

# Presión arterial y altitud: respuestas fisiológicas y manejo clínico

## Blood pressure and high altitude: physiological response and clinical management

Morin Lang<sup>a,\*</sup> , Grzegorz Bilo<sup>b,c</sup> , Sergio Caravita<sup>b,d</sup> , Gianfranco Parati<sup>b,c</sup> 

<sup>a</sup> Department of Rehabilitation Sciences and Human Movement, Faculty of Health Sciences, University of Antofagasta, Antofagasta, Chile

<sup>b</sup> Istituto Auxologico Italiano, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Department of Cardiovascular, Neural and Metabolic Sciences, San Luca Hospital, Milan, Italy

<sup>c</sup> Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

<sup>d</sup> Department of Management, Information and Production Engineering, University of Bergamo, Dalmine, Italy

\*Autor de correspondencia morin.lang@uantof.cl

**Citación** Lang M, Bilo G, Caravita S, Parati G. Blood pressure and high altitude: physiological response and clinical management. *Medwave* 2021;21(04):e8194

**Doi** 10.5867/medwave.2021.04.8194

**Fecha de envío** 11/12/2020

**Fecha de aceptación** 19/04/2021

**Fecha de publicación** 13/05/21

**Origen** No solicitado

**Tipo de revisión** Con revisión por pares externa, por tres árbitros a doble ciego

**Palabras clave** blood pressure, altitude, hypertension, hypoxia

### Resumen

La gran altitud es un ambiente extremo que impone fuertes desafíos para el ser humano que se expone por actividades laborales, recreativas o que vive en esta condición. La exposición a hipoxia hipobárica genera una serie de adaptaciones fisiológicas dadas por el entorno geográfico y las condiciones ambientales extremas asociadas. Estas respuestas de aclimatación pueden ser heterogéneas, siendo el resultado de cambios evolutivos y de la existencia de comorbilidades o patologías asociadas. En este contexto, el objetivo de este artículo es identificar la evidencia científica acerca de los efectos de la altitud geográfica en la presión arterial, desde los aspectos fisiológicos a las implicaciones clínicas en reposo y ejercicio. Asimismo, se abordan los mecanismos subyacentes y las posibles implicaciones clínicas en hipoxia aguda e hipoxia intermitente crónica.

### Abstract

High altitude is an extreme environment that challenges human beings exposed because of work, recreational activities, or habitat. Exposure to hypobaric hypoxia results in physiological adaptations in response to the geography and the associated extreme environmental conditions. These acclimatization responses can be diverse and result from evolutionary changes and comorbidities. In this context, this review aims to identify the available evidence on the effects of high altitude on blood pressure—from the physiological to clinical aspects at rest and during exercise—and the underlying mechanisms and possible clinical implications of acute and chronic intermittent hypoxia.

### Ideas clave

- Actualmente un gran número de personas asciende a gran altitud por turismo y/o ocio, incluyendo a aquellos con comorbilidades cardiovasculares, desconociendo los potenciales riesgos implicados.
- Asimismo, un número considerable de trabajadores de diferentes sectores productivos operan en gran altitud, exponiéndose a hipobaría intermitente crónica.
- Esta revisión narrativa entrega información relevante basada en la evidencia científica acerca de los efectos de la altitud geográfica en la presión arterial, desde los aspectos fisiológicos a las implicaciones clínicas en reposo y ejercicio.

## Introducción

La gran altitud es un entorno extremo, desafiante para el cuerpo humano. El frío, la baja humedad del aire y los altos niveles de radiación ultravioleta pueden dificultar la adaptación a esta condición. Sin embargo, el factor principal que subyace a las respuestas fisiológicas a la altitud es la baja presión atmosférica y la consiguiente reducción proporcional de la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado (hipoxia hipobárica)<sup>1,2</sup>. Esto ocurre a pesar de que la composición relativa del aire sigue siendo la misma que a nivel del mar, con un contenido de oxígeno de aproximadamente el 21%. La consiguiente hipoxemia e hipoxia tisular desencadenan numerosos mecanismos reguladores, que en la mayoría de los casos favorecen la adaptación, pero a veces pueden producir condiciones patológicas como el mal agudo de montaña o mal de montaña crónico. La hipertensión pulmonar es uno de los aspectos clave que caracteriza tanto al mal agudo de montaña como al mal de montaña crónico y es el factor patogénico en una de las formas más graves de mal agudo de montaña, es decir, el edema pulmonar. Debido a eso, la circulación pulmonar a gran altitud se ha investigado ampliamente a lo largo de los años, tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como clínico<sup>1</sup>. Por el contrario, las respuestas de la circulación periférica y, en particular, de la presión arterial sistémica han recibido mucha menos atención. Al contrario de la hipertensión pulmonar, los cambios en la presión arterial no se han asociado, hasta ahora y de manera clara, con las respuestas patológicas a gran altitud.

Desde un punto de vista epidemiológico, incluso los cambios menores de la presión arterial inducidos por la exposición a gran altitud pueden ser relevantes. Esto se debe a que en la población general, cada milímetro de mercurio aumentado en la presión arterial tiene un impacto pronóstico significativo, y también porque el número de personas expuestas a altitudes elevadas es hoy en día considerable, incluida una proporción relevante de personas con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial<sup>3,4</sup>.

Por un lado, las exposiciones breves a gran altitud se han vuelto comunes debido al desarrollo del turismo masivo y las industrias a gran altitud (por ejemplo, la minería). Por otro lado, millones de personas viven permanentemente en altitud, principalmente en Asia (el Himalaya), América del Sur (Los Andes) y Etiopía (Simien).

En este contexto, la presente revisión narrativa tiene como objetivo identificar los principales aspectos fisiológicos y clínicos relacionados con el control sistémico de la presión arterial en gran altitud, centrándose principalmente en la exposición aguda y crónica intermitente. En particular, esta revisión evidencia los estudios que documentan los cambios de presión arterial en reposo y durante el ejercicio, a la vez que aborda los mecanismos subyacentes y las implicaciones clínicas.

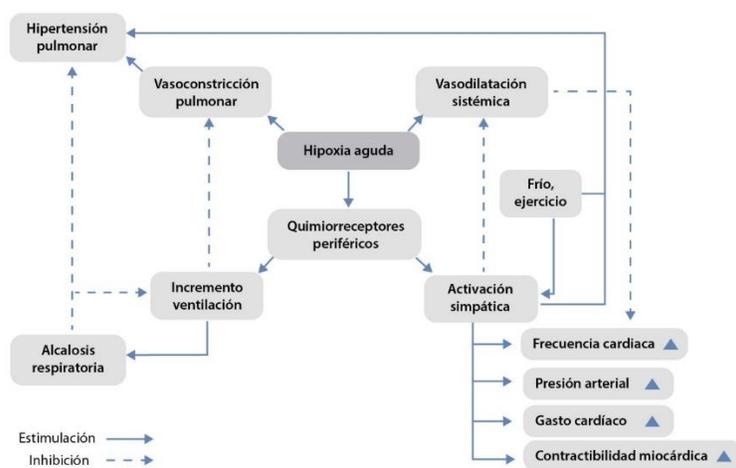
## Metodología

Para la selección de artículos se llevó a cabo una búsqueda general de combinaciones de palabras clave, utilizando cuatro bases de datos científicas *National Library of Medicine (PubMed)*, *Scholar Google*, *SciELO* y *The Cochrane Library (Cochrane)*; utilizando palabras clave como “Blood Pressure”, “Altitude”, “High Altitude”, “Hypertension”, “Chronic intermittent Hypoxia”, “Hypoxia”, “Acute Hypoxia”. Se usaron los operadores booleanos AND y OR. Además, se utilizaron los principales artículos derivados de los estudios *HIGHCARE*, *HIGH altitude Cardiovascular Research-HIMALAYA* y *HIGHCARE-ANDES*.

Se seleccionaron todos los artículos de revisión e investigación de manera no sistemática que respondieran a los objetivos planteados para esta revisión narrativa de literatura en los últimos 27 años. Los resultados se exponen desde lo más general abarcando la respuesta fisiológica, los cambios con el ejercicio, el trabajo humano en altitud y el manejo clínico con recomendaciones basadas en la evidencia científica.

## Resultados y discusión

Figura 1. Resumen de las principales respuestas fisiológicas a la hipoxia.



Fuente: la figura fue modificada del estudio de Parati y colaboradores<sup>2</sup>. Traducido y reimpresso con permiso de Oxford University Press en nombre de la Sociedad Europea de Cardiología.

## Gran altitud y presión arterial: respuesta fisiológica

En cuanto a los efectos de la altitud sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca, se pueden destacar dos fases. Inicialmente, la exposición aguda a grandes altitudes produce vasodilatación sistémica sobre la base de mecanismos dependientes del endotelio, así como independientes de él. Esto puede conducir a un cierto nivel de reducción de la presión arterial durante unas horas. Después de este tiempo, sin embargo, este efecto hipotensor inicial es contrarrestado por una hipertonia simpática generalizada, con consiguiente vasoconstricción. Esencialmente esto se debe a la hipoxemia arterial recibida por los quimiorreceptores carotídeos periféricos y la "señal" al mesencéfalo, donde causa una reacción opuesta (Figura 1)<sup>1,2</sup>. El resultado consiste en un aumento consistente y persistente de presión arterial a las pocas horas del inicio de la exposición a gran altitud, proporcional al grado de altitud alcanzada.

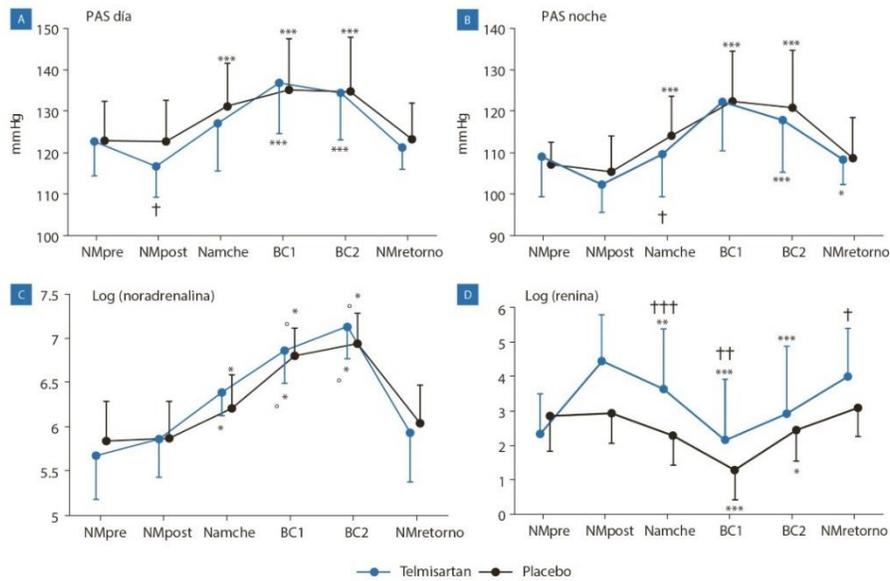
La hipertonia simpática también se asocia a un aumento de la frecuencia cardíaca tanto en reposo como durante el ejercicio. En gran altitud, el gasto cardíaco es mayor de lo que se aprecia en condiciones normales, tanto en reposo como durante el ejercicio<sup>5</sup>. Este incremento es válido sobre todo para las primeras horas de exposición a altitud; la consiguiente pérdida de volumen sanguíneo (por deshidratación) conduce a la normalización del gasto cardíaco, a pesar del aumento de la frecuencia cardíaca, con el retorno a valores cercanos o iguales a los que ocurren al nivel del mar. Otro aspecto importante desde el punto de vista hemodinámico es el de la tendencia, común a quienes alcanzan grandes altitudes, a la hemoconcentración por la contracción del volumen plasmático provocada por el aumento de las pérdidas respiratorias, urinarias y cutáneas<sup>5</sup>. La hipertonia simpática también se asocia con una menor actividad vagal debido a la supresión especular de la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo<sup>5,6</sup>.

Los estudios sobre la presión arterial medida de manera convencional indican un posible efecto presor por la exposición a gran altitud, aunque los resultados de este tipo de medición no han sido consistentes<sup>1,7</sup>. En un entorno clínico, se sabe que las mediciones puntuales en condiciones de reposo proporcionan una visión muy limitada del

estado de la presión arterial del individuo, que se limita a un solo momento durante el día y se ve afectado por errores aleatorios y sistemáticos, incluido el efecto de bata blanca. Por lo tanto, las mediciones convencionales de la presión arterial no son adecuadas para explorar con precisión los efectos de los factores ambientales, como la presión barométrica, la temperatura del aire y la contaminación, en los niveles de presión arterial. Se puede lograr una evaluación más amplia y reproducible de la presión arterial mediante el monitoreo ambulatorio de la presión arterial en 24 horas, que tiene la ventaja adicional de evaluar la presión arterial en condiciones de vida diaria, incluidos los desafíos diurnos y el sueño nocturno.

En este contexto, varios grupos de investigación aplicaron esta técnica para evaluar los cambios de presión arterial en altura<sup>8,9</sup>, proporcionándose evidencia inicial del aumento de la presión arterial durante la exposición en altitud. Luego de estas investigaciones, el estudio desarrollado en Nepal (*HIGHCARE, HIGH altitude Cardiovascular Research-HIMALAYA*) demostró en 47 voluntarios sanos evaluados a nivel del mar, después de una exposición corta (de 2 a 3 días) a una altitud de 3400 metros sobre el nivel del mar, inmediatamente después de alcanzar los 5400 metros sobre el nivel del mar (campamento base del Monte Everest), y después de una estadía de 12 días a esta altitud. Un claro aumento de la presión arterial en 24 horas, durante el día y la noche, que se observó a 3400 metros sobre el nivel del mar, con un incremento adicional de la presión arterial después de alcanzar 5400 metros sobre el nivel del mar. Los valores de la presión arterial se mantuvieron elevados de forma estable después de una estancia prolongada en altura (Figura 2)<sup>10</sup>. El aumento de la presión arterial con la altitud parece ser, por lo tanto, continuo y proporcional a la altitud alcanzada. En este sentido, en un estudio más reciente en voluntarios sanos, se observó que una exposición a moderada altitud (2000 metros sobre el nivel del mar) puede provocar un modesto pero significativo incremento en la presión arterial en 24 horas<sup>11</sup>. En esta misma línea, en un estudio realizado en Perú, se ha encontrado un aumento en la presión arterial a las 24 horas en pacientes con hipertensión arterial expuestos agudamente a una altitud de 3200 metros sobre el nivel del mar<sup>12</sup>.

**Figura 2.** Cambios en la presión arterial.



Variaciones de la presión arterial sistólica durante el día (A) y la noche (B) y en los niveles de noradrenalina (C) y renina (D) en participantes normotensos del estudio aleatorio HIGHCARE-HIMALAYA.

Datos presentados en escala logarítmica Log noradrenalina (logaritmo noradrenalina nanogramo por litro) y Log renina (logaritmo renina mil unidades por litro).

Fuente: la figura fue modificada del estudio de Parati y colaboradores<sup>10</sup>. Traducido y reimpresso con permiso de Oxford University Press en nombre de la Sociedad Europea de Cardiología.

PAS: presión arterial sistólica.

mmHg: milímetros de mercurio.

NMpre: pre-tratamiento a nivel del mar.

NMpost: post tratamiento a nivel del mar.

Namche: 3400 metros sobre el nivel del mar.

BC1: durante los primeros 3 días.

BC2: después de 11 a 12 días.

NMretorno: inmediatamente después de regresar a nivel del mar.

Log noradrenalina (log [ng/L]): logaritmo noradrenalina nanogramo por litro.

Log renina (log [mU/L]): logaritmo renina mil unidades por litro.

†: diferencias significativas entre grupos.

°: diferencias entre altitudes considerando el post tratamiento a nivel del mar como referencia.

\*: diferencias entre altitudes considerando el post tratamiento a nivel del mar como referencia.

En la Figura 2, se pueden observar los cambios en la presión arterial sistólica durante el día y la noche en el grupo placebo (líneas negras) y tratado con telmisartan 80 miligramos una vez al día (líneas azules). Los gráficos inferiores muestran cambios paralelos ocurridos en los niveles de noradrenalina (C) y renina (D). Los datos corresponden a los obtenidos en pre-tratamiento a nivel del mar, en post tratamiento a nivel del mar, a 3400 metros sobre el nivel del mar, y en campamento del Monte Everest (5400 metros sobre el nivel del mar), durante los primeros tres días y después de 11 a 12 días, e inmediatamente después de regresar a nivel del mar. Los símbolos indican diferencias significativas entre grupos (símbolos de cruces) y diferencias entre altitudes considerando el post tratamiento a nivel del mar como referencia (círculos y asteriscos).

Un análisis más detallado de los datos de HIGHCARE-HIMALAYA reveló que a altitudes más extremas (5400 metros sobre el nivel del mar), el aumento de la presión arterial fue particularmente evidente durante la noche, lo que condujo a una reducción de la caída

nocturna de la presión arterial (*dipping*). Este fenómeno no se observó durante la exposición aguda a 3400 metros sobre el nivel del mar en el mismo estudio o en individuos expuestos a una altitud de 2000 metros sobre el nivel del mar<sup>10,11</sup>.

Los mecanismos fisiológicos involucrados en el control de la presión arterial son complejos y su contribución para mediar un aumento de esta en la altitud ha sido objeto de varios estudios. Desde un punto de vista hemodinámico, el aumento de la resistencia periférica parece ser de suma importancia. La activación simpática mediada por quimiorreceptores persistentes se demostró durante la exposición a la hipoxia hipobárica (se informó un aumento en los niveles plasmáticos de noradrenalina, pero no de adrenalina, así como un aumento en la activación de la fibra simpática del nervio peroneo en un estudio de microneurografía)<sup>10,13</sup>, mientras que después de las primeras horas de exposición, el efecto vasodilatador directo de la hipoxia parece perder importancia. La importancia de la activación de quimiorreflejos, está respaldada por el hallazgo de que un aumento en la

oxigenación de la sangre inducida por la respiración lenta y profunda se asoció con una disminución inmediata de los valores de presión arterial<sup>14</sup>. Con respecto a los cambios de presión arterial con una exposición a gran altitud más prolongada, los datos son bastante limitados. Un estudio en jóvenes reclutas del ejército de Chile, que estuvieron en la localidad de Putre (3550 metros sobre el nivel del mar) indicó que la presión arterial elevada puede persistir incluso después de 12 meses de estadía<sup>15</sup>. Los estudios en poblaciones expuestas crónicamente a altitud proporcionaron resultados inconsistentes, aunque un metanálisis reciente ha sugerido que puede haber una conexión lineal directa entre la altitud y la presión arterial<sup>16</sup>. Una investigación publicada recientemente, realizada en personas expuestas crónicamente a la altitud en Cerro de Pasco (Perú), estudió la prevalencia de hipertensión arterial. Los hallazgos indicaron que un 7% presentó hipertensión arterial por la medición convencional, mientras que un 20% lo hizo por la monitorización continua durante 24 horas, asociado con el género masculino, sobrepeso y excesiva eritrocitosis. Por lo tanto, la prevalencia de hipertensión arterial podría estar subestimada cuando se mide por el método convencional<sup>17</sup>. Los datos epidemiológicos provenientes de diferentes altitudes son difíciles de comparar, debido a los principales factores de confusión: diferentes estilos de vida entre países, entre áreas urbanas y rurales, efectos climáticos, adaptaciones genéticas y mecanismos epigenéticos<sup>18</sup>.

La presión arterial nocturna merece una mención especial a este respecto. Todavía no está claro por qué un aumento de la presión arterial puede ser más pronunciado durante la noche, pero hay varias hipótesis. En primer lugar, en altura, se sabe que la oxigenación de la sangre durante el sueño disminuye aún más en comparación con los valores diurnos. Ello podría conducir a una estimulación más pronunciada de los quimiorreceptores y, por lo tanto, al mantenimiento del tono simpático excepcionalmente alto también durante el sueño. En segundo lugar, el sueño en gran altitud generalmente se caracteriza por la aparición de apnea central, que con frecuencia suponen un patrón de respiración periódica. Sin embargo, en contraste con las apneas obstructivas, la asociación de las apneas centrales con la presión arterial elevada no se ha documentado, aunque no se puede excluir por completo<sup>19</sup>. Finalmente, la calidad del sueño en gran altitud se ve frecuentemente afectada por los síntomas de mal agudo de montaña, un aire inspirado más seco y el estrés psicológico, lo que puede afectar aún más los niveles nocturnos de presión arterial.

### **Cambios en la presión arterial durante el ejercicio a gran altitud**

Permanecer en altitud está frecuentemente asociado con algún esfuerzo físico (escalar montañas o trabajar). Al realizar ejercicio en altitud, el estrés del ejercicio se suma al estrés causado por la disponibilidad reducida de oxígeno de este entorno. La adaptación cardiovascular al ejercicio durante la exposición aguda a gran altitud se caracteriza por una frecuencia cardíaca, presión arterial y equivalentes ventilatorios más altos en cualquier nivel de ejercicio en comparación con el nivel del mar, debido a la activación simpática inducida por la hipoxia<sup>20</sup>. Sin embargo, la capacidad de ejercicio se reduce en la altitud como consecuencia de la baja presión parcial de oxígeno en el aire inspirado, lo que limita el suministro de oxígeno muscular de manera directamente proporcional a la altitud a la que se realiza el esfuerzo<sup>20</sup>. Esto puede explicar por qué los niveles absolutos de presión arterial alcanzados en el ejercicio máximo podrían no ser muy

diferentes entre la gran altitud y el nivel del mar, un hallazgo que debe interpretarse con precaución, teniendo en cuenta la reducción del consumo máximo de oxígeno que caracteriza la gran altitud<sup>21</sup>.

Una presión arterial y frecuencia cardíaca más altas, combinadas con una reducción en la proporción de viabilidad subendocárdica (un índice que caracteriza la onda de la presión aórtica, que refleja la perfusión coronaria diastólica y los requerimientos de energía sistólica en la circulación coronaria)<sup>22</sup> en cualquier nivel dado de ejercicio en hipoxia, puede contribuir a un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico en individuos sedentarios no aclimatados<sup>23</sup>. Este mecanismo se ha propuesto para explicar casos esporádicos de isquemia miocárdica presentados en este entorno específico<sup>24</sup>. Además, la recuperación de la presión arterial después del ejercicio puede ocurrir más lentamente que a nivel del mar, incluso después del ejercicio submáximo<sup>25</sup>.

Es probable que los pacientes con hipertensión arterial sean más propensos a desarrollar una presión arterial alta durante el ejercicio que los individuos normotensos<sup>21,25,26</sup>. En particular, después de normalizar el aumento de la presión arterial en altitud para las demandas metabólicas impuestas por el ejercicio, las trayectorias de presión arterial de los hipertensos nativos del nivel del mar que hacen ejercicio en altitud se desplazan hacia arriba y se vuelven más pronunciadas en comparación con las trayectorias observadas a nivel del mar<sup>21</sup>. Esto significa que si la presión arterial no se controla adecuadamente al nivel del mar, será aún mayor durante el ejercicio en altitud.

Muy pocos estudios han abordado el efecto del tratamiento farmacológico sobre la presión arterial durante el ejercicio en altitud<sup>23</sup>. En esta perspectiva, se debe reconocer que algunos medicamentos (en particular, los bloqueadores  $\beta$  no selectivos) pueden tener efectos nocivos sobre la fisiología del ejercicio en altitud, afectando negativamente el control ventilatorio y la difusión de oxígeno a nivel de la membrana capilar alveolar<sup>27</sup>. Por el contrario, un tratamiento combinado de telmisartán y nifedipino de liberación prolongada (nifedipino GITS: sistema terapéutico gastrointestinal) demostró tener un buen perfil de seguridad y eficacia, pudiendo producir un cambio descendente en la respuesta de presión arterial al ejercicio y mejorar el suministro de oxígeno muscular<sup>25,26</sup>.

### **Trabajo humano en altitud: hipobaría intermitente crónica**

En Chile, debido a la geografía montañosa del país, una gran diversidad de actividades se realiza a gran altitud, es decir, entre altitudes mayores o iguales a 3000 y menores a 5500 metros sobre el nivel del mar. Entre ellas, se destaca la minería, considerando que alrededor del 80% de las mineras en Chile se ubican en gran altitud<sup>28</sup>. El área minera utiliza como modalidad laboral el sistema de turnos rotativos, donde el sujeto descansa a baja altitud o a nivel del mar (menos de 500 metros sobre el nivel del mar) y trabaja a gran altitud (de 500 a 2000 metros sobre el nivel del mar) por un tiempo proporcional al trabajado, lo que se ha denominado hipobaría intermitente crónica<sup>29</sup>. Las modalidades de turnos más utilizados en la exposición a hipobaría intermitente crónica son el 4x3 y 7x7 días; siendo este último el más utilizado y compatible con la vida socio familiar de los trabajadores. En trabajadores expuestos a hipobaría intermitente crónica, las adaptaciones fisiológicas a largo plazo tienden a ser similares a la hipoxia crónica en la respuesta ventilatoria, cardiovascular y fisiológica. Sin embargo, se han observado diferencias en el tiempo necesario para completar la aclimatación. La hipoxia crónica requiere de

unos meses para la aclimatación, mientras que la hipobaría intermitente crónica parece requerir varios años para estabilizar algunos de los parámetros, mientras que otros no se estabilizan<sup>30</sup>.

Los mineros chilenos sanos expuestos a hipobaría intermitente crónica han presentado mal agudo de montaña persistente en los primeros días de exposición, disminución de la capacidad física, hipertensión pulmonar y alteración en los patrones de sueño después de exponerse hasta 31 meses a 3800 metros sobre el nivel del mar y 4800 metros sobre el nivel del mar de altitud, en turnos de 7x7 días. También han presentado un aumento significativo de la presión arterial durante 24 horas al segundo día de exposición a gran altitud hasta el mes 19, respecto a la evaluación al nivel del mar<sup>31</sup>. Los estudios realizados en trabajadores expuestos a esta modalidad de exposición crónica intermitente a altitud han mostrado un incremento en la frecuencia cardíaca, presión arterial y disminución en la saturación en los primeros días de un turno de trabajo<sup>32-34</sup>. Estos estudios mostrarían una respuesta similar a la respuesta aguda en los primeros días que, como hemos señalado, estaría asociada a un incremento en la presión arterial<sup>7,10</sup>. Ello podría estar acompañado de una disminución del umbral de síntomas de enfermedad coronaria, lo que podría generar un mayor riesgo de sufrir un evento coronario en personas residentes al nivel del mar que presentan riesgos cardiovasculares como la hipertensión arterial<sup>23</sup>.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria. Se le atribuye el 54% de la enfermedad cerebrovascular y 47% de la enfermedad cardíaca isquémica<sup>35</sup>. Esta enfermedad crónica está presente en el 13,8% de la población minera en turnos 7x7 días de Chile para el año 2017<sup>36</sup>. Después de varias décadas de desarrollo la hipobaría intermitente crónica sigue siendo un desafío pendiente desde el punto de vista biomédico y psicosocial, especialmente luego de la publicación en Chile del decreto N° 28 en noviembre de 2012, que modificó el decreto N° 594 de 1999, el cual protege la salud de las personas expuestas a hipobaría intermitente crónica. Este último decreto reconocía que la hipobaría intermitente crónica puede producir enfermedades profesionales reversibles a corto o largo plazo, principalmente cardiopulmonares y neurológicas, como policitemia, trastornos del sueño e hipertensión pulmonar, entre otras.

### Manejo clínico

Cada año son más las personas que se exponen a esta condición por actividades de turismo, deporte y principalmente trabajo en los países de Latinoamérica cercanos a Los Andes. Muchas de estas personas tienen edad avanzada o patologías preexistentes. Esto plantea algunas consideraciones respecto a la edad, a la carga cardiovascular por la aclimatación, como al hecho de discernir si las personas hipertensas tratadas deben modificar la terapia antihipertensiva para evitar un aumento excesivo de la presión arterial y, en caso afirmativo, cómo hacerlo<sup>1,2</sup>.

Centrándose en las personas de edad avanzada, se reconoce ampliamente que la presión arterial aumenta con la edad debido al efecto combinado de los cambios ateroscleróticos, el endurecimiento de las grandes arterias, el deterioro de la función renal y la disfunción barorrefleja arterial. Las personas mayores tienen en promedio valores de presión arterial sistólicos más altos que los más jóvenes<sup>37</sup>. Por otra parte, se ha discutido ampliamente en una reciente declaración consensuada de expertos y sociedades científicas, el caso de los pacientes

con afecciones cardiovasculares preexistentes que planifican ascender a gran altitud<sup>1</sup>. Los pacientes hipertensos pueden ser más susceptibles a gran altitud debido a una sensibilidad del quimiorreflejo hipóxico periférico y central ya elevado<sup>38</sup>, y a la alteración de la homeostasis del calcio<sup>39</sup>. Como se mencionó anteriormente, en los participantes levemente hipertensos del estudio HIGHCARE-ANDES, que estuvieron expuestos de manera aguda a gran altitud (3259 metros sobre el nivel del mar), se mostró una importante respuesta presora a gran altitud, acompañada de una mayor reactividad de presión arterial al ejercicio en esta condición<sup>12,21,25</sup>.

No está claro si los cambios en la presión arterial inducidos por la estadía aguda, crónica y crónica intermitente a gran altitud pueden ser clínicamente relevantes en términos de eventos cardiovasculares. Aparentemente, el aumento de la poscarga ventricular izquierda debido al aumento de la presión arterial, combinado con una disminución de la perfusión coronaria (debido al acortamiento del período diastólico con una frecuencia cardíaca más alta típica para la exposición a gran altitud) y con una oxigenación sanguínea reducida, pueden desencadenar eventos isquémicos cardíacos. Esta posibilidad se ilustra en un caso de alteraciones electrocardiográficas isquémicas observadas durante una prueba de ejercicio en altura, pero no presentes a nivel del mar en el mismo individuo<sup>23</sup>.

Con respecto a la terapia farmacológica, varios estudios han probado la eficacia de diferentes fármacos antihipertensivos para controlar la presión arterial durante la estancia a gran altitud y, en general, sus efectos sobre la fisiopatología en altura. De hecho, los mecanismos de aclimatación afectan muchas vías biológicas dirigidas por fármacos antihipertensivos. Entre las clases de medicamentos utilizados con frecuencia para el control de la presión arterial, se deben mencionar los  $\beta$  bloqueadores. En individuos sanos expuestos a gran altitud, la administración de carvedilol, un  $\beta$  bloqueador no selectivo, mostró un buen control de la presión arterial pero a costa de una reducción de la saturación de oxígeno y la tolerancia al ejercicio. En el mismo estudio, el nebivolol, un antagonista selectivo, también mantuvo su eficacia durante la exposición a la gran altitud pero fue más eficaz en el mantenimiento del *dipping* fisiológico nocturno de la presión arterial, y tuvo un menor impacto en la tolerancia al ejercicio<sup>7,27</sup>. En pacientes hipertensos expuestos de forma aguda a gran altitud (3200 metros sobre el nivel del mar), la combinación de telmisartán con un bloqueador de los canales de calcio, dihidropirimidínico (nifedipino de liberación prolongada) mantuvo su efectividad tanto a nivel del mar como a gran altitud<sup>12</sup>, con grado de recomendación I, nivel de evidencia B, de acuerdo al sistema del Colegio Americano de Cardiología y Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA)<sup>40</sup>. Una última mención ha de apuntar a la acetazolamida, un diurético que a menudo se usa para prevenir la enfermedad de montaña aguda, que también puede antagonizar el aumento de la presión arterial en gran altitud, así como inhibir la apnea del sueño central. En particular, este medicamento puede favorecer la deshidratación y el desequilibrio electrolítico, por lo que se recomienda una atención especial durante su uso<sup>41</sup>. En la Tabla 1 se presenta un resumen de las recomendaciones prácticas recientemente publicadas para pacientes con hipertensión arterial que planean una estadía en altura.

**Tabla 1.** Recomendaciones y evidencia sobre fármacos para pacientes hipertensos.

Recomendaciones	Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Referencias
Los pacientes con HTA moderada a grave, y con riesgo cardiovascular moderado alto deberían comprobar los valores de presión arterial antes y durante la estancia en altura.	IIa	B	[7],[10],[12],[34]
Los pacientes con HTA controlada o leve pueden alcanzar grandes altitudes (> 4000 metros) con el tratamiento médico adecuado.	I	C	[7],[34]
Los pacientes con HTA no controlada o grave deberían evitar la exposición a grandes altitudes para prevenir el riesgo de daño orgánico.	I	C	[34]
Cuando los pacientes con HTA moderada a severa, o aquellos con riesgo cardiovascular moderado a alto, planean permanecer en altura, se debería considerar una modificación adecuada de su tratamiento antihipertensivo en colaboración con su médico.	IIa	C	-

Evidencia sobre los efectos de los fármacos antihipertensivos en altura

Fármacos	Pros	Contras			
Antagonista receptores de angiotensina II (Telmisartán, 80 mg)	Presión arterial baja de forma segura en individuos sanos durante una exposición breve a 3400 msnm.	Ineficaz durante estancia prolongada en altitudes muy elevadas (5400 msnm).	I	B	[10]
Acetazolamida	Puede reducir la presión arterial, prevenir o mejorar los síntomas del mal de montaña y aumentar la saturación de oxígeno.	Datos limitados de presión arterial, efectos adversos con uso prolongado.	I	B	[41]
Otros diuréticos	Sin datos.	No recomendado (puede empeorar el agotamiento de líquidos causado por la estancia en altura).	-	-	-
Bloqueadores de canales de calcio (nifedipino)	Reduce la presión pulmonar, es utilizada en el tratamiento del Edema pulmonar. La combinación de telmisartán (80 mg) y nifedipino de liberación lenta (30 mg), redujo eficazmente la presión arterial en hipertensos a una altitud de 3300 msnm.	Efectos adversos típicos de este grupo antihipertensivo (dolor de cabeza, enrojecimiento, edema de piernas); sin datos de la monoterapia sobre los efectos de la presión arterial en altitud.	I	B	[12]
βbloqueadores (carvedilol, nebivolol)	Los βbloqueadores vasodilatadores mantuvieron sus efectos reductores de la presión arterial en individuos sanos durante la exposición aguda a 4500 metros.	Reducción del rendimiento en ejercicio, y la saturación de oxígeno (en menor grado con el compuesto selectivo β 1, nebivolol).	I	C	[7]

IECA	Sin datos.	Posiblemente lo mismo que para los bloqueadores de los receptores de angiotensina, debido a la supresión del RAAS.	-	-	-
------	------------	--	---	---	---

Detalle sobre principales recomendaciones prácticas para pacientes con hipertensión que están planificando una estancia a gran altitud y evidencia sobre los fármacos antihipertensivos utilizados en esta condición.

Tabla de recomendaciones adaptada del estudio de Parati y colaboradores<sup>2</sup>.

HTA: hipertensión arterial.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

msnm: metros sobre el nivel del mar.

mg: miligramos.

## Conclusiones

La gran altitud es un ambiente extremo que impone importantes desafíos para el ser humano. Las primeras reacciones del organismo inician con una serie de respuestas fisiológicas las que generalmente conducen a la adaptación a las condiciones de altura, pero en algunos casos contribuye a afecciones patológicas agudas y crónicas.

En condiciones de altitud se produce un incremento de la presión arterial, particularmente en la noche, con una disminución del dipping nocturno y una respuesta exacerbada durante el ejercicio, aspectos relevantes a considerar en el control de la presión arterial y las medidas preventivas, especialmente en trabajadores.

Respecto al manejo clínico y el pronóstico del aumento de la presión arterial con la altitud, existe evidencia de algunos fármacos reductores de la presión arterial. Sin embargo, en extrema altitud las intervenciones farmacológicas específicas no han sido claras. Por lo tanto, se debe realizar un enfoque preventivo individualizado, y considerar el riesgo cardiovascular dado por la presencia de daño orgánico o comorbilidades.

La hipertensión arterial sistémica no es una contraindicación para la exposición a gran altitud, excepto para los pacientes con alto riesgo cardiovascular. En consecuencia, los médicos no deben prohibir a los pacientes viajar a la altura, solo deben ajustar sus tratamientos farmacológicos y dar educación sobre los posibles riesgos.

## Notas

### Roles de autoría

ML: conceptualización, metodología, investigación, curación de datos, preparación del artículo original, revisión y edición del artículo, visualización, administración de proyectos y adquisición de fondos. GB: conceptualización, metodología, investigación, curación de datos, revisión y edición del artículo y supervisión. GP: metodología, investigación, curación de datos, revisión y edición del artículo, supervisión y administración del proyecto. SC: metodología, investigación, curación de datos, revisión y edición del artículo.

### Conflictos de intereses

Los autores completaron la declaración de conflictos de interés de ICMJE y declararon que no recibieron fondos por la realización de este artículo; no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado en los últimos tres años y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo. Los formularios se pueden solicitar contactando al autor responsable o al Comité Editorial de la Revista.

### Fuente de financiamiento

Este artículo de revisión fue financiado por ANID/CONICYT Fondecyt Iniciación (Proyecto Nro. 11180503).

### Comité de ética

El presente artículo estaría eximido de la aprobación de un comité de ética acreditado, debido a que es un artículo de revisión de tipo narrativo descriptivo, que utilizó en su gran mayoría resultados de ensayos clínicos publicados en revistas de alto impacto que contaron con aprobación de comité de ética. Finalmente, los resultados de este estudio de revisión no serán utilizados para el desarrollo de un ensayo clínico, sólo con fines descriptivos.

## Referencias

- Bärtsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation*. 2007 Nov 6;116(19):2191-202. | CrossRef | PubMed |
- Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J*. 2018 May 1;39(17):1546-1554. | CrossRef | PubMed |
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018 Dec;27(6):314-340. | CrossRef | PubMed |
- Keyes LE, Mather L, Duke C, Regmi N, Phelan B, Pant S, et al. Older age, chronic medical conditions and polypharmacy in Himalayan trekkers in Nepal: an epidemiologic survey and case series. *J Travel Med*. 2016 Aug 8;23(6):taw052. | CrossRef | PubMed |
- Higgins JP, Tuttle T, Higgins JA. Altitude and the heart: is going high safe for your cardiac patient? *Am Heart J*. 2010 Jan;159(1):25-32. | CrossRef | PubMed |
- Hansen J, Sander M. Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J Physiol*. 2003 Feb 1;546(Pt 3):921-9. | CrossRef | PubMed |
- Bilo G, Caldara G, Styczkiewicz K, Revera M, Lombardi C, Giglio A, et al. Effects of selective and nonselective beta-blockade on 24-h ambulatory blood pressure under hypobaric hypoxia at altitude. *J Hypertens*. 2011 Feb;29(2):380-7. | CrossRef | PubMed |
- Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo RS, Reeves JT. Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol* (1985). 1994 Apr;76(4):1643-50. | CrossRef | PubMed |

9. Veglio M, Maule S, Cametti G, Cogo A, Lussiana L, Madrigale G, et al. The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Res.* 1999 Jun;9(3):123-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Parati G, Bilo G, Faini A, Bilo B, Revera M, Giuliano A, Lombardi C, et al. Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: a randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2014 Nov 21;35(44):3113-22. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Torlasco C, Bilo G, Giuliano A, Soranna D, Ravaro S, Oliverio G, et al. Effects of acute exposure to moderate altitude on blood pressure and sleep breathing patterns. *Int J Cardiol.* 2020 Feb 15;301:173-179. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Bilo G, Villafuerte FC, Faini A, Anza-Ramírez C, Revera M, Giuliano A, et al. Ambulatory blood pressure in untreated and treated hypertensive patients at high altitude: the High Altitude Cardiovascular Research-Andes study. *Hypertension.* 2015 Jun;65(6):1266-72. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Halliwill JR, Minson CT. Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2002 Sep;93(3):857-64. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Bilo G, Revera M, Bussotti M, Bonacina D, Styczkiewicz K, Caldara G, et al. Effects of slow deep breathing at high altitude on oxygen saturation, pulmonary and systemic hemodynamics. *PLoS One.* 2012;7(11):e49074. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Siqués P, Brito J, Banegas JR, León-Velarde F, de la Cruz-Troca JJ, López V, et al. Blood pressure responses in young adults first exposed to high altitude for 12 months at 3550 m. *High Alt Med Biol.* 2009 Winter;10(4):329-35. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Aryal N, Weatherall M, Bhatta YK, Mann S. Blood Pressure and Hypertension in Adults Permanently Living at High Altitude: A Systematic Review and Meta-Analysis. *High Alt Med Biol.* 2016 Sep;17(3):185-193. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Bilo G, Acone L, Anza-Ramírez C, Macarlapú JL, Soranna D, Zambon A, et al. Office and Ambulatory Arterial Hypertension in Highlanders: HIGHCARE-ANDES Highlanders Study. *Hypertension.* 2020 Dec;76(6):1962-1970. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Cheong HI, Janocha AJ, Monocello LT, Garchar AC, Gebremedhin A, Erzurum SC, et al. Alternative hematological and vascular adaptive responses to high-altitude hypoxia in East African highlanders. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017 Feb 1;312(2):L172-L177. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Insalaco G, Romano S, Salvaggio A, Braghiroli A, Lanfranchi P, Patrino V, et al. Blood pressure and heart rate during periodic breathing while asleep at high altitude. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Sep;89(3):947-55. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 May-Jun;52(6):456-66. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Caravita S, Faini A, Baratto C, Bilo G, Macarlapu JL, Lang M, et al. Upward Shift and Steepening of the Blood Pressure Response to Exercise in Hypertensive Subjects at High Altitude. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 9;7(12):e008506. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Salvi P, Revera M, Faini A, Giuliano A, Gregorini F, Agostoni P, et al. Changes in subendocardial viability ratio with acute high-altitude exposure and protective role of acetazolamide. *Hypertension.* 2013 Apr;61(4):793-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Caravita S, Faini A, Bilo G, Revera M, Giuliano A, Gregorini F, et al. Ischemic changes in exercise ECG in a hypertensive subject acutely exposed to high altitude. Possible role of a high-altitude induced imbalance in myocardial oxygen supply-demand. *Int J Cardiol.* 2014 Feb 15;171(3):e100-2. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Wyss CA, Koepfli P, Fretz G, Seebauer M, Schirlo C, Kaufmann PA. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve. *Circulation.* 2003 Sep 9;108(10):1202-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Lang M, Faini A, Caravita S, Bilo G, Anza-Ramírez C, Villafuerte FC, et al. Blood pressure response to six-minute walk test in hypertensive subjects exposed to high altitude: effects of antihypertensive combination treatment. *Int J Cardiol.* 2016 Sep 15;219:27-32. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Caravita S, Faini A, Bilo G, Villafuerte FC, Macarlapu JL, Lang M. Blood Pressure Response to Exercise in Hypertensive Subjects Exposed to High Altitude and Treatment Effects. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 22;66(24):2806-2807. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Valentini M, Revera M, Bilo G, Caldara G, Savia G, Styczkiewicz K, et al. Effects of beta-blockade on exercise performance at high altitude: a randomized, placebo-controlled trial comparing the efficacy of nebivolol versus carvedilol in healthy subjects. *Cardiovasc Ther.* 2012 Aug;30(4):240-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. SONAMI SNdMdC. Mapa Minero de Chile. [On line] | [Link](#) |
29. MINSAL.(2013). Guía Técnica sobre Exposición Ocupacional a Hipobaría Intermitente Crónica por Gran Altitud. [On line] | [Link](#) |
30. Farias JG, Jimenez D, Osorio J, Zepeda AB, Figueroa CA, Pulgar VM. Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: a challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res.* 2013;46(1):59-67. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Richalet JP, Donoso MV, Jiménez D, Antezana AM, Hudson C, Cortès G, et al. Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol.* 2002 Summer;3(2):159-66. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Brito J, Siqués P, León-Velarde F, De La Cruz JJ, López V, Herruzo R. Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects. *High Alt Med Biol.* 2007 Fall;8(3):236-44. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Brito J, Siques P, López R, Romero R, León-Velarde F, Flores K, et al. Long-Term Intermittent Work at High Altitude: Right Heart Functional and Morphological Status and Associated Cardiometabolic Factors. *Front Physiol.* 2018 Mar 22;9:248. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Wu TY, Ding SQ, Liu JL, Yu MT, Jia JH, Chai ZC, et al. Who should not go high: chronic disease and work at altitude during construction of the Qinghai-Tibet railroad. *High Alt Med Biol.* 2007 Summer;8(2):88-107. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
35. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008 May 3;371(9623):1513-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
36. Social SSdS. (2018). Estudio de los efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de trabajadores de faenas mineras. [On line] | [Link](#) |
37. Parati G, Ochoa JE, Torlasco C, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Aging, High Altitude, and Blood Pressure: A Complex Relationship. *High Alt Med Biol.* 2015 Jun;16(2):97-109. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
38. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension.* 1988 Jun;11(6 Pt2):608-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
39. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int.* 1992 Sep;42(3):727-34. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
40. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2016 Apr 5;133(14):1426-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
41. Parati G, Revera M, Giuliano A, Faini A, Bilo G, Gregorini F, et al. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(10):759-66. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

**Correspondencia a**  
Avenida Angamos 601  
Antofagasta, Chile



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.