



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“EFECTO DE UN PLAN CONTROLADO DE
EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO SUB-
MÁXIMO SOBRE LA OXIGENACIÓN,
MARCADORES ERITROPOYÉTICOS Y
PARÁMETROS CARDIO-METABÓLICOS
EN LA ERITROCITOSIS EXCESIVA DEL
MAL DE MONTAÑA CRÓNICO”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR
EN CIENCIAS DE LA VIDA

JOSE LUIS MACARLUPU BERNUY

LIMA - PERÚ

2023

ASESOR

Dr. Francisco Villafuerte Castrillon.

CO ASESOR

Dr. Nicolas Voituron.

JURADO DE TESIS

DR. GUSTAVO FRANCISCO GONZALES RENGIFO

PRESIDENTE

DRA. MARIA CONCEPCION RIVERA CHIRA

VOCAL

DR. SAMUEL VERGÉS

SECRETARIO

DEDICATORIA

A la memoria de mi padre. A Karim Vásquez Vera por ser el mejor apoyo en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor el Dr. Francisco Villafuerte, al Dr. Jean Paul Richalet, al Dr. Nicolas Voituron y a la Red Franco-Peruana.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El trabajo contó con el apoyo de “Relations Internationales”, la “Bonus Qualité Recherche”, y el “Institut Fédératif de Recherche Biomédicale” programas de la Universidad Sorbona París Norte. JLM fue apoyado por la red franco-peruano y la Escuela de Doctorado en Ciencias de la Vida (CAR-EDFPCV-019-2016). Este trabajo también fue apoyado por una subvención Legs Poix (NV).

El estudio también fue apoyado por una subvención Wellcome Trust 107544/Z/15/Z para FCV JLM y contó con el apoyo de una beca de la Red Franco-Peruana Escuela de Doctorado en Ciencias de la Vida financiada por el Institut de Recherché pour le Développement (IRD), la Embajada de Francia en el Perú, y la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

EFFECTO DE UN PLAN CONTROLADO DE EJERCICIO FISICO AEROBICO SUB- MAXIMO SOBRE LA OXIGENACION, MARCADORES ERITROPOYETICOS Y PARAMETROS CARDIO-METABOLICOS EN LA ERITROCITOSIS EXCESIVA DEL MAL DE MONTAÑA

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	2%
2	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	2%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	posgrado.cayetano.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	maldealturacronico.blogspot.com Fuente de Internet	1%
6	fondoeditorial.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN ABSTRACT

	Pag.
1 Introducción	1
1.1. Respuesta eritropoyética en el MMC	3
1.2. Consecuencias cardio-metabólicas de la EE y MMC	4
1.3. Ejercicio Físico en el MMC	5
1.4. Estrategias de tratamiento para EE y MMC	6
a. Reducción no farmacológica de la EE: sangrías y hemodiluciones isovolémicas	7
b. Reducción farmacológica de la EE	7
c. Reducción de la hipoxemia: estimulación de la ventilación (VE)	8
d. Ejercicio Físico como posible tratamiento para el MMC	10
2 Justificación	14
3 Hipótesis	16
4 Objetivos	17
4.1 Objetivo General	17
4.2 Objetivos específicos:	17
5. Métodos	19
6. Resultados	22
7. Discusión	38
8. Limitaciones	54
9. Conclusiones	59
10. Referencias bibliográficas	60

RESUMEN

La eritrocitosis excesiva (EE; $[Hb] \geq 21 \text{g/dl}$), es el signo característico del Mal de Montaña Crónico (MMC), y los tratamientos para esta condición incluyen sangrías, hemodiluciones, o el traslado del paciente a menor altitud. Estudios han mostrado que atletas nativos de altura mantienen el hematocrito (Hct) dentro del rango de valores de nivel del mar y, por lo tanto, planteamos es posible que el entrenamiento físico reduzca el Hct excesivo y con esto, la sintomatología del MMC. El objetivo fue investigar el efecto del entrenamiento sobre la eritrocitosis de altura en un modelo animal de ratas durante la aclimatación a la hipoxia y en un modelo humano de hipoxia crónica con MMC. Para esto, se estudiaron ratas durante la aclimatación a la hipoxia ($PB=433\text{mmHg}/1\text{mes}$) y a un grupo de varones de Cerro de Pasco (4340m) con MMC, ambos bajo un plan de entrenamiento de 1h/día-5días/semana/4semanas para animales, y de 1h/día-4días/semana/8semanas para humanos. Los resultados mostraron una reducción significativa del Hct en ambos modelos, adicionalmente la sintomatología de MMC disminuyó significativamente en humanos. En conclusión, el entrenamiento en hipoxia crónica disminuye el Hct y mejora la sintomatología del MMC sugiriendo que el entrenamiento podría utilizarse como un nuevo manejo para el MMC.

Palabras claves: Eritrocitosis excesiva, Mal de Montaña Crónico, hematocrito, ejercicio físico, hipoxia crónica.

ABSTRACT

Excessive erythrocytosis (EE; [Hb] \geq 21g/dl) is the characteristic sign of Chronic Mountain Sickness (MMC), and treatments for this condition include bleeding, hemodilution, or transfer of the patient to a lower altitude. Studies have shown that native high-altitude athletes maintain hematocrit (Hct) within the range of sea level values and, therefore, we suggest that physical training may reduce excessive Hct and with it, the symptoms of MMC. The aim was to investigate the effect of training on high-altitude erythrocytosis in a rat animal model during hypoxia acclimation and in a human model of chronic hypoxia with MMC. For this, rats were studied during acclimatization to hypoxia (BP=433mmHg/1month) and a group of males from Cerro de Pasco (4340m) with MMC, both under a training plan of 1h/day-5days/week/4weeks. for animals, and 1h/day-4days/week/8weeks for humans. The results showed a significant reduction of Hct in both models, additionally the symptoms of MMC decreased significantly in humans. In conclusion, chronic hypoxia training decreases Hct and improves MMC symptomatology, suggesting that training could be used as a new management for MMC.

Keywords: Excessive erythrocytosis, Chronic Mountain Sickness, hematocrit, physical exercise, chronic hypoxia.

1. INTRODUCCION

La presión barométrica disminuye de manera exponencial en función a la altitud, y por tanto la presión parcial de los gases en la atmosfera incluyendo el oxígeno, también disminuye a pesar de mantenerse una fracción constante para cada uno de estos (Hultgren, 1997). Es a partir de los 3500 m de altitud donde se acentúan los efectos de la disminución de la presión de oxígeno (PO_2) ambiental sobre el organismo (Ralph H. 1978, Richalet et al., 2012; Peñaloza. 2012) desencadenando diferentes mecanismos de respuesta fisiológica con la finalidad de contrarrestar la disminución de la PO_2 inspirada y mantener la homeostasis de oxígeno (O_2) en el organismo.

A pesar de que numerosas poblaciones habitan a grandes alturas alrededor del mundo no todos los individuos expuestos a dichas condiciones logran sostener una adecuada respuesta al medio hipóxico lo cual desencadena la aparición de un síndrome denominado Mal de Montaña Crónico (MMC) o Enfermedad de Monge (Monge M. et al., 1928; Monge C. 1943). Este síndrome se produce por la incapacidad de algunos individuos (nativos o residentes de la altura) de aclimatarse de forma integral a la vida en alturas considerables (altitudes superiores a 3000 m) (Monge M. et al., 1928) reflejando una falta de adaptación o adaptación incompleta al medio hipóxico.

El Perú es un país andino que cuenta con una población de 31 237 385 habitantes según el censo 2017, con un 28.1 % de la población censada viviendo en la región de la sierra (Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2018) y un 8.8 % por encima de los 3500 m. En nuestro país, la prevalencia de MMC por

encima de los 4000 m es en promedio de 16% en la población adulta masculina (Monge-C et al., 1992) y de 9% en la población femenina (León-Velarde et al, 1997; León-Velarde et al 2001).

El MMC se caracteriza por la eritrocitosis excesiva (EE) con valores de $[Hb] \geq 21$ g/dl en varones y de $[Hb] \geq 19$ g/dl en mujeres (León Velarde et al., 2005) asociada con otros desórdenes neurológicos tales como cefaleas, mareos, somnolencia o insomnio, fatiga. También se observa cianosis localizada, parestesias, y dilatación de las venas (León-Velarde et al., 2005). Otros trabajos han reportado que es muy frecuente la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Peñaloza y Sime, 1971; Antezana et al., 1982; Peñaloza y Arias-Stella, 2007), la cual se torna de moderada a severa en el desarrollo clínico de este síndrome, y la presencia de hipertrofia ventricular derecha secundaria a la HAP, también es característica de las etapas más avanzadas de la enfermedad (Monge C y León Velarde. 2003; Rimoldi et al., 2016). Estudios más recientes también han reportado una marcada disfunción vascular sistémica que predisponen a los individuos con MMC a problemas cardiovasculares (Rimoldi et al., 2012; Bailey et al. 2013).

Originalmente, el mecanismo propuesto como contribuyente a la etiología del MMC fue la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia (RVH) durante la exposición prolongada a un ambiente de altura, lo que conllevaría al organismo a una disminución del patrón ventilatorio y a una severa hipoxemia (Hurtado, 1964; León-Velarde y Richalet, 2007; Yu et al 2022). Sin embargo, estudios más recientes han mostrado que no es la RVH sino la pérdida de sensibilidad al CO_2 la que causaría la aparición del MMC ocasionando un incremento de la hipoxemia y un

posible incremento del hematocrito (Fatemian et al., 2003; Richalet et al., 2008; León-Velarde y Richalet. 2006; Heinrich et al., 2020).

Se han descrito también factores adicionales asociados a la EE o al MMC y que podrían agravar la hipoxemia: un aumento del gradiente de P_{O_2} alveolo-arterial ($A-a_{O_2}$) con "shunt" veno-arterial (Kreutzer et al., 1964; Vargas and Villena, 1992); un aumento del espacio muerto (Ergueta et al., 1971); una reducción de la relación ventilación/perfusión (Vargas and Villena, 1993); la presencia de apneas de sueño más prolongadas y de un mayor número de oscilaciones de la saturación arterial de oxígeno (Sp_{O_2}) (Normand et al, 1992; Rexhaj et al., 2016); y la presencia de sobrepeso y obesidad (Guénard et al 1984; León-Velarde et al., 1993).

1.1 Respuesta eritropoyética en el MMC

Se conoce que la eritropoyesis es un proceso básicamente regulado por las hormonas eritropoyetina (Epo) (Richmond et al., 2005; Haase VH. 2013) y testosterona (Shahani et al., 2009; Zitsmann. 2008), siendo la Epo la hormona principal que controla el evento eritropoyético (Jelkmann W. 1992). También se ha reportado a la hepcidina como una hormona que controla las reservas de hierro en el organismo, regulando y degradando por endocitosis a otra hormona denominada la ferroportina (Ganz T. 2012; Cuevas et al., 2013).

Estudios en nativos de altura (NA) han reportado que existe una gran variabilidad de los niveles de Epo y de la respuesta eritrocítica a la altura, no encontrándose una correlación de los niveles séricos de Epo y la [Hb] aun en NA sanos. Para individuos con MMC, existe una controversia respecto a los niveles circulantes de Epo debido

a que algunos estudios han reportado valores de esta hormona muy similares a los que se han observado en nativos sanos del mismo nivel de altitud. (León-Velarde et al., 1991; Gonzales et al., 2009; Villafuerte et al., 2014). Recientemente, también se ha sugerido que el receptor soluble de eritropoyetina (sEpoR) actúa como regulador fisiológico de eritropoyesis inducida por hipoxia y podría representar un factor importante en la fisiopatología del MMC (Villafuerte et al., 2014; Villafuerte et al., 2016).

1.2 Consecuencias cardio-metabólicas de la EE y MMC

Dentro del conjunto de signos y síntomas que acompañan al MMC, la falta de la adaptación, o adaptación incompleta a la vida en la altura parece involucrar un mayor riesgo cardiovascular (RCV) (Corante et al., 2018). Así, estudios en nativos de altura (NA) han demostrado una asociación entre la [Hb] elevada y las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, tales como hipertensión (León-Velarde y Arregui. 1994; Gonzales y Tapia. 2013; Goubali et al., 1995; Jefferson et al. 2002; McDonough et al., 1965), diabetes (Picón Reategui, 1963), intolerancia a la glucosa (León-Velarde y Arregui. 1994; Gonzales GF y Tapia V. 2013; Goubali et al., 1995; Jefferson et al. 2002; McDonough et al., 1965; Okumiya et al., 2011; Okumiya et al., 2010), infarto de miocardio (Mortimer et al., 1977) y dislipidemia (Gonzales y Tapia. 2013; Sherpa et al., 2011). Otros estudios también han reportado que en la EE los trastornos metabólicos y cardiovasculares podrían contribuir a un mayor RCV, afectando negativamente la salud y calidad de

vida. (León-Velarde y Arregui, 1994; Jefferson et al., 2002; Okumiya et al., 2010, 2011, 2016; Gonzales y Tapia, 2013; De Ferrari et al., 2014).

Por lo tanto, todos estos hallazgos sugieren un efecto negativo del Hct en parámetros cardio-metabólicos.

1.3 Ejercicio Físico en el MMC.

La tolerancia al ejercicio en las personas con MMC es un tema controversial. Diferentes estudios han mostrado una significativa HAP durante el ejercicio, y por lo tanto una reducida y limitada tolerancia al esfuerzo físico (Pratali et al., 2012; Stuber et al., 2010; Soria et al., 2019). Esta idea, encuentra sustento en los estudios de Pratali y Stuber (Pratali et al., 2012; Stuber et al., 2010) en individuos con MMC con ascendencia Aymara, quienes en condiciones de ejercicio y con una baja carga de trabajo desarrollaron una marcada HAP. Por el contrario, el estudio realizado por Groenpenhoff y colaboradores (Groenpenhoff et al., 2012) en individuos con MMC de ascendencia quechua en Cerro de Pasco, a quienes evaluó en el esfuerzo físico máximo, mostró que no existe evidencia de limitación ni disminución de la capacidad física al ejercicio a pesar de la HAP que desarrollan. Una de las explicaciones para este hallazgo fue el elevado contenido arterial de oxígeno y la elevada capacidad de difusión pulmonar que muestran los pacientes con MMC (Naeije y Vanderpool. 2013). Por tanto, los NA con MMC, por lo menos de ascendencia quechua, sí estarían capacitados para tolerar adecuadamente un plan de entrenamiento físico sub máximo, en un programa de mediana exigencia física

(esfuerzo físico sub máximo) con cargas de trabajo equivalentes para esta condición de ejercicio.

1.4 Estrategias de tratamiento para EE y MMC.

El objetivo de los tratamientos del MMC se orienta a disminuir la EE que se asume como responsable de los síntomas y signos que se presentan en este síndrome. La hipoxemia tisular podría agravar el incremento de la viscosidad de la sangre y hacer menos eficiente la entrega de oxígeno hacia los tejidos. El aumento de la viscosidad de la sangre trae consigo, además, una perfusión desigual a nivel pulmonar (Newman et al., 1951; Cruz et al., 1979, Winslow y Monge C.1987, Winslow et al., 1985, Heinicke et al., 2006). Por esta razón, los ensayos terapéuticos del MMC han estado dirigidos básicamente a disminuir la cantidad de GR; esta disminución se puede alcanzar de manera directa, reduciendo la excesiva cantidad de GR (Sedano et al., 1988; Sedano y Zaravia, 1988), o indirecta, incrementando la PO₂ en la sangre arterial (Kryger et al., 1978; Villena et al., 1985; Vargas y Villena, 1993).

En la actualidad podemos encontrar una variedad de tratamientos que se han propuesto para la EE en personas con MMC, pero son muy pocos los ensayos controlados (Rivera-Ch et al., 2007). El tratamiento más común es desplazar al paciente a lugares de menor altitud, lo cual ha demostrado disminuir el grado de EE y la HAP (Sime et al., 1971; Vogel et al., 1974; Corone et al, 1976; McKenzie et al., 1985). Sin embargo, esta opción es a menudo imposible por razones sociales y económicas.

a. Reducción no farmacológica de la EE: sangrías y hemodiluciones isovolémicas.

Esta estrategia se ha centrado en el uso de las sangrías rojas (disminución del Hct por extracción de sangre), así como las hemodiluciones isovolémicas (sangrado con devolución del volumen líquido extraído), con la finalidad de reducir la [Hb] a valores normales para la altura de residencia. Estudios realizados utilizando técnicas de hemodilución isovolémica demostraron que se logran mejores efectos en la reducción de la [Hb] (Sedano et al., 1988 y Sedano y Zaravia. 1988). Por otro lado, los trabajos de Peñaloza (Peñaloza et al., 1971) demostraron que la sangría disminuye la HAP y mejora la SpO₂, mientras que Cruz (Cruz et al., 1979) encuentra que la sangría mejora el intercambio gaseoso pulmonar, mejorando la relación ventilación/perfusión. Sin embargo, estas técnicas serían poco prácticas en su uso por su carácter invasivo, así también por un posible efecto rebote que ha sido observado por estudios no publicados en el cual la [Hb] se restablece a valores ligeramente superiores a los mostrados antes de la extracción.

b. Reducción farmacológica de la EE.

En cuanto al uso de fármacos para reducir la EE, ensayos en modelos animales han evaluado las metilxantinas (teofilina, pentoxifilina) que inhiben la adenosina e indirectamente la Epo (Huicho et al., 1992), así como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, captopril), y bloqueadores adrenérgicos (prazosin, minoxidil) (Izaguirre et al 1990; Bozzini et al 1991;

Izaguirre, 1993). En humanos, estos fármacos han tenido éxito principalmente en pacientes con EE no hipoxémicos y en ensayos de laboratorio (Edwards y Padfiel, 1985; Reams y Bauer, 1986; Islam et al., 1990; Gastón et al., 1991; Huicho et al., 1992). El uso de bloqueadores adrenérgicos para disminuir la eritropoyesis se sustenta en los hallazgos que muestran una clara participación del sistema nervioso simpático, tanto como respuesta general al estrés hipóxico, como en la regulación de la producción de Epo. Se postula que su uso produciría vasodilatación arterial y venosa, así como la disminución de la resistencia vascular periférica. La vasodilatación de las arteriolas aferentes de los glomérulos renales produciría un incremento del flujo sanguíneo a ese nivel, mejorando el aporte de oxígeno, el cual disminuiría la producción de Epo (Fink y Fisher, 1976; Fink y Fisher, 1977a; 1977b; 1977c; Jelkmann et al., 1979; Richalet; 1990). Sin embargo, la efectividad de estos tratamientos aún no se ha sido demostrado en pacientes con MMC ni mucho menos sus posibles efectos adversos.

c. Reducción de la hipoxemia: estimulación de la ventilación.

Para disminuir la hipoxemia arterial en las personas con MMC se ha utilizado drogas estimulantes de la respiración. Según Kryger et al., (1978c), el acetato de medroxiprogesterona, a una dosis de 20-60 mg diarios por 10 semanas, incrementa la ventilación (VE), trayendo como consecuencia una disminución de la presión arterial de CO₂ (PaCO₂), un aumento de la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) y de la presión arterial de oxígeno (PaO₂), y por ende de la SpO₂. Luego del alivio de la hipoxemia, se observa una caída del Hct, hasta valores normales

para una altura de 3,100 m, y la desaparición de los síntomas. Sin embargo, estos tratamientos son imprácticos debido al efecto sobre el sistema hormonal masculino.

Entre las drogas que producen estimulación de los quimiorreceptores periféricos (Severinghaus et al., 1966; Velásquez, 1969), se encuentra el bismesilato de almitrina. Esta droga, administrada por vía oral (3 mg/Kg), produce un aumento significativo de la PaO₂, del pH y de la frecuencia respiratoria (FR) con reducción de la presión arterial de CO₂ (PaCO₂), pero sin incremento significativo de la VE. Otros investigadores han descrito una acción favorable de esta sustancia sobre la relación ventilación/perfusión (Simonneau et al., 1981). La mitad de esta dosis administrada durante 4 semanas produce una moderada (3.5%) reducción del Hct (Villena et al., 1985). Lamentablemente, ninguno de estos ensayos ha sido usado sistemáticamente en el tratamiento del MMC, también por ausencia de ensayos aleatorizados controlados.

Más recientemente, un ensayo aleatorizado controlado utilizando acetazolamida durante tres semanas en personas con MMC dio resultados muy alentadores (Richalet et al., 2005). Los principales resultados del estudio realizado utilizando dosis de 250 o 500 mg/día incluyen la disminución del Hct de 7%, un incremento de la SpO₂ nocturna, una disminución de la frecuencia cardiaca (FC) nocturna, disminución de receptores solubles a la transferrina, y disminución de Epo sérica. También se reportó un aumento en la quimiosensibilidad central al CO₂. Estos efectos demuestran una acción de la acetazolamida sobre la VE (por la vía de acidosis metabólica), una mejoría de la SpO₂ y un efecto directo del inhibidor de la anhidrasa carbónica sobre la secreción renal de Epo en conjunto con la reabsorción

tubular proximal (Eckardt et al., 1989). Adicionalmente, un estudio sobre un tratamiento de 6 meses con acetazolamida en personas con MMC, también reportó una mejora de la sintomatología, y la reducción del Hct (Richalet., et al 2008; Stauffer., et al 2020); sin embargo, los beneficios de su uso a largo plazo son discutibles de acuerdo a la evidencia de los efectos secundarios sistémicos reportados (Adamson y Swewnsom. 2017; Penninga et al., 2013).

Otro estudio realizado en animales ha reportado que el tratamiento con acetazolamida no solo tiene un impacto en la reducción del Hct sino también en otros sistemas aumentando el gasto cardiaco, reduciendo la hipertrofia ventricular derecha y podría reducir el riesgo de insuficiencia cardiaca a largo plazo (Pichon et al., 2012).

d. Ejercicio Físico como posible tratamiento para el MMC.

Los programas de rehabilitación cardio-pulmonar con entrenamiento físico en pacientes con enfermedades cardiovasculares, han mostrado tener una alta efectividad en la disminución de síntomas y signos cardio-respiratorias (ACSM. 1998,2013; Nici et al., 2006; Pauwels et al., 2001; Troosters et al., 2005; BTS Statement. Pulmonary Rehabilitation. Thorax 2001; Zuwallack y Crouch.2004). Dentro de los beneficios que se han reportado se encuentra la reducción en el índice de disneas, mayor y mejor tolerancia al ejercicio físico, mayor capacidad aeróbica, mejor función muscular, mejor capacidad funcional, mejoría de la función cardiovascular, mejoría en la eficiencia mecánica (Fierro-Carrión et al., 2002; Lippi G. et al., 2006; Lippi y Schema. 2017) y mejor estado de salud en general (Fierro-

Carrión y Mahler. 2002; BTS Statement. 2001; Storer. 2001; Baum et al., 1998; Fagard. 2005; Kyung y Chin. 2008). Otros beneficios incluyen la mejoría en el perfil lipídico (Carreras y Pérez. 2001; Graham et al., 2007), disminución del colesterol total (Crouse et al., 1997; Grandjean et al., 2000), incremento en la sensibilidad a la insulina, y prevención de diabetes tipo 2 (Ryan.2000; Laaksonen et al., 2005; Lippi G. et al., 2006; Lippi y Schema. 2017), dislipidemia (Wang y Xu. 2017; Varady y Jones 2005; Mann et al., 2014), reducción del riesgo para osteoporosis, sarcopenia y cáncer (Lippi G. et al., 2006; Lippi y Schema. 2017).

Múltiples estudios han demostrado que el ejercicio físico aeróbico realizado con frecuencia a una intensidad de 50 a 60% del valor de la frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMT) logra mejorar la función cardio-respiratoria, mejorando la SpO₂ y el transporte de oxígeno hacia los tejidos (ACCP/AACVPR 1997; ACSM 2000).

También se ha reportado que las personas que se ejercitan con regularidad muestran una [Hb] ligeramente más baja que las personas sedentarias (Ortega Sánchez. 1992; Telford et al., 2002). Esta ligera diferencia se torna más significativa en deportistas de alta resistencia (Schobersgerger et al., 1990, Telford et al., 2002; Bonilla et al., 2005; Lippi y Sanchis-Gomar. 2019). Estos cambios, han tratado de ser explicados por el fenómeno de hemolisis y por expansión del volumen plasmático (VP) producto del ejercicio (Lippi y Sanchis-Gomar. 2019; Convertino et al., 2007). Estudios sugieren que el mayor daño del GR durante el ejercicio está relacionado con el pasaje de este por los capilares del pie durante la fase del pisado (Gilligan et al., 1943; Telford et al., 2002; Falsetti et al., 1983; Green et al 1999; Lippi y Sanchis-Gomar. 2019). Ello podría constituir un efecto importante sobre la

tasa de destrucción de GR, sobre todo al correr, en bicicleta u otro tipo de actividad física (Lippi y Sanchis-Gomar. 2019).

Otros estudios han demostrado que el ejercicio físico proporciona el estímulo para la acción de mecanismos que conducen a la expansión del VP. A pesar de que el efecto agudo del ejercicio provoca una reducción del VP por el efecto de las demandas metabólicas y térmicas (Convertino et al., 1981), es el incremento de las concentraciones de electrolitos y de la osmolalidad lo que da inicio a respuestas fisiológicas endocrinas que involucran la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la hormona antidiurética y otras respuestas que van acompañadas de un incremento de agua renal conjuntamente con una mayor retención de sodio que terminan ocasionando una mayor expansión del VP y menores valores de Hct (Convertino et al., 1981).

Otros trabajos han demostrado que un mecanismo renal primario para aumentar la retención de agua y expandir el volumen de agua corporal iniciada por la actividad física implica una mayor capacidad renal de reabsorción tubular de sodio (Luetkemeier et al., 1994). Otras investigaciones han propuesto que un mecanismo de retención de aldosterona-sodio también sería un factor importante para la expansión del volumen sanguíneo estimulado por la actividad física (Kirby and Convertino. 1981).

Por lo tanto, y teniendo en cuenta que el entrenamiento físico puede disminuir el Hct a través de diferentes mecanismos, el principal objetivo de los tratamientos para el MMC está dirigido a reducir la EE como responsable de los síntomas y signos de este síndrome, se busca aplicar un manejo con un plan controlado de ejercicio físico en personas con MMC, con la finalidad de reducir el

Hct y la EE y así tener información de un manejo no farmacológico para este síndrome. Este plan con entrenamiento físico resultaría ser una opción más accesible para la mayoría de los individuos por su bajo costo y brindaría una menor probabilidad de presentar efectos adversos como muchas veces ocurre con la contraparte farmacológica.

2. JUSTIFICACION.

El reconocimiento del MMC como un problema de salud pública en nuestro medio y en otros países con regiones de altitud geográfica, debe de llevar al desarrollo de políticas de salud que enfrenten este problema y no considerar a este síndrome como un simple cuadro de afecciones aisladas que solo lo padecen unos cuantos individuos de las regiones de altura. Debe de considerarse también, que en la actualidad el desarrollo de estas regiones y el enorme incremento de la actividad laboral y de fuentes de trabajo, producto de la actividad minera, son un punto de atracción no solo para NA, sino también para nativos de nivel del mar, quienes probablemente podrían desarrollar esta patología de altura aun de manera más acentuada si deciden trabajar por periodos prolongados en dicho ambiente. Actualmente las estrategias utilizadas para hacer frente a la EE incluyen el tratamiento con acetazolamida, el traslado de los pacientes a zonas bajas en altitud, o las denominadas sangrías. Sin embargo, dichas estrategias no son siempre de fácil ejecución por razones de índole económica, personal y familiar. Sin embargo, son hasta ahora las únicas estrategias de manejo propuestas, con relativo éxito, para pacientes que padecen de MMC.

Por este motivo, el presente estudio, pretende investigar el efecto de un plan controlado de ejercicio físico aeróbico sub-máximo y sus posibles efectos benéficos sobre la eritrocitosis en personas con MMC y en un modelo animal de ratas durante la aclimatación a la hipoxia crónica, lo cual nos permitirá explorar una nueva oportunidad de manejo no farmacológico a la EE del MMC. La ventaja de esta estrategia de entrenamiento físico comparado con otros seria su bajo costo

económico, ausencia de métodos invasivos como el utilizado en las sangrías, y su conocido efecto favorable sobre la salud en general. Así mismo este estudio contribuirá al conocimiento en la fisiología del ejercicio en los individuos con MMC.

3. HIPOTESIS

Para el presente estudio se planteó la siguiente hipótesis general:

El entrenamiento físico disminuye el Hct en condiciones de hipoxia crónica y contribuye al manejo de la eritrocitosis.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

Investigar el efecto de un plan controlado de ejercicio físico sobre la eritrocitosis de altura en un modelo animal de ratas durante la aclimatación a la hipoxia y en un modelo humano de hipoxia crónica con MMC.

4.2 Objetivos específicos:

Para el estudio en el modelo animal se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar el efecto de cuatro semanas de entrenamiento físico aeróbico sub-máximo durante la aclimatación a hipoxia hipobárica (PB=433 mmHg) sobre el Hct.
- Evaluar el efecto de cuatro semanas de entrenamiento físico aeróbico sub-máximo durante la aclimatación a hipoxia hipobárica (PB=433 mmHg) sobre el VP y la concentración plasmática de haptoglobina como marcador de hemolisis.
- Evaluar el efecto de cuatro semanas de entrenamiento físico aeróbico sub-máximo durante la aclimatación a hipoxia hipobárica (PB=433 mmHg) sobre la capacidad aeróbica, tiempo de agotamiento y velocidad máxima en el ejercicio.

Para el estudio en humanos con MMC se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar el efecto de ocho semanas de entrenamiento aeróbico sub-máximo sobre el Hct y la [Hb].
- Evaluar el efecto de ocho semanas de entrenamiento aeróbico sub-máximo sobre el Score de MMC.
- Evaluar el efecto de ocho semanas de entrenamiento aeróbico sub-máximo sobre los parámetros cardio-metabólicos, cardio-respiratorios y los indicadores de rendimiento físico.

5. METODOS

La parte metodológica del trabajo realizado en animales se detalla en el artículo (Anexo 4): “*Effect of exercise training in rats exposed to chronic hypoxia: Application for Monge’s disease*” (Macarlupú et al., 2021a).

Brevemente, el estudio en animales contó con la aprobación del Comité de ética para experimentos con animales y el ministerio francés de investigación (APAFIS#11051-201708282253473 v2). Cincuenta y seis ratas macho Sprague-Dawley (de 6 a 8 semanas de edad) fueron agrupados en: grupo sedentario normóxico (NS, n = 8), grupo entrenado normóxico (NT, n = 8), grupo sedentario hipóxico (HS, n = 8), y grupo entrenado hipóxico (HT, n = 8). Los grupos hipoxicos (HT y HS) fueron expuestos a hipoxia en una cámara hipobárica durante un mes (PB = 433 mmHg; PiO₂ = 90,9 mmHg, altitud simulada ≈ 4500 m). En la primera parte del estudio se utilizaron 32 animales. Los animales HT y NT realizaron 1 h de entrenamiento en condiciones hipóxicas (FiO₂ = 0.12) o normóxicas (FiO₂ = 0.21). Se evaluaron parámetros metabólicos, Hct y un hemograma al inicio del estudio (D0), y después de un mes (D30). Para la segunda parte del estudio se utilizaron 24 animales, se evaluó la SpO₂ y la FC en D0 y D30, finalmente fueron sacrificados para medir volumen sanguíneo, volumen plasmático, la relación de Fultón (índice de hipertrofia del ventrículo derecho) y el factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) en musculo gastrocnemio y soleo. El entrenamiento de los animales se realizó en una corredora eléctrica para animales (1 h/día, 5 días/semana). La medición de $\dot{V}O_2$ y $\dot{V}CO_2$ se realizó utilizando una corredora eléctrica metabólica conectado a un equipo metabólico de adquisición de datos. La

toma de muestras sanguíneas y de tejidos se realizó después del sacrificio de los animales. Se extrajo el corazón para el cálculo de la relación de Fulton (RV/LV + S). Las mediciones de la SpO₂ y FC se evaluaron a través de un método no invasivo. Estas medidas se realizaron en D0 y D30 de hipoxia o normoxia.

Las mediciones del volumen sanguíneo y del volumen plasmático se realizaron con un método modificado de dilución con azul de Evans (Richalet et al., 2018).

Las mediciones de la concentración plasmática de haptoglobina libre, receptor soluble de Epo (sEpoR) y receptor soluble de transferrina (sTfR) se realizaron con un método de ELISA.

La parte metodológica del trabajo realizado en humanos se detalla en el artículo (Anexo 5): “*Sub-maximal aerobic exercise training reduces haematocrit and ameliorates symptoms in Andean highlanders with chronic mountain sickness*” (Macarlupú et al., 2021b).

Brevemente, el estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIEH-UPCH aprobación N° 606-25-18, SIDISI 100520). Antes de iniciar las evaluaciones, se brindó información oral y se firmó un consentimiento informado. Diez hombres no entrenados con MMC residentes de la ciudad de Cerro de Pasco, Perú (4340 m), fueron seleccionados según el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión (Anexos 2 y 3); dos se retiraron antes de la primera sesión del protocolo entrenamiento. Los voluntarios respondieron un cuestionario clínico, se evaluó la función cardio-pulmonar mediante una espirometría y un electrocardiograma (EKG). Se realizaron mediciones del Hct, SpO₂ y FC, presión arterial sistólica

(PAS) y presión arterial diastólica (PAD). Se determinó el score Qinghai de MMC (León-Velarde et al., 2005) (Anexo 1). Se tomaron muestras de sangre antes de la primera prueba de ejercicio cardio-pulmonar (CPET) y después de 4 y 8 semanas de entrenamiento. Los valores de glucosa, insulina, perfil de lípidos, Epo y perfil de hierro se midieron en muestras de suero que se obtuvieron después de 10 a 12 horas de ayuno al iniciar el estudio y después de ocho semanas de entrenamiento.

Se realizó un Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA) de veinticuatro horas para las mediciones de la presión arterial al inicio del estudio y después de 8 semanas de entrenamiento.

Se realizó un CPET en Cerro de Pasco, se tomaron lecturas de VO_2 , VCO_2 , VE, presión de oxígeno al final de la espiración (PETO_2), y presión de CO_2 al final de la espiración (PETCO_2), SpO_2 , FC, y EKG. Los participantes realizaron una prueba preliminar máxima CPET con un protocolo escalonado al inicio del estudio para determinar su capacidad aeróbica o $\dot{\text{V}}\text{O}_2$ pico ($\dot{\text{V}}\text{O}_2$ pico). Todas las mediciones se repitieron después de 4 y 8 semanas de entrenamiento.

El esquema de entrenamiento consistió en sesiones de 4 días entrenamiento/semana/8 semanas, con un total de 32 sesiones. El entrenamiento aeróbico sub-máximo consistió en pedalear en un cicloergómetro al 60% del VO_2 pico durante 1 h/día. Después 4 semanas, se realizó un CPET máximo para reajustar el 60% del VO_2 pico, de las siguientes 4 semanas.

6. RESULTADOS.

Los resultados del trabajo realizado en animales se muestran en el artículo (Anexo 4): “*Effect of exercise training in rats exposed to chronic hypoxia: Application for Monge’s disease.*” (Macarlupú et al., 2021a). A continuación, se presentan las tablas y graficas de dicho trabajo:

TABLA 2 Peso corporal, hematocrito, volumen plasmático y sanguíneo, ingesta de agua y de alimento.

	ANOVA Principal efecto	Grupo expuesto a normoxia		Grupo expuesto a hipoxia	
		Sedentario NS	Entrenado NT	Sedentario HS	Entrenado HT
Peso inicial (g)	ns	364 ± 7	339 ± 30	282 ± 46	326 ± 7
Ganancia e peso (g)	** , ###	285 ± 105	88 ± 34###	142 ± 25**	74 ± 17###
Hematocrito (%)	*** , ##	48.4 ± 2.1	44.9 ± 2.1#	60.1 ± 2.6***	57.7 ± 2.7
Volumen plasmático (ml/Kg) *		34.6 ± 9.4	39.7 ± 11.1	25.1 ± 6.1*	26.8 ± 11.5*
Volumen sanguíneo (ml/Kg)	ns	66.7 ± 16.1	2.9 ± 20.9	62.6 ± 12.4	64.7 ± 30.8
Ingesta de agua (ml/día)	***	31.0 ± 2.4	32.9 ± 4.0	41.4 ± 10.1***	41.9 ± 10.6***
Ingesta de alimento (g/día) *** , ###		23.2 ± 2.4	20.3 ± 0.8###	21.0 ± 2.4***	18.0 ± 2.1*** , ###

Valores media ± DS

Hipoxia vs. Normoxia: *p < 0.05, **p < 0.001.

Entrenado vs. Sedentario: # p < 0.001.

TABLA 3 Haptoglobina plasmática, receptor soluble de eritropoyetina (sEpoR) y receptor soluble de transferrina (sTfR) en ratas sedentarias y entrenadas en grupos expuestos a normoxia e hipoxia

	ANOVA Principal efecto	Grupo expuesto a normoxia		Grupo expuesto a hipoxia	
		Sedentario NS	Entrenado NT	Sedentario HS	Entrenado HT
Haptoglobina (µg/ml)	***,&	380 ± 92	355 ± 72	311 ± 68***	239 ± 34***
sEpoR (pg/ml)	ns	4239 ± 868	4404 ± 1045	3955 ± 669	4703 ± 1246
sTfR (µg/ml)	ns	1630 ± 132	1608 ± 497	1450 ± 265	1694 ± 45

Valores media ± DS

Hipoxia vs. Normoxia: ***p < 0.001,

Entrenado vs. Sedentario: & p = 0.059.

FIGURA 1 Saturación arterial de oxígeno (SpO₂) a 21% de O₂ (a y c) y a 12% O₂ (b y d) al inicio de los experimentos (D0, a y b) y después de un mes (D30, c y d). Línea gris discontinua (b y d) indica la media de SpO₂ a 21% O₂. \$ en gris indica efecto global de hipoxia aguda (\$\$\$\$, p < 0,0001). * indica diferencias significativas entre SpO₂ a 21% y 12% O₂ en D0 y D30 (****, p < 0,0001). # indica diferencia significativa entre condiciones pre y post (#, p < 0,04; ##, p < 0,003). NS, grupo expuesto a normoxia sedentario; NT, grupo expuesto a normoxia entrenado; HS, grupo expuesto a hipoxia sedentario; HT, grupo expuesto a hipoxia entrenado

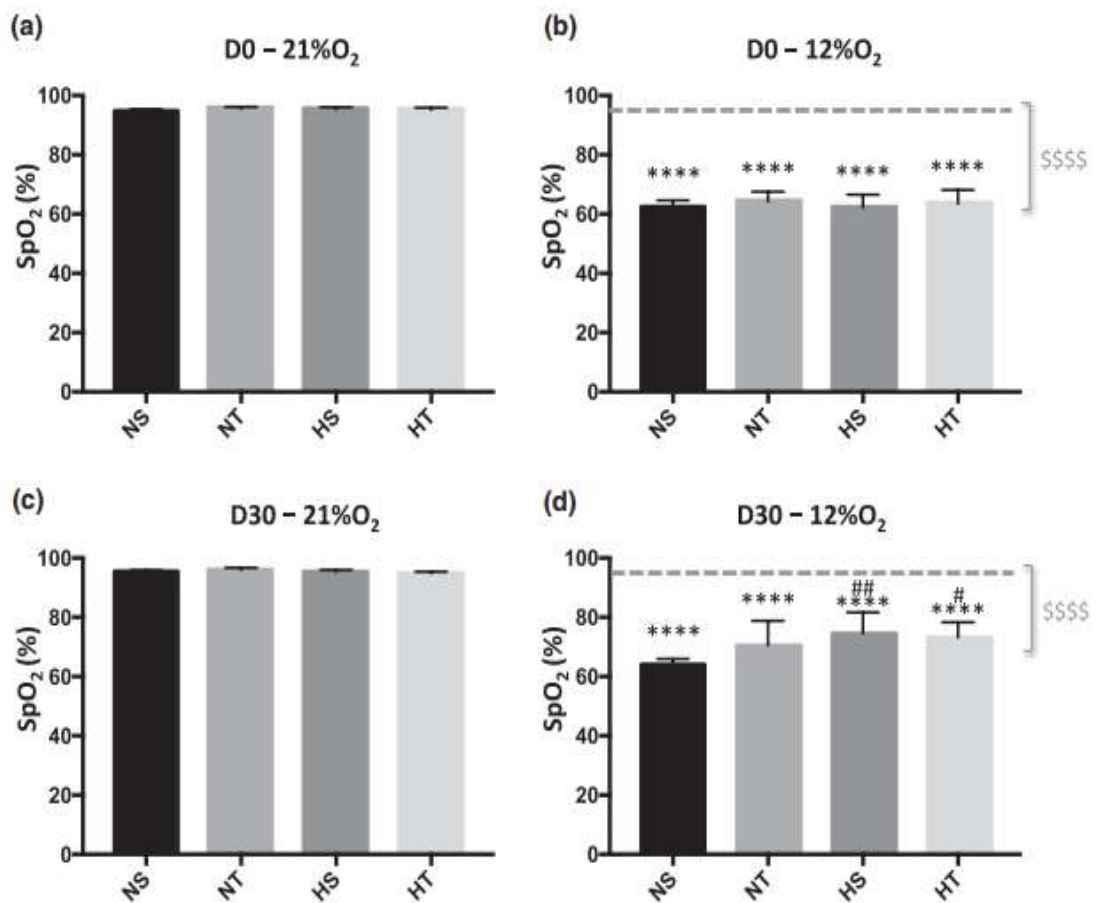


FIGURA 2. Expresión del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) en los músculos gastrocnemio y sóleo. Efecto global significativo de hipoxia en el gastrocnemio ($p = 0,01$). *: $p < 0,05$ HT vs NT. NS, grupo expuesto a normoxia sedentario; NT, grupo expuesto a normoxia entrenado; HS, grupo expuesto a hipoxia sedentario; HT, grupo expuesto a hipoxia entrenado

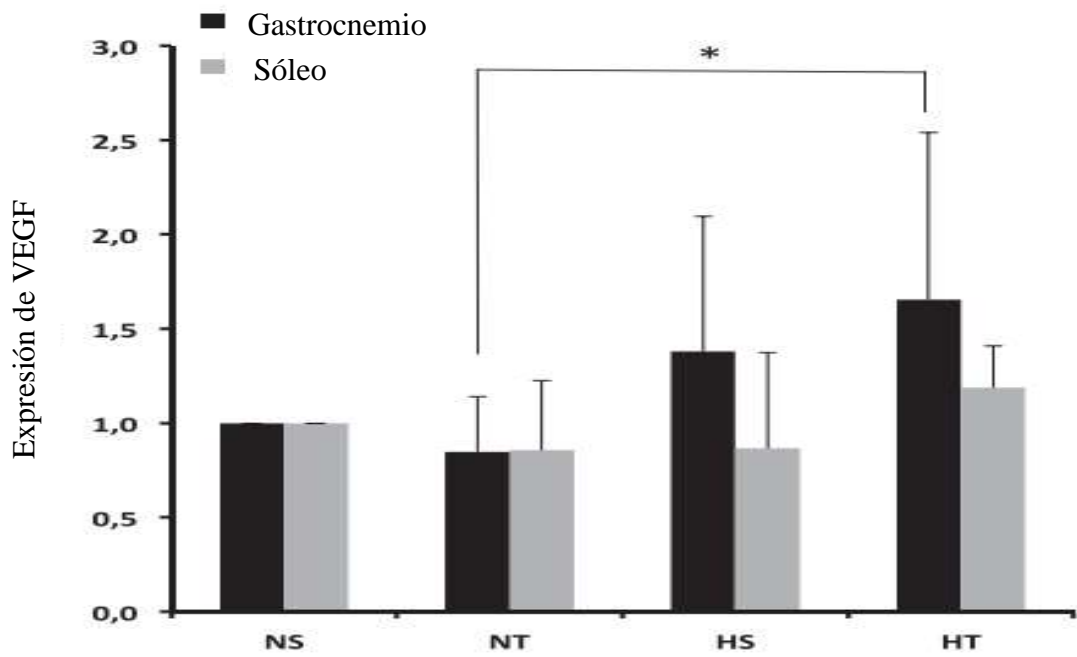
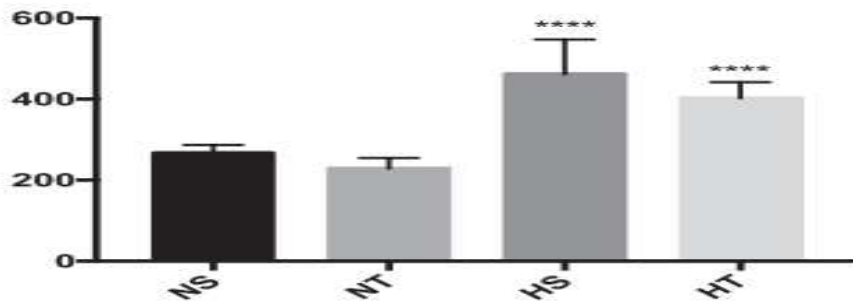
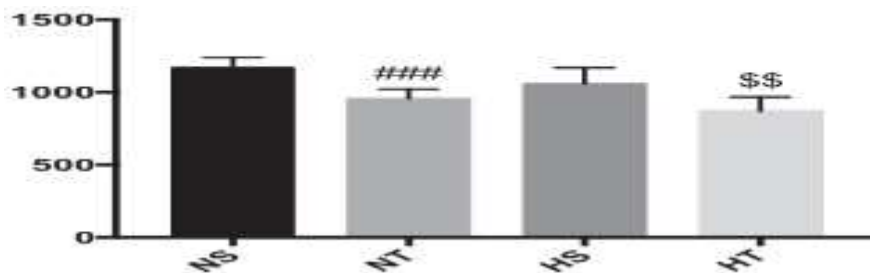


FIGURA 3 Peso del ventrículo derecho (a), peso ventrículo izquierdo + tabique (b) y la relación de Fulton (c) en ratas sedentarias y entrenadas expuestas o no a hipoxia crónica. * indica diferencias significativas entre ratas normóxicas y expuestas a hipoxia (****, $p < 0,0001$). # y \$ indica diferencias significativas entre ratas sedentarias y entrenadas expuestas a normoxia e hipoxia respectivamente. (###, $p < 0,0008$; \$\$, $p < 0,002$). NS, grupo expuesto a normoxia sedentario; NT, grupo expuesto a normoxia entrenado; HS, grupo expuesto a hipoxia sedentario; HT, grupo expuesto a hipoxia entrenado

(a) Ventrículo derecho (mg)



(b) Ventrículo izquierdo + tabique



(c) Relación de Fulton

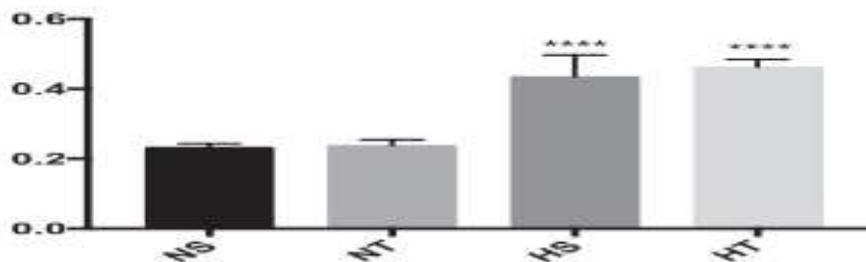


FIGURA 4 Frecuencia cardíaca al 21% de O₂ (a y c) y 12% O (b y d) al inicio de los experimentos (D0, a y b) y después de un mes (D30, c y d). La línea gris discontinua indica la media de frecuencia cardíaca al 21% de O₂. \$ en gris (b) indica efecto global de la hipoxia aguda (21% O₂ vs 12% O₂; \$\$, $p < 0,006$). NS, grupo expuesto a normoxia sedentario; NT, grupo expuesto a normoxia entrenado; HS, grupo expuesto a hipoxia sedentario; HT, grupo expuesto a hipoxia entrenado

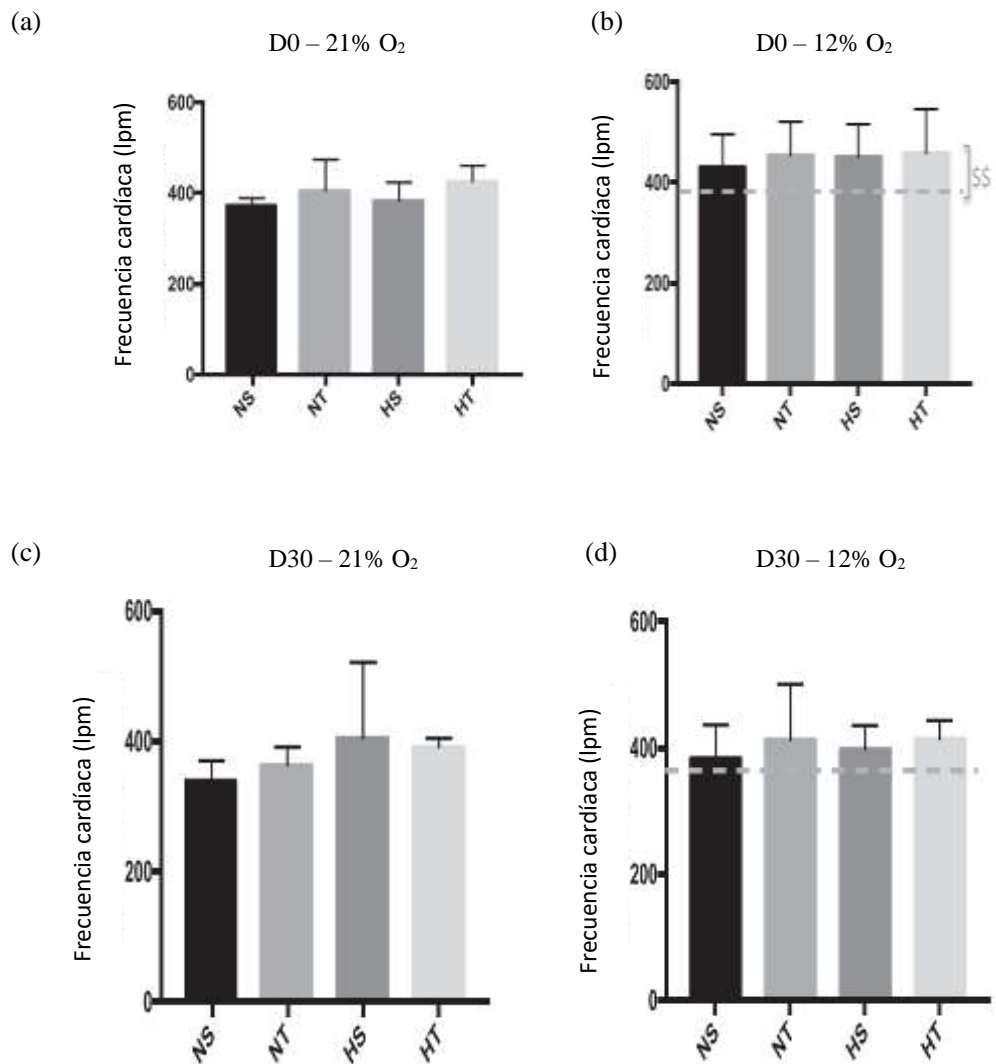
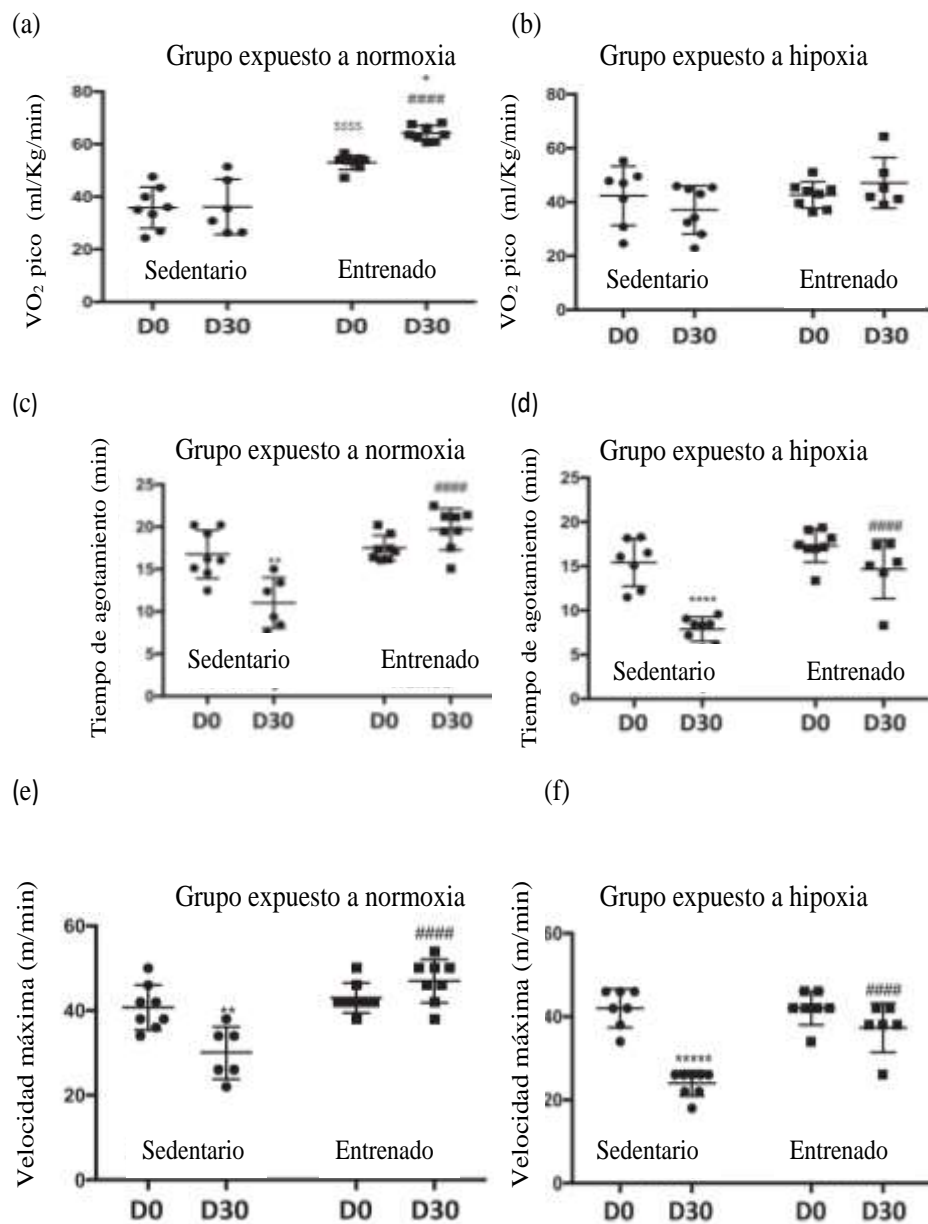


FIGURA 5 Variables metabólicas en grupos expuestos a normoxia (a, c, e) y grupos expuestos a hipoxia (b, d, f) para ratas sedentarias o entrenadas al inicio del experimento (D0) y después de un mes (D30). \$ indica diferencia significativa entre el grupo sedentario y entrenado en D0 (\$\$\$\$, $p < 0,001$). * indica comparación entre D0 y D30 en grupos sedentarios o entrenados (****, $p < 0,0001$; **, $p < 0,003$). # indica una comparación entre grupos sedentarios y entrenados en D30 (####, $p < 0,0001$)



Los resultados del trabajo realizado en humanos se muestran en el artículo (Anexo 5): “*Sub-maximal aerobic exercise training reduces haematocrit and ameliorates symptoms in Andean highlanders with chronic mountain sickness.*” (Macarlupú et al., 2021b). A continuación, se presentan las tablas y graficas de los resultados de dicho trabajo:

TABLA 1 Características de los participantes del estudio.

	MMC
Edad, años	38.3 ± 12.4
Peso corporal, kg	73.1 ± 12.9
IMC, kg/m ²	27.5 ± 4.6
Hct, %	70.6 ± 5.3
[Hb] (g/dl)	23.6 ± 1.8
Score MMC	8.8 ± 3.9e
SpO ₂ (%)	82.6 ± 3.5
FC (lpm)	81.9 ± 11.3
PAS (mmHg)	111.9 ± 8.9
PAD (mmHg)	77.1 ± 7.0

Todos los valores se presentan como medias ± DS. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; Hct, hematocrito; [Hb], concentración de hemoglobina; SpO₂, saturación arterial de oxígeno; FC, frecuencia cardíaca; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

TABLE 2 Test de ejercicio cardio-pulmonar

Parámetros	Basal	4 semanas	8 semanas
Reposo			
$\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	4.55 ± 0.6	5.05 ± 0.9	4.69 ± 1.0
$\dot{V}CO_2$ (ml/kg/min)	4.62 ± 0.7	5.21 ± 1.1	4.58 ± 1.2
$\dot{V}E$ (l/kg/min)	0.17 ± 0.03	0.19 ± 0.1	0.17 ± 0.03
PETCO ₂ (mmHg)	31.2 ± 2.3	31.5 ± 1.8	29.5 ± 2.2
PETO ₂ (mmHg)	53.6 ± 3.3	53.2 ± 2.3	54.2 ± 1.1
FR (rpm)	17.6 ± 2.1	17.5 ± 2.4	17.1 ± 2.7
FC (lpm)	81.9 ± 11.3	77.7 ± 8.5	72.1 ± 2.8
SpO ₂ (%)	84.3 ± 2.8	85.2 ± 3.3	85.4 ± 2.1
PAS (mmHg)	115.8 ± 10.8	110.1 ± 11.1	109.8 ± 14.6
PAD (mmHg)	70.6 ± 8.1	67.5 ± 7.1	66.1 ± 9.6
Ejercicio pico			
$\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	33.8 ± 6.7	36.4 ± 5.4	37.2 ± 5.6*
$\dot{V}CO_2$ (ml/kg/min)	40.7 ± 7.4	42.2 ± 5.7	42.6 ± 5.8
$\dot{V}E$ (l/kg/min)	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.4
PETCO ₂ (mmHg)	24.8 ± 4.1	24.4 ± 2.8	23.6 ± 2.5
PETO ₂ (mmHg)	63.3 ± 3.0	63.0 ± 2.0	63.1 ± 1.5
FR (rpm)	52.3 ± 8.8	57.4 ± 9.6	56.6 ± 6.8
FC (lpm)	153.4 ± 22.4	164.9 ± 19.1	169.5 ± 16.5*
SpO ₂ (%)	80.1 ± 3.5	81.8 ± 3.9	79.6 ± 2.4
PAS (mmHg)	156.3 ± 17.5	140.0 ± 10.4**	148.3 ± 15.8
PAD (mmHg)	89.3 ± 2.9	81.4 ± 5.9*	86.0 ± 4.8
Carga de trabajo (W)	172.5 ± 26.6	198.8 ± 27.5***	210.0 ± 27.8**

Todos los valores se presentan como medias ± DS. Las diferencias se evaluaron utilizando medidas repetidas ANOVA unidireccional o pruebas de Friedman seguidas de Tukey o comparaciones múltiples de Dunn, respectivamente. * P < 0,05, **P < 0,01 frente al valor basal. Abreviaturas : $\dot{V}CO_2$, producción de CO₂; $\dot{V}O_2$, consumo de O₂; $\dot{V}E$, ventilación pulmonar; PETCO₂, presión parcial de CO₂ al final de la espiración; PETO₂ , presión parcial de O₂ al final de la espiración; FR, frecuencia respiratoria; FC, frecuencia cardíaca; SpO₂, saturación arterial de oxígeno; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

TABLE 3 Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)

Parámetros	Basal	8 semanas
24 h		
PAS (mmHg)	115.3 ± 6.6	120.1 ± 9.2
PAD (mmHg)	71.7 ± 3.7	74.4 ± 3.5
PAM (mmHg)	85.9 ± 4.3	89.1 ± 5.3
FC (lpm)	76.7 ± 5.5	76.1 ± 5.5
Durante el día		
PAS (mmHg)	117.0 ± 5.8	123.0 ± 10.8
PAD (mmHg)	73.4 ± 4.0	76.4 ± 5.1
PAM (mmHg)	87.7 ± 3.9	91.9 ± 6.5
FC (lpm)	76.4 ± 8.5	75.9 ± 7.8
Sueño		
PAS (mmHg)	105.4 ± 11.8	104.4 ± 13.7
PAD (mmHg)	63.4 ± 7.4	65.1 ± 6.0
PAM (mmHg)	77.0 ± 8.5	77.9 ± 8.4
FC (lpm)	72.9 ± 9.2	71.6 ± 10.0

Todos los valores se presentan como medias ± DS. Las comparaciones se realizaron utilizando prueba t pareada o prueba de rango con signo de pares emparejados de Wilcoxon. Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardiaca; PAM, presión arterial media

TABLA 4 Marcadores sanguíneos de riesgo cardiometabólico y eritropoyéticos

Marcadores sanguíneos de riesgo cardio metabólico	Basal	8 semanas
Glucosa (mg/dl)	101.8 ± 28.5	96.4 ± 18.4
Insulina (μU/ml)	10.3 ± 6.7	10.4 ± 9.5
HOMA-IR (%)	1.5 ± 0.8	1.4 ± 1.1
Colesterol total (mg/dl)	166.1 ± 45.9	161.4 ± 49.2
HDL-C (mg/dl)	39.0 ± 9.3	43.8 ± 9.9*
LDL-C (mg/dl)	82.6 ± 49.9	89.2 ± 45.6
Triglicéridos (mg/dl)	222.8 ± 160.3	142.4 ± 62
Marcadores sanguíneos eritropoyéticos		
EPO (mIU/ml)	14.31 ± 8.0	20.43 ± 14.6
Hierro (mg/dl)	108.4 ± 29.6	120.7 ± 38.1
Ferritina (mg/dl)	89.3 ± 64.9	112.5 ± 90.1
Transferrina (mg/dl)	305.1 ± 30.0	302.9 ± 25.8

Todos los valores se presentan como medias ± DS. Las comparaciones se realizaron utilizando prueba t pareada o prueba de rango con signo de pares emparejados de Wilcoxon. *P < 0,05 frente al valor basal. Abreviaturas: EPO, eritropoyetina; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR, evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

FIGURA 1 Efecto del entrenamiento físico aeróbico en el hematocrito y puntuación de MMC. (a) Hematocrito al inicio del estudio y después de 4 y 8 semanas de entrenamiento en personas con MMC. (b) La misma comparación para el score de MMC. Las barras representan medias y medidas repetidas de cada participante y están conectadas por líneas punteadas. Cambios en el hematocrito y el score de MMC fueron evaluados empleando medidas repetidas de ANOVA de una vía y pruebas de comparaciones múltiples de Tukey *P < 0,05, **P < 0,01 vs basal

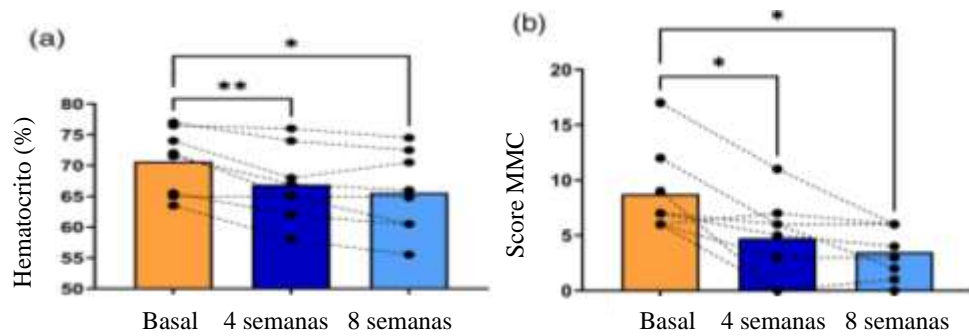


FIGURA 2 Efecto del entrenamiento físico sobre la capacidad aeróbica, la carga de trabajo máximo y la frecuencia cardíaca máxima. (a) Capacidad aeróbica ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$) al inicio del estudio y después de 4 y 8 semanas de entrenamiento en personas con MMC. (b) Mediciones correspondientes de la carga de trabajo pico (W_{peak}) y su cambio después de 4 y 8 semanas de entrenamiento. Valores individuales se superponen debido a la carga de trabajo similar de los participantes en cada momento. (c) La misma comparación desde la condición basal, 4 y 8 semanas para la FC máxima ($FC_{\text{máx}}$). Las barras representan medias y las medidas repetidas de cada participante están conectadas por líneas discontinuas. Los cambios en el VO_2 , la carga de trabajo y la FC en el ejercicio máximo se evaluaron empleando ANOVA unidireccional de medidas repetidas y la prueba de comparación múltiple de Tukey. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ versus el valor basal

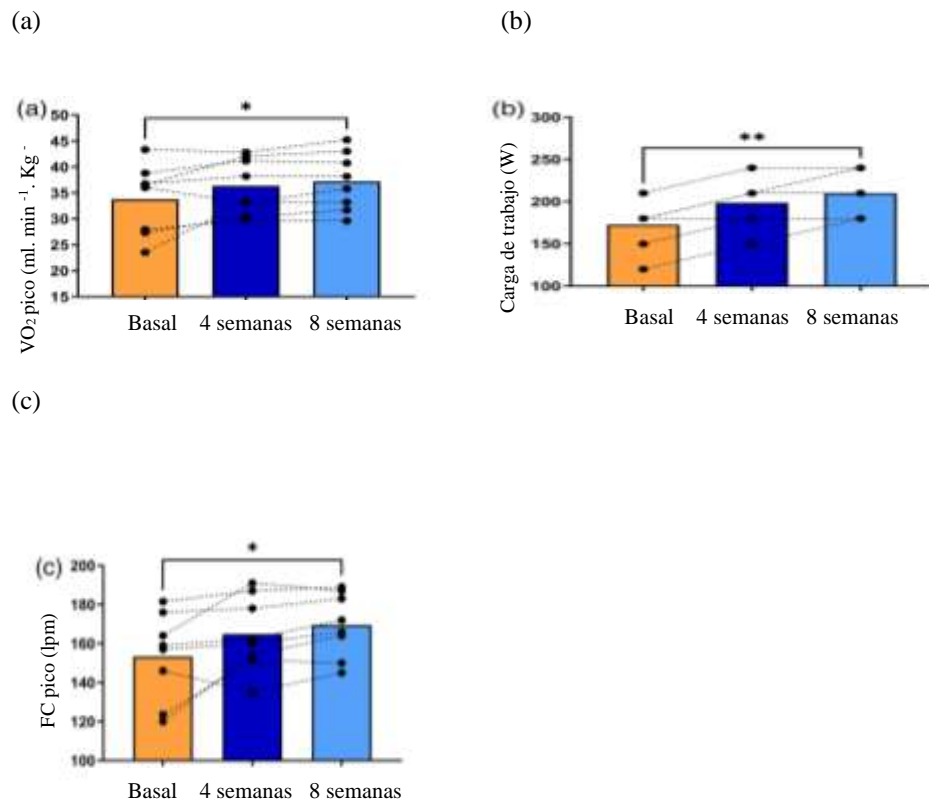
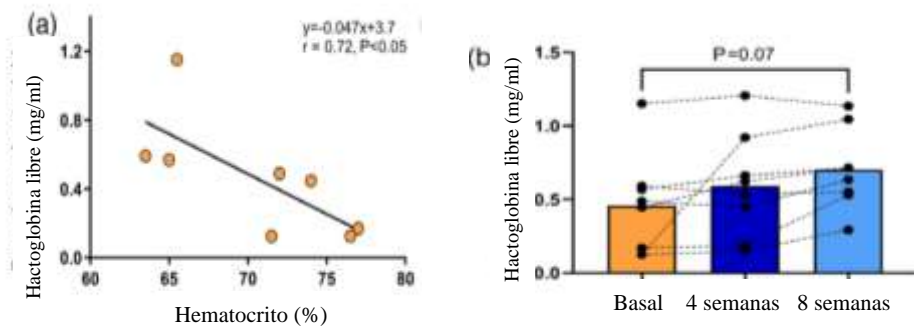


FIGURA 3 Efecto del entrenamiento físico sobre la haptoglobina plasmática libre. (a) Correlación inversa significativa entre la haptoglobina plasmática libre y hematocrito en personas con MMC en la condición basal. (b) Haptoglobina plasmática libre en condición basal y después de 4 y 8 semanas de entrenamiento con una tendencia a aumentar al final ($P = 0,07$). Las barras representan medias y las medidas repetidas de cada participante están conectadas por líneas discontinuas. Los niveles plasmáticos de haptoglobina libre se evaluaron empleando medidas repetidas de ANOVA de una vía y pruebas de comparación múltiple de Tukey



7. DISCUSION

El presente estudio tiene como objetivo general investigar el efecto de un plan controlado de ejercicio físico sobre la eritrocitosis de altura en un modelo animal de ratas durante la aclimatación a la hipoxia y en un modelo humano de MMC. Para este fin es importante tener en cuenta que el estudio con el modelo animal y el humano son complementarios para el entendimiento del efecto del entrenamiento sobre la eritrocitosis de altura. El estudio con animales es un modelo que se desarrolla durante el proceso de aclimatación a la hipoxia y el de humanos es un modelo de hipoxia crónica con una eritrocitosis ya establecida.

De los resultados obtenidos en esta investigación, se puede deducir que un plan de entrenamiento físico aeróbico sub-máximo favorece un menor Hct en ambos modelos, así como también un impacto favorable en el score de MMC en el modelo humano. Diversos estudios sustentan nuestros hallazgos en la reducción del Hct por el entrenamiento tanto en modelos animales y en humanos bajo condiciones de NM. En la literatura se ha reportado que los NA entrenados presentan menores valores de Hct en comparación con una población sedentaria del mismo nivel de altitud (Cornolo et al. 2005), sin embargo, en la literatura científica reciente no encontramos otros estudios donde se pueda evidenciar el efecto del entrenamiento sobre el Hct en NA.

Respecto a los mecanismos reportados en estudios con individuos de nivel del mar para comprender la disminución del Hct por el efecto del entrenamiento, se han propuesto dos posibles eventos fisiológicos que podrían estar contribuyendo a esta causa: la tasa de hemólisis que genera la actividad física asociada a eventos

osmóticos, estrés oxidativo, y efectos mecánicos (Bonilla et al., 2005; Bula et al., 1966; Schobersberger et al., 1990; Selby & Eichner, 1986; Telford et al., 2003; Lippi & Sanchis-Gomar, 2019), y el incremento del volumen sanguíneo por expansión del VP (Convertino., 2007; Convertino et al., 1981; Kirby y Convertino 1986; Luetkemeier et al., 1994; Montero et al., 2017). También se ha observado efectos similares del entrenamiento físico sobre el Hct en estudios con animales e incluso existen métodos con entrenamiento físico para inducir anemia en roedores (Liu et al., 2011; Zhu et al., 2010).

Hemolisis

Respecto a la hemolisis, en nuestro trabajo con humanos (Macarlupú et al., 2021b), hemos observado una correlación inversa entre haptoglobina y Hct sólo al inicio del estudio (Figura 3a) (Macarlupú et al., 2021b), lo cual muestra que un mayor Hct conllevaría a un mayor grado de hemolisis en personas con EE. Esto reflejaría un aporte del estrés mecánico debido al incremento en el número de colisiones de los componentes sanguíneos. Sin embargo, debido a la vida media de la haptoglobina libre (5 días) (Kormoczi et al., 2006) y a los tiempos en los cuales se midió dicho marcador, es probable que no hayamos podido detectar un grado mayor de hemolisis debido al entrenamiento. Debido a la marcada disminución del Hct a las 4 semanas, podemos pensar que si existió una contribución significativa de la hemolisis durante los primeros días de entrenamiento. Las comparaciones de las concentraciones de haptoglobina libre al inicio del estudio y después de 4 y 8 semanas de entrenamiento solo mostró una tendencia a aumentar en la semana 8 (p

= 0.07) Figura 3b (Macarlupú et al., 2021b) indicando probablemente que en ese momento la hemolisis ya era menor.

Por otro lado, en nuestro estudio en el modelo animal (Macarlupú et al., 2021a), se observó que las ratas que entrenaron durante el proceso de aclimatación a la hipoxia de 4500 m redujeron significativamente el Hct. Asociamos este suceso a la mayor tasa de hemolisis reflejada en la disminución de haptoglobina libre. Este hallazgo tiene sustento con lo reportado en otros estudios que también mostraron una mayor hemolisis por efecto del entrenamiento en condiciones de nivel del mar (Lippi and Sanchis-Gomar. 2019 ; Schobersberger et al., 1990; Selby y Eichner, 1986; Telford et al., 2003; Liu et al 2011; Zhu et al., 2010). Esta diferencia con respecto a lo reportado en el trabajo de humanos podría explicarse debido a que en el estudio con el modelo animal la tasa de hemolisis pudo estar siendo favorecida debido al mayor estrés mecánico que se genera al correr (efecto de la pisada), tal como también lo reportó el estudio de Telford (Telford et al., 2003). Sin embargo, trabajos realizados en humanos han mostrado que puede desarrollarse hemolisis aun en ausencia del estrés que genera el efecto de la pisada, como sucede cuando se utiliza un cicloergómetro o bicicleta estacionaria (Padilla et al.,1990; Geysant et al., 1979, 1981; Gilligan et al., 1943). Este tipo de hemolisis es denominada intravascular (Padilla et al.,1990; Geysant et al., 1979, 1981; Gilligan et al., 1943).

Volumen plasmático

Tal como se ha detallado en el artículo publicado de esta investigación (Macarlupú et al., 2021b), existen estudios que documentan que uno de los efectos del entrenamiento de resistencia ocasiona un incremento del VP y una consecuente hemodilución que se refleja también en una reducción importante del Hct (Convertino, 2007; Schmidt & Prommer, 2008). El estudio de Convertino pone en evidencia que la expansión del VP puede representar casi la totalidad de la hipervolemia que se induce por el hecho de entrenar hasta por periodos de 2 a 4 semanas y que después de este tiempo la expansión podría distribuirse por igual entre los volúmenes de plasma y los GR (Convertino, 2007). Por otro lado, también se ha publicado que la hipervolemia que se genera por el entrenamiento incrementa el volumen vascular y la presión de llenado para un mayor volumen de expulsión sistólico que impacta en un incremento del gasto cardiaco durante el ejercicio (Skattebo et al., 2020).

La reducción significativa del Hct que hemos observado en nuestro trabajo en humanos con valores de -5% en la semana 4 y de -7% en la semana 8, muestra un patrón similar a lo reportado por el estudio de Montero y colaboradores (Montero et al., 2017) donde se estudiaron los cambios en las variables hematológicas que se induce por el entrenamiento en cicloergómetro al inicio a las 2, 4 y 8 semanas en condiciones de nivel del mar. Como se ha discutido en nuestro artículo, Montero y colaboradores reportaron una disminución significativa del Hct y un incremento significativo del VP desde la semana 2 hasta la semana 8. La reducción ligeramente

menor del Hct (-7% en la semana 2 y -3% en la semana 8) en dicho estudio con respecto a nuestros resultados (-5% en la semana 4 y -7 % en la semana 8) podrían deberse a que los participantes en nuestro estudio iniciaron sus sesiones de entrenamiento con valores muy altos del Hct ($Hct \geq 63\%$), lo cual podría haber sumado un componente hemolítico debido a un mayor estrés mecánico causado por un mayor número glóbulos rojos. Por tanto, la comparación de nuestros resultados en el Hct con el trabajo de Montero también realizado en humanos entrenando por ocho semanas en cicloergómetro pero en condiciones de nivel del mar (Montero et al., 2017) nos da sustento para pensar que el incremento del VP podría ser un factor clave que ocasionaría una reducción del Hct observado en nuestro estudio.

Por otro lado, en el modelo animal, si bien es cierto la actividad física regular favorece la expansión del VP (efecto de hemodilución) tal como se ha reportado en múltiples estudios (Convertino., 2007; Convertino et al., 1981; Kirby y Convertino 1986; Luetkemeier et al., 1994), la pérdida de agua que ocurre durante el proceso de aclimatación a la hipoxia (Richalet et al., 1983; Siebenmann., et al 2017; Jones et al.,1981) favorece una hemoconcentración, lo cual nos permitiría entender por qué en nuestro estudio con el modelo animal no se observaron cambios significativos en el VP durante la aclimatación a la hipoxia en el grupo entrenado comparado con el grupo sedentario, sin embargo si se evidenció una disminución significativa del VP y un incremento del Hct durante la aclimatación a la hipoxia en el grupo sedentario a pesar de mostrar un incremento en la ingesta de agua (Tabla 2) (Macarlupú et al., 2021a), estos resultados también fueron publicados en un artículo de nuestro equipo (Richalet et al., 2018); otro estudio que reporta un efecto similar también fue reportado por Richalet (Richalet et al., 1983). Adicionalmente,

otros trabajos realizados en animales sedentarios en hipoxia también han reportado una reducción del VP sosteniendo que esta disminución sería por el efecto de la hipoxia y su impacto al reducir la sensación de sed (Jones et al., 1981). Por lo tanto, la ausencia de cambios en el VP en el modelo animal entrenado, y la menor concentración de haptoglobina libre nos lleva a pensar que la reducción del hct en dicho modelo tendría a la hemolisis por impacto como mayor factor contribuyente.

Finalmente, nuestros hallazgos respecto a la reducción del Hct en nuestros dos estudios (humanos y animales), nos sugiere que en el trabajo con humanos la reducción del Hct podría estar ocurriendo por la expansión del VP y favorecido a su vez por un cierto grado de hemolisis el cual sería menor debido a que el entrenamiento no involucró un gran impacto con superficies como el correr dado que fue realizado en cicloergómetro. Para el caso del trabajo con animales, la reducción del Hct podría deberse solo al fenómeno de hemolisis ya que no ocurrió una expansión del VP.

Capacidad aeróbica

Otra observación importante de nuestro estudio realizado con individuos con MMC (Macarlupú et al., 2021b), involucran el comportamiento de la capacidad aeróbica (VO_2 pico), habiéndose reportado un incremento en la semana 8 de entrenamiento con respecto al valor inicial. Este incremento podría estar asociado a un aumento de la capacidad oxidativa a nivel mitocondrial tal como se ha reportado en otro trabajo (Skattebo et al., 2020), lo cual permitiría sostener una SpO_2 sin cambios significativos.

En el estudio con el modelo animal (Macarlupú et al., 2021a), se observa una disminución de la capacidad aeróbica de los animales sedentarios en hipoxia con respecto al grupo de nivel del mar, estos hallazgos encuentran sustento con otros estudios publicados que muestran una relación de la reducción del rendimiento físico con la altura (Brouns, 1992; Chaudhary et al., 2012; Sridharan et al., 1987, Favret et al., 2003). Sin embargo, para el grupo entrenado, la capacidad aeróbica de los animales mostró una tendencia a incrementar durante el proceso de aclimatación. Estos hallazgos encuentran sustento en estudios realizados con ratas en los que se ha reportado que el incremento de la capacidad aeróbica con el entrenamiento en hipoxia estaría relacionado a un mejor intercambio gaseoso pulmonar, el efecto atenuante sobre el incremento de la presión arterial pulmonar, el efecto atenuante sobre la “*downregulation*” de adrenoceptores miocárdicos, la conservación del gasto cardiaco y el consumo máximo de oxígeno (Kashimura y Sakai. 1991; Favret et al., 2003). También se ha publicado en otros trabajos con animales que la preservación del rendimiento muscular en hipoxia podría estar relacionado con la expresión del gen del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) el cual sería un determinante esencial de la angiogénesis del musculo esquelético y que se potenciaría con el entrenamiento físico (Breen et al., 2008). En nuestro estudio, se encontró que la expresión de VEGF en el músculo gastrocnemio mejoró bajo condiciones hipóxicas tal como también ha sido reportado en ratones (Hagstrom et al., 2010), sin embargo, no evidenciamos un efecto aditivo del entrenamiento en hipoxia contrariamente a lo descrito por otros trabajos realizado en ratas en el cual a pesar de que el entrenamiento en hipoxia logra atenuar la expresión VEGF, está aún se mantiene incrementada en esas condiciones (Olfert et

al., 2001). Así, y tal como se reportó en el trabajo de Olfert (Olfert et al., 2001), el entrenamiento en hipoxia potenciaría la respuesta angiogénica adaptativa del músculo al ejercicio sin un mayor efecto en la expresión de VEGF.

Epo sérica en humanos

Nuestro estudio en humanos (Macarlupú et al., 2021b) no encontró diferencias significativas ni en la semana 4 y ni en la 8 con respecto al valor inicial. Esto contrasta con el estudio de Montero y colaboradores (Montero et al., 2017) donde si se encontró diferencias en la concentración Epo sérica en la segunda semana. Es importante mencionar que en el presente trabajo no medimos Epo sérica en la semana 2, motivo por el cual quizás hayamos perdido la lectura de valores elevados en esta semana donde la expansión plasmática inducida por el entrenamiento y la Epo sérica son máximas según el trabajo de Montero (Montero et al., 2017). Sin embargo, el hecho de mantener valores de Epo sérica sin cambios significativos en la cuarta y octava semana con respecto al valor inicial también nos sugiere que el estímulo eritropoyético hipóxico no se incrementó durante todo el protocolo.

Presión arterial sistólica y diastólica

Respecto a la PA, se conoce que unos de los efectos del entrenamiento es la disminución de la PAS y la PAD de 24 horas, con una mayor disminución durante la noche (Carvalho et al., 2009). Sin embargo, en nuestro estudio no evidenciamos

una reducción de la PAS ni de la PAD tanto en MAPA como en el consultorio durante todo el estudio. Como ya se ha mencionado en el artículo (Macarlupú *et al.*, 2021b), la invariabilidad de la PA podría estar relacionada a las características del sistema nervioso autónomo de las personas con MMC, la expansión del VP y la disminuida resistencia vascular periférica (Fagard, 2006). Recientemente se ha demostrado que, en comparación con los andinos saludables, los individuos con MMC presentan un impulso vasoconstrictor simpático más bajo con ganancia cardiovagal refleja mejorada (Moore *et al.*, 2006; Simpson *et al.*, 2021) que podría compensar las consecuencias hemodinámicas de la EE y un posible volumen sanguíneo expandido a consecuencia del entrenamiento. Estos cambios parecen ser respuestas fisiológicas adaptativas a un elevado Hct, que permite mantener la homeostasis de la PA.

Últimamente se conoce que adaptaciones fenotípicas vasculares en sujetos con MMC, permiten el mantenimiento de resistencias vasculares locales y totales, el mantenimiento de la PA en reposo y patrones de apertura vascular (Hansen *et al.*, 2021). Este efecto es probablemente aumentado por el entrenamiento debido a que se observó un significativo descenso de la PAS y la PAD en el ejercicio máximo después de 4 semanas. Sin embargo, la expresión de este fenotipo es posiblemente modesto y podría perderse con el tiempo (Bilo *et al.*, 2020; Corante *et al.*, 2018). También podría estar ocurriendo un efecto compensatorio de la FC durante el entrenamiento. A pesar de no encontrar una disminución significativa de la FC registrada bajo condiciones de reposo en nuestro estudio, si se aprecia una tendencia a la disminución después de 8 semanas de entrenamiento en comparación de los valores basales. Se conoce que el entrenamiento induce a una disminución de la FC

y este efecto se produce solo unos pocos meses después de haber iniciado sesiones de entrenamiento de aproximadamente tres veces por semana (Genovesi et al., 2007; Whyte et al., 2008; Zavorsky, 2000). En un metaanálisis sobre el efecto del entrenamiento sobre la FC indican que el entrenamiento de resistencia disminuye la FC entre 4-6 latidos por minuto (Huang et al., 2005; Reimers et al., 2018). Del mismo modo, la FC máxima se reduce después del ejercicio aeróbico regular en adultos sedentarios y atletas de resistencia.

En términos generales el entrenamiento de carácter aeróbico tiene un efecto moderado sobre la FC pico, debido a que puede modificarse entre un 3 y un 7 % (Zavorsky, 2000). Es posible que la hipoxemia severa y la mayor actividad simpática basal en sujetos con MMC prevenga la reducción total de la FC en reposo y pueda conducir a un aumento de la FC pico en ejercicio.

Por otro lado, en nuestro estudio con animales (Macarlupú et al., 2021b) observamos un leve incremento de la FC en condiciones de reposo en hipoxia aguda al inicio del estudio, pero con una atenuada respuesta al día 30, lo cual podría estar relacionado con la “*down regulation*” de los adrenoreceptores del miocardio tal como se ha evidenciado en estudios realizados en ratas (Favret et al., 2006).

Perfil cardio-metabólico

Estudios han reportado que parámetros cardio-metabólicos relacionados con las concentraciones sanguíneas de triglicéridos, glucosa, insulina y HDL-C se modifican durante los programas de entrenamiento físico (Lin et al., 2015).

En nuestro estudio con humanos (Macarlupú *et al.*, 2021b), hemos reportado un aumento significativo en la concentración plasmática de HDL-C el cual encuentra sustento con lo reportado por otros trabajos en los que se ha evidenciado que los niveles circulantes de HDL-C generalmente aumentan de manera significativa con el entrenamiento, siendo este incremento dependiente de la duración e intensidad de este (Durstine *et al.*, 2001; Kodama *et al.*, 2007). Con respecto a los triglicéridos y a los marcadores de control glicémico, nuestros hallazgos muestran una tendencia a la reducción y a una ausencia de cambios significativos en los marcadores de control glucémico. Sin embargo, algunos estudios publicados han reportado que los lípidos en sangre, así como los marcadores de control glucémico tienden a mejorar sus valores con el entrenamiento por periodos mayores o iguales a las 12 semanas (Cho *et al.*, 2011; Libardi *et al.*, 2012; Watkins *et al.*, 2003). Por otro lado, existen estudios que incluyeron planes de entrenamiento de 4 a 104 semanas con intensidad leve o moderada que si reportaron cambios en algunos marcadores cardio-metabólicos (Lin *et al.*, 2015), con un aumento en HDL-C incluso tan pronto a las 4 semanas de entrenamiento (Banz *et al.*, 2003; Cox *et al.*, 1993; Haskell, 1984; Kraus *et al.*, 2002; LeMura *et al.*, 2000). Por tanto, estos reportes nos hacen sugerir que posiblemente las ocho semanas de entrenamiento en nuestro plan de estudio no fueron suficientes para poder observar cambios significativos de los parámetros cardio-metabólicos exceptuando la HDL-C.

Hipertrofia ventricular derecha

Del estudio desarrollado en animales (Macarlupú et al., 2021a), donde no se observó un incremento del peso del ventrículo derecho ni de la relación de Fulton en el grupo NS y NT, nos sugiere que el entrenamiento en condiciones normoxicas no tuvo un efecto significativo en estas dos variables. Estos resultados encuentran sustento también con lo reportado en el estudio de Favret y colaboradores (Favret et. al, 2001). Para las condiciones de hipoxia se observó un incremento significativo del peso del ventrículo derecho en el grupo HT y en el HS y un incremento de la relación de Fulton como un indicador del grado de hipertrofia ventricular derecha; no se ha evidenciado un efecto reversible por parte del entrenamiento en la relación de Fulton. Estos hallazgos nos permiten sugerir que el plan de entrenamiento de cuatro semanas en nuestro protocolo con animales no tendría un efecto significativo en la morfología cardiaca ni en el manejo de la presión arterial pulmonar durante este periodo. Estos resultados encuentran sustento con lo reportado en el trabajo de Favret (Favret et al., 2001), donde también se reporta un incremento del peso del ventrículo derecho en hipoxia, sin embargo, el entrenamiento de los animales en estas condiciones estaría previniendo una mayor hipertrofia del ventrículo derecho.

Ganancia de peso en animales

Nuestros resultados en el estudio con animales (Macarlupú *et al.*, 2021a) en condiciones de normoxia, muestran que ambos grupos NS y NT tuvieron una ganancia de peso; este incremento está relacionado a la edad que tuvieron los

animales (6 a 8 semanas), período en el cual tal como se ha reportado en la literatura y considerando las curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de las ratas de laboratorio (Enesco y Leblond. 1962) nuestros animales comenzaron el protocolo experimental estando a un 50% de su crecimiento. Sin embargo, esta ganancia en el peso corporal fue menor en el grupo NT debido al efecto del entrenamiento, esto también ha sido reportado por múltiples estudios que evidencian el efecto del entrenamiento sobre la pérdida y control del peso corporal (Switt et al., 2014, 2018; Vainio y Bianchini. 2002, Jakicic. 2009). Para las condiciones de hipoxia, el grupo HS mostró una menor ganancia de peso comparado con el grupo NS, estos hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura, donde estudios sugieren que la exposición a la hipoxia induce a hipofagia, pérdida de peso, pérdida de apetito (Kozak et al., 2006; Steiner et al., 2002; Pison et al., 1995; Leal et al., 1995; Elia et al., 1985; Tschöp et al 2001; Kreher et al., 1996; Debevec. 2017). Otros trabajos también han sugerido que la hipofagia y la pérdida de peso en condiciones de exposición a la hipoxia podrían ser dos elementos importantes como estrategias de defensa a esta condición (Leal et al., 1995). Los resultados sobre la menor ganancia de peso en el grupo HT comparado con el grupo HS durante la aclimatación a la hipoxia; coinciden con lo que se ha reportado en la literatura (Kozak et al., 2006; Steiner et al., 2002; Pison et al., 1995) donde los mecanismos de aclimatación a la hipoxia y el mayor gasto energético que genera el ejercicio y básicamente la actividad muscular esquelética serían los principales factores demandantes de un gran consumo energético que acompaña a una mayor pérdida de peso corporal. Por otro lado, también es importante mencionar que la menor ganancia de peso en el grupo HS y HT está relacionado con los mecanismos

de control hormonal sobre la regulación del apetito. Así, estudios más recientes han sugerido que la hormona grelina, leptina, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), péptido YY (PYY) y colecistoquinina (CCK) serían agentes hormonales que modulan los cambios del apetito provocado por hipoxia (Debevec. 2017).

Peso e índice de masa corporal (IMC) en humanos

En la presente investigación se ha observado que las personas con MMC y EE presentaron valores elevados del IMC en comparación con datos de otros estudios para nativos de altura sanos de Cerro de Pasco (Corante N. 2014). El valor basal de IMC promedio \pm error estándar fue de $27.5 \pm 9.72 \text{ Kg/m}^2$; este resultado es similar a lo reportado por otros estudios en personas con MMC de Cerro de Pasco (Corante et al., 2018). Estudios realizados en poblaciones de altura han asociado el mayor peso y el mayor IMC que muestran las personas con MMC a la EE (Arregui et al., 1990; León Velarde et al., 1993).

Por otro lado, los valores de peso y del IMC de las personas con MMC en nuestro estudio, no mostraron cambios significativos en la semana 4 y 8 del entrenamiento con respecto a los valores basales, sin embargo, en otros trabajos con personas de nivel del mar con un $\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$ y con planes de entrenamiento similares al nuestro (1h/día-4días/semana/8semanas) pero en condiciones de nivel del mar, si se ha reportado una disminución significativa de peso y del IMC (Cuadri et al., 2018). En nuestro estudio, la no pérdida de peso en las personas con MMC sugiere que probablemente a pesar del gran gasto energético que acompaña el entrenamiento físico, este, se estaría compensando con la ganancia energética

asociada al apetito y a posibles mecanismos de control hormonal sobre esta variable.

Entrenamiento físico y MMC

Nuestros resultados obtenidos, tanto en el estudio con humanos y con el modelo animal, nos permiten evidenciar un claro efecto del entrenamiento sobre la reducción del Hct y la mejoría en la sintomatología del MMC. Así, estos hallazgos permiten tener un mayor conocimiento sobre el entrenamiento y su repercusión en el Hct en el MMC

En la Figura 1 mostramos un diagrama causal con las posibles relaciones entre el entrenamiento físico los posibles mecanismos involucrados en la reducción de la EE y el Hto en el MMC.

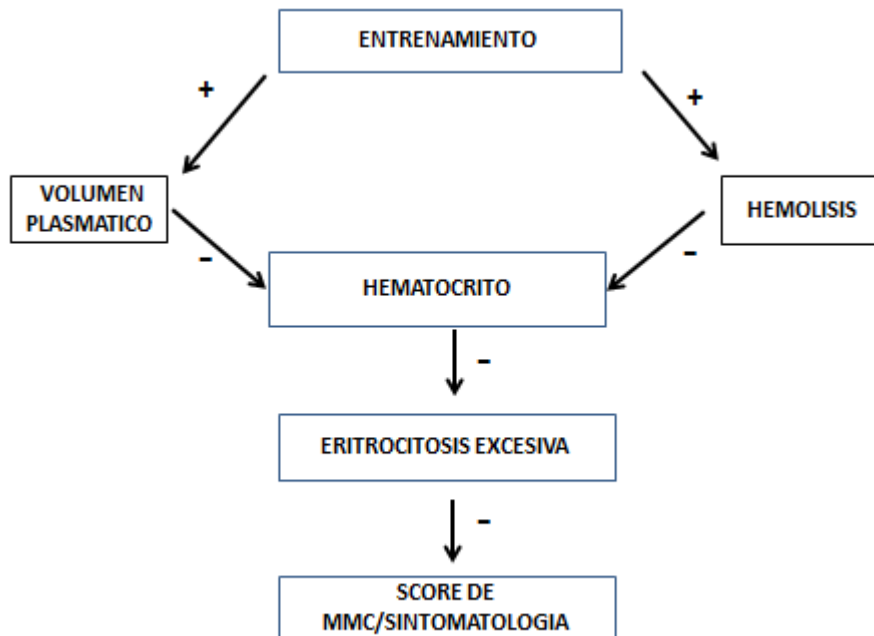


Figura 1. Esquema que describe los posibles mecanismos que relacionan el entrenamiento físico y la reducción del hct. Se sugiere un efecto del entrenamiento físico que reduciría el Hct debido probablemente a un incremento del VP o una mayor tasa de hemolisis.

El signo + hace referencia a un efecto que favorecería el incremento del VP y/o la hemolisis. El signo negativo hace referencia a un efecto que reduciría el hematocrito, la eritrocitosis excesiva y el score de MMC

Con estos nuevos hallazgos creemos que el entrenamiento aeróbico permanente podría representar una nueva alternativa de manejo de la EE para el MMC mucho más eficiente que aquellas que hasta la actualidad se vienen utilizando como son las sangrías o hemodiluciones. Este nuevo manejo sería una práctica no invasiva, no farmacológica y de bajo costo para los pacientes con MMC.

8. LIMITACIONES

Una limitación del trabajo realizado en humanos fue que el estudio podría haberse controlado con la inclusión de un grupo con MMC sin entrenamiento y un grupo sin MMC realizando el mismo plan de entrenamiento. Sin embargo, esto encontró dificultades logísticas debido a que no fue posible formar grupos que quisieran participar en el programa de entrenamiento por 8 semanas. Las comparaciones de nuestros resultados con los de estos dos grupos adicionales hubieran contribuido con más detalles de carácter informativo. Sin embargo, como se menciona también en nuestro artículo, creemos que esto no excluye las conclusiones de nuestro trabajo, debido a que cada participante era su propio control y más aún cuando el objetivo principal del estudio fue investigar si el entrenamiento puede reducir el Hct y aliviar los síntomas del MMC.

Otra limitante del estudio es la inclusión de solo una muestra masculina en el presente trabajo y esto fue debido a que el MMC presenta una prevalencia muy baja en mujeres premenopáusicas (Azad et al., 2021; León-Velarde et al., 1997; León-Velarde et al., 2001), por lo que formar grupos comparables con el mismo rango de edad para evitar el efecto de confusión por esta variable o de otros factores

como la menopausia, hubiese sido difícil. Así mismo por razones culturales las mujeres no fueron incluidas en el presente estudio. Por tanto, las conclusiones obtenidas del presente estudio no pueden extrapolarse para casos de MMC en mujeres.

Finalmente, una limitación adicional en el presente trabajo fue el número de mediciones de haptoglobina como indicador de hemolisis y la medición del VP. Pensamos que un mayor número de lecturas sobre todo en la primera semana hubiese contribuido a tener un mejor panorama sobre el fenómeno de hemolisis en el MMC y el entrenamiento de nuestro protocolo. Asimismo, la medición del VP hubiese podido contribuir al entendimiento de los cambios del Hct.

Perspectivas a futuro:

Dentro de las perspectivas a futuro sobre el entrenamiento físico como posible herramienta para el manejo de la EE en personas con MMC, creemos que es importante desarrollar investigaciones en este campo que permitan clarificar y entender el posible mecanismo de acción del efecto del entrenamiento sobre la EE y la sintomatología del MMC. De esta manera tendremos una gran herramienta que beneficiara el manejo de las personas con MMC. Por tanto, los posibles estudios a desarrollar en el campo de la fisiopatología del ejercicio y del entrenamiento serian:

Desarrollar un estudio similar al desarrollado en humanos con registros de la concentración haptoglobina en ventanas de tiempo más cortas lo cual permitirá observar con claridad si hubo o no hemolisis por efecto del entrenamiento. Por otro

lado, evaluar el comportamiento del VP, para poder comprender el fenómeno de la hemodilución por efecto del entrenamiento.

Otros trabajos que podrían complementar los estudios de la fisiopatología del ejercicio y el entrenamiento del MMC, serían:

- Desarrollar un estudio que evalúe el efecto del entrenamiento en cicloergómetro y en una corredora (treadmill) en personas con MMC con la finalidad de poder comparar si el efecto del estrés mecánico (efecto de la pisada) sobre la [Hb] y el Hct es mayor que el entrenamiento en cicloergómetro.
- Desarrollar un estudio que evalúe el efecto del entrenamiento en cicloergómetro y en una corredora (treadmill) en personas con MMC con un tiempo mayor a las ocho semanas con la finalidad de observar el comportamiento del Hct y la Hb; estos tiempos de entrenamiento podrían ser de tres y seis meses.

En el campo con trabajos en modelos animales, las perspectivas que nos deja la presente investigación involucran posibles estudios como:

- Evaluar el efecto del entrenamiento físico en un modelo animal con eritrocitosis de altura establecida sobre la [Hb] y el Hct.
- Evaluar el efecto del entrenamiento físico en un modelo animal con eritrocitosis de altura establecida sobre la [Hb] y el Hct, con un tiempo de entrenamiento mayor a cuatro semanas.
- Evaluar el efecto del entrenamiento físico en un modelo animal con ratas hembra con eritrocitosis de altura establecida sobre la [Hb] y el Hct.

Recomendaciones:

Según los resultados del presente estudio, se evidencia que el entrenamiento físico podría contribuir a un adecuado manejo de la EE y de la sintomatología en el MMC; a continuación, se presenta algunas recomendaciones que podrían ponerse en práctica en personas que presentan este síndrome:

1. Como estrategia general para ayudar a un adecuado manejo de la EE y de la sintomatología del MMC, es importante fomentar en nuestra población de altura con EE y/o MMC una cultura y/o estilo de vida con un gran componente de actividad física realizada con regularidad (con una frecuencia de tres o cuatro veces por semana y una hora por día), pues esta impone una serie de beneficios no solo a la salud cardio-respiratoria sino a la salud en general.
2. Fomentar en poblaciones de altura con EE y/o MMC actividades físicas generalmente de carácter aeróbico como por ejemplo el caminar, trotar o correr, siempre y cuando tengamos a personas que aun lo pueden realizar sin inconvenientes. No es importante que el grado de actividad física sea agotador o demasiado extenuante.
3. Dado que el presente estudio realizó un protocolo de entrenamiento físico sub máximo de carácter netamente aeróbico en personas con MMC, se recomienda realizar un plan de entrenamiento con características similares a lo detallado en el presente trabajo. Importante es mencionar que el trabajo físico promedio en el presente estudio corresponde a un 60% de la capacidad máxima de cada paciente.

4. Es importante siempre que la persona con EE y/o MMC que inicia un plan de entrenamiento físico, sea muy minucioso de los efectos que tiene esta actividad sobre todo los primeros días, de ser posible es importante medir la SpO₂ con un pulso oxímetro convencional como un indicador de los niveles de oxigenación y del pulso en el organismo durante y post sesión de entrenamiento.
5. Es importante saber que si la actividad física esta generando estragos no tan buenos como una fuerte desaturación arterial de oxígeno, se debería de suspender todo tipo de actividad.

9. CONCLUSIONES

Conclusión general

La conclusión general a partir de los estudios en el modelo animal y en humanos es que el entrenamiento en condiciones de hipoxia crónica genera una reducción significativa del Hct.

Conclusión del estudio desarrollado en animales

Se concluye que el entrenamiento en ratas expuestas crónicamente a la hipoxia tiene efectos beneficiosos disminuyendo el Hct y previniendo la disminución en el rendimiento físico.

Conclusión del estudio desarrollado en humanos

Se concluye que el entrenamiento aeróbico sub-máximo puede reducir efectivamente el Hct y mejorar la sintomatología en pacientes varones con MMC.

Así mismo y conociéndose la adecuada tolerancia al ejercicio físico que muestra un habitante de altura con MMC, mostramos que un plan de entrenamiento puede mejorar con éxito la capacidad aeróbica y la carga de trabajo del ejercicio en estas personas, manteniéndose la homeostasis de la PA y mejorando los marcadores de riesgo cardiovascular como el HDL-C.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AMERICAN COLLEGE OF SPORT MEDICINE. (2013). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Lippincott Williams & Wilkins.
2. AMERICAN COLLEGE OF SPORT MEDICINE. (2000). Benefits and Risks Associated with Exercise. 3-21. En: *Guidelines for exercise testing and prescription*. Baltimore USA; ACSM
3. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. (1998). The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exercise*; 30: 975-991.
4. ACCP/AACVPR. (1997). Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel, American College of Chest Physicians, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest*, 112:1363–96.
5. Adamson R, Swenson ER. (2017). Acetazolamide Use in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pros and Cons. *Ann Am Thorac Soc*. Jul; 14(7):1086-1093.
6. Antezana G, Barragán L, Coudert J, Cudkowicz L, Durand J, Lockhart A, Mensch-Dechene J, Paz-Zamora M, Spielvogel H, Vargas E, Zelter M. (1982). The pulmonary circulation of high altitude natives. In: *High altitude physiology and medicine*. Zink R (ed). New York: Springer-Verlag.p. 142-149

7. Arregui, A., León Velarde, F., & Valcárcel, M. (1990). Salud y Minería: El riesgo del mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco. In *Salud y minería: El riesgo del mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco* (pp. 127-127).
8. Azad, P., Villafuerte, F. C., Bermudez, D., Patel, G., & Haddad, G. G. (2021). Protective role of estrogen against excessive erythrocytosis in Monge's disease. *Experimental & Molecular Medicine*, 53(1), 125–135
9. Bailey DM, Brugniaux JV, Filipponi T, Marley CJ, Stacey B, Soria R, Rimoldi SF, Cerny D, Rexhaj E, Pratali L, Salmòn CS, Murillo Jáuregui C, Villena M, Smirl JD, Ogoh S, Pietri S, Scherrer U, Sartori C.(2019). Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression. *J Physiol*, Jan;597(2):611-629
10. Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB. (1998). *Textbook of Pulmonary Disease*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott
11. Bailey DM, Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Salinas Salmòn C, Villena M, McEneny J, Young IS, Nicod P, Allemann Y, Scherrer U, Sartori C. (2013). Oxidative-nitrosative stress and systemic vascular function in highlanders with and without exaggerated hypoxemia. *Chest*, 143(2):444-451
12. Banz, W. J., Maher, M. A., Thompson, W. G., Bassett, D. R., Moore, W., Ashraf, M., Keefer, D. J., & Zemel, M. B. (2003). Effects of resistance versus aerobic training on coronary artery disease risk factors. *Experimental Biology and Medicine*, 228(4), 434–440.

13. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. (2001) BTS Statement: Pulmonary Rehabilitation. *Thorax*, 56:827-34.
14. Breen, E., Tang, K., Olfert, M., Knapp, A., & Wagner, P. (2008). Skeletal muscle capillarity during hypoxia: VEGF and its activation. *High Altitude Medicine and Biology*, 9, 158–166. <https://doi.org/10.1089/ham.2008.1010>
15. Bilo, G., Acone, L., Anza-Ramirez, C., Macarlupu, J. L., Soranna, D., Zambon, A., Vizcardo-Galindo, G., Pengo, M. F., Villafuerte, F. C., & Parati, G. (2020). Office and ambulatory arterial hypertension in highlanders. HIGHCARE-ANDES highlanders study. *Hypertension*, 76(6), 1962–1970.
16. Bonilla JF, Narváez R, Chuaire L (2005). Sport as a cause of oxidative stress and hemolysis. *Colomb Med*, 36:275-80.
17. Bozzini CE, Barceló AC, Leal TL, Izaguirre V, Vargas M, León-Velarde F, Arregui A, Monge C. C. (1991). Efecto inhibitorio de un antagonista alfa-1 adrenérgico sobre la eritropoyesis en normo e hipobaría [Res]. *Medicina*, 51:411
18. Brouns, F. (1992). Nutritional aspects of health and performance at lowland and altitude. *International Journal of Sports Medicine*, 13(Suppl 1), S100–S106. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024609>
19. Carvalho, V. O., Ciolac, E. G., Guimaraes, G. V., & Bocchi, E. A. (2009). Effect of exercise training on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart failure patients. *Congestive Heart Failure*, 15(4), 176–180.

20. Carreras G, Pérez A. (2001). Modificaciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico mediante el ejercicio. En: Serra R, ed. Corazón y ejercicio físico en el niño y el adolescente. Barcelona: Masson.
21. Chaudhary, P., Suryakumar, G., Prasad, R., Singh, S. N., Ali, S., & Ilavazhagan, G. (2012). Chronic hypobaric hypoxia mediated skeletal muscle atrophy: Role of ubiquitin-proteasome pathway and calpains. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 364, 101–113. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1210>
22. Cho, J. K., Lee, S. H., Lee, J. Y., & Kang, H. S. (2011). Randomized controlled trial of training intensity in adiposity. *International Journal of Sports Medicine*, 32(6), 468–475
23. Convertino, V. A. (2007). Blood volume response to physical activity and inactivity. *American Journal of the Medical Sciences*, 334(1), 72–79.
24. Convertino VA, Keil LC, Bernauer EM, et al. Plasma volume, osmolality, vasopressin, and renin activity during graded exercise in man. *J Appl Physiol* 1981;50:123–8.
25. Corone P, Drouet I Escourrou P. Antezana G. (1976). Epidemiologie cardiovasculaire des sujets boliviens resident en haute et basse altitude. Cardiovascular epidemiologie of Bolivian altitude and low land dwellers. In Ruffi, J, Quilici JC, Lacoste MC eds Anthtropolgie des populations andines. Paris : INSERM:441-451.
26. Corante Zambrano, M. N. (2014). Parámetros cardiovasculares y metabólicos asociados al riesgo cardiovascular en la eritrocitosis excesiva

de altura. Tesis Lic. Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Perú.

27. Corante N, Anza-Ramírez C, Figueroa-Mujica R, Macarlupú JL, Vizcardo-Galindo G, Bilo G, Parati G, Gamboa JL, León-Velarde F, Villafuerte FC. (2018). Excessive Erythrocytosis and Cardiovascular Risk in Andean Highlanders. *High Alt Med Biol*, 19(3):221-231
28. Cornolo J, Brugniaux JV, Macarlupu JL, Privat C, León-Velarde F, Richalet JP. (2005). Autonomic adaptations in andean trained participants to a 4220-m altitude marathon. *Med Sci Sports Exerc*, 37(12):2148-53.
29. Crouse SF, O'Brien BC, Grandjean PW, Lowe RC, Rohack JJ, Green JS. (1997). Effects of training and a single session of exercise on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic men. *J Appl Physiol*, 83:2019-28.
30. Cruz, J. C., C. Diaz, E. Marticorena, and V. Hilario. (1979) Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain sickness. *Respiration*, 38: 305-313.
31. Cuadri Fernández, J., Tornero Quiñones, I., Sierra Robles, Á., & Sáez Padilla, J. (2018). Revisión sistemática sobre los estudios de intervención de actividad física para el tratamiento de la obesidad.
32. Debevec T. Hypoxia-Related Hormonal Appetite Modulation in Humans during Rest and Exercise: Mini Review. (2017) *Front Physiol*. May 30;8:366. doi: 10.3389/fphys.2017.00366. PMID: 28611686; PMCID: PMC5447736

33. Ergueta, J, Spielvogel H, Cudkowicz L. (1971). Cardio-respiratory studies in chronic mountain sickness (Monge's syndrome). *Respiration*, 28: 485-517.
34. Enesco M, Leblond P. (1962). Increase in cell number as factor in the growth of the organs and tissues of the young male rat. *J Embryol Exp Morph.* 10 (4): 530-62
35. Fagard, R. H. (2006). Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 33(9), 853–856
36. Genovesi, S., Zaccaria, D., Rossi, E., Valsecchi, M. G., Stella, A., & Stramba-Badiale, M. (2007). Effects of exercise training on heart rate and QT interval in healthy young individuals: Are there gender differences? *Europace*, 9(1), 55–60.
37. Guenard H., Vargas E., Villena M., Carros P. (1984). Hypoxemie et hematocrite dans la polyglobulie pathologique d'altitude. *Bull Eur. Physiopathol. Respir*, 20:315-324.
38. De Ferrari A, Miranda J, and Gilman R. (2014). Prevalence, clinical profile, iron status, and subject-specific traits for excessive erythrocytosis in Andean adults living permanently at 3825 meters above sea level. *Chest*, 146:1327–1336.
39. Durstine, J. L., Grandjean, P. W., Davis, P. G., Ferguson, M. A., Alderson, N. L., & DuBose, K. D. (2001). Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: A quantitative analysis. *Sports Medicine*, 31(15), 1033–1062.

40. Edwards CRW, Padfiel PL. (1985). Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Past, present and bright future. *Lancet*, 1:30.
41. Eckardt KU, Bouttellier U, Kurtz A, Schopen M, Koller EA, Bauer C. (1989). Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*, 66: 1785–1788
42. Elia R, Elgoyhen AB, Bugallo G, Ríó ME, Bozzini CE. (1985). Effect of acute exposure to reduced atmospheric pressures on body weight, food intake and body composition of growing rats. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam*. 35(3):311-8. PMID: 2938414.
43. Enesco M, Leblond P. (1962). Increase in cell number as factor in the growth of the organs and tissues of the young male rat. *J Embryol Exp Morph*; 10 (4): 530-62
44. Favret, F., Henderson, K. K., Allen, J., Richalet, J. P., & Gonzalez, N. C. (2006). Exercise training improves lung gas exchange and attenuates acute hypoxic pulmonary hypertension but does not prevent pulmonary hypertension of prolonged hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 100, 20–25.
45. Favret, F., Henderson, K. K., Richalet, J. P., & Gonzalez, N. C. (2003). Effects of exercise training on acclimatization to hypoxia: Systemic O₂ transport during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*, 95, 1531–1541.
46. Favret F, Henderson KK, Clancy RL, Richalet JP, Gonzalez NC. Exercise training alters the effect of chronic hypoxia on myocardial adrenergic and

- muscarinic receptor number. (2001). *J Appl Physiol* (1985). Sep;91(3):1283-8. doi: 10.1152/jappl.2001.91.3.1283. PMID: 11509527.
47. Fagard RH. (2005). Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens*, 23:265-7.
48. Falsetti JL, Burke ER, Feld RD, Frederick EC, and Ratering C. (1983). Hematological variations after endurance running with hard soled and air cushioned shoes. *Phys Sports Me*, 11: 118–127.
49. Fatemian, M., Gamboa, A., León-Velarde, F., Rivera-Ch, M., Palacios, J. A., & Robbins, P. A. (2003). Selected contribution: ventilatory response to CO₂ in high-altitude natives and patients with chronic mountain sickness. *Journal of applied physiology*, 94(3), 1279-1287.
50. Fierro-Carrion G, Mahler DA. (2002). Exercise prescription for patients with chronic lung disease. *Clin Pulm Med*, 9(1):1-5.
51. Fink GD, Fisher JW. (1976). Erythropoietin production after denervation or beta-adrenergic blockade. *Am J Physiol*, 230:508-13.
52. Fink GD, Fisher JW. (1977). Stimulation of erythropoiesis by beta adrenergic agonists. Characterization of activity in polycythemic mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 202:192-98.
53. Fink GD, Fisher JW. (1977b). Role of the sympathetic nervous system in the control of erythropoietin production. In: *Kidney Hormones. Erythropoietin*. Ed. by JW Fisher. Academic Press, New York. 387-413.
54. Fink GD, Fisher JW. (1977c). Stimulation of erythropoiesis by beta adrenergic agonists. II. Mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther*, 202:199-208.

55. Gilligan DR, Altschule MD, and Katersky EM. (1943). Physiological intravascular hemolysis of exercise: hemoglobinemia and hemoglobinuria following cross-country runs. *J Clin Lab Invest*, 22: 859–869.
56. Gaston RS, Julian BA, Diethelm AG, Curtis JJ. (1991). Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann of Int Med*, 115:954-55
57. Geysant, A.; Denis, C; Chatard, J.C; Riffat, J.; Cohen, R.; Lacour, J.R. Influence de l'exercice musculaire sur le bilan ferrique. Communication présentée au 13 Congrès du Groupement Latín de Médecine du Sport. Grenoble, 1981. 23.
58. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C. (2009). High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296:E1319-25.
59. Gonzales GF and Tapia V. (2013). [Association of high altitude-induced hypoxemia to lipid profile and glycemia in men and women living at 4,100m in the Peruvian Central Andes]. *EndocrinolNutr*, 60: p. 79-86.
60. Goubali A, Voukiklaris G, Kritsikis S, Viliotou F, and Stamatis D. (1995). Relation of hematocrit values to coronary heart disease, arterial hypertension, and respiratory impairment in occupational and population groups of the Athens area. *Angiology*, 46(8):719-25.
61. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: fourth joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in

- Clinical Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 28: 2375–2414. 2.
62. Grandjean PW, Crouse SF, Rohack JJ. (2000). Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. *J Appl Physiol*, 89:472-80.
63. Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mulè M, van der Plas M, Argiento P, Villafuerte FC, Beloka S, Faoro V, Macarlupu JL, Guenard H, de Bisschop C, Martinot JB, Vanderpool R, Penaloza D, Naeije R. (2012). Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness exercise in chronic mountain sickness. *Chest*, 142(4):877-884.
64. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*. 2013 Jan;27(1):41-53.
65. Hagström, L., Agbulut, O., El-Hasnaoui-Saadani, R., Marchant, D., Favret, F., Richalet, J.-P., Beaudry, M., & Launay, T. (2010). Epo is relevant neither for microvascular formation nor for the new formation and maintenance of mice skeletal muscle fibres in both normoxia and hypoxia. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 1–13.
66. Heinrich, E. C., Orr, J. E., Gilbertson, D., Anza-Ramirez, C., DeYoung, P. N., Djokic, M. A., & Simonson, T. S. (2020). Relationships between chemoreflex responses, sleep quality, and hematocrit in andean men and women. *Frontiers in physiology*, 11, 437.

67. Haskell, W. L. (1984). The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 12, 205–244.
68. Huang, G., Shi, X., Davis-Brezette, J.A., & Osness, W. H. (2005). Resting heart rate changes after endurance training in older adults: A meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(8), 1381–1386.
69. Hu, X.C., Gu, Z.Z., Ning, X.H., Zhou, C.F., Lin, H. Y., Feng, Z.M., chen, Z.Z. and Pan, T.C. (1981). The role of respiratory function in the pathogenesis of severe hypoxemia in chronic mountain sickness. In: Gordon and Breach Science (ed.) *Geological and Ecological Studies of Qinghai-Xizang Plateau*. New York: 1427-1432.
70. Hansen, A. B., Moralez, G., Amin, S. B., Simson, L. L., Hofstaetter, F., Anholm, J. D., Gasho, C., Stenbridge, M., Dawkins, T. G., Tymko, M. M., Ainslie, P. N., Villafuerte, F., Romero, S. A., Hearon, C. M., Jr & Lawley, J. S. (2021). Global Reach 2018: The adaptive phenotype to life with chronic mountain sickness and polycythaemia. *Journal of Physiology*, 599(17), 4021–4044.
71. Huicho M, Lino E, Izaguirre V, León Velarde F, Monge C C. (1992). Bloqueo farmacológico de la eritemia de altura en ratones expuestos a hipoxia hipobárica continua. *Rev Med Herediana*. 3(Supl.1):36.
72. Hultgren H.N. High (1997). *Altitude Medicine* Stanford, CA: Hultgren Publications.
73. Hurtado A. (1960). Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann Intern Med*, 53:247-58.

74. Heinicke K, Baum O, Ogunshola OO, Vogel J, Stallmach T, Wolfer DP, Keller S, Weber K, Wagner PD, Gassmann M, Djonov V . (2006). Excessive erythrocytosis in adult mice overexpressing erythropoietin leads to hepatic, renal, neuronal, and muscular degeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 291(4):R947-56.
75. Instituto Nacional de Estadística e Informática. (2018). Censos Nacionales 2017: XII de Población y VII de Vivienda.
76. Islam MS, Bourboigt B, Codet JP, Songy B, Fournier G, Cleles J. (1990). Captopril induces correction of post-renal transplant erythremia. *Transpl-Int*, 3(4):222-25.
77. Izaguirre V, Vargas M, León Velarde F, Arregui A, Monge C C. (1990). Efectos del prazosin (bloqueador alfa-1) sobre la respuesta del hematocrito a la hipoxia. VI Jornadas Científicas. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Abs No 12. Lima, 85.
78. Izaguirre V. (1993). Eritrocitosis secundaria a hipoxia hipobárica: Bloqueo farmacológico. Tesis Lic. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima
79. Jakicic, J. M. (2009). The effect of physical activity on body weight. *Obesity*, 17(S3), S34-S38.
80. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Kelly JP, Swenson ER, Wener MH, Burnier M, Maillard M, Schreiner GF, Schoene RB, Hurtado A, and Johnson RJ. (2002). Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. *Am J Kidney Dis*, 39: p. 1135-42.

81. Jelkmann W. (1992). Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev*, 72(2):449-89.
82. Jones RM, Terhaard C, Zullo J, Tenney SM. (1981). Mechanism of reduced water intake in rats at high altitude. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 240: R187–R191
83. Kashimura, O., & Sakai, A. (1991). Effects of physical training on pulmonary arterial pressure during exercise under hypobaric hypoxia in rats. *International Journal of Biometeorology*, 35, 214–221.
84. Kirby CR, Convertino VA. (1986). Plasma aldosterone and sweat sodium concentrations after exercise and heat acclimation. *J Appl Physiol*, 61:967–70.
85. Kodama, S., Tanaka, S., Saito, K., Shu, M., Sone, Y., Onitake, F., Suzuki, E., Shimano, H., Yamamoto, S., Kondo, K., Ohashi, Y., Yamada, N., & Sone, H. (2007). Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 167(10), 999–1008.
86. Kormoczi GF, Saemann MD, Buchta C, et al. 2006 Influence of clinical factors on the haemolysis marker haptoglobin. *Eur J Clin Invest*;36: 202–209.
87. Kozak W, Wrotek S, Walentynowicz K. Hypoxia-induced sickness behaviour. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Nov;57 Suppl 8:35-50. PMID: 17242471

88. Kreutzer F, Terney SM, Mithoefer JC, Renmiers JE. (1964). Alveolar-arterial oxygen gradient in Andean natives at high altitude. *J Appl Physiol*, 19:13-16.
89. Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S., Bales, C. W., Henes, S., Samsa, G. P., Otvos, J. D., Kulkarni, K. R., & Slentz, C. A. (2002). Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New England Journal of Medicine*, 347(19), 1483–1492.
90. Kreher P, Kériel C, Leverve X. Action potentials in right and left ventricles from chronic hypoxic rats: effects of almitrine. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol 40)* 1996; 271: H1856–H1863. 5.
91. Kryger MH, McCullough D, Doekel R. (1978). Excessive polycythemia of high altitude: Role of ventilatory drive and lung disease. *Am Rev Resp Dis*, 118:659-66.
92. Kryger MH, McCullough RE, Collins D, Scoggin CH, Weil JV. (1978c). Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. *Am Rev Respir Dis*, 117:455-64.
93. Kyung KA, Chin PA.(2008). The effect of a pulmonary rehabilitation programme on older patients with chronic pulmonary disease. *J Clin Nurs*, 17(1):118-25.

94. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikstrom K, Aunola S, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Ilanne-Parikka P, Louheranta A, Hamalainen H, Rastas M, Salminen V, Cepaitis Z, Hakumaki M, Kaikkonen H, Harkonen P, Sundvall J, Tuomilehto J, Uusitupa M; Finnish diabetes prevention study. (2005). Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*, 54: 158-165
95. Leal TL, Alippi RM, Vargas M, León-Velarde F, Bozzini CE. Body weight loss during acute hypoxia: effects of increased convective oxygen transport or previous acclimation. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1995;45(1):9-14. PMID: 8580521.
96. León-Velarde F, Monge CC, Vidal A, Carcagno M, Criscuolo M, Bozzini CE. (1991). Serum immunoreactive erythropoietin in high altitude natives with and without excessive erythrocytosis. *Exp Hematol*, 19(4):257-60.
97. León-Velarde F. (1993). La enfermedad de Monge enfoque multifactorial. in: León-Velarde F, Arregui A, eds. *Hipoxia : Investigaciones Básicas y Clínicas*. Lima, Perú: IFEA, 283-295.
98. León-Velarde, F., Arregui, A., Monge, C., & y Ruiz, H. R. (1993). Aging at high altitudes and the risk of chronic mountain sickness. *Journal of Wilderness Medicine*, 4(2), 183-188.
99. León-Velarde F, Arregui A. (1994). Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Tomo 85. Serie: Travaux de l'Institut Français d'Etudes Andines 1- 145.

100. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ri-Li Ge, Hackett P, Kobayashi T, Moore L, Penaloza D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G. (2005). Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*, 6:147-157.
101. León-Velarde, F., and Richalet, J.-P. (2006). Respiratory Control in Residents at High Altitude: Physiology and Pathophysiology. *High. Alt. Med. Biol.* 7, 125–137
102. León-Velarde F, Richalet JP. (2007). Carlos Monge Cassinelli: a portrait. *Adv Exp Med Biol*, 618:291-7.
103. León-Velarde, F., Rivera-Chira, M., Tapia, R., Huicho, L., & Monge, C. C. (2001). Relationship of ovarian hormones to hypoxemia in women residents of 4,300 m. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 280(2), R488–R493.
104. León-Velarde, F., Ramos, M. A., Hernandez, J. A., De Idiaquez, D., Munoz, L. S., Gaffo, A., Córdova, S., Durand, D., & Monge, C. (1997). The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *American Journal of Physiology*, 272(1 Pt 2), R90–R94
105. LeMura, L. M., von Duvillard, S. P., Andreacci, J., Klebez, J. M., Chelland, S. A., & Russo, J. (2000). Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition, and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young women. *European Journal of Applied Physiology*, 82(5–6), 451–458.

106. Libardi, C. A., De Souza, G. V., Cavaglieri, C. R., Madruga, V. A., & Chacon-Mikahil, M. P. (2012). Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF-alpha, IL-6, and CRP. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(1), 50–56.
107. Lippi G, Sanchis-Gomar F. (2019). Epidemiological, biological and clinical update on exercise-induced hemolysis. *Ann Transl Med*, 7(12):270.
108. Lippi G, Schena F, Guidi GC. (2006). Health benefits of physical activity. *CMAJ*, 175:776.
109. Lippi G, Schena F. (2017). Run for Science (R4S): the history of a successful project of precision and laboratory medicine in sport and exercise. *J Lab Precis Med*, 2:11.
110. Lin, X., Zhang, X., Guo, J., Roberts, C. K., McKenzie, S., Wu, W. C., Liu, S., & Song, Y. (2015). Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 4(7), e002014.
111. Liu, Y.Q., Chang, Y.Z., Zhao, B., Wang, H.T., Duan, X.L., (2011) Does hepatic hepcidin play an important role in exercise associated anemia in rats?. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 21, 19–26.
112. Luetkemeier MJ, Flowers KM, Lamb DR. Spironolactone administration and training-induced hypervolemia. *Int J Sports Med* 1994;15:295–300.
113. Macarlapú, J. L., Marchant, D., Jeton, F., Villafuerte, F., Richalet, J. P., & Voituron, N. (2021b). Effect of exercise training in rats exposed to

- chronic hypoxia: Application for Monge's disease. *Physiological Reports*, 9(7),e14750.
114. Macarlupú, J.L., Vizcardo-Galindo G., Figueroa-Mujica R., Voituron, N., Jean-Paul Richalet, J.P., & Villafuerte, F. (2021a). Sub-maximal aerobic exercise training reduces haematocrit and ameliorates symptoms in Andean highlanders with chronic mountain sickness. *Exp Physiol* 106(11):2198-2209.
115. McDonough JR, Hames CG, Garrison GE, Stulb SC, Lichtman MA, and Hefelfinger DC. (1965). The Relationship of Hematocrit to Cardiovascular States of Health in the Negro and White Population of Evans County, Georgia. *J Chronic Dis*, 18:243-57.
116. McKenzie DC, Goodman LS, Nath C, Davidson B, Matheson GO, Parkhouse WS, Hochachka PW, Allen PS, Stanley C, Ammann W. (1985). Cardiovascular adaptations in Andean natives after 6 wk of exposure to sea level. *J Appl Physiol*, 70(6):2650-5.
117. Monge M C, Encinas E, Heraud C, Hurtado A. (1928). La enfermedad de las Andes. *Ann Fac Med (Lima)*. 11:1-314.
118. Monge, C. (1943). Chronic mountain sickness. *Physiological Reviews*, 23(2), 166-184.
119. Monge-C, C., Arregui, A., & Leon-Velarde, F. (1992). Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *International Journal of Sports Medicine*, 13(Suppl 1), S79–S81. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024603>

120. Monge C-C, León-Velarde F. (2003). El Reto fisiológico de vivir en los Andes. Lima: IFEA-UPCH; 1ra Edición.
121. Montero, D., Breenfeldt-Andersen, A., Oberholzer, L., Haider, T., Goetze, J. P., Meinild-Lundby, A. K., & Lundby, C. (2017). Erythropoiesis with endurance training: dynamics and mechanisms. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 312(6), R894–R902.
122. Moore, J. P., Claydon, V. E., Norcliffe, L. J., Rivera-Ch, M. C., Leon-Velarde, F., Appenzeller, O., & Hainsworth, R. (2006). Carotid baroreflex regulation of vascular resistance in high-altitude Andean natives with and without chronic mountain sickness. *Experimental Physiology*, 91(5), 907–913. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.033084>
123. Mortimer EA JR, MonsonRR, Macmahon B . (1977). Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at high altitude. *N Engl J Med*, 296(11):581-5.
124. Naeije R, Vanderpool R. (2013). Pulmonary hypertension and chronic mountain sickness. *High Alt Med Biol*, 14(2):117-25.
125. Normand H, Vargas E, Bordachar J, Benoit O, Raynaud J. (1992). Sleep apneas in high altitude residents (3,800 m). *Int J Sports Med*, 13(Suppl.1):S40-S42.
126. Nici L, Donner C, Wouter E, Zumakkack R, Ambrostina N, Bourbeau J, et al. (2006). American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 173: 1390-413.

127. Newman W, Feltman JA, Devlin B. (1951). Pulmonary function studies in polycythemia vera. *Am J Cardiol*, 11:706-14.
128. Okumiya K, Sakamoto R, Fukutomi E, Kimura Y, Ishimoto Y, Chen WL, Ishikawa M, Hozo R, Otsuka K, Matsubayashi K, Wada T, Inamura T, Lazo M, Lu JP, and Garcia PJ. (2011). *Strong association between polycythemia and glucose intolerance in older adults living at high altitudes in the Andes*. 2011: *J Am Geriatr Soc*, 59(10):1971-3.
129. Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y, Ishimoto Y, Wada T, Ishine M, Ishikawa M, Nakajima S, Hozo R, Ge RL, Norboo T, Otsuka K, and Matsubayashi K. (2010). *Strong association between polycythemia and glucose intolerance in elderly high-altitude dwellers in Asia*. *J Am Geriatr Soc*, 58(3):609-11.
130. Ortega Sánchez-Pinilla R. (1992). *Medicina del ejercicio físico y del deporte para la atención a la salud*. Ed. Díaz de Santos.
131. Olfert, I. M., Breen, E. C., Mathieu-Costello, O., & Wagner, P. D. (2001). Skeletal muscle capillarity and angiogenic mRNA levels after exercise training in normoxia and chronic hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 91, 1176–1184.
132. Padilla, S., Denís, C., & Lacour, J. R. (1990). Metabolismo del hierro y ejercicio físico. *Apunts Medicina de l' Esport (Castellano)*, 27(103), 25-38.
133. Pauwels R, Buist A, Calverley P, Jenkins C r, Hurds S, et al. (2001). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. NHLBI/WHO Global Initiative for

- Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 1256-76.
134. Penninga L, Wetterslev J, Penninga EI, Gluud C. (2013). Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness--a systematic review and meta-analysis. *High Alt Med Biol*, 14(1):85-6.
135. Peñaloza D, Arias-Stella J. (2007). The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*, 6;115(9):1132-46.
136. Peñaloza D., and Sime F. (1971). Chronic cor pulmonare due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am. J. Med*, 50:728743.
137. Peñaloza D, Sime F, Ruiz L. (1971). Cor pulmonare in chronic mountain sickness: Present concept of Monge.'s disease. In: *High Altitude Physiology: Cardiac and respiratory aspects*. Porter R, Knight J. Edinburgh, Churchill Livingstone, 41-60.
138. Peñaloza D. (2012). *Rev Esp Cardiol*, 65:12: 1075-1078
139. Pierdomenico, S. D., & Cuccurullo, F. (2011). Prognostic value of whitecoat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta-analysis. *American Journal of Hypertension*, 24(1), 52–58.
140. Picón Reategui E. (1963). Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitudes. *J Clin Endocrinol Metab*, 23:1256-61.

141. Pratali L., Rimoldi SF., Rexhaj E., Hutter D., Faita F., Salmon CS., Villena M., Sicari R., Picano E., Allemann Y., Scherrer U., and Sartori C. (2012). Exercise induces rapid interstitial lung water accumulation in patients with chronic mountain sickness. *Chest*, 141:953–958
142. Pison CM, Chauvin C, Fontaine E, et al. Mechanism of gluconeogenesis inhibition in rat hepatocytes isolated after in vivo hypoxia. *Am J Physiol (Endocrinol Metab 31)* 1995; 268: E965–E973
143. Ralph H.(1978). La pression barométrique: Paul Bert's hypoxia theory and its critics. *Resp Phys*, 34, 1, 1-28
144. Reams GP, Bauer JH. (1986). Effects of enalapril in subjects with hypertension associated with moderate to severe renal dysfunction. *Arc Intern Med*, 146:2145-48.
145. Reimers, A. K., Knapp, G., & Reimers, C. D. (2018). Effects of exercise on the resting heart rate: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Journal of Clinical Medicine*, 7(12).
146. Rexhaj E, Rimoldi SF, Pratali L, Brenner R, Andries D, Soria R, Salinas C, Villena M, Romero C, Allemann Y, Lovis A, Heinzer R, Sartori C, Scherrer U. (2016). Sleep-Disordered Breathing and Vascular Function in Patients with Chronic Mountain Sickness and Healthy High-Altitude Dwellers. *Chest*, 149(4):991-8. doi: 10.1378/chest.15-1450. Epub 2016 Jan 12.
147. Richmond T, Chohan M & Barber D. (2005). Turning cells red: Signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biology*, 15(3), 146-55.

148. Richalet J-P. (1990). The heart and adrenergic system in hypoxia. In: Hypoxia: The Adaptations. Ed. by JR Sutton, G Coates, JE Remmers. BC Decker Inc. Toronto, Philadelphia. 231-40.
149. Richalet JP, Rivera M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Petitjean O, Biennu A, Lasne F, Moutereau S, León-Velarde F. (2005). Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1;172(11):1427-33.
150. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan M, Privat C, Pham I, Macarlupu JL, Petitjean O, and Leon-Velarde F. (2008). Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 177: p. 1370-6.
151. Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canou-Poitrine F. (2012). Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 185(2):192-8
152. Richalet, J.-P., Marchant, D., Macarlupu, J.-L., & Voituron, N. (2018). Modeling the Evans Blue Dilution Method for the measurement of plasma volume in small animals: A new optimized method. *Annals of Biomedical Engineering*, 1–7.
153. Richalet, J. P., Rathat, C., Keromes, A., Herry, J. P., Larmignat, P., Garnier, M., & Pilardeau, P. (1983). Plasma volume, body weight, and acute mountain sickness. *Lancet*, 1, 525.
154. Rimoldi SF, Rexhaj E, Villena M, Salmon CS, Allemann Y, Scherrer U, Sartori C. (2016). Novel Insights into Cardiovascular

Regulation in Patients with Chronic Mountain Sickness. *Adv Exp Med Biol*, 903:83-100

155. Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Bailey DM, Hutter D, Fajta F, Salinas Salmòn C, Villena M, Nicod P, Allemann Y, Scherrer U, Sartori C. (2012). Systemic vascular dysfunction in patients with chronic mountain sickness. *Chest*, 141(1):139-146.
156. Rivera-Ch M, León-Velarde F, Huicho L. (2007). Treatment of chronic mountain sickness: critical reappraisal of an old problem. *Respir Physiol Neurobiol*, 158(2-3):251-65.
157. Ryan, A.S. (2000). Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Med*, 30(5):327-346.
158. Sedano, O. and A. Zaravia. (1988). Hemodilución isovolémica inducida en mal de montaña crónico. Resúmenes de Trabajos Libres. V Congreso Nacional. X Curso Internacional de Medicina Interna, (Resumen 250). Lima, Sociedad Peruana de Medicina Interna.
159. Selby GB and Eichner ER. (1986). Endurance swimming, intravascular hemolysis, anemia, and iron depletion. New perspective on athletics anemia. *Am J Med*, 81: 791–794.
160. Severinghaus JW, Bainton CR, Carcelén A. (1966). Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Respir Physiol*, 1:308-34.
161. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. (2009). Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest*, 32:704-16.

162. Sherpa LY, Deji, Stigum H, Chongsuvivatwong V, Luobu O, Thelle DS, Nafstad P, Bjertness E. (2011). Lipid profile and its association with risk factors for coronary heart disease in the highlanders of Lhasa, Tibet. *High Alt Med Biol*, 12(1):57-63.
163. Skattebo, O., Bjerring, A. W., Auensen, M., Sarvari, S. I., Cumming, K. T., Capelli, C., & Hallen, J. (2020). Blood volume expansion does not explain the increase in peak oxygen uptake induced by 10 weeks of endurance training. *European Journal of Applied Physiology*, 120(5), 985–999.
164. Schobersberger W, Tschann M, Hasibeder W, Steidl M, Herold M, Nachbauer W, and Koller A. (1990). Consequences of 6 weeks strength training on red cell O₂ transport and iron status. *Eur J Appl Physiol*, 60: 163–168.
165. Siebenmann, C., Robach, P., & Lundby, C. (2017). Regulation of blood volume in lowlanders exposed to high altitude. *Journal of Applied Physiology*, 123(4), 957-966.
166. Sime F, Peñaloza D, Ruiz L. (1971). Bradycardia increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Br Heart J*, 33(5):647-57.
167. Simonneau G, Denjean A, Raffestin B, Mayniard O, Laurent S, Meignan A, Harf. (1981). A Improved pulmonary gas exchange caused by almitrine. *Amer Rev Resp Dis*, 88 (abstract). 123(suppl).

168. Simpson, L. L., Meah, V. L., Steele, A. R., Gasho, C., Howe, C. A., Dawkins, T. G., Busch, S. A., Oliver, S. J., Moralez, G., Lawley, J. S., Tymko, M. M., Vizcardo-Galindo, G. A., Figueroa-Mujica,
169. Stauffer, E., Loyrion, E., Hanco, I., Waltz, X., Ulliel-Roche, M., Oberholzer, L., ... & Verges, S. (2020). Blood viscosity and its determinants in the highest city in the world. *The Journal of Physiology*, 598(18), 4121-4130.
170. Simpson, L. L., Meah, V. L., Steele, A. R., Gasho, C., Howe, C. A., Dawkins, T. G., ... & Moore, J. P. (2021). Global REACH 2018: Andean highlanders, chronic mountain sickness and the integrative regulation of resting blood pressure. *Experimental Physiology*, 106(1), 104-116.
171. Soria R, Egger M, Scherrer U, Bender N, Rimoldi SF. (2019). Pulmonary arterial pressure at rest and during exercise in chronic mountain sickness: a meta-analysis *Eur Respir J*, 27;53(6).
172. Storer TW. (2001). Exercise in chronic pulmonary disease: resistance exercise prescription. *Med Sci Sports Exer*, 33(7) Suppl:680-6.
173. Stuber T., Sartori C., Schwab M., Jayet PY., Rimoldi SF., Garcin S., Thalmann S., Spielvogel H., Salmon CS., Villena M., Scherrer U., and Allemann Y. (2010). Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest* 137:388–392
174. Sridharan, K., Mukherjee, A. K., Grover, S. K., Kumaria, M. M. L., Arora, B. S., & Rai, R. M. (1987). Assessment of nutritional status and physical work capacity of road construction workers at altitude of 2150–

- 2750 m on two different ration scales. *Nutrition Reports International*, 35, 1269–1277
175. Steiner AA, Branco LG. (2002). Hypoxia-induced anapnoea: implications and putative mediators. *Annu Rev Physiol*. 64:263-88. doi: 10.1146/annurev.physiol.64.081501.155856. PMID: 11826270.
176. Swift, D. L, Johannsen, N. M., Lavie, C. J., Earnest, C. P., & Church, T. S. (2014). The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Progress in cardiovascular diseases*, 56(4), 441-447.
177. Swift D. L, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. (2018). The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*. 61(2):206-213. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.014. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30003901
178. Telford RD, Sly GJ, Hahn AG, Cunningham RB, Bryant C, Smith JA. (2002). Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *J Appl Physiol*(1985), 94(1):38-42.
179. Tschöp M, Morrison KM. (2001). Weight loss at high altitude. *Adv Exp Med Biol*. 502:237-47. doi: 10.1007/978-1-4757-3401-0_16. PMID: 11950142.
180. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. (2005). Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 172:19–38.
181. Vainio, H., & Bianchini, F. (Eds.). (2002). *Weight control and physical activity* (Vol. 6). Iarc.

182. Vargas E., and Villena M. (1993). Factores predominantes en la etiopatogenia de la enfermedad de Monge (EPA) en La Paz, Bolivia (3600-4000 m.). In: Hipoxia: Investigaciones básicas y clínicas. F. León-Velarde, and A. Arregui, eds. IFEA/UPCH. Tomo 76, serie Travaux de L'institut Francais d"Etudes Andines. Lima; pp.263-282.
183. Vargas E, Villena M. (1992). Intercambio gaseoso y relación ventilación perfusión en el mal de montaña crónico.(Resumen34). ActaAndina,41.
- Velásquez T. (1969). Irreversible blunted ventilatory response to hypoxia in high altitude natives. *Respir Physiol*, 6:360-68.
184. Villena M, Vargas E, Guenard H, Nallar N, Tellez W, Spielvogel H. (1985). Etude en double insu de l'effet de l'almitrine sur les malades porteurs de polyglobulie d'altitude. *Bull Eur Physiopathol Resp*, 21:165-70.
185. Villafuerte FC, Macarlupu JL, Anza-Ramirez C, Corrales-Melgar D, Vizcardo-Galindo G, Corante N, and Leon-Velarde F. (2014). Decreased plasma soluble erythropoietin receptor in high-altitude excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *J Appl Physiol*, 117: p. 1356-62
186. Villafuerte, F. C., & Corante, N. (2016). Chronic mountain sickness: Clinical aspects, etiology, management, and treatment. *High Altitude Medicine & Biology*, 17(2), 61–69. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.0031>
187. Vogel J.A, Hartley L.H, Cruz J.C, Hogan R.P. (1974). Cardiac output during exercise in sea level residents at sea level and high altitude. *J. Appl Physiol*, 36 (2): 169-172.

188. Watkins, L. L., Sherwood, A., Feinglos, M., Hinderliter, A., Babyak, M., Gullette, E., Waugh, R., & Blumenthal, J. A. (2003). Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Archives of Internal Medicine*, 163(16), 1889–1895.
189. Winslow R, Monge C., C. (1987). Hypoxia, Polycythemia, and Chronic Mountain Sickness. John Hopkins University Press. Baltimore.
190. Whyte, G. P., George, K., Shave, R., Middleton, N., & Nevill, A. M. (2008). Training induced changes in maximum heart rate. *International Journal of Sports Medicine*, 29(2), 129–133.
191. Zavorsky, G. S. (2000). Evidence and possible mechanisms of altered maximum heart rate with endurance training and tapering. *Sports Medicine*, 29(1), 13–26.
192. Zitsmann M. (2008). Effects of testosterone replacement and its pharmacogenetics on physical performance and metabolism. *Asian J Androl*, 10:364-72
193. Zhu, M., Tan, N., Zhu, H., Zeng, G., He, W., Yu, B., Chen, X., (2010) Antisports anaemia effects of verbascoside and martynoside in mice. *Int. J. Sports Med.* 31, 537-541
194. ZuWallack RZ, Crouch R, editors. (2004). American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for pulmonary rehabilitation programs, 3rd ed. Champaign, IL: Human Kinetics.

11. ANEXOS

ANEXO 1

Escala de Qinghai para mal de montaña crónico (León Velarde et al., 2005).

Falta de aliento y/o palpitaciones	0 1 2 3	No Leve Moderada Severa
Trastornos del sueño	0 1 2 3	Sin trastorno/sueño normal No duerme como lo usual Despierta muchas veces/sueño nocturno pobre No puede dormir nada
Cianosis	0 1 2 3	No Leve Moderada Severa
Dilatación de las venas	0 1 2 3	No Leve Moderada Severa
Parestesias	0 1 2 3	No Leve Moderada Severa
Dolor de cabeza	0 1 2 3	No Leve Moderada Severa
Tinnitus	0 1 2 3	No Leve Moderada Severa

Hb: g/dL

Score total de MMC de Qinghai:

Score total de MMC de Qinghai

Hombres: >18 g/dL, <21 g/dL, score = 0
 \geq 21 g/dL, score = 3

MMC ausente, score = 0-5

MMC leve, score = 6-10

MMC severo, score > 15

ANEXO 2

Criterios de inclusión

Participantes en el estudio

-Varones con residencia permanente en la ciudad de Cerro de Pasco, y que hayan nacido a una altitud > 3500 m. La residencia permanente se define como aquellas personas que residen en la ciudad de Cerro de Pasco con ausencias totales no mayores a 1 año, siendo su última estadía a bajas altitudes (< 3000 m.) no menor a 6 meses antes del inicio del estudio.

-Rango de edad: Entre 20 y 60 años

-Hematocrito $\geq 65\%$ para los pacientes con MMC.

-Score de MMC ≥ 6 puntos para los pacientes con MMC.

ANEXO 3

Criterios de Exclusión

No participantes en el estudio

- Historia de enfermedad crónica, como asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades cardiovasculares o renales.
- Personas que laboran en ambientes que podrían afectar su función cardio respiratoria, ejemplo minería.
- Historia de transfusión sanguínea durante los últimos 6 meses.
- Fumador más de 5 cigarrillos por día por más de 1 mes.
- Flebotomía en los últimos 6 meses (más de 500 ml cada 8 semanas)
- Personas que no sean capaces de comprender el consentimiento informado.
- Otros problemas médicos significativos.
- IMC ≥ 35 kg/m²
- Arritmia permanente o frecuente (fibrilación auricular, extrasístoles muy frecuentes, bradicardia severa) o anomalías en el electrocardiograma.

ANEXO 4

“Effect of exercise training in rats exposed to chronic hypoxia: Application for Monge’s disease” (Macarlupú et al., 2021a).

ANEXO 5

“Sub-maximal aerobic exercise training reduces haematocrit and ameliorates symptoms in Andean highlanders with chronic mountain sickness” (Macarlupú et al., 2021b).