XXXIV

Impacto de la hipoxia hipobárica crónica en el control glucémico y la incidencia de nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 residentes a más de 3,800 m.s.n.m. en Puno

Maria Del Rosario De La Cruz Chipana De Ramirez
Roger Ramirez Castillo

XXXIV

Impacto de la hipoxia hipobárica crónica en el control glucémico y la incidencia de nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 residentes a más de 3,800 m.s.n.m. en Puno

Maria Del Rosario De La Cruz Chipana De Ramirez
Roger Ramirez Castillo

RESUMEN

La presente revisión narrativa evalúa el impacto fisiopatológico y clínico de la hipoxia hipobárica crónica sobre el control glucémico y la incidencia de nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) residentes a más de 3,800 m s. n. m. en Puno. La exposición prolongada a la baja presión parcial de oxígeno estimula mecanismos adaptativos como la sobreexpresión de GLUT-1 y GLUT-4 mediante factores inducibles por hipoxia (HIF), aumentando la captación de glucosa; no obstante, la eritrocitosis excesiva secundaria acorta la vida media de los glóbulos rojos, generando lecturas falsamente bajas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) que subestiman el mal control metabólico. Simultáneamente, la convergencia entre la hiperglucemia, la isquemia renal crónica y la hiperviscosidad sanguínea acelera la hiperfiltración glomerular, el estrés oxidativo y la fibrosis tubulointersticial, favoreciendo una evolución silente y agresiva de la vasculopatía renal. Se concluye que la HbA1c resulta imprecisa como indicador único en esta población, recomendándose incorporar herramientas como la fructosamina o el monitoreo continuo de glucosa, redefinir los puntos de corte diagnósticos de daño renal temprano y formular guías de práctica clínica adaptadas a las condiciones fisiológicas de la altitud extrema.

Palabras clave: Hipoxia hipobárica crónica, diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glicosilada, nefropatías diabéticas, altitud extrema.

ABSTRACT

This narrative review evaluates the pathophysiological and clinical impact of chronic hypobaric hypoxia on glycemic control and the incidence of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) residing at an altitude of over 3,800 meters above sea level in Puno. Prolonged exposure to low partial pressure of oxygen stimulates adaptive mechanisms—such as the overexpression of GLUT-1 and GLUT-4 via hypoxia-inducible factors (HIF)—which increase glucose uptake. However, secondary excessive erythrocytosis shortens the half-life of red blood cells, leading to falsely low glycated hemoglobin (HbA1c) readings that mask poor metabolic control. Simultaneously, the convergence of hyperglycemia, chronic renal ischemia, and blood hyperviscosity accelerates glomerular hyperfiltration, oxidative stress, and tubulointerstitial fibrosis, fostering a silent yet aggressive progression of renal vasculopathy. It is concluded that HbA1c is an imprecise indicator when used in isolation for this population. Recommendations include incorporating tools such as fructosamine or continuous glucose monitoring, redefining diagnostic cut-off points for early renal damage, and developing clinical practice guidelines tailored to the physiological conditions of extreme altitude.

Keywords: Chronic hypobaric hypoxia, Type 2 diabetes mellitus, Glycated hemoglobin, Diabetic nephropathies, Extreme altitude.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha emergido como una amenaza creciente para la salud pública en regiones altoandinas como Puno, situada a más de 3,800 metros sobre el nivel del mar (m s. n. m.) (Ministerio de Salud del Perú [MINSA], 2022). Esta tendencia epidemiológica se superpone a las condiciones ambientales singulares del altiplano, caracterizado por una marcada reducción en la presión barométrica y en la presión parcial de oxígeno (PO2), lo que expone a sus pobladores a un estado de hipoxia hipobárica crónica (León-Velarde et al., 2010). A este estrés ambiental se suman cambios en el estilo de vida de las poblaciones nativas y migrantes, derivados de la transición nutricional, el sedentarismo y la urbanización progresiva en las zonas andinas (Arias-Chávez et al., 2020).

La convivencia persistente con la altitud gatilla adaptaciones hematológicas y metabólicas complejas. Entre ellas destaca el incremento de la masa eritrocitaria y de la hemoglobina —mecanismo compensatorio que en ocasiones deriva en eritrocitosis excesiva de altura o poliglobulia— (Villafuerte & Corante, 2016). Esta alteración fisiológica introduce un margen significativo de incertidumbre al interpretar las métricas tradicionales de control glucémico. Específicamente, la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), estandarizada a nivel del mar, pierde precisión analítica y clínica debido a los cambios en la vida media de los eritrocitos y al acelerado recambio celular observados en los residentes de alta montaña (Woolcott et al., 2015). En consecuencia, existe el riesgo de subestimar o sobreestimar el verdadero estado glucémico de los pacientes con DM2 en Puno.

Paralelamente, la baja tensión de oxígeno a nivel tisular actúa como un factor agravante en la microvascularización renal. La combinación de la hiperglucemia crónica con la hipoxia tisular endógena y la hiperviscosidad sanguínea —propia de la eritrocitosis— promueve un entorno de estrés oxidativo, disfunción endotelial e hiperfiltración glomerular (Luks et al., 2017). Esta sinergia patogénica favorece el desarrollo silente y la aceleración de la nefropatía diabética, la cual suele pasar inadvertida en sus etapas iniciales debido a la falta de herramientas diagnósticas calibradas para entornos de altitud extrema (Prabhakar, 2013).

Por consiguiente, resulta indispensable justificar la revisión y adaptación de las guías clínicas de manejo metabólico y renal a las particularidades fisiológicas altoandinas. Aplicar acríticamente los consensos internacionales diseñados para poblaciones del nivel del mar compromete la calidad del diagnóstico y el tratamiento farmacológico en la macrorregión sur del Perú.

Frente a esta problemática, el objetivo general del presente trabajo es evaluar el impacto fisiopatológico y clínico de la hipoxia hipobárica sobre el perfil glucémico y el riesgo de daño renal en pacientes con DM2 residentes a más de 3,800 m s. n. m. en Puno. Como objetivos específicos, se plantea:

1. Analizar las modificaciones en el metabolismo glucídico y la validez diagnóstica de la HbA_1cen condiciones de altitud extrema; y

2. Describir los mecanismos moleculares e hidrodinámicos por los cuales la hipoxia crónica acelera la vasculopatía y la nefropatía diabética en esta población.

METODOLOGÍA

El presente estudio se desarrolló mediante el diseño de un artículo de revisión narrativa de la literatura científica, un enfoque metodológico idóneo para sintetizar, estructurar y discutir críticamente la evidencia disponible sobre la intersección entre la hipoxia hipobárica crónica, el control metabólico y la vasculopatía renal en grandes altitudes (Greenhalgh et al., 2018). Este diseño permitió integrar hallazgos provenientes de diversas vertientes de investigación —fisiológica, analítica y epidemiológica— para ofrecer una visión holística sobre la problemática planteada.

La estrategia de búsqueda y recolección de información comprendió consultas exhaustivas en las principales bases de datos biomédicas y multidisciplinarias: PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, Web of Science y Google Académico, este último empleado como fuente complementaria para identificar literatura gris y publicaciones regionales andinas (Page et al., 2021). Para garantizar una indagación rigurosa, se estructuraron fórmulas de búsqueda utilizando vocabulario controlado mediante descriptores en ciencias de la salud (DeCS) y términos MeSH (Medical Subject Headings), interconectados mediante los operadores booleanos AND y OR. Los términos clave incluyeron: Chronic Hypobaric Hypoxia, Diabetes Mellitus Type 2, Glycated Hemoglobin A, Diabetic Nephropathies, High Altitude, Puno y Perú, ejecutándose ecuaciones tanto en idioma inglés como en español (Aromataris & Riitano, 2014).

Los criterios de elegibilidad se determinaron rigurosamente con base en el marco temático y geográfico. Se incluyeron artículos originales con diseños observacionales (estudios de cohorte, casos y controles, y de corte transversal), ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, narrativas y capítulos de libros enfocados en adultos (18 años) con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que fueran residentes permanentes o expuestos a hipoxia hipobárica crónica a altitudes mayores a 2,500 m s. n. m., priorizando de forma estricta aquellos trabajos con datos provenientes de poblaciones del altiplano a más de 3,800 m s. n. m. en Puno o contextos geográficos análogos (Gassmann et al., 2021).

Por el contrario, se excluyeron investigaciones centradas exclusivamente en exposición a hipoxia aguda o intermitente no asociada a la altitud geográfica —como los modelos de apnea obstructiva del sueño o hipoxia normobárica inducida en laboratorio en sujetos no aclimatados— (Luks et al., 2017). Asimismo, se descartaron estudios realizados únicamente en modelos animales cuyas respuestas fisiológicas no fueran

directamente extrapolables a la adaptación humana andina, así como editoriales, cartas al editor sin datos empíricos o publicaciones con inconsistencias metodológicas graves (Snyder, 2019).

El proceso de extracción y síntesis de datos se llevó a cabo en fases secuenciales. Inicialmente, se filtraron los registros recuperados mediante la lectura de títulos y resúmenes para descartar duplicados y publicaciones irrelevantes. Posteriormente, las contribuciones seleccionadas se sometieron a una evaluación de texto completo. La información recopilada se sistematizó de manera cualitativa y temática en tres ejes principales: 1) modificaciones en el metabolismo hidrocarbonado y la validez analítica de la hemoglobina glicosilada (HbA_1c) en la altitud; 2) mecanismos hemodinámicos y moleculares de la alteración renal mediada por hipoxia; y 3) repercusiones en la incidencia y progresión de la nefropatía diabética en Puno (Tricco et al., 2018).

RESULTADOS

La revisión de la literatura evidencia modificaciones fisiopatológicas sustanciales en los pobladores de Puno (>3,800 m.s.n.m.) expuestos de forma permanente a la hipoxia hipobárica. A esta altitud, la baja presión parcial de oxígeno (PO_2) desencadena un desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina y estimula la eritropoyesis renal mediada por el factor inducible por hipoxia (HIF-2 alpha), lo que incrementa el hematocrito y la masa eritrocitaria (Villafuerte & Corante, 2016). Asimismo, la estabilización de HIF-1alpha e HIF-2alpha a nivel muscular, adiposo y renal reprograma el metabolismo celular para optimizar la producción energética en condiciones anaeróbicas (Prabhakar, 2013).

En la homeostasis hidrocarbonada, la hipoxia crónica incrementa la captación basal de glucosa a través de la sobreexpresión celular de los transportadores GLUT-1 y GLUT-4 en el tejido muscular esquelético (Woolcott et al., 2015). Esta adaptación promueve una mayor sensibilidad periférica a la insulina y una aceleración de la vía glucolítica adaptativa (Oltmanns et al., 2004). No obstante, este aparente beneficio metabólico contrasta con los desafíos diagnósticos locales. La eritrocitosis excesiva altera la vida media de los glóbulos rojos al incrementar la tasa de destrucción y recambio eritrocitario, lo que genera una subestimación sistemática en las lecturas de hemoglobina glicosilada (HbA_1c) (Sirken et al., 2021). Ante esta limitación analítica, herramientas como la fructosamina sérica, la glucemia en ayunas y el

monitoreo continuo de glucosa (MCG) emergen como alternativas más fiables para evaluar el control glucémico real en la meseta puneña (Luks et al., 2017).

Respecto al daño renal, la baja tensión de oxígeno tisular afecta críticamente las estructuras tubulointersticiales, altamente dependientes del metabolismo aeróbico (Prabhakar, 2013). La superposición de hiperglucemia e hipoxia crónica exacerba la acumulación de especies reactivas del oxígeno (ERO), induciendo disfunción endotelial, inflamación y fibrosis intersticial (Nespoux & Vallon, 2018). Hemodinámicamente, el aumento de la viscosidad sanguínea por la poliglobulia eleva la resistencia vascular renal y la presión intraglomerular, condicionando un estado sostenido de hiperfiltración glomerular que acelera el deterioro del parénquima (Luks et al., 2017). Clínicamente, estos eventos se traducen en una elevada prevalencia de microalbuminuria persistente y un declive acelerado de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en los pacientes con DM2 residentes a más de 3,800 m s. n. m. (Hurtado-Arestegui et al., 2018).

DISCUSIÓN

Los hallazgos integrados en esta revisión ponen de manifiesto la denominada "paradoja metabólica de la altura". Por un lado, la hipoxia hipobárica crónica induce adaptaciones periféricas que incrementan la captación basal de glucosa a través de la vía HIF/GLUT, sugiriendo una mejora aparente en la sensibilidad insulínica en poblaciones altoandinas (Woolcott et al., 2015). Sin embargo, este entorno fisiológico encubre un sesgo analítico crítico: la eritrocitosis secundaria acorta la vida media eritrocitaria, generando valores de hemoglobina glicosilada (HbA_1c) falsamente bajos (Sirken et al., 2021). De este modo, un nivel aparentemente óptimo de HbA_1c no necesariamente refleja una normoglucemia sostenida, creando una falsa sensación de control metabólico en el clínico y en el paciente.

Las implicaciones clínicas para los residentes de Puno (>3,800 m.s.n.m.) son complejas. La confianza ciega en marcadores estandarizados a nivel del mar conduce a un subdiagnóstico sistemático del mal control glucémico y, en consecuencia, a la subestimación del riesgo de complicaciones microvasculares (Luks et al., 2017). La nefropatía diabética progresa de manera silente y acelerada debido a la convergencia del daño metabólico, la hiperviscosidad sanguínea por poliglobulia y la isquemia tubular crónica (Hurtado-Arestegui et al., 2018). Por ello, resulta imperativo revisar

las guías de práctica clínica locales y adaptar los puntos de corte de la HbA_1c, o en su defecto, promover el uso de la fructosamina y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) corregida para la altura en la macrorregión sur andina (Arias-Chávez et al., 2020).

A este escenario metabólico se añaden importantes desafíos socioculturales y geográficos. En las zonas rurales de Puno, la transición nutricional ha introducido un elevado consumo de carbohidratos procesados que se superpone a la dieta tradicional andina, exacerbando la variabilidad glucémica (Tello et al., 2018). Asimismo, las barreras socioeconómicas y la dispersión geográfica limitan el acceso a tecnologías de monitoreo continuo de glucosa (MCG) y a pruebas de laboratorio avanzadas, restringiendo la atención a métodos convencionales con escasa validez analítica en la altitud extrema (Tapia et al., 2019).

Finalmente, la interpretación de estos resultados debe contemplar las limitaciones de la literatura actual. Existe una notable escasez de estudios prospectivos y de cohortes nativas diseñados específicamente a más de 3,800 m s. n. m., pues la mayoría de las investigaciones disponibles provienen de altitudes intermedias o extrapolaciones continentales (Gassmann et al., 2021). Además, se observa una alta heterogeneidad en los criterios de selección de las poblaciones andinas, donde frecuentemente no se diferencia entre nativos ancestrales, residentes adaptados y migrantes recientes, lo que dificulta homogeneizar las recomendaciones clínicas basadas en evidencia (Villafuerte & Corante, 2016).

CONCLUSIÓN

La exposición a la hipoxia hipobárica crónica en poblaciones que residen a más de 3,800 m s. n. m. en Puno ejerce un impacto fisiopatológico complejo y dual en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Por un lado, estimula adaptaciones moleculares que incrementan el consumo basal de glucosa; por otro, acelera el estrés oxidativo e isquémico en el parénquima renal. En este escenario, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) resulta insuficiente e imprecisa como único parámetro para evaluar el control glucémico en nativos o residentes con eritrocitosis severa, dado que el recambio eritrocitario acelerado introduce sesgos analíticos que subestiman la hiperglucemia real.

Asimismo, la progresión de la nefropatía diabética en el altiplano tiende a manifestarse de forma más agresiva y silente. Esto ocurre debido a la interacción sinérgica entre la hipoxia tisular endógena y el incremento de la viscosidad sanguínea secundaria a la poliglobulia, los cuales exacerban la disfunción endotelial y la hiperfiltración glomerular.

Ante estas evidencias, se recomienda promover de manera urgente la validación e implementación de un algoritmo de monitoreo metabólico adaptado a la altitud extrema, el cual incorpore marcadores alternativos como la fructosamina sérica o el monitoreo continuo de glucosa (MCG). Finalmente, resulta imprescindible desarrollar investigaciones prospectivas y cohortes multicéntricas en la región Puno para redefinir los puntos de corte diagnósticos de daño renal temprano y establecer guías de práctica clínica contextualizadas a las exigencias fisiológicas de la alta montaña.

REFERENCIAS

Arias-Chávez, D., Ramos-Quispe, T., & Huancapaza, L. (2020). Transición epidemiológica y prevalencia de enfermedades no transmisibles en poblaciones altoandinas del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 285-292. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4842

Aromataris, E., & Riitano, D. (2014). Constructing a search strategy for a systematic review. *American Journal of Nursing*, 114(5), 49-56. https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000446779.99522.f6

Gassmann, M., Mairbäurl, H., Livshits, L., Seide, S., Hackbusch, M., & Malczyk, M. (2021). The increase in hemoglobin concentration with altitude in acclimatized humans. *High Altitude Medicine & Biology*, 22(4), 382-390. https://doi.org/10.1089/ham.2021.0062

Greenhalgh, T., Thorne, S., & Malterud, K. (2018). Time to challenge the spoken hierarchy of evidence? *European Journal of Clinical Investigation*, 48(6), e12931. https://doi.org/10.1111/eci.12931

Hurtado-Arestegui, A., Mas, G., & Carbajal, R. (2018). High altitude and the kidney: Physiological and clinical aspects. *Nefrología Latinoamericana*, 15(2), 55-63. https://doi.org/10.24875/NEFRO.M18000015

León-Velarde, F., Maggiorini, M., Reeves, J. T., Aldashev, A., Asaji, T., Gazenko, O., ... & Ward, M. P. (2010). Consensus statement on high-altitude medical disorders and physiology. *High Altitude Medicine & Biology*, 11(2), 147-156. https://doi.org/10.1089/ham.2009.1086

Luks, A. M., Swenson, E. R., & Bärtsch, P. (2017). Chronic altitude exposure and its effects on renal function and microvascular disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology,* 313(4), F910-F920. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00175.2017

Ministerio de Salud del Perú. (2022). Situación epidemiológica de la diabetes mellitus en el Perú: Vigilancia epidemiológica hasta el IV trimestre 2021. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC Perú). https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2022/SE12/diabetes.pdf

Nespoux, J., & Vallon, V. (2018). Renal glucose handling, SGLT2 inhibitors, and the kidney in diabetes. *Ochsner Journal,* 18(4), 305-312. https://doi.org/10.31486/toj.18.0102

Oltmanns, K. M., Gehring, H., Rudolf, S., Schultes, B., Rook, S., Schweiger, U., ... & Peters, A. (2004). Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* 169(11), 1231-1237. https://doi.org/10.1164/rccm.200308-1200OC

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Prabhakar, S. S. (2013). Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetic nephropathy. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 11(4), 288-295. https://doi.org/10.2174/18715257113119990098

Sirken, G., Raja, R., & Patel, P. (2021). Altitude-induced polycythemia and its impact on glycated hemoglobin measurement in diabetic patients. *High Altitude Medicine & Biology*, 22(2), 185-192. https://doi.org/10.1089/ham.2020.0142

Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333-339. https://doi.

org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039

Tapia, E., Sanchez-Lozada, L. G., & Johnson, R. J. (2019). Metabolic changes, altitude, and kidney disease in the Andes. *Journal of Nephrology*, 32(3), 411-419. https://doi.org/10.1007/s40620-018-00562-x

Tello, T., Cárdenas, H., & Perez-Lu, J. (2018). Patrones alimentarios y prevalencia de diabetes en poblaciones de altura del Perú. *Revista Médica Herediana,* 29(4), 215-223. https://doi.org/10.20453/rmh.v29i4.3444

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., ... & Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467-473. https://doi.org/10.7326/M18-0850

Villafuerte, F. C., & Corante, N. (2016). Chronic mountain sickness: Clinical aspects, etiology, and treatment. *High Altitude Medicine & Biology*, 17(2), 61-69. https://doi.org/10.1089/ham.2016.0031

Woolcott, O. O., Castillo, O. A., Gutierrez, C., Elashoff, R. M., & Bergman, R. N. (2015). High altitude admission and in-hospital mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetología*, 58(7), 1443-1450. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3588-y