

TEMAS DE REVISION

LAS ARTERIAS PULMONARES DISTALES EN LOS HABITANTES DE LAS ALTURAS

Jaime Ríos-Dalenz

Departamento de Patología, Facultad de Medicina,
Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia

RESUMEN. El estudio de las arterias pulmonares, en el hombre y en los animales que viven en las grandes alturas, ha demostrado la existencia de varios cambios morfológicos, como la muscularización de las arteriolas así como la proliferación de células musculares lisas en la íntima de las arterias distales. Estos cambios están relacionados con una vasoconstricción como respuesta a la hipoxia y al desarrollo de una hipertensión arterial pulmonar que, en algunos casos, se asocian con hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca congestiva, como en la enfermedad subaguda de la altura, descrita en el Himalaya y en los Andes en el hombre y en ciertas especies animales.

Una posible pérdida de la respuesta vasoconstrictiva por transmisión genética a la hipoxia crónica se ha observado como una aclimatización o adaptación a las grandes alturas.

SUMMARY. The study of the pulmonary arteries in man and animals that live at high altitude, have shown several morphologic changes, like muscularization of the pulmonary arterioles as well as intimal proliferation of smooth muscle cells of the distal arteries. These changes are related to vasoconstriction as a response to hypoxia and the development of pulmonary arterial hypertension that, in some cases, are associated with right ventricular hypertrophy and congestive cardiac failure as in the subacute high-altitude disease, described in the Himalaya and the Andes in man and certain animals species.

A possible loss of the vasoconstrictive response by genetic transmission to chronic hypoxia have been observed as acclimatization or adaptation to high altitude.

1. Introducción

La problemática de la vida en las grandes alturas y, por ende, de sus alteraciones patológicas, tiene que ver con el equilibrio de los mecanismos compensadores, tanto en los procesos de la llamada "aclimatización" como de la adaptación, frente al medio ambiente con la hipoxia crónica y otros factores físicos, que permiten al hombre y a otros seres vivos realizar sus actividades dentro de cierta normalidad que, por diversas razones, pueden alterarse y dar lugar a una enfermedad.

En la **aclimatización** hay cambios anatómicos y fisiológicos reversibles, que permiten vivir a un organismo en un ambiente adverso como es la altura. Esta puede ser natural cuando el ser vivo es nativo de la altura o adquirida por el residente de zonas bajas que van a la altura y residen en ella (Hurtado, 1966; Heath y Williams, 1977).

En este sentido, el hombre y muchos animales, que viven en la altura, están aclimatizados y tienen organismos con cambios reversibles que les permiten vivir sin problemas.

La **adaptación**, en contraste con la aclimatización, es el desarrollo de ciertas características anatómicas y bioquímicas, que son hereditarias y con base genética, permitiendo al ser vivo residir en la altura con toda normalidad y sin necesidad de cambios en su organismo. Algunas especies de animales, como la llama y otros camélidos de los Andes así como el yak, que vivieron por miles de años en la altura han alcanzado una adaptación. El hombre nativo de los Andes no se habría adaptado y solo estaría aclimatizado, con una aclimatización natural. El sherpa, que habita en la cordillera del Himalaya, tiene ciertas características que lo sitúan más como un ser adaptado y no solamente aclimatizado (Morpungo y col, 1976).

2. Las arterias pulmonares distales en los habitantes de la altura

2.1. La hipertensión arterial "fisiológica" a nivel pulmonar

La presión barométrica en la altura está disminuida e induce a una hipertensión arterial pulmonar leve. Es así que estudios hemodinámicos en 38 adultos en la localidad de Morococha (4540 metros), en los Andes peruanos, mostraron un promedio de 28 mm Hg. en comparación con 12 mm Hg. a nivel del mar (Peñaloza y col, 1962).

En 32 niños pequeños, entre 1 y 5 años de edad, esta presión arterial pulmonar mostró, en Cerro de Pasco (4330 metros), un promedio de 45 mm Hg. Sin embargo, después de los 5 años de edad esta presión cae a los niveles de los adultos (Sime y col, 1963).

En el feto, tanto a nivel del mar como en la altura, hay una hipertensión arterial pulmonar con una cifra promedio de 20 mm Hg. y se considera fisiológica porque las arterias pulmonares distales están en pulmones sólidos no expandidos y tienen una capa muscular media notoria (Civin y Edwards, 1951). A nivel del mar, luego del nacimiento, los pulmones se expanden por la respiración y las arterias pulmonares comienzan a dilatarse, adelgazándose su pared con pérdida de la capa muscular media. Sin embargo, todavía se observa una hipertensión arterial pulmonar leve, similar a la observada hasta los 5 años de edad en los niños de la altura, durante la primera semana de vida a nivel del mar (James y Rowe, 1987).

Parece importante definir que el árbol arterial pulmonar se puede clasificar, según Brenner (1935), en arteriolas y arterias musculares definiendo a las primeras en aquellas cuyo diámetro externo no excede a las 70 μ m y que, a nivel del mar, consisten de una sola capa elástica interna, separada del lumen por las células endoteliales y que están vecinas a los conductos y sacos alveolares. En cambio las arterias musculares pulmonares, tienen un diámetro externo que excede las 70 μ m, en la

vecindad de los bronquiolos terminales.

2.2. Observaciones sobre las arteriolas pulmonares en el Perú

En 1963, Arias Stella y Saldaña, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, publicaron un estudio sobre la porción terminal del árbol arterial pulmonar, realizado en casos de autopsia de la localidad de Cerro de Pasco (4330 metros) y de Lima (150 metros) como controles, para explicar la hipertensión arterial pulmonar demostrada por otros investigadores peruanos. Ellos describieron la existencia de una capa muscular en las arteriolas pulmonares de los habitantes de la altura, como la que se observa en el feto a nivel intrauterino. Al parecer la hipoxia produce un efecto vasoconstrictor en estas arteriolas pulmonares (von Euler y Liljestrand, 1946) y ocasiona, como demostraron Grover y Reeves (1962) en bovinos en la hipoxia crónica, una muscularización del árbol terminal arterial de los pulmones; esto no se produce en las arterias pulmonares de mayor calibre (Wagenvoort y Wagenvoort, 1983).

Esta vasoconstricción hipóxica puede ser evaluada por el fenómeno de las evaginaciones que se presentan cuando hay contracción de las células musculares de la capa media arteriolar tanto hacia la adventicia como a la íntima del vaso sanguíneo, especialmente demostrable por microscopía electrónica, que (Lane, 1965; Smith y col, 1979) además de confirmar el fenómeno de las evaginaciones revelaron hiperplasia de las células musculares lisas asociadas a la hipertensión arterial pulmonar, por hipoxia hipobárica, que también se presenta en un grupo de enfermedades con hipoxia crónica (Hasleton y col, 1968).

2.3. Estudios en los habitantes de La Paz

En 1981, un estudio por Heath, Williams y Ríos-Dalenz confirmaron los hallazgos de Arias Stella y Saldaña en relación a la muscularización de las arteriolas pulmonares en el 70% de los casos observados en autopsias de residentes en La Paz (3600 metros) y de personas de grupos étnicos diferentes encon-

trándose esta característica histológica, similar a la observada en las arteriolas fetales, en cinco de siete nativos indígenas, en uno de los 4 mestizos y en uno de los cinco blancos de origen hispánico, conforme se observa en la Figura 1 (Heath y col, 1981).

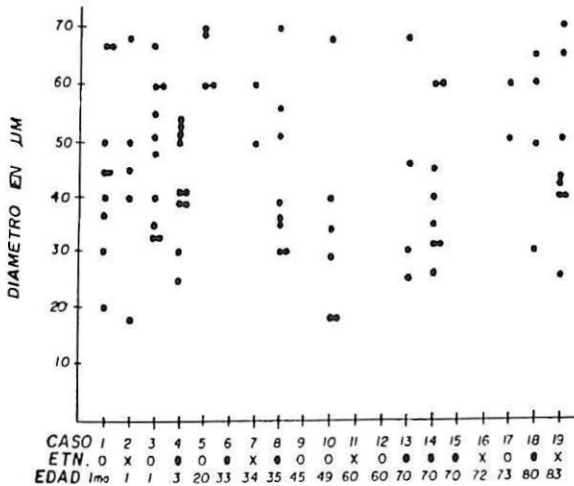


Figura 1.- Número de arteriolas pulmonares, como se ilustra a la derecha con sus diámetros en relación al grupo étnico y la edad en cada caso.

• : nativo aymara. ° : blanco. X: mestizo.

En este mismo estudio se observó también el diámetro externo de las arterias pulmonares de tipo muscular, encontrándose hipertrofia de la media, definida como una capa media cuyo espesor es mayor del 7% del diámetro externo, en solo cuatro casos de las 19 autopsias de esta comunicación, cuyo promedio de la capa media era de 5.5%. Fibrosis o fibroelastosis de la íntima se encontró en ocho casos, casi todos por encima de la séptima década de la vida. Crecimiento longitudinal en la íntima se observó en un solo caso que también tenía hipertrofia de su capa media y muscularización de sus arteriolas pulmonares, de acuerdo a la Tabla 1.

Estos hallazgos demostraron que hay una variación significativa en la respuesta del

árbol arterial distal de los pulmones en la población de la altura que, como en la Paz, tiene grupos étnicos diferentes. En algunos casos no se encontró la muscularización de las arteriolas, era poco notoria o afectaba sólo pocas arteriolas cercanas a las arterias de pequeño calibre. Wagenvoort y Wagenvoort (1983) hicieron estas mismas observaciones señalando que la respuesta a la hipoxia no es la misma en todos los individuos y hay casos en los que la vasculatura pulmonar es perfectamente normal.

Otro estudio, por el mismo grupo de investigadores ingleses y bolivianos de los Departamentos de Patología de la Universidad de Liverpool y de la Universidad Mayor de San Andrés, en las arterias pulmonares distales en autopsias de 25 nativos de La Paz, 13 de raza aymara y 12 mestizos, sin enfermedades cardio-circulatorias o respiratorias (Heath y col, 1990), mostraron lesiones vasculares tanto en las arterias musculares de pequeño calibre, es decir entre 70 y 200 μ m de diámetro como en las arteriolas de menos de 70 μ m, conforme se aprecia en la Tabla 2.

La muscularización arteriolar se encontró en el 23% de los nativos aymaras y 16% de los mestizos (Fig. 2). Crecimiento longitudinal del músculo liso en la íntima se observó en el 30% de los aymaras y en el 41% de los mestizos (Fig. 3-7). En un solo caso, un joven aymara con un meduloblastoma cerebeloso, además de los cambios anteriormente señalados, presentó "tubos musculares", es decir fibras musculares de crecimiento circular en la íntima (Fig. 7), como formando una delgada capa muscular interna, de acuerdo con las ilustraciones que a continuación se presentan (tinción para fibras elásticas) y que se han descrito en la enfermedad pulmonar crónica obstructiva (Hicken y col, 1965).

Las fibras musculares longitudinales en la íntima así como las concéntricas, que se extienden de las arterias pulmonares distales hasta las arteriolas y aún precapilares, parecen

TABLA 1.- Grosor de la capa media y fibrosis de la íntima en arterias pulmonares musculares

Caso	NUMERO DE ARTERIAS ESTUDIADAS	% DEL GROSOR DE LA CAPA MEDIA	% DE FIBROSIS DE LA INTIMA
1	15	12.4	0
2	9	4.1	0
3	15	5.6	0
4	15	4.6	0
5	20	5.9	0
6	11	3.6	0
7	12	3.3	0
8	13	8.0	0
9	8	2.5	0
10	7	3.9	0
11	10	4.0	1.4
12	11	4.1	4.6
13	14	5.6	2.3
14	12	9.2	5.9
15	9	5.3	0
16	8	4.9	3.6
17	11	4.6	4.3
18	13	6.3	4.5
19	14	7.7	10.8

TABLA 2.- Grupos étnicos, edad/sexo y lesiones vasculares pulmonares en nativos de la altura.

Caso	Edad/sexo	Lesiones Vasculares Pulmonares		
		Musc. Medi	Musc. Long "Tubos	Musc"
1	19/F	0	0	0
2	19/F	0	0	0
3	22/M	0	+	0
4	23/M	0	0	0
5	25/M	+	+	+
6 Aymaras	28/M	0	0	0
7	29/F	+	0	0
8	37/M	+	0	0
9	42/M	0	+	0
10	50/M	0	0	0
11	58/M	0	+	0
12	68/F	0	0	0
13	70/M	0	0	0
14	15/F	0	0	0
15	15/M	0	+	0
16	27/F	0	0	0
17	32/M	+	0	0
18	32/M	0	0	0
19 Mestizos	32/M	0	0	0
20	50/F	0	0	0
21	54/M	0	+	0
22	60/F	0	0	0
23	60/F	0	+	0
24	65/M	0	+	0
25	66/M	+	+	0

ser generadas por migraciones de miocitos de la capa media a través de la lámina elástica interna y la proliferación subsecuente de miofibroblastos, como en la arteriopatía plexógena pulmonar que es la base de la hipertensión pulmonar primaria (Heath y col, 1990).

2.4. Las arteriolas pulmonares en algunas especies de animales

En algunas especies de animales mamíferos se ha estudiado la vasculatura pulmonar distal, como en el **ganado bovino doméstico** (*Bos taurus*) cuyo diámetro externo en las arterias pulmonares de tipo muscular varía entre 6.2 y 16.4% en los ejemplares adultos y es mayor en los terneros, entre 13.4 y 22.6%, a nivel del mar (Wagenvoort y Wagenvoort, 1969). En Cerro de Pasco (4330 m), un estudio similar mostró valores de 10 y 13% (Heath y col, 1969). Asimismo, las arteriolas pulmonares mostraron muscularización de su capa media a nivel del mar. La existencia de este tejido muscular hace que las arterias y arteriolas pulmonares del ganado bovino sean lábiles a la hipoxia alveolar que causa vasoconstricción y al desarrollo de hipertensión pulmonar moderada.

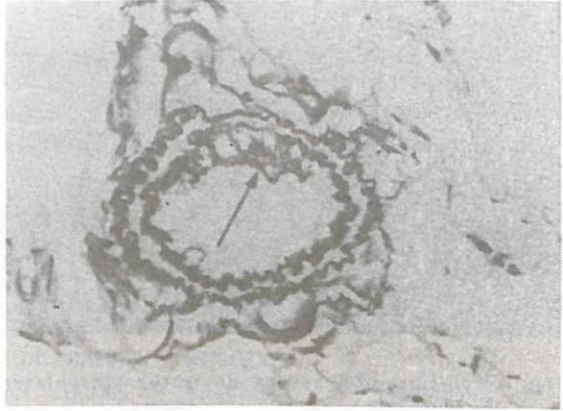


Fig. 3 Otra arteriola con una media muscular muy evidente, entre las láminas elásticas y nódulo de miocitos de crecimiento longitudinal (flecha) en su íntima.

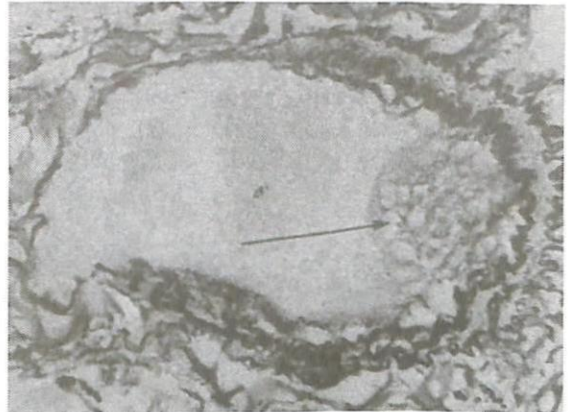


Fig. 4 Arteria pulmonar de pequeño calibre con un nódulo de fibras musculares longitudinales en su íntima (flecha)

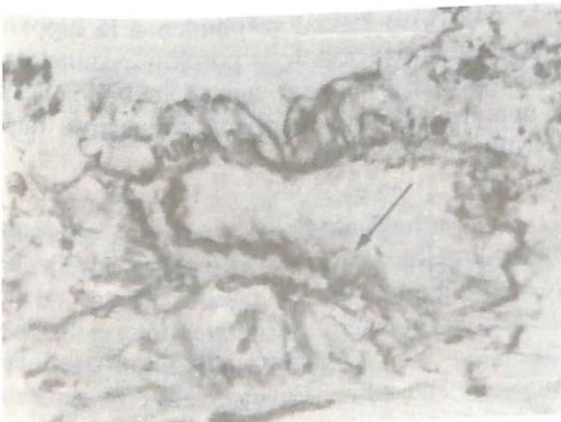


Fig. 2 Arteriola pulmonar de 20 µm con una media muscular y una íntima con un esbozo de nódulo de músculo longitudinal a nivel de la flecha.

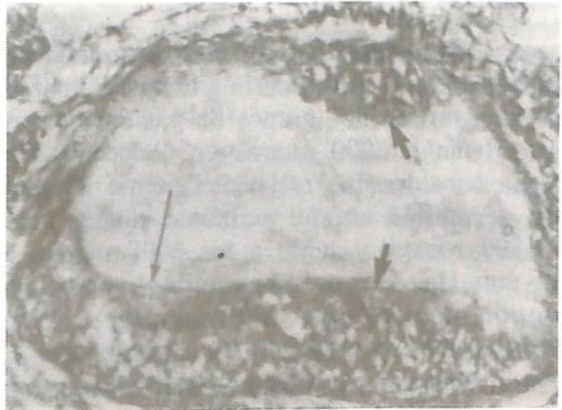


Fig. 5 Nódulos musculares longitudinales (flechas cortas) e inicio de muscularización circular (flecha larga) en la íntima de una arteria.

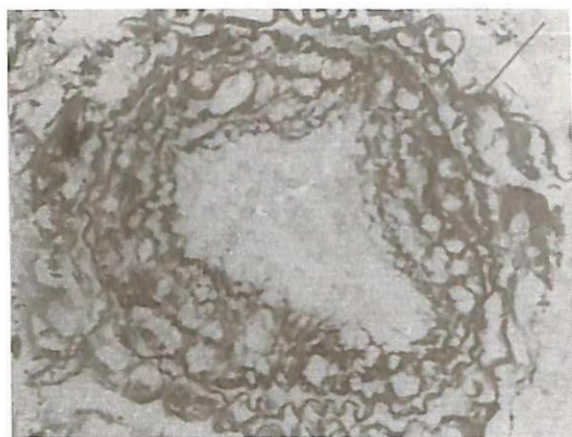


Fig. 6 Proliferación severa de fibras musculares longitudinales en toda la íntima de la arteria que tiene elastosis y capa media atrófica (flecha)

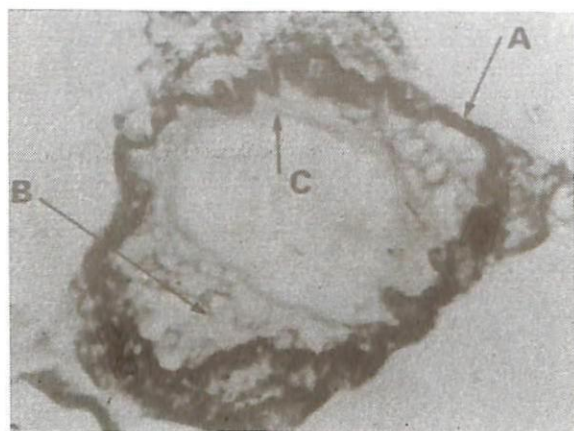


Fig. 7 Lámina elástica muy gruesa (A) que rodea la proliferación longitudinal de miocitos (B) y crecimiento de músculo circular en la íntima (C) de una arteriola pulmonar.

Por otra parte, hay ciertas variaciones individuales en su respuesta a la hipoxia como se demostró en dos grupos de ganado bovino que vivían a 3000 metros en Colorado. Un grupo considerado "resistente", tenía 23 mm Hg. de presión arterial pulmonar cuando bajó a 1500 metros y subió a los 3000 metros a 32 mm Hg. El otro "susceptible" tenía una presión pulmonar que de 23 mm Hg., a 1500 metros, se elevó a 44 mm Hg. al retornar a la altura. Este tipo de presiones se replicaron en la segunda generación de cada grupo señalando

la existencia de un factor genético que parece determinar la reactividad de la vasculatura pulmonar bovina frente a la hipoxia de altura (Weir y col, 1974).

Asimismo, estudios de las arterias pulmonares en otros animales domésticos, como el gato (*Felis doméstica*) y el perro (*Canis familiaris*), a 4300 metros de altura mostraron un diámetro externo promedio de alrededor de 9% (Heath y col., 1969). Las aves, como en la **gallináceas**, responden con hipertensión arterial pulmonar a la altura. Es así que gallinas (*Gallus domesticus*) de raza Leghorn tenían una presión pulmonar de 34.2 mm Hg. a 3810 metros mientras que a nivel del mar esta presión es de 15.7 mm Hg (Burton y col, 1968)

En los **camélidos de los Andes**, como la llama (*Lama glama*), la alpaca (*Lama pacos*), el guanaco (*Lama guanicoe*) y la vicuña (*Lama vicugna*), la capa muscular de las arterias pulmonares es muy delgada y las arteriolas carecen de la capa muscular, excepto en su origen, y solo tienen una lámina elástica. Una observación interesante es que la cateterización de estos camélidos en un zoológico a nivel del mar reveló una presión arterial pulmonar un poco menor que a 4200 metros de altura (Harris y col, 1982).

La **viscacha** (*Lagidium peruanum*), roedor que vive en los Andes en alturas entre los 4000 y 6500 metros, tiene una arteria pulmonar muscular muy delgada y carece de muscularización de sus arteriolas. En cambio otros roedores, como el ratón (*Mus musculus*) y la rata (*Mus rattus*) responden a la hipoxia con muscularización de la porción terminal del árbol arterial pulmonar que, a menudo, lleva a una insuficiencia cardíaca congestiva fatal (Heath y col, 1981).

En el **Yak** (*Bos grunniens*), que vive en las grandes alturas del Himalaya, pese a que es un miembro de la familia bovina, tiene arterias pulmonares musculares muy delgadas, de 3.3 a 4.0% de diámetro externo, y arteriolas sin capa muscular. La cateterización en este animal no reveló hipertensión arterial pulmonar

que se encontró de 20 mm Hg (Heath y col, 1984; Anand y col, 1994). Un cruzamiento entre el yak y la vaca resultó en el híbrido llamado dzo, que tiene características más cercanas al yak que a la vaca; este ejemplar es infértil si es macho y sobrevive poco tiempo, en cambio la hembra puede cruzarse con el toro y dar lugar al stol que se parece más a la vaca. La presión pulmonar promedio en el dzo era igual a la del yak; la del stol era, en una mitad, similar a la del ganado bovino doméstico y la otra mitad como la del yak. De modo que parece haber una pérdida

de la respuesta vasoconstrictora por transmisión genética siguiendo las leyes de Mendel. Estos estudios muestran que hay aclimatización en el ganado bovino y otros animales domésticos como el gato y el perro, porque hay aumento del tejido muscular en las arterias pulmonares distales y en las arteriolas. En cambio en los camélidos de los Andes, en la viscacha y en el yak parece que hay adaptación, encontrándose en estas especies arterias pulmonares delgadas y ausencia de muscularización en las arteriolas (Heath y Best, 1958) (Tabla 3).

TABLA 3.- Arbol arterial pulmonar distal en el hombre y otras especies animales a diferentes alturas.

	SITUACION (ALTURA)	ESPECIES	% DE DIAMETR EXT. DE ART. MUSCULARES	MUSC.DE ARTERIO- LAS	INVESTI- GADORES
HOMBRE	Birmingham (150 m)	13 hombres/ mujeres	2.8 - 3.1	si	Heath y Best, 1958
HOMBRE	La Paz (3600 m)	19 hombres/ mujeres	5.5	si	Heath y col, 1981
GANADO BOVINO	Nivel del mar	Fetos Terneros Adultos	21.2 - 24.5 13.4 - 22.6 6.2 - 16.4	* * *	Wagenvoort y Wagenvoort, 1969
GANADO BOVINO	Cerro de Pasco. (4330 m)	2 toros y 1 vaca	10.0 - 13.0	si	Heath y col, 1969
CAMELIDOS	Londres (a nivel del mar)	1 llama y 2 guanacos	4.9	no	Harris y col, 1982
CAMELIDOS	La Raya (4200 m)	2 llamas y 1 alpaca	4.8	no	Harris y col, 1982
FELINOS Y CANES	Cerro de Pasco (4330 M)	gatos y perros	9.0	*	Heath y col, 1969.
VISCACHA	La Raya (4200 m)	4 viscachas	4.8	no	Heath y col, 1981
YAK	Nepal (4000 m)	1 yak	3.1 - 4.0	no	Heath y col, 1984

3. La patología de la hipertensión arterial pulmonar de altura

3.1. La enfermedad subaguda de la altura

Parece ser una entidad, aunque con diversas presentaciones de acuerdo a la edad y a las zonas geográficas, que obedece en su etiopatogenia a la hipertensión arterial pulmonar en el hombre y otros animales que son susceptibles a la hipoxia hipobárica luego de su permanencia, por un tiempo de semanas y meses, en la altura.

Sui y col. estudiaron lactantes fallecidos, con una edad promedio de 9 meses, que

eran de raza Han y que fueron llevados de regiones bajas de la China a Lhasa (3600 metros) (Sui y col, 1988). La enfermedad de pocas semanas o meses de evolución, se caracterizaba por el desarrollo de una insuficiencia cardiaca congestiva por una severa hipertensión derecha con hipertrofia importante del ventrículo derecho. Microscópicamente, las arteriolas pulmonares además mostraron proliferación longitudinal de fibras musculares en su íntima. Estos hallazgos clínico-patológicos conforman una nueva entidad llamada por los autores como "enfermedad infantil subaguda de la altura".

Hurtado y Calderón (1966), describieron en La Paz un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva en 25 lactantes, que en su mayoría estaba entre 4 y 6 meses de edad y muchos tenían ascendencia extranjera o sea de padres que vinieron de zonas bajas. Una mayoría tuvo antecedentes de procesos de neumopatías agudas. Los estudios radiológicos mostraron cardiomegalia con aumento importante de las actividades derechas y prominencia del cono de la pulmonar; asimismo, las electrocardiografías revelaron un eje eléctrico situado a la derecha. En algunos pacientes se investigó la presión arterial pulmonar que varía entre 45 y 65 mm Hg. indicando hipertensión de grado significativo. En cinco pacientes fallecidos no se realizaron estudios postmortem; sin embargo, estos hallazgos son parecidos a los observado en los lactantes de raza Han en el Tibet.

Por otra parte, Anand y col. (1990) describieron una afección que se puede considerar como la forma adulta de la enfermedad subaguda de la altura, en soldados que fueron llevados a alturas entre 5600 y 6700 metros en una zona alta de la India. En ellos se manifestó un cuadro grave de insuficiencia cardíaca congestiva con edema y ascitis después de 10.8 semanas de permanencia con policitemia, cardiomegalia e hipertrofia ventricular derecha así como derrame pericárdico en 17 de los 21 sujetos que tenían una edad promedio de 22.2 años. Luego de su traslado a Chandigarh (300 metros) la insuficiencia cardíaca se resolvió en forma rápida y la mayor parte de sus manifestaciones clínicas desaparecieron al cabo de 2 semanas. Es de interés el hecho de que estos soldados fueron aclimatizados entre una y tres semanas en sitios entre 3000 y 4500 metros antes de subir a las alturas señaladas anteriormente.

3.2. La enfermedad de Briskett del ganado bovino

Se presenta en cierto ganado bovino, principalmente en las terneras llevadas a zonas altas de Colorado y Utah (2500 a 3700 metros) que desarrollaron edema prominente entre el cuello y la parte media de ambas extremidades anteriores. Esta manifestación era parte de un

cuadro de insuficiencia cardíaca debido a una hipertensión arterial pulmonar muy severa causada por la hipoxia de altura así como a la dieta rica en sal en el pasto de esa región (Hecht y col, 1959; Hecht y col, 1962). Alexander (1962) estudió la presión arterial pulmonar en 10 ejemplares bovinos llevados a 3050 metros; en el 60% hubo un aumento moderado de esta presión en relación con la registrada a nivel del mar y el resto tuvo una hipertensión severa. El mismo autor realizó estudios histológicos de la vasculatura pulmonar en 24 casos de enfermedad de Briskett que fallecieron, principalmente terneros, encontrando hipertrofia en las arterias pulmonares distales de tipo muscular y muscularización en las arteriolas. En cuanto al tipo de ganado bovino, esta enfermedad fue informada en algunas razas como la Hereford, Holstein, Angus, Shorthorn, Jersey, Suizo pero no en el Charolais. Las razas nativas de la altura al parecer son resistentes a esta enfermedad.

En el Altiplano boliviano (3700-4100 metros) existen observaciones de esta enfermedad de Briskett que se la denomina como "enfermedad de los pectorales" en ganado traído de zonas bajas para mejorar la raza criolla o nativa de dicha región. Sin embargo, no existen estudios definitivos que confirmen esta información.

3.3. La enfermedad de la altura en conejos de Achumani Alto

En la zona de Achumani Alto (3800 metros), en la vecindad de la ciudad de La Paz, se estudiaron conejos de raza Nueva Zelandesa Blanca que desarrollaban una enfermedad que en algunas semanas los postraba con edema generalizado y cianosis; la afección era letal en la gran mayoría de los conejos afectados motivando el reemplazo de esta raza por conejos Angoras Alemanes que no sufrían de esta afección (Heath y col, 1990). El estudio postmortem de un animal enfermo y dos controles sanos, uno de esa región y otro del nivel del mar, realizado por Heath, Williams, Ríos-Dalenz y Gosney, mostró en el animal enfermo (R1) una gran dilatación de la aurícula derecha y una hipertrofia ventricular derecha

importante en comparación con los otros controles que no tenían estos hallazgos (Fig. 8 y 9).

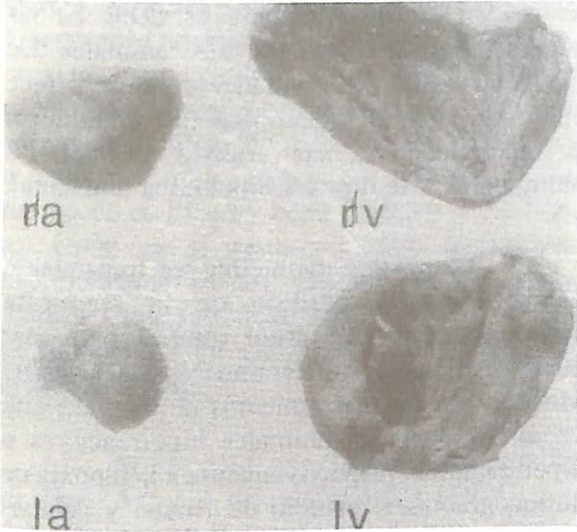


Fig. 8 La aurícula (da) y el ventrículo (dv) derechos más dilatados así como más engrosados que la aurícula (la) y ventrículo (lv) del lado izquierdo en el conejo enfermo (R1)

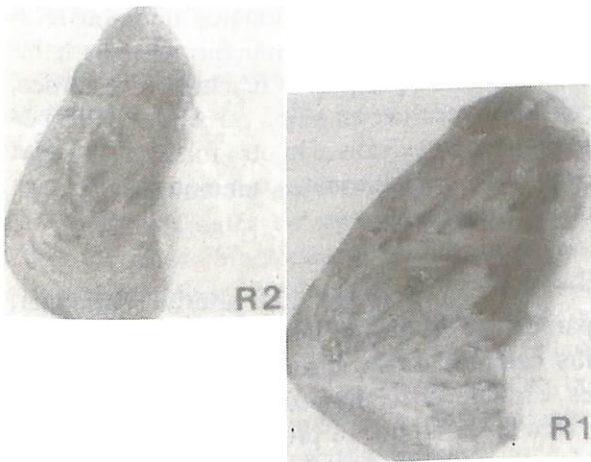


Figura 9. Ventrículo derecho del conejo enfermo (R1) con hipertrofia en relación con el ventrículo derecho del conejo sano de altura (R2).

Un exámen histológico del árbol arterial distal de los pulmones mostró, entre otros hallazgos, proliferación de células musculares lisas en la íntima de algunas arteriolas así como la formación de varias láminas de fibras elásticas en el conejo enfermo (R1). En el conejo sano de la altura (R2) estas arteriolas solo mostraban muscularización de su capa media mientras que el conejo sano de nivel del mar no revelaba esto, como se observa en las respectivas ilustraciones (Fig. 10).



Figura 10.- Arteriola pulmonar del conejo enfermo (R1) con proliferación muscular en su íntima y varias láminas elásticas.

Esta enfermedad de una raza de conejos, al parecer susceptibles a desarrollar por hipoxia tejido muscular liso en la íntima de sus arteriolas pulmonares y, por ende, una hipertensión arterial pulmonar significativa, ilustra la variación de dicha respuesta en otra raza no susceptible o resistente a dicha hipoxia hipobárica. Esto, expresado por Tucker y col. en 1975, cobra actualidad en relación a los posibles efectos benéficos que podría tener, en casos similares, la administración de una planta umbelífera, la *Ligustrazina wallichii* Franch, usada en la China para tratar enfermedades cardiovasculares, que experimentalmente en ratas (Cai y Barer, 1989) en ambientes con 10% de oxígeno por 2 a 3 semanas, redujo una hipertrofia ventricular derecha y muscularización de sus arteriolas cuando fue administrada a estos animales.

4. Evolución, Hipertensión Arterial Pulmonar e Hipoxia de altura

La vasoconstricción pulmonar por hipoxia hipobárica en el hombre y algunos animales que viven en la altura parece ser un mecanismo homeostático ventajoso para su existencia. Esto se traduce en hipertensión arterial pulmonar que, aunque leve, puede agravarse en determinadas circunstancias y dar lugar a una enfermedad.

En el hombre de la altura han aparecido mecanismos que le permiten vivir aclimatizado en este medio ambiental hipóxico, con unas arteriolas y arterias distales pulmonares que tienen mayor cantidad de tejido muscular por la vasoconstricción sostenida en respuesta a la hipoxia hipobárica. Sin embargo, el grado de reactividad, como se señaló a raíz de los estudios realizados en La Paz, parece ser individual por factores todavía no bien conocidos. Por otra parte, se ha visto que los sherpas que habitan en el Himalaya por mucho tiempo, tienen ciertas características que encajan más con la adaptación a la altura y no solamente con la aclimatización. Aunque no se ha estudiado su vasculatura pulmonar se sabe que no tienen el aumento de eritrocitos y hemoglobina como el andino y que su curva de disociación de oxígeno-hemoglobina es a la izquierda tal como se observa en los animales adaptados a la altura. Se trata de explicar esto porque los sherpas vivieron muchos miles de años más que los nativos de los Andes, permitiendo el desarrollo de complejos mecanismos de adaptación de tipo genético.

Entre los animales se ha estudiado al ganado bovino tanto doméstico como el yak que vive en el Himalaya. El análisis de la respuesta del árbol arterial pulmonar en relación a la hipoxia de altura mostró una respuesta diferente pues ésta es baja en el yak y no así en las vacas que se consideran hiperreactoras, con variaciones de acuerdo a sus diferentes razas. Al respecto, la experiencia de Weir y sus colaboradores en las zonas bajas y altas de Colorado ha mostrado que hay animales

susceptibles y otros resistentes en su respuesta a la hipoxia con la vasoconstricción de su vasculatura distal pulmonar, respuesta similar se vió en su descendencia es decir en las generaciones sucesivas de estos animales. De modo que esta variabilidad individual parece obedecer a factores genéticos que determinan la reactividad de sus arterias y arteriolas pulmonares a la hipoxia hipobárica ambiental.

La posible evolución por transmisión genética de la pérdida de la respuesta vasoconstrictora del árbol arterial pulmonar puede explicarse, en términos de las leyes de Mendel, por los cruzamientos de los yaks con vacas, es decir de animales hiporreactores e hiperreactores, respectivamente, a la hipoxia de altura, gracias al estudio de Anand y colaboradores en Ladakh a 4500 metros de altura. Sus descendientes, llamados dzos se parecen en todo aspecto a los yaks, de modo que parece ser una transmisión dominante, incluyendo sus presiones arteriales pulmonares que son relativamente bajas. El cruzamiento de dzos hembras o dzomos, porque los machos son estériles, con toros resultan en stols, mitad de los cuales se parecen a los yaks y la otra mitad a las vacas con presiones pulmonares también similares, es decir mayores.

Como la presión arterial pulmonar, parece ser en última instancia la respuesta de los cambios en la vasculatura pulmonar que, es variable en el hombre y los animales que viven en la altura, se presentan a continuación los valores de este parámetro en varias especies a diferente altitud (Tabla 4).

TABLA 4.- Presión arterial pulmonar en el hombre y otras especies de animales en varias localidades

Especies	Localidad (altura)	Promedio de Presión arterial pulmonar	Investigadores
Varones adultos	Nivel del mar	12 mm Hg	Heath y Williams, 1981
Varones adultos	Morococha, Perú (4500 m)	28	Peñaloza y col, 1962
Varones niños	Cerro de Pasco (4340 m)	45	Sime y col, 1963
Llama	Nivel del mar	10	Harris y col, 1982
Ganado bovino doméstico	Nivel del mar, India	27	Anand y col, 1986
Ganado bovino doméstico	Colorado, (1500-3000 m)	23/32; 28/44	Weir y col, 1974
Yak	Ladakh, India (4500 m)	19	Anand y col, 1986
Dzo	Ladakh, India (4500 m)	20	Anand y col, 1986
Stol	Ladakh, India (4500 m)	25	Anand y col, 1986

En determinadas circunstancias, por la hiperreactividad del árbol arterial pulmonar frente a la hipoxia de altura, en el hombre y ciertas especies de animales, existe una hipertensión arterial pulmonar muy severa que ocasiona una insuficiencia cardíaca, muchas veces fatal. Esto se observó en la llamada enfermedad subaguda de la altura que afecta a niños pequeños, como, los casos descritos hace poco en Lhasa y anteriormente en La Paz, así como en el ganado bovino doméstico, especialmente en los terneros, en las zonas altas de Colorado, ocasionando la enfermedad de Briskett, y en cierta raza de conejos de Achumani Alto.

Al respecto, es interesante la crónica de Fray Antonio de la Calancha (1634) que describe que en Potosí (4070 metros) ningún descendiente de los primeros españoles que llegaron allí sobrevivió los primeros meses después de su nacimiento; de modo que las madres de estos colonizadores iban a los valles cercanos, más bajos, a dar a luz a sus hijos y solo regresaban después de que estos cumplieran un año de vida.

Finalmente, parece necesario recordar las palabras finales de una contribución del Prof. Nicanor Machicao (1966), como un reconocimiento a su memoria, en ocasión del Congreso de las Bodas de Plata del Ateneo de Medicina de La Paz, que decían "las hipobaropatías de altura ponen de relieve la necesidad de que el médico y el estudiante de Medicina estén enterados de los valores y constantes biológicas locales para que puedan darles interpretación correcta", de modo que hay "urgencia de estimular la investigación y difundir la enseñanza de estos temas esperando que cosechemos el fruto de nuevas investigaciones".

5. REFERENCIAS

1. Hurtado A. Life at high altitudes. Scientific Pub. N° 140, Washington, D.C., Pan American Health Organization, 1966, p.68
2. Heath D. y Williams D.R. Man at high altitude. Edinburg, Churchill Livingstone, 1977, p.269
3. Morpungo G., Arese P., Bosia A. et al. Sherpas living permanently at high altitude: a new pattern of adaptation. Proc. Acad Sci USA, 73, 1976, p.747
4. Peñaloza D., Sime F., Banchemo N. et al. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes. Medicina Thoracalis, 1962; 19:449
5. Sime F., Banchemo N., Peñaloza D. et al. pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. Am. J. Cardiol. 1963; 11:143
6. Civin W.H. y Edwards J.E. The postnatal structural changes in the intrapulmonary arteries and arterioles. Arch. Pathol. 1951; 51:192
7. James L.S. y Rowe R.D. The patterns of response of the pulmonary and systemic arterial pressures in newborn and older infants to short periods of hypoxia. J. Ped. 1987; 51:5
8. Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. Arch. Intern. Med. 1935; 36:211
9. Arias Stella J. y Saldaña M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people to high altitudes. Circulation, 1963; 28:915
10. Von Euler U.S. y Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol. Scand. 1946; 12:301
11. Grover R.F. y Reeves J.T. Experimental induction of pulmonary hypertension in normal steers at high altitudes. Fifth Annual Conference in Research in Emphysema, Aspen, Colorado, June 13-16, 1962
12. Wagenvoort C.A. y Wagenvoort N. Diseases of the Pulmonary hypertension. In Silver M.D. (Ed). Cardiovascular Pathology, New York, Churchill Livingstone, 1983
13. Lane B.P. Alterations in the cytologic details of intestinal smooth muscle cells in various stages of contraction. J. Cell Biology, 1965; 27:199
14. Smith P., Heath D. y Mooi W. Observations of some ultrastructural features of normal pulmonary blood vessels in collapsed and distended lungs. J. Anatomy, 1979; 128:85
15. Hasleton P.S., Heath D. y Brewer D.B. Hypertensive pulmonary vascular disease in states of chronic hypoxia. J. Pathol. Bacteriol. 1968; 95:431
16. Heath D., Smith P., Rios-Dalenz J. y col. Small pulmonary arteries in some natives of La Paz, Bolivia. Thorax, 1981; 36:599
17. Heath D., Williams D.R., Rios-Dalenz J. y col. Small pulmonary arterial vessels of Aymara indians from the Bolivian Andes. Histopathol, 1990; 16:565

18. Hicken P., Heath D., Brewer D.B. y col. The small pulmonary arteries in emphysema. *J. Pathol. Bacteriol.* 1965; 90:107
19. Heath D., Smith P., y Gosney J. Ultrastructure of early plexogenic pulmonary arteriopathy. *Histopathol.* 1990; 16:565
20. Wagenvoort C.A. y Wagenvoort N. The pulmonary vasculature in normal cattle at sea level at different ages. *Pathologia Europea*, 1969; 4:265
21. Heath D., Castillo Y., Arias Stella J. y col. The small pulmonary arteries of the llama and other domestic animals native to high altitudes. *Cardiovascular Research*, 1969; 3:75
22. Weir E.K., Truker A., Reeves J.T. y col. The genetic factor influencing pulmonary hypertension in cattle at high altitude. *Cardiovascular Research*, 1974; 8:745
23. Burton R.R., Besch E.L. y Smith A.H. Effect of chronic hypoxia in the arterial blood pressure of the chicken. *Am. J. Physiol.* 1968; 214:1438
24. Harris P., Heath D., Smith P. y col. Pulmonary circulation of the llama at high and low altitudes. *Thorax*, 1982; 37:38
25. Heath D., Williams D.R., Harris P. y col. The pulmonary vasculature of the mountain viscacha (*Lagidium peruanum*). The concept of adapted and acclimatized vascular smooth muscle. *J. Comparative Pathol.* 1981; 91:293
26. Heath D., Williams D.R. y Dickinson J. The pulmonary arteries of the yak. *Cardiovascular Research*, 1984; 18:133
27. Anand I.S., Harris P., Ferrari R. y col. Pulmonary haemodynamics of the yak, cattle and cross breeds at high altitude. *Thorax* (in press).
28. Heath D. y Best P.V. The tunica media of the arteries of the lung in pulmonary hypertension. *J. Pathol. Bacteriol.* 1958; 76:165
29. Sui G.J., Lin Y.A., Anand I.S. y col. Subacute infantile mountain sickness. *J. Pathol.* 1988; 155:161
30. Hurtado L., Calderon G. Insuffisance cardiaque du nourrisson et hypoxie d'altitude. *Medicine et Hygiene*, 1966, 724
31. Anand I.S., Malhotra R.M., Chandrashekhar Y. y col. Adult subacute mountain sickness: a syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude. *The Lancet*, 1990; 335:651
32. Heath H.H., Lange R.L., Carnes W.H. y col. Briskett disease I. General aspects of pulmonary hypertensive Heart disease in cattle. *Trans. Ass. Am. Physiology*, 1959; 76:157
33. Hecht, H.H., Kuida H., Lange R.L. et al. Briskett disease II. Clinical features and Haemodynamic observations in altitude dependent right heart failure of cattle. *Am. J. Med.* 1962; 32:171
34. Alexander A.F. The bovine lung. Normal vasculature histology and vascular lesions in high mountain disease. *Medicina Thoracalis*, 1962; 19:528
35. Heath D., Williams D.R., Rios-Dalenz J. y col. Pulmonary vascular disease in a rabbit at high altitude. *Int. J. Biometeorol.* 1990; 34:2023
36. Harris P. Evolution, hypoxia and high altitude. In Heath D. (Ed): *Aspects of hypoxia*, Oxford, Oxford University Press Printing House, 1986; p.207
37. Calancha, A. de la. *Crónica moralizada de la Orden de San Agustín*, Vol. I, Barcelona, 1634
38. Machicao N. *Introducción a la Patología Andina*. Prens Med. 1966; 28:105