

HIPERTENSIÓN Y EDEMA PULMONAR DE ALTURA ROL DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y DE LA PROGRAMACIÓN FETAL

MARCOS SCHWAB^{1,2}, YVES ALLEMANN³, EMRUSH REXHAJ^{2,3}, STEFANO F. RIMOLDI³,
CLAUDIO SARTOR^{2,3}, URS SCHERRER^{3,4}

¹Servicio de Medicina Interna y Terapia Intensiva, Hospital de Nyon, Nyon, Suiza, ²Departamento de Medicina Interna y Centro Botnar para la Medicina Extrema, Hospital Universitario de la Universidad de Lausana, Lausana, Suiza, ³Centro Cardiovascular Suizo de Berna, Universidad de Berna, Berna, Suiza, ⁴Facultad de Ciencias, Departamento de Biología, Universidad de Tarapacá, Arica, Chile

Resumen La altura constituye un fascinante laboratorio natural para la investigación médica. Si bien al principio el objetivo de la investigación en la altura fue la comprensión de los mecanismos de adaptación del organismo a la hipoxia y la búsqueda de tratamientos para las enfermedades relacionadas con la altura, durante la última década el alcance de esta investigación se ha ampliado considerablemente. Dos importantes observaciones han generado las bases para el crecimiento del alcance científico de la investigación en la altura. Primero, el hecho de que el edema pulmonar agudo de la altura constituye un modelo único para estudiar los mecanismos fundamentales de la hipertensión pulmonar y el edema pulmonar en humanos. Segundo, que la hipoxia ambiental asociada con la exposición a la altura facilita la detección de disfunción vascular pulmonar y sistémica en un estadio precoz. Aquí revisaremos los estudios que, capitalizando estas observaciones, han llevado a la descripción de nuevos mecanismos subyacentes del edema pulmonar y de la hipertensión pulmonar, y a la primera demostración directa de la existencia de una programación fetal sobre la disfunción vascular en humanos.

Palabras clave: edema pulmonar de altura, hipertensión pulmonar, óxido nítrico, disfunción endotelial, sistema nervioso simpático, programación fetal

Abstract *Pulmonary hypertension and lung edema at high altitude. Role of endothelial dysfunction and fetal programming.* High altitude constitutes an exciting natural laboratory for medical research. While initially, the aim of high-altitude research was to understand the adaptation of the organism to hypoxia and find treatments for altitude-related diseases, over the past decade or so, the scope of this research has broadened considerably. Two important observations led to the foundation for the broadening of the scientific scope of high-altitude research. First, high-altitude pulmonary edema (HAPE) represents a unique model which allows studying fundamental mechanisms of pulmonary hypertension and lung edema in humans. Secondly, the ambient hypoxia associated with high-altitude exposure facilitates the detection of pulmonary and systemic vascular dysfunction at an early stage. Here, we review studies that, by capitalizing on these observations, have led to the description of novel mechanisms underpinning lung edema and pulmonary hypertension and to the first direct demonstration of fetal programming of vascular dysfunction in humans.

Key words: high altitude pulmonary edema, pulmonary hypertension, nitric oxide, endothelial dysfunction, sympathetic nervous system, fetal programming

La altura constituye un fascinante laboratorio natural para la investigación médica. Durante el siglo XIX, la investigación en la altura fue liderada por fisiólogos interesados en los mecanismos respiratorios y circulatorios de adaptación a la hipoxia. Este interés, sin embargo, tuvo una corta duración¹. Más adelante, con el advenimiento

del turismo masivo hacia las regiones montañosas y el consecuente aumento de complicaciones asociadas a la exposición a la hipoxia ambiental, la investigación en la altura volvió a cobrar interés. Médicos que practicaban montañismo investigaron los mecanismos de mala adaptación a la altura, lo que les permitió describir y aplicar nuevos tratamientos en grandes grupos de montañistas²⁻⁵.

Gracias a observaciones recientes, el campo de la medicina de altura se ha ampliado considerablemente y ha servido como modelo experimental para el estudio de enfermedades relacionadas con hipoxemia crónica como la hipertensión pulmonar hipóxica o la disfunción vascular pulmonar y sistémica.

Recibido: 18-VII-2011

Aceptado: 11-X-2011

Dirección postal: Dr. Urs Scherrer, Centro Cardiovascular Suizo de Berna, Universidad de Berna, CH-3010 Berna, Suiza
Fax: (41-31) 632 42 99 e-mail: Urs.Scherrer2@insel.ch

En esta revisión mencionaremos algunos estudios que han descrito los mecanismos subyacentes de la hipertensión pulmonar hipóxica y del edema pulmonar inducido por la altura. Estas investigaciones han permitido una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos observados también en grupos de pacientes con hipertensión pulmonar hipóxica, como los sujetos afectados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica o por insuficiencia cardíaca grave. Explicaremos también de qué manera la exposición a la altura facilita la detección de disfunción vascular en un estadio precoz, y mencionaremos estudios de nuestro grupo que condujeron a la demostración directa de la existencia de una predisposición a estos trastornos determinada desde el estadio fetal.

Edema pulmonar de altura como modelo de estudio de la patogénesis de otros tipos de edema pulmonar

El edema pulmonar de altura (EPA) representa una oportunidad única en medicina para comprender algunos mecanismos fisiopatológicos del desarrollo del edema pulmonar no cardiogénico. Esto se debe a varios motivos: el primero es que el EPA ocurre en personas sanas, lo que permite estudiar los mecanismos subyacentes del edema pulmonar en ausencia de enfermedades cardiorrespiratorias coexistentes y/o tratamientos farmacológicos. Segundo, sabemos que existen sujetos predispuestos al EPA, quienes, cada vez que retornan a la altura, tendrán altas posibilidades de desarrollar un edema pulmonar^{2, 6, 7}. Esto ofrece la posibilidad de seleccionar participantes en los que sabemos que se desarrollará un EPA. Finalmente, en manos de equipos de investigadores experimentados, en un laboratorio de investigación de altura adecuadamente equipado y con la logística para un descenso a baja altura asegurado bajo cualquier circunstancia, el EPA puede ser tratado de manera segura y sin secuelas.

El edema pulmonar resulta, entre otros factores, de un desbalance persistente entre fuerzas que impulsan el líquido hacia el espacio aéreo pulmonar, como el aumento de la presión en la circulación capilar pulmonar; y los mecanismos biológicos encargados de removerlo, como la presencia de un transportador transepitelial de sodio^{8, 9}. Estudios en sujetos con EPA han demostrado la importancia del transporte transepitelial de sodio y su rol en el *clearance* alveolar en la patogenia del edema pulmonar en humanos⁷. Este transportador, que es estimulado a través de la utilización de sustancias beta-adrenérgicas¹⁰ y que puede ser alterado en modelos animales transgénicos¹¹, ha puesto en evidencia la importancia central de este mecanismo para mantener el espacio alveolar libre de fluido. Estos descubrimientos se han convertido en el punto central de estudio de varios proyectos que utilizan

la estimulación farmacológica de este transporte para el tratamiento del edema pulmonar en general y/o su prevención en situaciones clínicas predisponentes al mismo. En línea con este concepto, estudios posteriores han demostrado que la estimulación beta-adrenérgica de este transporte disminuye el líquido extravascular en pacientes con afección pulmonar aguda¹² y acelera la resolución del edema pulmonar secundario a la resección pulmonar¹³.

La exposición a la altura facilita la detección de disfunción vascular en un estadio precoz

Sabemos que la exposición a la altura aumenta la presión arterial pulmonar en sujetos sanos mediante una vasoconstricción de los vasos pulmonares inducida por la hipoxia alveolar. Este incremento de la presión arterial pulmonar inducido por la altura es considerado un mecanismo fisiológico adaptativo, y no genera mayores inconvenientes a menos que esta hipertensión aumente de manera exagerada. Al comienzo de la investigación en la altura se observó que algunos montañistas desarrollaban un EPA y otros no¹⁴, clasificándolos respectivamente como sujetos predispuestos o resistentes al EPA. Esta predisposición al EPA está relacionada con la severidad de la hipertensión pulmonar inducida por la altura, ya que luego de un rápido ascenso a 4559 metros la presión arterial pulmonar sistólica promedio en sujetos resistentes al EPA es de alrededor 35 a 40 mm Hg¹⁵⁻¹⁷ mientras que en sujetos predispuestos al EPA la exposición a la misma altura genera una presión arterial pulmonar sistólica promedio de alrededor 55 a 70 mm Hg^{3, 15, 16, 18-20}.

Si bien la hipótesis inicial era que el EPA estaba ligado exclusivamente a la presencia de hipertensión pulmonar hipóxica exagerada, estudios posteriores demostraron que la presencia de una disfunción vascular pulmonar, manifestada principalmente a través de una síntesis defectuosa de óxido nítrico (NO), era una condición igualmente necesaria para el desarrollo de este trastorno²¹. Debido a que la disfunción vascular pulmonar es difícil de detectar por métodos no invasivos en personas que viven al nivel del mar, durante mucho tiempo fue imposible predecir si una persona iba a presentar disfunción vascular pulmonar al exponerse a la altura.

Si bien durante años se pensó que la disfunción vascular inducida por la hipoxia se limitaba a la circulación pulmonar, estudios posteriores demostraron que la hipoxia facilita también la detección de la disfunción vascular de la circulación sistémica. Esta disfunción, que se determina a través de la medición de la respuesta vasodilatadora mediada por flujo, está presente durante la hipoxia, pero no bajo condiciones de normoxia, en sujetos predispuestos al EPA²². La exposición a la altura puede por lo tanto poner de manifiesto la existencia de una disfunción

vascular pulmonar y sistémica hasta entonces desconocida, y que podría ser responsable de afección vascular progresiva, incrementando el riesgo cardiovascular. Esta línea de investigación condujo a la primera descripción de la existencia de una programación presente desde la etapa fetal del desarrollo, capaz de alterar la función vascular pulmonar en humanos durante la vida adulta²³. Durante la etapa embrionaria, la placenta es el órgano responsable del intercambio gaseoso. Recién al momento del nacimiento los pulmones comienzan a ser responsables de este intercambio; en ese momento la circulación pulmonar sufre cambios drásticos y es especialmente susceptible a ciertos estímulos nocivos.

En ratas, la exposición a la hipoxia durante los primeros días de vida induce un incremento transitorio de la presión arterial pulmonar, y predispone a una constricción exagerada de los vasos sanguíneos pulmonares al exponerse a la hipoxia en la vida adulta²⁴. Para investigar la existencia de una predisposición similar en humanos, comparamos la respuesta vasoconstrictora pulmonar en el laboratorio de investigación de altura Capanna Regina Margherita (4559 m) en adultos jóvenes que habían sufrido hipertensión pulmonar hipóxica exagerada durante el período neonatal y en sujetos control que no habían presentado complicaciones durante ese mismo período²³. Hemos descubierto que el aumento de la presión arterial pulmonar inducido por la altura era mucho más marcado en los participantes que habían sufrido de hipoxia neonatal transitoria que en los del grupo control. Las implicancias de este estudio sobrepasan largamente el campo de la medicina de altura, ya que este estudio ha demostrado que una injuria transitoria a la circulación pulmonar durante el período neonatal deja una impronta persistente y potencialmente fatal, que en la vida adulta predispone a una respuesta patológica. Dado que durante las últimas décadas las posibilidades de supervivencia de los neonatos con hipertensión pulmonar perinatal transitoria han aumentado considerablemente, los resultados de estos estudios de altura indican que estos sobrevivientes tienen un riesgo aumentado de desarrollar una vasoconstricción pulmonar exagerada durante su vida adulta al exponerse a la hipoxia. Por lo tanto, la ascensión a la altura y la presencia de enfermedades asociadas con hipoxemia crónica, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma o la insuficiencia cardíaca podrían desencadenar una evolución desfavorable en estos sujetos.

La confirmación que la hipoxia neonatal deja una impronta persistente en la circulación pulmonar con graves consecuencias en la edad adulta, ha llevado a nuestro grupo a investigar si la presencia de otros factores potencialmente nocivos para la circulación del feto, como la preeclampsia, podrían tener consecuencias similares²⁵. Durante la preeclampsia, la placenta enferma

libera mediadores vasculotóxicos hacia la circulación materna. Hemos especulado que estos factores atraviesan la barrera placentaria generando un defecto en la circulación del feto, predisponiéndolo a una respuesta patológica en la vida extrauterina años más tarde. Para probar esta hipótesis hemos comparado la presión arterial pulmonar y la dilatación arterial mediada por flujo, marcador subrogado de disfunción endotelial, en dos grupos de habitantes de la altura (3600 m): sujetos cuyas madres sufrieron preeclampsia y sujetos nacidos de embarazos sin preeclampsia. Hemos encontrado que los jóvenes nacidos de una madre con preeclampsia desarrollaron una hipertensión pulmonar exagerada y una disminución de la dilatación mediada por flujo con respecto al grupo control²⁵, confirmando la presencia de una disfunción vascular pulmonar y sistémica. Esta disfunción vascular parecería estar relacionada con la preeclampsia misma, ya que los hermanos de estos sujetos nacidos de un embarazo sin preeclampsia presentan una función vascular normal. Más importante aún, la disfunción vascular pulmonar en estos niños nacidos de una madre con preeclampsia tuvo consecuencias clínicas, ya que un tercio de estos niños desarrolló hipertensión pulmonar hipóxica exagerada en la altura, manifestada como edema pulmonar de re-entrada (entidad que afecta a los habitantes de la altura al retornar a la misma luego de un período a baja altura y que tiene las mismas características fisiopatológicas que el EPA clásico).

En conjunto, estos estudios demuestran que la exposición a la altura pone de manifiesto la presencia de disfunción vascular pulmonar y sistémica, con la consecuente respuesta patológica a la hipoxia alveolar. Estos descubrimientos representan la primera demostración directa de la existencia de una programación fetal de disfunción vascular pulmonar y sistémica en humanos. Estudios en ratas muestran que alteraciones epigenéticas inducen esta programación fetal²⁶. Es probable que este mecanismo exista también en humanos.

La disfunción vascular de la circulación sistémica es reconocida actualmente como un evento fisiopatológico central en el desarrollo de enfermedad cardiovascular²⁷. Aún desconocemos los efectos a largo plazo de la disfunción observada en jóvenes nacidos en la altura de madres con preeclampsia. Sin embargo, datos epidemiológicos obtenidos a nivel del mar muestran que el riesgo de hipertensión arterial²⁸,²⁹ y accidente cerebrovascular³⁰ está aumentado en hijos de madres con preeclampsia. En línea con este concepto, podemos especular que este defecto en la circulación sistémica observado en los jóvenes analizados en nuestra investigación podría generar un riesgo aumentado de desarrollar hipertensión arterial y accidente cerebrovascular.

La exposición a la altura permite estudiar los mecanismos subyacentes de la hipertensión pulmonar hipóxica

Síntesis defectuosa de óxido nítrico

En el último tiempo, varios estudios en la altura han permitido demostrar el rol central jugado por el óxido nítrico (NO) en la regulación de la presión arterial pulmonar en humanos. El NO es sintetizado tanto en el endotelio pulmonar como en el epitelio respiratorio, presentando este último la ventaja de poder ser medido de manera simple y no invasiva. Estudios en sujetos predispuestos al EPA han demostrado que la síntesis defectuosa de NO por el epitelio respiratorio^{18, 31} y el endotelio vascular pulmonar³ representan un evento central en la patogénesis de la hipertensión pulmonar hipóxica exagerada observada durante la exposición de corta duración a la altura. La síntesis defectuosa de NO contribuye también a la patogénesis de la hipertensión pulmonar crónica en algunas subpoblaciones de habitantes de la altura³², mientras que el aumento de la síntesis de NO vascular y respiratorio ha sido propuesto como un mecanismo protector contra la hipertensión pulmonar en tibetanos^{33, 34}.

Basándose en estas observaciones, las intervenciones farmacológicas indicadas para incrementar el NO vascular podrían ser útiles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar hipóxica. Así lo sugieren estudios realizados durante una exposición a corto plazo con inhibidores de la fosfodiesterasa en montañistas predispuestos al EPA⁶, y con antioxidantes en habitantes de la altura con hipertensión pulmonar persistente³². Mientras que los inhibidores de la fosfodiesterasa son beneficiosos en la hipertensión pulmonar primaria³⁵⁻³⁷, todavía no se ha determinado si son también útiles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar hipóxica asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica a baja altura³⁸.

Curiosamente, el NO sintetizado por el epitelio respiratorio aparenta no jugar un rol determinante en la regulación de la presión arterial pulmonar durante la exposición a largo plazo a la altura, a diferencia de lo que ocurre durante la exposición a corto plazo. Estudios recientes efectuados en habitantes de la altura, tanto andinos como caucásicos, no han permitido demostrar la existencia de una correlación entre la presión arterial pulmonar y el NO sintetizado por el epitelio respiratorio³⁹⁻⁴¹. La razón de esta diferencia no está completamente aclarada, pero la evidencia actual indicaría que la estimulación de la síntesis de NO inducida por la hipoxia es transitoria y disminuye durante la exposición a largo plazo a la altura (Sartori, observación no publicada).

Sistema nervioso simpático

Estudios en perros mostraron que la activación exagerada del sistema nervioso simpático induce hipertensión pulmonar y

edema pulmonar^{42, 43}. Investigaciones posteriores realizadas en sujetos predispuestos al EPA han provisto evidencia de que este mecanismo existiría también en humanos, y que la hipoxemia aguda induce una activación marcadamente exagerada del sistema nervioso simpático en sujetos predispuestos al EPA⁴⁴. Consecuentemente, se ha visto que durante la exposición a la altura la activación simpática está directamente relacionada con la gravedad de la hipertensión pulmonar hipóxica⁴⁵, sugiriendo un rol causal de esta activación.

En línea con este concepto se ha demostrado que la dexametasona, una sustancia con capacidad de inhibir la activación neuronal central del sistema nervioso simpático^{46, 47}, atenúa la hipertensión pulmonar y previene el edema pulmonar en sujetos predispuestos al EPA⁶. Esta atenuación de la actividad del sistema nervioso simpático se produce a través de dos mecanismos: inhibición de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que tiene efectos estimulantes del sistema nervioso simpático; y aumento de la síntesis del NO neuronal que tiene efectos inhibidores del sistema nervioso simpático⁴⁸.

Foramen oval permeable

Estudios en sujetos predispuestos al EPA sugieren que en personas sanas la presencia de foramen oval permeable (FOP) puede representar un importante factor de riesgo predisponente a una hipoxemia exagerada inducida por la altura y, por ende, a una respuesta vasoconstrictora frente a la hipoxia también exagerada⁴⁹. Observamos que algunos sujetos predispuestos al EPA eran portadores de FOP de diferentes tamaños. El tamaño del FOP fue medido de manera semicuantitativa en 3 grados de gravedad de acuerdo a la cantidad máxima de burbujas atravesando el FOP hacia la aurícula izquierda: grado 1 si se observaban menos de 6 burbujas, grado 2 si se observaban de 6 a 20 burbujas y grado 3 al observar más de 20 burbujas⁵⁰⁻⁵². En aquellos sujetos portadores de FOP grado 3 constatamos la presencia de un *shunt* espontáneo de derecha a izquierda y de una mayor hipoxemia que la observada en sujetos predispuestos al EPA con FOP grado 1, en quienes la ausencia de *shunt* espontáneo estaba asociada a una menor hipoxemia.

Estos hallazgos pueden ser importantes también en habitantes de baja altura, ya que nos permiten inferir que en pacientes con grandes oscilaciones de la presión intratorácica el tamaño del FOP podría estar correlacionado al nivel de *shunt* derecha izquierda y la consecuente hipoxemia. En línea con esta hipótesis, se ha observado en pacientes con apnea obstructiva del sueño que la prevalencia de grandes FOPs es mayor en aquellos con desaturaciones frecuentes que en aquellos con desaturaciones poco frecuentes⁵³. Asimismo, buzos con enfermedad de descompresión y pacientes con platipnea y ortodeoxia representan otros ejemplos donde el *shunt* a través del FOP puede jugar un rol en la patogénesis⁵⁰.

TABLA 1.— Resumen de los mecanismos de la enfermedad provistos por la investigación en la altura

Características de la medicina de altura que la convierten en una herramienta de investigación única	Nuevos conocimientos de los mecanismos de la enfermedad provistos por la investigación en la altura	Desarrollos futuros
La exposición a la altura facilita la detección de disfunción vascular pulmonar y sistémica.	Primera demostración de la programación perinatal/fetal en la disfunción vascular pulmonar en humanos ²³	Uso de la exposición a la altura como herramienta para detectar otras formas de disfunción vascular en un estadio precoz
EPA = modelo para estudiar los mecanismos subyacentes del edema pulmonar.	Primera demostración de la importancia del transporte transepitelial respiratorio de sodio para el <i>clearance</i> de fluido alveolar en la patogénesis de una forma de edema pulmonar en humanos ⁷	Uso de la estimulación farmacológica del transporte de sodio para prevenir/tratar el edema pulmonar en pacientes a baja altura (ya potencialmente logrado)
Exposición a la altura de sujetos predispuestos al EPA = modelo para estudiar los mecanismos subyacentes de la hipertensión pulmonar hipóxica en humanos.	Primera demostración de la importancia de la síntesis defectuosa de NO respiratorio y vascular en la patogénesis de la hipertensión pulmonar hipóxica en humanos ^{18, 21} Primera demostración del rol potencial de la hiperactivación simpática en la patogénesis de la hipertensión pulmonar hipóxica en humanos ⁴⁴	Estimulación de la biodisponibilidad de NO para tratar la hipertensión pulmonar hipóxica a baja altura (EPOC,...)
La exposición a la altura se asocia con un estrés oxidativo aumentado	El estrés oxidativo exagerado inducido por la exposición a la altura predispone al EPA y a la hipertensión pulmonar hipóxica sostenida en el síndrome de Down ³²	El estrés oxidativo está invariablemente asociado con el envejecimiento. Estudios en habitantes de la altura pueden proveer información sobre los procesos relacionados al estrés oxidativo que pueden jugar un rol en el envejecimiento

Estrés oxidativo

Modelos experimentales en animales muestran que el estrés oxidativo podría jugar un rol importante en la regulación de la presión arterial pulmonar. Un estudio realizado en fetos ovinos ha demostrado que la hipertensión pulmonar inducida por la ligadura del *ductus arteriosus* está asociada a un aumento del estrés oxidativo. En este modelo, la utilización de queladores de superóxido para disminuir el estrés oxidativo potenció la relajación vascular inducida por el NO exógeno con respecto a la observada en aquellos que no recibieron un tratamiento antioxidante⁵⁴. En otro estudio, realizado con un modelo murino, el antioxidante N-acetilcisteína atenuó tanto la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia como la hipertrofia del ventrículo derecho. Este efecto favorable aparenta también estar relacionado con la atenuación del estrés oxidativo, ya que la N-acetilcisteína disminuye la actividad de sustancias prooxidantes inducidas por la hipoxia alveolar, como la del hidroperóxido de fosfatidilcolina⁵⁵.

En humanos, la exposición a la altura está relacionada con un aumento del estrés oxidativo. Esto fue observado no solo en habitantes de baja altura luego de exponerse a la altura⁵⁶, sino también en habitantes de la altura predispuestos al EPA de re-entrada³². El estrés oxidativo y la hipertensión pulmonar parecen estar íntimamente relacionados; de hecho, el tratamiento con antioxidantes normaliza la presión arterial pulmonar en estos sujetos³². Los niños con síndrome de Down (trisomía 21) presentan un estrés oxidativo aumentado que impresiona estar implicado en la patogénesis de la hipertensión pulmonar hipóxica. En este síndrome, la generación aumentada de peróxido de hidrógeno y de radicales oxidrilo relacionada con el gen extra de la superóxidodismutasa localizado en el cromosoma 21, resulta en un aumento del estrés oxidativo⁵⁷ que interviene en la patogénesis de las manifestaciones oculares y neurológicas del síndrome de Down⁵⁸⁻⁶⁰. Evidencia preliminar sugiere que los niños con síndrome de Down presentan un riesgo aumentado de desarrollar EPA, y que incluso

lo pueden desarrollar a alturas menos elevadas que las necesarias para desarrollar EPA en personas sanas⁶¹. Sabiendo que la hipertensión pulmonar exagerada es un requisito para el EPA, nuestra hipótesis es que el síndrome de Down predispone a la hipertensión pulmonar en habitantes de la altura. En línea con esta especulación, hemos encontrado que bolivianos con síndrome de Down nacidos en la altura y sin ninguna malformación cardíaca presentan una hipertensión pulmonar exagerada³², y que este problema no está relacionado con una hipoxemia más grave ni con un incremento del hematocrito con respecto al grupo control. Tomados juntos, estos hallazgos preliminares en habitantes de la altura proveen evidencia sobre el rol patógeno del estrés oxidativo en una forma de hipertensión pulmonar en humanos.

El estrés oxidativo está también invariablemente asociado con el envejecimiento en habitantes de la baja altura. Creemos que los estudios en habitantes de la altura pueden permitirnos conocer en profundidad los procesos relacionados con el estrés oxidativo implicados en el envejecimiento, lo que constituiría otro ejemplo de cómo la investigación en la altura puede tener una importante repercusión en el conocimiento de procesos fisiopatológicos que afectan al resto de la población.

En conclusión, hemos demostrado en los últimos años que el alcance de la investigación en la altura ha aumentado considerablemente, dado que la altura provee una oportunidad única para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos fundamentales de varias enfermedades (Tabla 1).

Los estudios en la altura han permitido demostrar nuevos y fundamentales mecanismos que intervienen en la patogénesis del edema pulmonar y la hipertensión pulmonar hipóxica en humanos. Estos nuevos conocimientos generados por las investigaciones en la altura ya han podido ser transferidos a la cabecera del paciente que sufre de estas enfermedades en la baja altura (menos de 1000 metros).

Finalmente, la exposición a la altura de niños aparentemente sanos ha permitido demostrar el efecto deletéreo sobre la función vascular de perturbaciones ocurridas durante la etapa fetal y perinatal. Creemos que la exposición a la altura podría convertirse en una importante herramienta de detección de la disfunción vascular en humanos, permitiendo por lo tanto su detección en un estadio precoz. Al estado actual de las cosas, proponemos la exposición a la altura durante 36 a 48 horas como una herramienta capaz de revelar la presencia de disfunción vascular en humanos en un estadio precoz. Existen actualmente estructuras para realizar esto en los Alpes, en los EE.UU., así como en varios países de América Latina. Nuevos estudios deberían realizarse para determinar directamente si la respiración en cámara hipobárica o la respiración de un gas hipóxico durante un corto período pueden ser también suficientes para detectar dicha disfunción

Agradecimientos: Agradecemos especialmente al Dr. Ezequiel Rodríguez Reimundes por la lectura crítica del manuscrito y sus valiosas sugerencias. La investigación de los autores ha sido sostenida por los fondos de la Fundación Nacional Suiza de Ciencia, la Fundación Dr. Max Cloëtta, la Fundación Novartis, la Fundación Eagle, la Fundación Leenaards y la Fundación PlacideNicol.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Scherrer U, Stigler M, Sartori C. Lack of oxygen, a vital stimulus for genes, medical scientists and artists. In: Décosterd J-G, Rahm P, eds. *Physiological architecture*. Basel 2002, p 152-76.
- Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1284-9.
- Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996; 334: 624-9.
- Garofoli A, Montoya P, Elias C, Benzo R. Exercise and the detection of severe acute mountain sickness. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 3-7.
- Arce SC, De Vito EL. Breathing at the top of the world. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 91-5.
- Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 497-506.
- Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002; 346: 1631-6.
- Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974; 54: 678-811.
- Sartori C, Rimoldi SF, Scherrer U. Lung fluid movements in hypoxia. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 493-9.
- Sartori C, Fang X, McGraw DW, et al. Selected contribution: long-term effects of beta(2)-adrenergic receptor stimulation on alveolar fluid clearance in mice. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1875-80.
- Egli M, Duplain H, Lepori M, et al. Defective respiratory amiloride-sensitive sodium transport predisposes to pulmonary oedema and delays its resolution in mice. *J Physiol* 2004; 560: 857-65.
- Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 281-7.
- Licker M, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, Diaper J, Ellenberger C. Aerosolized salbutamol accelerates the resolution of pulmonary edema after lung resection. *Chest* 2008; 133: 845-52.
- 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: 485-92.
- Allemann Y, Sartori C, Lepori M, et al. Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2013-H6.
- Maggiorini M, Melot C, Pierre S, et al. High-Altitude Pulmonary Edema Is Initially Caused by an Increase in Capillary Pressure. *Circulation* 2001; 103: 2078-83.
- Maggiorini M. High altitude-induced pulmonary oedema. *Cardiovasc Res* 2006; 72: 41-50.

18. Duplain H, Sartori C, Lepori M, et al. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 221-4.
19. Sartori C, Vollenweider L, Loffler BM, et al. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 2665-8.
20. Sartori C, Allemann Y, Scherrer U. Pathogenesis of pulmonary edema: learning from high-altitude pulmonary edema. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 159: 338-49.
21. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996; 334: 624-9.
22. Berger MM, Hesse C, Dehnert C, et al. Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 763-7.
23. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, Delabays A, Nicod P, Scherrer U. Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult. *Lancet* 1999; 353: 2205-7.
24. Hakim TS, Mortola JP. Pulmonary vascular resistance in adult rats exposed to hypoxia in the neonatal period. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 419-24.
25. Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation* 2010; 122: 488-94.
26. Rexhaj E, Bloch J, Jayet PY, et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2011; 301: H247-52.
27. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285-95.
28. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Mashich S, Danon YL. Pre-eclampsia and offspring's blood pressure, cognitive ability and physical development at 17-years-of-age. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1009-14.
29. Vatten LJ, Romundstad PR, Holmen TL, Hsieh CC, Trichopoulos D, Stuver SO. Intrauterine exposure to preeclampsia and adolescent blood pressure, body size, and age at menarche in female offspring. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 529-33.
30. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009; 40: 1176-80.
31. Busch T, Bartsch P, Pappert D, et al. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 368-73.
32. Scherrer U, Turini P, Thalmann S, et al. Pulmonary hypertension in high-altitude dwellers: novel mechanisms, unsuspected predisposing factors. *Adv Exp Med Biol* 2006; 588: 277-91.
33. Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol* 2000; 72: 201-28.
34. Hoit BD, Dalton ND, Erzurum SC, Laskowski D, Strohl KP, Beall CM. Nitric oxide and cardiopulmonary hemodynamics in Tibetan highlanders. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1796-801.
35. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 125: 580-6.
36. Palmieri EA, Affuso F, Fazio S, Lembo D. Tadalafil in primary pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2004; 141: 743-4.
37. Sayin T, Ozenci M. Sustained long-term benefit of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Acta Cardiol* 2007; 62: 47-9.
38. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009; 69: 1153-71.
39. Schwab M, Bloch J, Duplain H, Sartori C, Scherrer U. Defective nitric oxide homeostasis. Common underlying mechanism between insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity and mortality. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 243-50.
40. Schwab M, Jayet PY, Stuber T, et al. Pulmonary-artery pressure and exhaled nitric oxide in Bolivian and Caucasian high altitude dwellers. *High Alt Med Biol* 2008; 9: 295-9.
41. Stuber T, Sartori C, Salmon CS, et al. Respiratory nitric oxide and pulmonary artery pressure in children of aymara and European ancestry at high altitude. *Chest* 2008; 134: 996-1000.
42. Chen HI. Hemodynamic mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Biol Signals* 1995; 4: 186-92.
43. Dauber IM, Weil JV. Lung injury edema in dogs: Influence of sympathetic ablation. *J Clin Invest* 1983; 72: 1977-86.
44. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 1713-8.
45. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 1713-8.
46. Randin D, Vollenweider P, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Suppression of alcohol-induced hypertension by dexamethasone. *N Engl J Med* 1995; 332: 1733-7.
47. Scherrer U, Vollenweider P, Randin D, Jéquier E, Nicod P, Tappy L. Suppression of insulin induced sympathetic activation and vasodilation by dexamethasone in humans. *Circulation* 1993; 88: 388-94.
48. Owlya R, Vollenweider L, Trueb L, et al. Cardiovascular and sympathetic effects of nitric oxide inhibition at rest and during static exercise in humans. *Circulation* 1997; 96: 3897-903.
49. Allemann Y, Hutter D, Lipp E, et al. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA* 2006; 296: 2954-8.
50. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004; 25: 1014-20.
51. Mees K, Olzowy B. Otorhinolaryngological aspects of high altitude medicine. *Laryngorhinootologie* 2008; 87: 276-87.
52. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648-51.
53. Johansson MC, Eriksson P, Peker Y, Hedner J, Rastam L, Lindblad U. The influence of patent foramen ovale on oxygen desaturation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007; 29: 149-55.
54. Brennan LA, Steinhorn RH, Wedgwood S, et al. Increased superoxide generation is associated with pulmonary hypertension in fetal lambs: a role for NADPH oxidase. *Circ Res* 2003; 92: 683-91.
55. Hoshikawa Y, Ono S, Suzuki S, et al. Generation of oxidative stress contributes to the development of pulmonary

- hypertension induced by hypoxia. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1299-306.
56. Dosek A, Ohno H, Acs Z, Taylor AW, Radak Z. High altitude and oxidative stress. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 158: 128-31.
 57. Carratelli M, Porcaro L, Ruscica M, De Simone E, Bertelli AA, Corsi MM. Reactive oxygen metabolites and prooxidant status in children with Down's syndrome. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001; 21: 79-84.
 58. de Haan JB, Susil B, Pritchard M, Kola I. An altered anti-oxidant balance occurs in Down syndrome fetal organs: implications for the "gene dosage effect" hypothesis. *J Neural Transm Suppl* 2003; 67: 67-83.
 59. Iannello RC, Crack PJ, de Haan JB, Kola I. Oxidative stress and neural dysfunction in Down syndrome. *J Neural Transm Suppl* 1999; 57: 257-67.
 60. Bras A, Monteiro C, Rueff J. Oxidative stress in trisomy 21. A possible role in cataractogenesis. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1989; 10: 271-7.
 61. Durmowicz AG. Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. *Pediatrics* 2001; 108: 443-7.

The world has many problems and it will take a lot of bright, educated people to solve them. So, on the face of it, it seems like a good thing that more and more people are earning PhDs in science, technology and engineering. Most countries convinced that higher education and scientific research are key to economic growth and prosperity, are expanding doctoral-education in science. The thought, as one researcher who has studied doctoral-education trends puts it, is that you can "grow PhDs like mushrooms". The consequence of that mushrooming depends on where it takes place, and in which discipline. Clearly such expansion results in an extraordinary amount of good research. And in the rapidly growing tiger economies, for example, most of those with PhDs quickly find good jobs. But there are reasons for caution ...

El mundo tiene muchos problemas y para resolverlos se necesitarán muchos individuos instruidos y brillantes. Entonces, parecería una buena cosa que más y más personas aspiren a tener un doctorado en ciencia, tecnología y ingeniería. La mayoría de los países están convencidos que la educación y la investigación son un requisito para el crecimiento económico y la prosperidad y expanden sus doctorados en ciencia. La idea, como lo dice un interesado en el tema, es que se pueden "cultivar PhDs como hongos". La consecuencia depende del sitio donde se cultiven y en qué disciplina. Obviamente tal expansión resulta en mucha super investigación. Y en los países con economías florecientes, la mayoría de estos PhDs encontrarán fácilmente una salida laboral. Pero hay razones para repensar el tema

Nature Editorial

Fix the PhD. *Nature* 2011; 472: 259