Contraindicado Ascender con precaución Contraindicado durante los primeros 6 meses
Arritmia cardiaca	Evaluación individual del riesgo
EPOC	Ascender con precaución. Contraindicado en pacientes con disnea en reposo a nivel del mar
Asma	Ascender con precaución
Enfermedad pleural e intersticial HTP Neumotórax	Ascender con precaución Contraindicado si sintomático Contraindicado las 3 primeras semanas post-resolución
Úlcera péptica Enfermedad inflamatoria intersticial	Contraindicado si enfermedad activa Precauciones específicas si antecedentes
Enfermedad renal crónica	Ascender con precaución
Diabetes	Ascender con precaución. Relativa contraindicación si mal control glucémico
Obesidad	Contraindicado en síndrome de obesidad-hipoventilación
Epilepsia	Ascender con precaución
Accidente cerebrovascular	Contraindicado durante los primeros 90 días después del accidente cerebrovascular. Posteriormente control del riesgo individual
Migraña	Ascender con precaución
Anemia por déficit de hierro	Corregir antes del ascenso
Anemia falciforme	Contraindicado
Embarazo	Contraindicado en el primer trimestre si hay riesgo de parto espontáneo o de aborto Contraindicado más allá del primer trimestre en función de las comorbilidades

**Anexo 4.** Condiciones médicas a las que conviene prestar especial atención antes de ascender a grandes alturas y formas de actuación para cada caso.

		MAM	ECA	EPA
<b>Prevención</b>	Medidas generales	Aclimatación Acenso lento: 300 a 500 m/día por encima de 2.500-3.000 m, con un día de descanso cada 3 a 4 días		
	Fármacos	<b>Acetazolamida</b> 12-250 mg/12h <b>Dexametasona</b> 2mg/6h o 4mg/8h		1° línea: <b>nifedipino</b> 30mg/12 h de liberación lenta 2° línea: <b>inhibidores fosfodiesterasa</b> <b>-Tadanafile</b> 10mg/12h <b>-Sildenafil</b> 20-50mg/8h 3° línea: <b>salmeterol</b> 125 µg/12h
<b>Tratamiento</b>	Medidas generales	Descenso Oxigenoterapia hasta que sea posible el descenso o la evacuación		
	Fármacos	<b>Paracetamol o ibuprofeno</b> <b>Antieméticos</b> <b>Acetazolamida</b> 250mg/12h <u>Si grave:</u> + <b>dexametasona</b>	<b>Dexametasona</b> 1 dosis inicial 8mg Después 4mg/6h	<b>Nifedipino</b> 30mg/12h de liberación lenta

**Anexo 5.** Medicamentos para la prevención y tratamiento del mal de altura.