

Identificar la enfermedad crónica de montaña en Jujuy (Argentina)

Autores: Gregoriotti Di Nella Naiara¹, Lazarte German², Locurscio Ana², Meyer Patricia², Caneva Jorge¹

¹Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ²Instituto Privado de Medicina de Montaña, Humahuaca, Pcia. de Jujuy, Argentina

Resumen

Introducción: La enfermedad crónica de montaña (ECM) o Enfermedad de Monge es un síndrome clínico observado en personas que vivieron largo tiempo en grandes altitudes. Se caracteriza por eritrocitosis excesiva, hipoxemia, presencia o no de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca o ambas, con o sin patología pulmonar. Este síndrome incluye cefalea, alteraciones neurológicas, trastornos del sueño y del aparato digestivo, astenia y disnea. Hasta nuestro conocimiento, no hay referencias bibliográficas que describan esta enfermedad en habitantes de la provincia de Jujuy en la República Argentina.

Objetivo: Describir una serie de casos de presentación típica de enfermedad crónica de montaña en habitantes en localidades de altura, de la provincia de Jujuy.

Material y método: *Diseño de estudio:* Estudio descriptivo, de serie de casos, transversal. *Población de estudio:* Se evaluaron 8 pacientes durante el período comprendido entre los años 2010 y 2011, con diagnóstico de enfermedad crónica de montaña; todos residentes de localidades de altura de la referida provincia. La edad promedio fue de 46 ± 15 años, representando el sexo masculino el 87.5% de esta serie. No se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, los pacientes no firmaron consentimiento informado. *Lugar:* Todos los pacientes fueron evaluados en la región de Humahuaca (2900 metros sobre el nivel del mar). Para esta altitud la oximetría de pulso esperada es de 92%; esta población de estudio mostró, en promedio, un valor de $SpaO_2$ inferior. Se calculó el score de Qinghai, diseñado para clasificar la severidad de la enfermedad crónica de montaña el cual, además, permite comparar casos de enfermedad crónica de montaña entre diferentes regiones. Este score considera una variedad de síntomas y la concentración de hemoglobina.

Resultados: El 87.5% de los participantes tenía un índice de masa corporal ≥ 25 kg/m², de los cuales el 71.4% eran obesos (≥ 30 kg/m²). Se constataron un caso de várices de vena safena externa con úlceras en ambos miembros inferiores y un evento de varicorragia grave; un caso de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con enfisema en la tomografía computada de tórax; un caso de síndrome metabólico y síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño. Un paciente presentaba elevación de la presión sistólica del ventrículo derecho (44 mmHg) evaluado por ecocardiograma Doppler con $SpaO_2$ promedio en reposo de 89%. En un paciente se encontró hiperuricemia (10.81 mg/dl); y en otro se completó la evaluación hematológica mediante medulograma observándose aumento de la serie eritroblástica con maduración preservada. La espirometría fue normal en todos los participantes, excepto en el paciente con diagnóstico de EPOC. Se realizó en todos una prueba de marcha de los 6 minutos en aire ambiente.

Conclusiones: Esta serie permite describir las características de pacientes con diagnóstico de enfermedad crónica de montaña con criterios clínicos y *score* específico, en habitantes de altura de la provincia de Jujuy. En este sentido son necesarias políticas de salud acordes a la región montañosa donde se habitan estos individuos y disponer de tecnología adecuada para lograr un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

Palabras claves: enfermedad crónica de montaña, enfermedad de Monge, mal crónico de montaña

Introducción

La presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) disminuye a medida que ascendemos sobre el nivel del mar. A mayor altitud la presión barométrica (PB) disminuye y, por ende, también lo hace la

presión inspiratoria de oxígeno (PIO_2) condición conocida como hipoxia hipobárica. Es así que, en el residente permanente de altura, se desarrolla hipoxia crónica. En la localidad de Humahuaca, en la provincia de Jujuy (Argentina) a 2.939 metros sobre el nivel del mar (mts/snm) la presión atmosférica es de 526 mts/snm y la presión parcial de oxígeno es de 53 mmHg, con una $SpaO_2$ promedio de 92%. Estos cambios resultan en menor densidad, temperatura y humedad del aire y mayor radiación solar. Como consecuencia de la hipoxia hipobárica, los sujetos que viven a grandes altitudes desarrollan numerosas respuestas fisiológicas, particularmente el incremento de la concentración de hemoglobina^{1, 2}. A nivel hematológico la respuesta a la altura se caracteriza por un aumento del número de glóbulos rojos secundaria al incremento en la producción de eritropoyetina estimulado por la hipoxemia, cuyo objetivo es mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos, protegiéndolos de la hipoxemia alveolar. Estudios realizados en el IBBA (Instituto Boliviano de Biología de Altura) en dos grupos poblacionales, a nivel del mar en la ciudad de Santa Cruz (416 mts/snm) y en la ciudad de La Paz (3.600 mts/snm), describen la respuesta fisiológica respiratoria en el residente nativo en altura consistente en: aumento del diámetro torácico antero posterior en 1.8 cm, aumento de volúmenes pulmonares, capacidad vital forzada (CVF) 384 ml, volumen residual (VR) 13%, capacidad residual funcional (CRF) 11%, y volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1). En lo concerniente a la circulación pulmonar consignan que la respuesta frente a la hipoxia aguda es vasoconstricción pulmonar; en cambio la hipoxia crónica se asocia a modificaciones estructurales en las paredes de las arteriolas pulmonares con muscularización (persistencia del remodelado vascular), incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y elevación sostenida de la presión arterial pulmonar (PAP) con hipertrofia ventricular derecha. Esto permite una distribución uniforme del flujo sanguíneo pulmonar mejorando la relación ventilación/perfusión y así incrementar la capacidad de difusión pulmonar, por lo que el transporte de oxígeno es más eficiente y se tiene menor gradiente alveolo-arterial^{3, 4}. Existen evidencias que muestran que la altitud tiene una relación inversamente proporcional con la saturación de oxígeno ($SatO_2$)⁵. Estudios empleando cateterismo cardiaco derecho (CCD) en reposo y esfuerzo en la ciudad de La Paz (3.600 mts/snm) no observaron alteraciones en relación con los habitantes que se encuentran a nivel mar en frecuencia cardiaca, gasto cardiaco, presión de aurícula derecha y presión arterial sistémica, pero sí se notó aumento de la PAP (sistólica 30.6 ± 8 ; diastólica 14 ± 3.9 ; media 21.6 ± 3.5 mmHg) y la RVP (329 dinas/sec/cm⁵)⁶. Se ha podido establecer que es necesaria una altitud superior a 2500 mts/snm para la aparición de una enfermedad secundaria a hipoxia hipobárica¹.

La Enfermedad Crónica de Montaña (ECM) o Enfermedad de Monge, fue descrita por primera vez por Carlos Monge en 1925; es un síndrome clínico con pérdida gradual de aclimatación adquirida que se observa en personas nativas o no, que vivieron durante largo período a grandes altitudes. Se caracteriza principalmente por eritrocitosis excesiva asociada a hipoxemia que supera los niveles esperados para el nivel altitudinal; en algunos casos se asocia hipertensión pulmonar moderada o severa que puede evolucionar a *cor pulmonale* crónico o insuficiencia cardiaca sin presencia de patología pulmonar^{1, 3}. Este síndrome incluye distintos signos y síntomas tales como cefalea, desórdenes neurológicos, alteraciones durante el sueño, astenia, disnea y alteraciones digestivas.

En la ECM no hay lesiones pulmonares, siendo la hipoventilación el mecanismo primario de esta enfermedad. La hipoventilación es la consecuencia del compromiso central de la ventilación por hipoxia cerebral crónica, la alteración en la relación ventilación/perfusión y la ventilación ineficiente. Se ha postulado la siguiente secuencia fisiopatológica como responsable de la patogénesis de esta enfermedad: hipoventilación - hipoxemia - eritrocitosis excesiva - ECM. Asimismo, la profunda hipoxemia que se desarrolla durante el sueño, también es considerada como un factor importante en la acentuación de la hipoventilación y en la disminución de la saturación en sangre arterial en la altura y por ende en la aparición de la eritrocitosis excesiva.

Algunos autores refieren que diferentes estados patológicos podrían estar implicados en la patogénesis de la ECM, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de apnea e hipopnea asociada al sueño (SAHOS) y la obesidad jugando todos ellos un rol adicional como factores de riesgo en el desarrollo de esta enfermedad, debiéndose, en estos casos, hablar de ECM secundaria^{5, 7}.

En el consenso de *High Altitude Disease* se da importancia a la ECM debido a que se reconoce su gran prevalencia en poblaciones de altura y a que ésta resulta incapacitante y potencialmente fatal^{4,7,8}. La enfermedad fue descrita en diferentes poblaciones de altura, entre ellas Quechua y Aymara en Bolivia y Perú. Se determinó una prevalencia de 5.2% en La Paz (Bolivia) y entre el 14.8 y 18.2% en Cerro de Pasco (Perú); también se estimaron cifras de 2.24 a 8.7% en Lasha y de 1.21% en Qinghai (Tibet en China) y de 5.57% entre el grupo étnico de los Han (situados en China)^{9,10}. En Sudamérica, la cordillera de los Andes involucra a la Argentina y hacia el norte se localiza la Provincia de Jujuy; aproximadamente el 60% de la superficie de esta provincia corresponde a localidades de altura y cuenta con importantes asentamientos poblacionales permanentes, la mayoría de origen Quechua y Aymara. Actualmente, no están disponibles en la literatura publicaciones que describan esta enfermedad en habitantes de la provincia de Jujuy. El objetivo de este trabajo fue describir casos clínicos de presentación típica de ECM en la provincia de Jujuy, Argentina.

Material y métodos

Diseño del estudio: se realizó un análisis descriptivo, de serie de casos transversal. No se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, los pacientes no firmaron consentimiento informado. *Población de estudio:* Se evaluaron ocho pacientes durante el período comprendido entre los años 2010 y 2011, con de Jujuy, Argentina. Los sujetos habían concurrido al consultorio del Instituto Privado de Medicina de Montaña por presentar sintomatología relacionada con la ECM. La edad promedio fue de 46 ± 15 años, representando el sexo masculino el 87,5% de esta serie. *Lugar:* Todos los pacientes se evaluaron en la región de Humahuaca (2900 mts/snm). *Evaluación:* Se realizó a la población de estudio un examen físico completo incluyendo medición de peso y altura, Índice de Masa Corporal (IMC), frecuencia cardiaca y presión arterial. Se evaluó la presencia de somnolencia diurna, que pudiera sugerir el diagnóstico de SAHOS mediante la escala de Epworth. La escala de Epworth analiza, mediante un cuestionario, la frecuencia con que el sujeto percibe sueño intenso o incluso se queda dormido en una escala incremental de 0 a 3 para 8 diferentes situaciones cotidianas (sentado y leyendo, viendo televisión, sentado en lugar público, viajando como pasajero en auto durante 1 hora, descansando en la tarde, sentado en un ambiente tranquilo después de almorzar y en un auto mientras se encuentra detenido por algún minuto en el tráfico); considerándose somnolencia diurna excesiva cuando el valor de la escala supera los 11 puntos siendo severa cuando es mayor a 18, sobre un total de 24 puntos. El examen de laboratorio incluyó hemograma completo, glucemia, uremia, creatininemia, hepatograma completo con perfil lipídico, ionograma y uricemia. Se midió SaO₂ con oxímetro de pulso; se realizaron espirometría con curva flujo/volumen con y sin broncodilatador, prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) al aire ambiente, radiografía (Rx) de tórax frente y perfil y ecocardiograma Doppler. En un paciente con diagnóstico de EPOC se solicitó tomografía computada (TC) de tórax.

Se definió Síndrome metabólico según criterios de la ACCE (*American College of Clinical Endocrinology*) que establece como parámetro principal un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ o perímetro de cintura en hombres de 102 cm y en mujeres de 88 cm más dos de los siguientes: glucemia $> 110 \text{ mg/dl}$ en al minuto 0 y $> 140 \text{ mg/dl}$ a los 120', colesterol HDL $< 40 \text{ mg/dl}$ en hombres y $< 50 \text{ mg/dl}$ en mujeres, trigliceridemia 150 mg/dl , hipertensión arterial 130/85 mmHg. Se evaluó la población de estudio con el score de Qinghai, diseñado para clasificar la severidad de la ECM, el cual permite, además, comparar los casos de ECM entre países. Este score considera los siguientes síntomas: disnea y/o palpitaciones, alteraciones del sueño, cianosis, dilatación venosa, parestesias, cefalea, tinnitus. A cada uno de estos parámetros se le asigna un valor de 0 a 3 puntos, adicionándose luego el resultado de la hemoglobina (Hb) (Hb normal = 0 puntos; $> 19 \text{ mg/dl}$ en mujeres y $> 21 \text{ mg/dl}$ en hombres = 3 puntos). La suma de cada uno de los síntomas más la Hb definen a la ECM en diferentes niveles de severidad: ausente (0-5), leve (6-10), moderada (11-14), severa ≥ 15 ^{11,12}.

Resultados

Al momento de la evaluación se constataron en todos los pacientes algunos de los siguientes signos o síntomas: cefalea, astenia y disnea de grado variable, insomnio, cianosis peribucal y acrocianosis, dilatación venosa en miembros superiores e inferiores, refiriendo cuatro de ellos parestesias y tinnitus. El 87,5% tenía $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$; de éstos, el 71,4% era obeso ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (**Tabla 1**). En el paciente N° 4 se observaron flebectasias bilaterales en territorio de la vena safena externa, úlceras en ambos miembros inferiores y un evento de varicorrugia severo. La espirometría fue normal en los pacientes 1° a 6°; diagnosticándose EPOC en el paciente N° 7 cuya TC reveló enfisema. El paciente N° 6 presentaba síndrome metabólico y SAHOS. En todos los pacientes se realizó ecocardiografía comprobándose, en el caso N° 1, elevación de la presión sistólica de ventrículo derecho (44 mmHg). La $SpaO_2$ en reposo fue en promedio de 89%. En un paciente se encontró hiperuricemia (10.81 mg/dl). Uno de los pacientes llegó a la consulta con evaluación hematológica realizada por otro profesional en otra institución, con sospecha de enfermedad mieloproliferativa; el medulograma evidenciaba aumento de la serie eritroblástica con maduración preservada. Para el nivel altitudinal de la localidad de Humahuaca (2900 mts/snm) la oximetría de pulso esperada es de 92%; estos pacientes mostraron, en promedio, un valor de $SpaO_2$ inferior (**Tabla 1**). En todos los pacientes se realizó la PC6M respirando aire ambiente con monitoreo continuo de $SpaO_2$ y frecuencia cardíaca, los resultados se reflejan en la **Tabla 2**.

TABLA 1. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Crónica de Montaña en la Provincia de Jujuy-Argentina. 2010-2011

Caso	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m^2)	Residencia	Hto (%)	Hb (g/dl)	Score Quinghai	$SpaO_2\%$
1	46	F	85	156	34.9	El Aguilar*	65	21.30	13	87
2	55	M	79	163	29.7	Abra Pampa^	76	24.10	14	92
3	47	M	82	166	29.7	El Aguilar*	61	19.80	15	87
4	39	M	106	175	34.6	La Quiaca°	78	21.01	15	88
5	29	M	57	159	22.5	El Aguilar*	65	21	12	94
6	42	M	104	168	36.8	El Aguilar*	62	20	14	91
7	51	M	108	180	33.3	La Quiaca°	59	19,40	14	88
8	60	M	84	160	32.8	Abra Pampa^	72	22	12	86

Abreviaturas: IMC índice de masa corporal. Hto: hematocrito. Hb: hemoglobina. $SpaO_2$: saturación arterial de oxígeno por oximetría de pulso. F: femenino. M: masculino. *Altitud: 4896 msnm; ^Altitud: 3507 msnm; °Altitud: 3442 msnm

TABLA 2. Prueba de marcha de seis minutos en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Crónica de Montaña en Jujuy-Argentina. 2010-2011

Caso	Edad	Sexo	$SpaO_2$ basal	$SpaO_2$ menor	FC basal	FC max	Borg basal	Borg max	Mts
1	46	F	87	78	60	119	0	4	480
2	55	M	92	86	63	86	0	2	480
3	47	M	87	86	82	120	0	1	540
4	39	M	88	83	79	122	0	1	445
5	29	M	94	90	63	98	0	1	587
6	42	M	91	86	96	121	0	3	478
7	51	M	88	84	89	127	0	3	600
8	60	M	86	79	73	103	0	3	480

Abreviaturas: F: femenino; FC: frecuencia cardíaca; M: masculino; Mts: distancia recorrida en metros; $SpaO_2$: saturación arterial de oxígeno medida por oximetría

Discusión

En Sudamérica la ECM fue descrita en poblaciones de los Andes de Bolivia y Perú¹. En nuestra serie se incluyeron individuos nacidos en la Provincia de Jujuy, Argentina, que vivieron durante toda su vida en localidades de altura. Los datos presentados permiten describir pacientes con diagnóstico de ECM bajo criterios clínicos precisos y score específico, como así también se constataron hematocrito y hemoglobina elevados. Asimismo, se evidenciaron en algunos individuos importantes comorbilidades, tales como várices de miembros inferiores, EPOC, SAHOS y obesidad con un significativo compromiso del bienestar en todos ellos.

La hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardíaca derecha son características de la enfermedad⁷; una paciente presentó valores elevados de la PSVD (44 mmHg). Tal como lo refiere la bibliografía, esta enfermedad tiene una menor frecuencia en mujeres, aumentando en la posmenopausia. En nuestra serie de casos presentamos una sola mujer con ECM quien llevaba un año de menopausia al momento del diagnóstico¹².

Todos los pacientes presentaron una SpaO₂ inferior al valor esperado para el nivel altitudinal en el que vivían. La medición continua de SpaO₂ durante el sueño, en diferentes localidades de altura demostró resultados significativos. Estudios de sueño realizados en nativos andinos en el Cerro de Pasco, Perú evidenciaron trastornos respiratorios durante el sueño, asociados o no a eritrocitosis excesiva, aunque aquellos con un importante aumento de la eritrocitosis presentaron una mayor y más prolongada caída de la SpaO₂, registrando valores < a 80% durante la noche^{13, 14}.

En estudios realizados en Lhasa, Tibet, a 3.658 mts/snm los pacientes con ECM mostraron un importante descenso en la SpaO₂ durante el sueño, la cual fue < 70% durante las dos terceras partes del sueño¹⁴⁻¹⁶.

Se postula que, en la patogénesis de la ECM, existe una reducción gradual de la ventilación que conduce a una hipoventilación, siendo este el mecanismo inicial más probable en la génesis de la cascada de eventos que derivan en un deterioro progresivo en la adaptación y el posterior desarrollo de la enfermedad. Una baja ventilación alveolar ocasiona un mayor grado de hipoxemia en estos pacientes, comparados con sujetos sanos nativos en altura. Como consecuencia, aumenta la respuesta de la eritropoyetina, exagerando la policitemia esperable de altura, y se produce un mayor grado de hipertensión pulmonar. Esta compleja interacción entre los cambios respiratorios y hematológicos induciría la aparición de los síntomas neuropsíquicos tales como cefalea, alteraciones en el sueño y parestesias. Por lo tanto la ECM es una variedad específica de hipoventilación alveolar crónica, como resultado de un complejo síndrome que involucra una serie de componentes respiratorios caracterizados por hipoventilación alveolar y alteración de la relación ventilación perfusión (V/Q) generándose consecuentemente hipercapnia relativa, mayor gradiente alvéolo arterial de O₂ e incremento de la hipoxemia. El complejo sintomático de la ECM remeda el cuadro clínico que acompaña a otros síndromes que involucran hipoventilación alveolar crónica, tales como EPOC, obesidad, SAHOS, síndromes de hipoventilación central durante el sueño, enfermedades neuromusculares y deformidades de la caja torácica. En nuestra muestra describimos un paciente con EPOC, otro con SAHOS y en la mayoría obesidad.

Consideramos que es una limitación la no realización de estudios de gases en sangre ya que los dispositivos necesarios para ello no estuvieron disponibles en la localidad de residencia de los pacientes, ni tampoco se pudo determinar la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (D_{LCO}), pues esta tecnología no está instalada en la provincia de Jujuy, lo que limita la evaluación de diagnósticos diferenciales. A pesar de las dificultades técnicas y las limitaciones todos los parámetros presentados en esta descripción son referidos en la bibliografía en relación a la ECM.

La provincia de Jujuy presenta en su geografía dos importantes regiones montañosas, la Quebrada y la Puna, ambas se encuentran a una altitud superior a los 2.500 mts/snm, y presentan un clima desértico característico. Según datos del INDEC 2010, la población para la Quebrada y Puna jujeña es de 34.373 y 42.541 habitantes respectivamente representando el 11.42% de la población total de la provincia^{16, 17}.

Debido a las características geográficas de la provincia y la cantidad de habitantes que viven en la altura, creemos que es de gran importancia para la Salud Pública conocer ésta y otras enfermedades que se manifiestan exclusivamente como consecuencia de la exposición aguda y crónica a la hipoxia hi-

populacional, con características de afección incapacitante y potencialmente fatal. Es necesario implementar políticas de salud acorde a la región de montaña y es menester contar con la tecnología adecuada para lograr un diagnóstico oportuno para implementar un tratamiento adecuado y precoz.

Sin dudas, el tratamiento más efectivo para la ECM consiste en trasladar al paciente a sitios de menor altitud; sin embargo, esta medida genera un impacto socioeconómico negativo y desorganiza la familia. Diferentes fármacos han sido propuestos como opción terapéutica, entre ellos la medroxiprogesterona, el enalapril, la amitriptilina y la acetazolamida (ACZ); esta última a dosis de 250 mg/día ha mostrado ser muy efectiva; sin embargo, no existe un protocolo estandarizado que establezca el tiempo de uso o si la misma debería usarse por tiempo prolongado^{17, 18}. En nuestra muestra existe un paciente que utilizó ACZ 250 mg/día durante 4 meses y 8 meses de ACZ 250 mg 3 veces a la semana en días alternos, logrando con esto mantener en promedio el hematocrito en valores de 56.5% y la hemoglobina 18,2 g/dl refiriendo, además, la mejoría de los síntomas relacionados a ECM y logrando así retomar las actividades habituales^{19, 20}.

Conclusión

En poblaciones sometidas a alturas elevadas en el norte del país, es recomendable evaluar la presencia de ECM en pacientes con cuadro clínico que así lo sugiera, dado el impacto en la morbi-mortalidad que ello implica. A su vez, es necesario realizar estudios epidemiológicos que permitan estimar la prevalencia de ECM y de otras enfermedades de altura en regiones andinas de nuestro país.

Bibliografía

1. Consensus Statement on Chronic and Subacute High Altitude Diseases. *High altitude Medicine & Biology*. 2005; 6: 147-57.
2. West, J. B. *Fisiología Respiratoria*. 7ª ed, Ed. Médica Panamericana. Capítulo 9 "El Sistema Respiratorio en Condiciones de Estrés" 144-147.
3. Coudert J., Zamora M., Vargas E. Condiciones hemodinámicas normales del hombre en la altura en La Paz a 3.700 msnm; Anuario IBBA. 1971-1973: 75-76.
4. Peñaloza y Javier Arias-Stella; Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar; *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65(12): 1075-1078.
5. West; *Fisiología y Fisiopatología pulmonar*; 2da edición; 2008: 24-26.
6. Aparicio Octavio. Hipertensión Arterial Pulmonar en la Altura. Artículo de revisión. 2008. On line en: https://www2.bago.com.bo/sbc/latido/Vol6_n7/html/ha_pulmonar.html
7. Frisancho AR. Functional Adaptation to High Altitude Hypoxia. *Science*. 1975; 187: 313-319.
8. Velarde F, Monge C. Mal de Montaña Crónico. *Acta Andina*. 1998; 7: 137-145.
9. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan MA. Treatment for Chronic Mountain Sickness. *Am J Resp Crit Care*. 2005; 172: 1427-33.
10. Arregui A, Leon Velarde F, Monge C. Mal de Montaña Crónico entre Mineros de Cerro de Pasco: Evidencias Epidemiológicas y Fisiológicas. *Rev Med Hered*. 1990; 1: 1-7.
11. Richalet J. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Disease. *Pulm Vasc Dis in the Develop World*. 2009; 1(2): 114-9.
12. Tian-yi, W.U. Chronic Mountain sickness on the Qinghai-Tibetan plateau. *Chinese Medical Journal*. 2005; 118(2): 161-168.
13. Beguin Y. The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. *Haematologica*. 1992; 77: 1-10.
14. Severinghaus JW, Bainton CR, Carcelen A. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic men. *Respir Physiol*. 1966; 1: 308-34.
15. Spicuzza, L, Casiraghi N, Gamboa A. Sleep-related hypoxaemia and excessive erythrocytosis in Andean high-altitude natives. *Eur Respir J*. 2004; 23: 41-6.
16. Sun S; Oliver-Pickett C; Ping Y; Micco A; Droma T; Zamudio S; et al. Breathing and brain blood flow during sleep in patients with chronic mountain sickness. *J Appl Physiol*. 1996; 81: 611-8.
17. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2001 y 2010. On line en: http://www.indec.gob.ar/ftp/censos/2010/CuadrosDefinitivos/P1-P_Jujuy.pdf
18. Monge C; Arregui A; León Velarde F. Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *Int. J. Sports Med*. 1992; 13: S79-81.
19. Richalet JP; Rivera M; Bouchet P; Chirinos E; Onnen I; Petitjean O. Acetazolamide. A Treatment for Chronic Mountain Sickness. *Am J Resp Crit Care Med*. 2005; 172: 1427-33.
20. León Velarde F, Maggiorini M, Reeves J, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Consensus Statement on Chronic and Subacute High Altitude Diseases, *High Altitude Med and Biol*. 2005; 6: 147-57.