

Hipertensión arterial pulmonar y la eritrocitosis precede a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en fumadores residentes de grandes alturas

Pulmonary arterial hypertension and erythrocytosis precedes chronic obstructive pulmonary disease in smokers that live at high altitudes

Ariel Velarde Zegada¹, Gustavo Vásquez Durán^{2,3}, Mercedes Villena Cabrera^{2,3}

Resumen

Introducción: la eritrocitosis excesiva afecta a los habitantes de grandes alturas como La Paz, Bolivia, a 3600 msnm. El objetivo del presente trabajo es determinar la existencia de hipertensión arterial pulmonar en pacientes fumadores con eritrocitosis excesiva, residentes de la gran altura entre 20 y 60 años de edad, casos estudiados en el Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA) a lo largo de tres décadas. **Materiales y métodos:** estudio retrospectivo en el que revisamos sistemáticamente expedientes clínicos del IBBA. Se hallan 540 expedientes clínicos de la unidad de fisiología y fisiopatología respiratoria, de los cuales el 7% (30) fueron incluidos. Se buscaron correlaciones lineales entre edad, tabaquismo, hemoglobina sérica, altitud de residencia, presión arterial pulmonar y pruebas de función pulmonar. Resultados: existe correlación entre presión arterial pulmonar sistólica y hemoglobina sérica con $R=0,579$ ($p=0,005$). El índice de Tiffeneau (TIFF.O) tiene una correlación con la presión arterial media sistémica (PAM) ($p=0,006$). **Conclusión:** en pacientes con eritrocitosis excesiva fumadores residentes de grandes alturas, existe una correlación positiva entre presión arterial pulmonar sistólica y concentración de hemoglobina sin existir correlación con valores espirométricos que sugieran patrones obstructivos.

Palabras clave: hipertensión pulmonar; tabaquismo; eritrocitosis; grandes alturas.

Abstract

Introduction: Excessive erythrocytosis affects some people that live at high altitudes, such as in La Paz – Bolivia, 3600 meters above sea level. The objective of this paper is to determine the presence of pulmonary arterial hypertension in smokers that were diagnosed with excessive erythrocytosis. These smokers live at high altitudes. The Bolivian Institute of Altitude Biology (IBBA – Instituto Boliviano de Biología de Altura) has studied this population for three decades. **Materials and methods:** Retrospective study in which we systematically reviewed IBBA's clinical records. We found 540 clinical records from the respiratory physiology and pathophysiology unit, from which we included 30 (7%). We also sought correlations between serum hemoglobin, pulmonary arterial pressure, and respiratory function tests. **Results:** we found that the correlation between systolic pulmonary artery pressure and serum hemoglobin is $R = 0.579$ ($p = 0.005$). We also found a strong correlation between the Tiffeneau index (TIFF.O) and the mean systemic arterial pressure ($p = 0.005$). **Conclusion:** in smokers diagnosed with excessive erythrocytosis that live at high altitudes, there is a correlation between systolic pulmonary arterial pressure and hemoglobin concentration, without any of them correlating with spirometry values that suggest an obstructive pattern.

Keywords: pulmonary hypertension; smoking; erythrocytosis; great heights.

Fecha de envío: 2021-06-24 - Fecha de aceptación: 2022-03-28

Introducción

El consumo de cigarrillo es, hoy en día, la causa prevenible más importante de muerte prematura. En 2010 se habría reportado una

mortalidad mundial atribuible al consumo de tabaco y el humo de segunda mano que es cercana al 1% de la población mundial (Papadakis & McPhee, 2020). En Latinoamérica, el gasto sanitario

(1) Hospital de la Caja de Salud de la Banca Privada. La Paz. Bolivia
(2) Universidad Mayor de San Andrés. Facultad de Medicina. La Paz. Bolivia
(3) Instituto Boliviano de Biología de Altura. La Paz. Bolivia
Autor de correspondencia: arielolverio@rocketmail.com



general derivado del consumo de tabaco es de aproximadamente 10%, siendo en Bolivia cercano al 8% (Pichon-Riviere *et al.*, 2016) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En Bolivia, el consumo de tabaco más importante se da en áreas urbanas y en jóvenes, esto debido al fácil acceso y amparo legal, pero también en escolares de 13 a 18 años de edad, siendo la segunda droga de mayor consumo a nivel nacional (Epidemiología del consumo de tabaco en Bolivia, 2016). Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el impacto económico del consumo de tabaco en países del Mercosur, el consumo de tabaco se incrementó desde 1992 hasta el año 2000 (Alcaraz, 2006), concluyendo que tal incremento fue de 24,9% a 28,6% según la prevalencia en este período. En números absolutos, esto significa un incremento aproximado de 500.000 fumadores en 1992, a 800.000 el año 2000. El género que más incrementó el consumo fue el femenino. También presenta una media de edad de 18 años entre los fumadores, mientras que los fumadores menores de 18 años (12 a 17 años de edad) comprenden 1 a 2% de esta población (Alcaraz del Castillo *et al.*, 1998; Alcaraz, 2006; Blanco *et al.*, 2012). Siendo el tabaquismo el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), considerando como examen diagnóstico la prueba de función pulmonar un resultado de volumen espiratorio forzado en 1 segundo/ capacidad vital forzada (FEV1/FVC) <0,70 (Vogelmeir & Agustí, 2021).

Este riesgo a la salud se sobreañade a los obstáculos fisiológicos que representa la vida a grandes alturas (elevaciones mayores a 2500 msnm), que afecta a una población mundial de 81,6 millones de personas (Tremblay & Ainslie, 2021) and such data at the country level are unavailable. Herein, we use a geographic information system (GIS). La franca hipoxia hipobárica ambiental expone a un estrés profundo a la economía humana, pudiendo llevar a desadaptaciones y auténticas enfermedades asociadas a la altura (Villena *et al.*, 2002).

La eritrocitosis patológica de altura tiene cuatro componentes Arregui *et al.*, 1990; Villena *et al.*, 2002; Aparicio Otero, 2008).

- Respiratorio: hipoventilación alveolar crónica.
- Hematológico: eritrocitosis excesiva.
- Cardiovascular: hipertensión arterial pulmonar.
- Neuropsíquico.

El mal crónico de montaña produce hipertensión pulmonar, clasificada en adultos de acuerdo a la presión sistólica pulmonar, puede ser según Leon-Velarde (2014):

- Leve: 36-45 mmHg.
- Moderada: 46-55 mmHg.
- Severa: >55mmHg.

En una situación de tabaquismo crónico, la EPOC en el habitante de altura estimularía la eritropoyesis, incrementando la viscosidad la sangre y la resistencia vascular periférica. La EPOC produce también compresión de la fase capilar que rodea al alveolo.

El 10% de la población de altura presenta una aclimatación hematólogica alterada de forma crónica (Villena *et al.*, 2002), provocando una eritrocitosis excesiva de altura (Hb \geq 18,3 g/dL), agravando la hipoxia y completando así la retroalimentación patológica positiva, a menudo progresando hasta convertirse en mal crónico de montaña (Hb: \geq 21 g/dL) que a diferencia de la eritrocitosis excesiva, está asociada a hipertensión pulmonar (Peñaloza & Javier Arias, 2011; Leon-Velarde, 2014), sin embargo, se desconoce la magnitud de la presión pulmonar en pacientes fumadores con eritrocitosis excesiva.

Para determinar la relación entre eritrocitosis excesiva, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión arterial pulmonar, se realizaron correlaciones entre hemoglobina sérica, espirometría de función pulmonar (CVFO: capacidad vital forzada obtenida; CVporc: porcentaje del valor esperado por paciente en la capacidad vital; VEF₁O: volumen espiratorio forzado en un segundo obtenido; VEF₁%: porcentaje del valor esperado por paciente en volumen espiratorio forzado en 1 segundo; TIFFO: Índice de Tiffeneau obtenido; V75.O: 75% volumen de capacidad vital en segundos) e índices ecocardiográficos (PAPS: presión arterial pulmonar sistólica).

Materiales y métodos

La obtención de datos se realizó por revisión sistemática de expedientes clínicos en archivo de la unidad de fisiología y fisiopatología respiratoria del IBBA. De un total de 540 expedientes clínicos de pacientes tratados desde 1980 a 2010, sólo 30 cumplieron los criterios de inclusión: pacientes fumadores con diagnóstico laboratorial de eritrocitosis excesiva; entre 20 y 60 años de edad, expedientes clínicos con reporte ecocardiográfico doppler color, expedientes clínicos con reporte de hemograma; expedientes clínicos con informe de pruebas espirométricas de función pulmonar.

Los exámenes complementarios fueron realizados por los siguientes métodos:

- Concentración de hemoglobina por método de cianmetahemoglobina con espectrofotómetro Coleman.
- Presión arterial pulmonar media calculada mediante ecocardiografía transtorácica con equipo VIVID. Mediante la ecuación Bernoulli simplificada, se usa el trazo doppler de la velocidad pico de regurgitación de la válvula tricúspide para establecer éste número.

- Espirometría completa que incluye curvas de flujo/volumen medida con espirómetro *computerized pulmonary function laboratory* 2400/2450 de SensorMedics.
- Oximetría de pulso (equipo *criticare system* INC, modelo 504- 504P) en reposo al medio ambiente y en hiperoxia con oxígeno al 100% durante 10 minutos.
- La tensión arterial sistémica se mide con un esfigmomanómetro de mercurio ALPK2 – *Japan*, en reposo, evitando consumo de bebidas alcohólicas ni estimulantes 24 horas antes, en un ambiente cerrado, con minimización de ruidos y estando el paciente sentado por 5 minutos antes de realizar la medición.

Se usó Microsoft Excel para crear la base de datos informática, y se realizó el análisis estadístico en lenguaje de programación estadística

R y *R-studio*. Se realiza método de regresión lineal para determinar la correlación entre las variables usando análisis multivarianza (ANOVA) para determinar la significancia estadística.

Resultados

Todos los pacientes contaban con datos biométricos completos. Se incluyen un total de 30 pacientes con media de edad 43,53 ± 11 años, índice de masa corporal (IMC) de 28,33 ± 3,51; siendo el criterio más importante para la inclusión, una hemoglobina superior a 18,3 g/dL.

Tratándose de pacientes con hábito tabáquico, consideramos de importancia describir las medias de distintas variables de función respiratoria y cardíaca. La presión pulmonar sistólica es uno de los datos más relevantes del estudio, relacionado con la función vascular cardiopulmonar de los individuos estudiados (Tabla 1).

Tabla 1: Media de resultados de función respiratoria y cardíaca.

N= 30	Valor Teórico(media)	Valor obtenido	%
Capacidad vital (L)	4,41 ± 0,56	4,39 ± 0,17	104
Volumen espiratorio Forzado primer segundo (VEF ₁) (L)	3,41 ± 0,12	3,45 ± 0,81	103
(VEF ₁) / CVF (%)	78 ± 0,707	77 ± 2,8	98
SpO ₂ (%)	90 - 93	87 ± 2,12	96,6
Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto)	80 ± 20	64,73 ± 10,8	80
Presión Arterial Sistémica Sistólica (mmHg)	120	116,97 ± 11,15	96
Presión Arterial Sistémica Diastólica (mmHg)	80	80,07 ± 8,77	100
Presión Arterial Pulmonar Sistólica (mmHg)	30 ± 5	42,19 ± 5,86	71

Se procede a análisis de datos por correlación lineal, comparando las variables cuantitativas entre sí, de manera computacional, para identificar rápidamente si existe alguna regresión lineal evidente. Se obtiene una matriz que denota los valores de correlación según coeficiente de Pearson (R). Esta matriz compara todas las regresiones lineales obtenidas. Varias de ellas eran evidentemente dependientes (relación entre presión arterial media y presión arterial sistólica), por lo que se descartaron. Se encontraron otras, independientes, pero sin correlación aparente. Finalmente, se hallaron correlaciones importantes entre variables independientes, que se describen a continuación.

Presión Arterial Pulmonar Sistólica

Se conduce análisis estadístico utilizando la variable de presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) pues presenta una correlación positiva importante. Al realizar el análisis ANOVA junto a otras variables significativas, obtenemos (Tabla 2):

Tabla 2: Distribución ANOVA (Análisis Multivariable) en la que la variable respuesta es PAPS (presión arterial pulmonar sistólica).

(PAM: presión arterial sistémica media; HB: hemoglobina [g/dL]; FEVO: volumen espiratorio forzado obtenido [ml/s]; TIFF.O: Índice de Tiffeneau obtenido; CVO: capacidad vital forzada obtenida).

	Grados de Libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Valor F	Pr (>F) *
PAM	1	118,36	118,356	4,94	0,037827
HB	1	228,31	228,306	9,54	0,005789
FEVO	1	36,11	36,106	1,50	0,233568
TIFF.O	1	82,54	82,536	3,45	0,078068
EDAD	1	0,62	0,622	0,02	0,873537
CVO	1	15,7	15,697	0,66	0,427515

*Pr (>F) corresponde a los valores convertidos en P en cada variable, el punto estimado y su posición en una distribución normal teórica, representando hallazgos estadísticamente significativos (p < 0,05).

Considerando PAPS (presión arterial pulmonar sistólica) la variable de respuesta, 20 residuos y 6 grados de libertad, obtenemos que la correlación de la hemoglobina con la presión arterial sistólica pulmonar es estadísticamente significativa ($p = 0,005$) así como la correlación con la presión arterial media, no tan evidente ($p = 0,03$). La correlación entre presión arterial pulmonar sistólica y hemoglobina sérica es de $R = 0,579$.

Pruebas de función respiratoria

La correlación entre frecuencia respiratoria, V75 (75% volumen de capacidad vital en segundos) y la edad es de $R = -0,585$ intercepción de 57,525 (edad teórica si V75.O llega a cero) y una pendiente negativa de $-12,86$. Es decir que por cada segundo menos que toma exhalar 75% del volumen pulmonar, el paciente teóricamente tiene 12,86 más años. La prueba t calculada con dos grados de libertad indica que estos valores son estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

El índice de Tiffeneau (TIFF.O) tiene una fuerte correlación con la PAM y la PAPS (tabla 3).

Tabla 3: Distribución ANOVA (Análisis Multivariable) en la que la variable respuesta es el índice de Tiffeneau.

(PAM: presión arterial sistémica media, HB: hemoglobina [g/dL]; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; FR: frecuencia respiratoria).

	Grados de Libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Valor F	Pr (>F) *
PAM	1	382,75	382,75	9,6162	0,006166
HB	1	14,08	14,08	0,3537	0,559425
PAPS	1	271,87	271,87	6,8306	0,017591
EDAD	1	64,84	64,84	1,6289	0,218071
FR	1	82,51	82,51	2,0731	0,167083

*Pr (>F) corresponde a los valores convertidos en P, en cada variable, el punto estimado y su posición en una distribución normal teórica, representando hallazgos estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

Es importante destacar que ningún paciente cumple criterios espirométricos de patrón pulmonar obstructivo. Esto resulta evidente en la figura 1, donde puede observarse una distribución de puntos entre PAM (presión arterial media) y PAPS, que presenta una correlación positiva estadísticamente significativa, pero que según la clasificación diagnóstica de hipertensión arterial pulmonar (DiagHAPS), no existe patrón evidente.

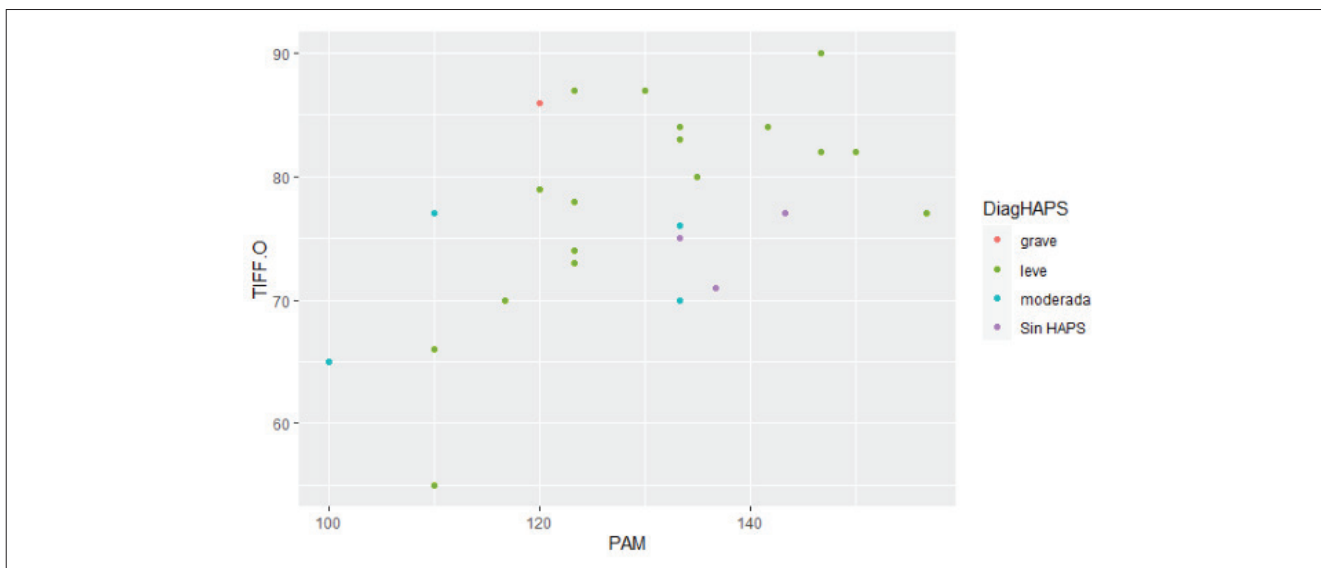


Figura 1: Correlación entre índice de Tiffeneau (TIFF.O) y la presión arterial media sistémica (PAM)

(TIFF.O: índice de Tiffeneau; PAM: presión arterial media; DiagHAPS: clasificación de hipertensión arterial pulmonar según presión arterial sistólica pulmonar).

Se evidencia una correlación positiva entre índice de Tiffeneau (TIFF.O) y la presión arterial media (PAM). Ninguno de estos individuos sufre de patrón pulmonar obstructivo.

Hábito tabáquico

El inicio del hábito tabáquico predominó en las edades 12 – 18 años. Los expedientes clínicos incluyen pacientes examinados desde 1980 a 2010, anteriores a las políticas de regulación del comercio de tabaco. El 56% de los expedientes incluidos iniciaron su hábito tabáquico durante la adolescencia, 33% en la juventud y 11% en la adultez.

Frecuencia de consumo

Para indagar sobre la frecuencia de consumo, los pacientes fueron clasificados en 4 grupos: ocasionales (< 1 vez/mes), 1 vez/mes, 1 vez/semana y >1 vez/semana.

Sin embargo, debido a la calidad de información inadecuada, se asignaron dos niveles a esta variable: fumadores y no fumadores. A continuación (tabla 4), se agrupó a los participantes para comparar algunas variables estadísticas y determinar si existía alguna diferencia de puntos estimados de IMC, PAM, PAS y TIFF.O. Los valores obtenidos son similares entre sí.

Tabla 4: Puntos estimados entre fumadores y no fumadores. (IMC: índice de masa corporal; TIFF.O: Índice de Tiffeneau obtenido; PAM: presión arterial media).

	Media IMC	Media PAM	Desvío estándar PAM	Media TIFF.O	Desvío estándar TIFF.O
Fumadores	28,58	128,03	12,88	77,55	6,48
No Fumadores	27,64	132,5	15,30	77,12	10,6
Grupo Conjunto	28,33	92,36	8,5	77,42	7,67

Procedencia y residencia

Más de la mitad de los expedientes seleccionados provenían de habitantes permanentes de la altura. Existieron interrupciones ocasionales de la residencia en la altura (1 viaje a tierras bajas durante el año, con una permanencia menor a 3 meses en todos los casos). De esta forma agrupamos a los participantes de acuerdo a región de nacimiento (> 2500 msnm o < 2500 msnm, asignados como "altura" o "valle"). En ambos grupos también se buscó diferencias en puntos estimados, sin hallar diferencias importantes (tabla 5):

Tabla 5: Puntos estimados entre nacidos en el valle y altura. (IMC: índice de masa corporal; TIFF.O: Índice de Tiffeneau obtenido; PAM: presión arterial media).

	Media IMC	Media PAM	Desvío estándar PAM	Media TIFF.O	Desvío estándar TIFF.O
Altura	28,61	92,92	9,06	77,09	8,05
Valle	27,596	89,67	5,62	79,00	6,97

Discusión

Las diferencias entre las personas nacidas en la altura y las que no, así como las que hay entre fumadores y no fumadores respecto a puntos estimados de IMC (índice de masa corporal) y PAM

es insignificante. Esto puede deberse a simple adaptación, pues todos los participantes viven a 3600 msnm, ya sea que nacen allí o permanecieron a estas elevaciones por tiempos mayores a los 10 años, refiriendo interrupciones esporádicas por lapsos de tiempo de algunas semanas.

Según Ordoñez-Vásquez *et al.* (2016), los factores de riesgo en el desarrollo de la hipertensión pulmonar son: 1) establecidos (p. ej. fenfuramida), 2) muy probables (p. ej. hipertensión portal, enfermedades del colágeno), 3) posibles (p. ej. embarazo, hipertensión sistémica) y finalmente 4) improbables (de los cuales destaca el tabaco y la obesidad). Çiftçi *et al.* (2017) concluyó que, en efectos agudos, el cigarrillo deterioraba la función diastólica del ventrículo izquierdo y la elasticidad aórtica. Los resultados apoyan estas conclusiones al hallar una correlación positiva entre la presión arterial media y la presión arterial pulmonar sistólica, apuntando a un incremento generalizado de la presión arterial, y no específico a la circulación pulmonar como podría sospecharse.

“Es probable que en la génesis del cor pulmonale crónico, especialmente en los pobladores de altura, los factores etiológicos se entremezclan; así la neumopatía por humo de leña puede estar acompañada de tabaquismo, enfermedad arterial pulmonar hipertensiva por las alturas, mal de montaña crónico y el trabajo en minería.” (Torres Macho *et al.*, 2020).

La hipertensión pulmonar secundaria a la hipoxia involucra el desarrollo de eritrocitosis excesiva de altura, considerándose el tabaco como el principal factor en el agravamiento de esta hipoxia, de acuerdo con la clasificación del consenso para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Doval (2017) y Ordoñez-Vásquez *et al.* (2016) no mencionan a la eritrocitosis como un factor predisponente a la hipertensión pulmonar. Por el contrario, se la considera como una forma preclínica del mal crónico de montaña (Arregui *et al.*, 1990; Leon-Velarde, 2014). De acuerdo al estudio realizado, a pesar de que los pacientes no presentan EPOC, el consumo de cigarrillo estaría asociado a una eritrocitosis excesiva, una forma preclínica del mal crónico de montaña. Esto explicaría el incremento generalizado de la presión arterial que descansa en la correlación positiva de PAM y PAPS, esto descarta una posible causa pulmonar por no hallarse hipertensión circunscrita al corazón derecho. Por otro lado, el incremento de la hemoglobina y los eritrocitos se incrementa ante la hipoxia hipobárica de las grandes alturas. A pesar de ello, usando valores considerados normales a grandes alturas, estos participantes cumplen criterios ecocardiográficos de hipertensión pulmonar.

El tabaquismo es la causa principal en el desarrollo patogénica del daño pulmonar. Entre el 20 y el 90% de los pacientes con EPOC,

también tienen hipertensión pulmonar (Torres Macho *et al.*, 2020). La hipertensión pulmonar podría ser consecuencia de factores de riesgo cardiovasculares o una conexión fisiopatológica (inflamatoria y aterosclerótica) con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estos hallazgos no coinciden directamente con nuestros resultados, ya que en nuestro estudio los pacientes fumadores sin EPOC desarrollaron hipertensión pulmonar.

Por otro lado, los hallazgos sanguíneos y ecocardiográficos (PAPS) podrían ser predictores útiles en el desarrollo de la EPOC considerando que los pacientes fumadores estudiados desarrollaron incrementos en PAPS sin alteraciones en las pruebas de función respiratoria, lo que en cierta medida limita su uso en áreas clínicas en cuanto a diagnóstico precoz. Posiblemente a lo largo de la historia natural de la EPOC se suscite, en primera instancia, un incremento de la PAPS, como marcador precoz de EPOC en desarrollo. Se recomienda continuar con estudios longitudinales.

En el estudio de Ozgul *et al.*, (2017), la hipoxemia, estrés oxidativo e inflamación provocan EPOC y enfermedad cardiovascular, en esta dinámica el tabaquismo es un factor patogénico importante incrementando las células sanguíneas rojas. Estos hallazgos concuerdan con el estudio realizado en fumadores de altura, mediante una correlación positiva entre estas 2 variables (tabaquismo e hipertensión pulmonar), reflejados también en el incremento de la PAPS. El consumo de cigarrillo se correlaciona con un incremento en la cantidad eritrocitos en sangre y por tanto niveles de hemoglobina podrían "...ser un indicador útil de actividad inflamatoria en fumadores sanos [...]" (Ozgul *et al.*, 2017)

La PAPS, de acuerdo con nuestro estudio, también podría ser un marcador temprano de desarrollo de EPOC en fumadores, tema que debe ser sondeado en profundidad por el potencial para la detección e intervención temprana en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Debe aclararse, sin embargo, que los datos fueron obtenidos de personas en distintos grados de enfermedad eritrocítica, distintas edades y diferentes épocas en lapsos de tiempo muy variados, además de ser de un grupo reducido de participantes, por lo que estos hallazgos deben considerarse con cautela y estudiarse en poblaciones más amplias.

Conclusión

En pacientes con eritrocitosis excesiva, fumadores residentes a grandes alturas, existe una correlación positiva entre presión arterial pulmonar sistólica y concentración de hemoglobina. La presión arterial sistémica, se presenta incluso sin evidencia de alteraciones espirométricas de patrón pulmonar obstructivo.

Deben realizarse más estudios para confirmar estos hallazgos.

Contribuciones y reconocimientos:

Agradecemos al Instituto Boliviano de Biología de Altura y la Universidad Mayor de San Andrés por permitir acceso a los archivos y registros médicos. Financiamiento particular de parte de los investigadores.

Velarde, A dirige el proyecto, obtiene los datos. Vásquez, G contribuye con análisis estadístico, manipulación de datos, corrección de estilo. Villena, M. contribuye con el escrito y asesoría científica. Los autores declaran no tener conflictos de interés en el presente proyecto.

Referencias

Alcaraz del Castillo F, Solíz VR. M. & Zuazo Y J. (1998). El consumo urbano de alcohol, tabaco, cocaína y otras drogas en Bolivia, 1992-1996-1998: estudio comparativo. 318.

Alcaraz VO. (2006). Informe Bolivia | Economía del Control del Tabaco en países del Mercosur y Estados Asociados. Accedido en : https://www.who.int/fctc/reporting/party_reports/bolivia_annex3_economics_of_tobacco_control_sp.pdf el 25 de mayo de 2021.

Aparicio Otero O. (2008). Texto de medicina de la altura Murillo, La Paz. Accedido en: <https://isbn.cloud/9789995403386/texto-de-medicina-de-la-altura/> el 15 de mayo de 2021.

Arregui A, Leon-Velarde F. & Monge C. (1990). Mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco: Evidencias epidemiológicas y fisiológicas. *Revista Médica Herediana* 1.

Blanco A, Sandoval R, Caixeta R. & Gonzales Molina J. (2012). Estado Plurinacional de Bolivia - Informe sobre Control del Tabaco 2011. Accedido en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Bolivia-CR-web.pdf> 15 de mayo de 2021.

Çiftçi Ö, Günday M, Çalişkan M, GÜllü H, Güven, A. & Müderrisoğlu H. (2017). Light cigarette smoking and vascular function. *Acta Cardiologica* 68, 255–261.

Doval, H. (2017). Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. *Revista Argentina de Cardiología* 85.

Epidemiología del consumo de tabaco en Bolivia. (2016). Fundación Interamericana del Corazón. Accedido en: <http://www.ficbolivia.org/index.php/control-del-tabaco/epidemiologia-del-consumo-de-tabaco-en-bolivia/> el 10 de abril de 2021.

- Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Melek M, Onrat E, Esen OB, Celik A, Kilit C, Saglam M. & Kirma C. (2006). Acute Smoking-Induced Alterations in Doppler Echocardiographic Measurements in Chronic Smokers. *Texas Heart Institute Journal* **33**, 134-138.
- Leon-Velarde F. (2014). *Jornadas Franco - Andinas Altura, salud y ambiente* (1st ed., Vol. 1). UMSA.
- Ordoñez-Vásquez L, Sánchez Román J. & García Hernández FJ. (2016). Hipertensión arterial pulmonar. *El Residente* **132**, 265-267.
- Ozgul G, Seyhan E, Özgül M. & Günlüoğlu M. (2017). Red Blood Cell Distribution Width in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Healthy Subjects. *Archivos de Bronconeumología* **53**, 107-113.
- Papadakis M, McPhee S. & Rabow MW. (2020). Chronic obstructive pulmonary disease. En *Current Medical Diagnosis & Treatment 2021* (55th ed.). McGraw Hill Medical. Accedido en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2957§ionid=251686991> el 15 de mayo de 2021.
- Peñaloza D. & Arias Stella J. (2011). Corazón y circulación pulmonar en grandes alturas: nativos normales y mal de montaña crónico. *Revista Peruana de Cardiología* **37**, 38-56.
- Pichon-Riviere A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Reynales-Shigematsu LM, Teixeira Pinto M, Castillo-Riquelme M, Peña Torres E, Osorio DI, Huayanay L, Loza Munarriz C, Sáenz de Miera-Juárez B, Gallegos-Rivero V, De La Puente C, Navia-Bueno M. del P. & Caporale, J. (2016). Impacto económico del tabaquismo en los sistemas de salud de América Latina: un estudio en siete países y su extrapolación a nivel regional. *Panamerican Journal of Public Health* **40**, 213-221.
- Torres Macho J, García de Casasola G. & López García F. (2020). Clinical ultrasonography in chronic obstructive pulmonary disease. *Revista Clínica Española (English Edition)* **220**, 190-196.
- Tremblay JC. & Ainslie PN. (2021). Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **118**, 2102463118.
- Villena M, Vargas E, Nigon M, Bellido D. & Rodríguez A. (2002). Eritrocitosis excesiva de altura. *Latido*, La Paz.
- Vogelmeir C. & Agustí AG. (2021). Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Accedido en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf el 15 de mayo de 2021.