

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR DURANTE LA EXPOSICIÓN AGUDA A LA ALTURA

Dr. Raúl Gamboa

Departamento de Ciencias Fisiológicas.

Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESUMEN

Con los incrementos de altitud disminuye la presión barométrica, la presión parcial del oxígeno inspirado disminuye paralelamente con la reducción en la densidad atmosférica, de tal manera que existe menos oxígeno por unidad de volumen que a nivel del mar. La máxima capacidad para trabajo aeróbico ($\text{VO}_2 \text{ max}$) está directamente relacionada con el transporte de oxígeno, el cual tiene dos grandes componentes: contenido arterial de oxígeno, y gasto cardíaco. La exposición a la hipoxia al ascender a grandes alturas disminuye el $\text{VO}_2 \text{ max}$ al reducir el transporte de oxígeno. Inicialmente el responsable es la reducción en el contenido de oxígeno arterial. Sin embargo, en el tiempo, al producirse la hemoconcentración y restablecerse el contenido, se reduce el gasto cardíaco, consecuentemente el $\text{VO}_2 \text{ max}$ permanece reducido. El primer impacto de la hipoxia hipobárica sobre el organismo constituye un definido síndrome clínico, el «soroche agudo». En este síndrome no se observan cambios cardiovasculares significativos, excepto por una discreta reducción en la presión arterial sistémica, y mayor reducción en el volumen sanguíneo. En contraste con el soroche agudo que es de presentación común, el Edema Pulmonar Agudo de las Grandes Alturas (EPAA) es menos frecuente. Su incidencia se incrementa por encima de la línea de nieves y ocurre en individuos que ascienden rápidamente. Se presenta dentro de los cuatro primeros días de ascenso. Es más frecuente en niños y en adultos jóvenes que en la tercera edad. No es rara su ocurrencia en nativos de grandes alturas que retornan a sus lugares de origen después de breves estadías a nivel del mar, siendo el ejercicio o el sueño factores precipitantes. Los hallazgos cardiovasculares característicos comprenden: hipoxia severa, gran hipertensión pulmonar, gasto cardíaco reducido, y presión capilar pulmonar normal. La forma más rara entre las reacciones adversas a las grandes alturas es el edema cerebral. Sus principales manifestaciones clínicas incluyen: confusión mental que progresa hacia el coma y muerte. Aunque el soroche agudo, y el edema pulmonar agudo y el edema cerebral son descritos separadamente, ellos representan diferentes manifestaciones y diferentes grados de agresión de la hipoxia hipobárica sobre el organismo. Tanto el edema pulmonar como el edema cerebral son condiciones clínicas serias y potencialmente fatales, que deben ser tratadas de manera urgente y efectiva. La regla de oro para ambas situaciones es el rápido traslado del paciente a nivel del mar, las medidas generales incluyen la inmediata administración de oxígeno al 100%, dexametasona, morfina, y furosemida con cautela.

SUMMARY

As altitude increases, so barometric pressure decreases, the partial pressure of inspired oxygen decreases in parallel with the reduction in atmospheric density; thus, there is less oxygen per unit volume available than at sea level. Aerobic work capacity ($\text{VO}_2 \text{ max}$) is directly related to oxygen transport, which has two major components, arterial oxygen content and cardiac output. Exposure to atmospheric hypoxia by ascending to high altitude decreases $\text{VO}_2 \text{ max}$ by lowering oxygen transport. Initially, it is the reduction in arterial oxygen content that is responsible, while maximum cardiac output remains unaltered. However, as hemoconcentration occurs, restoration of arterial oxygen content is traded for a decrease in cardiac output. Consequently, $\text{VO}_2 \text{ max}$ remains decreased because oxygen transport is still reduced. The first impact of hypobaric hypoxia upon body physiology constitutes a definite clinical syndrome, the Acute Mountain Sickness or «Soroche». Except for a slight reduction in systemic blood pressure, and a greater one in blood volume, no other significant cardiovascular changes have been described in this syndrome. In contrast to Acute Mountain Sickness, which is common, a much less frequent reaction to high mountains is High-altitude pulmonary edema. The incidence appears to increase above the «snow-line», and clearly more frequently at higher altitudes. It is a life-threatening syndrome that occurs only in individuals who make rapid ascents and only during the first one to four days following ascent. More frequently in children and young adults than in older persons, and in individuals that return home after a brief visit to low altitude. Severe hypoxemia, a marked degree of pulmonary hypertension, low cardiac output and normal pulmonary wedge pressure are the cardiovascular characteristic findings. The rarest but most lethal adverse reaction to high altitude is cerebral edema. The clinical picture is mental confusion progressing to coma and death. Although acute mountain sickness, high altitude pulmonary edema, and cerebral edema are described separately, they may in fact be related and represent different manifestations of a common derangement of bodily function, all initiated by hypoxia. High altitude pulmonary edema and cerebral edema are both serious and potentially fatal conditions and must be treated urgently and effectively. The golden rule for both must be to arrange descent to sea level as soon as possible. General measurements include immediate administration of 100% oxygen, dexametasone, morphine, and furosemide with caution.

Para entender los efectos de la altura sobre el rendimiento físico, debemos tener en cuenta que la altura no es una entidad única. Ella representa un espectro de altitudes, y consecuentemente un espectro de efectos sobre el rendimiento físico.

De los factores ambientales relacionados con el rendimiento físico en la altura, el más importante y el mejor estudiado es el factor hipóxico. Es importante tener en cuenta que, el grado de hipoxia no tiene una relación constante con el nivel de altitud. La posición del cuerpo, el sueño, y fundamentalmente la actividad física causan variaciones intensas en la saturación de oxígeno de la sangre arterial (Hurtado, 1964; Peñaloza y col, 1962; Banchero y col, 1966; West y col, 1962).

Fisiología Cardiovascular durante la exposición Aguda a las Grandes Alturas

El sistema cardiovascular desempeña un rol esencial como integrante del complejo sistema de transporte de oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos. Para comprender su accionar, tanto en salud como en enfermedad, es conveniente tener en cuenta las diversas etapas en la línea de conducción del oxígeno (Fig.1) y en su consumo, etapas que son afectadas en relación directa con los diferentes niveles de altitud y de actividad física (Heath y Williams, 1977).

Línea de Conducción del Oxígeno

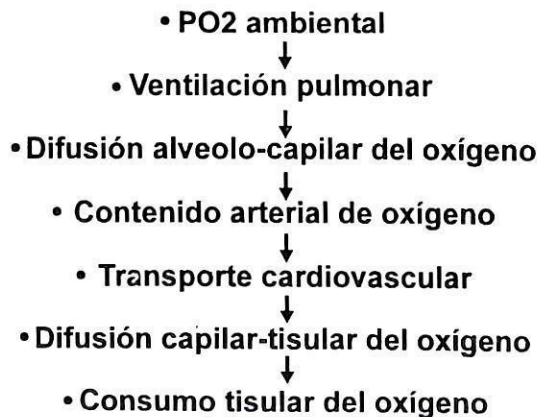


Figura 1

Presión parcial del Oxígeno ambiental. En 1878 P. Bert publicó en París su obra «La Pression Barométrique», en ella señala que los efectos indeseables de las grandes alturas son debidos a la **reducción en la presión parcial del oxígeno** secundaria a la disminución en la presión barométrica. Esta presión, en cada altitud, depende del peso de una columna de aire sobre el punto de referencia. La atmósfera se encuentra comprimida bajo ese peso y, su presión y densidad son máximas sobre la superficie terrestre y disminuyen exponencialmente con la altitud. Debido a dife-

rencias de temperatura y a turbulencias, las moléculas de gases de diferente peso molecular no sedimentan, consecuentemente la composición química de la atmósfera es prácticamente uniforme hasta más de los 20,000 metros de altitud (Fig.2).

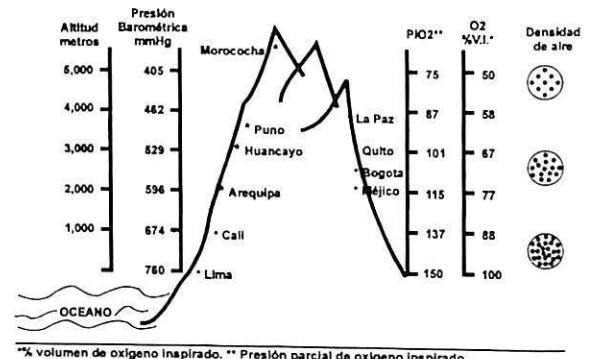


Figura 2

Ventilación Pulmonar. El ascenso a grandes alturas, (mayores de 2,500 m.) y la consecuente disminución en la presión parcial del oxígeno atmosférico (PO_2), reducen la presión parcial del oxígeno alveolar (PAO_2) y por lo tanto la presión parcial del oxígeno arterial (PaO_2). Cuando la PaO_2 disminuye, estimula a sus sensores los quimiorreceptores carotídeos y aórtico, los cuales envían más impulsos nerviosos al centro respiratorio, causando la hiperventilación característica de la exposición a la altura (Astrand y col, 1964; Heath y Williams 1977). Sin embargo, la PAO_2 no logra alcanzar los niveles del nivel del mar, existiendo una persistente reducción de PaO_2 . Normalmente, la hiperventilación secundaria a la hipoxia hipobárica persiste mientras el individuo permanece en las grandes alturas. Esta hiperventilación es percibida como una sensación de «falta de aire», siendo más notable durante el ejercicio.

Sin embargo, si bien por cada incremento en el consumo de oxígeno (VO_2) la ventilación BTPS (volumen saturado con vapor de agua, corregido por temperatura corporal y presión barométrica), se incrementa con la altura, la ventilación STPD (volumen seco, temperatura 0°C. y presión standard de 760 mm.Hg.), una expresión cuantitativa del número de moléculas de gases presentes, es menor que al nivel del mar, indicando que el incremento ventilatorio no es capaz de compensar por la disminución en la densidad del aire inspirado (Astrand y Rodahl 1964; Gamboa y Marticorena 1986) (Fig.3).

Máxima ventilación durante la exposición aguda a 3,700 m., de altura

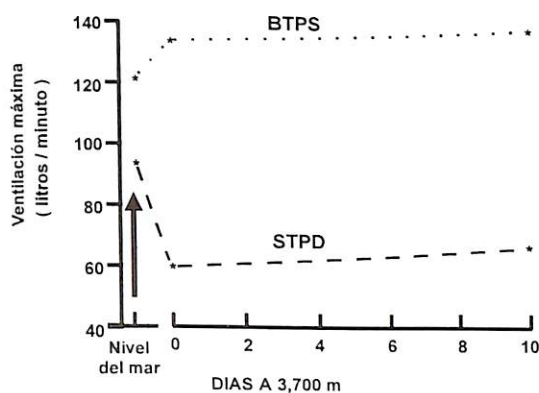


Figura 3.-Valores ventilatorios BTPS y STPD máximos en deportistas ejercitados en Lima (150 m) y Oroya (3700m). Se aprecia que aún a los diez días la ventilación STPD no alcanza los niveles del nivel del mar (Gamboa y Marticorena)

Difusión Alveolo-Capilar. La disminución de la PaO_2 , la asociada desaturación arterial y el progresivo incremento del gradiente alveolo-capilar ($A-aDO_2$) son factores contribuyentes a la menor capacidad aeróbica al ascender a la altura. En alturas superiores a los 3,000 metros, el consumo de oxígeno está limitado por la difusión (Johnson 1967). Con cada incremento del VO_2 , el gradiente $A-aDO_2$ aumenta, la PaO_2 disminuye y, consecuentemente, la saturación arterial de oxígeno se reduce.

Contenido Arterial de Oxígeno. Parece evidente que la reducción en la capacidad de consumir oxígeno (VO_2) durante la hipoxia aguda, está relacionada con la disminución en el contenido arterial de oxígeno. Como es de esperar, esta influencia se incrementa con la altura y se magnifica con el ejercicio.

Si bien durante la exposición aguda a la altura, la disminución en la saturación arterial del oxígeno es causa fundamental en la caída de su contenido en oxígeno, el proceso continuo de adaptación modifica los mecanismos iniciales e intenta corregir ese déficit incrementando la capacidad de transportar oxígeno al aumentar la concentración de hemoglobina, en un primer momento por hemoconcentración y después, por estímulo hipóxico a la médula ósea. Así mismo, facilita la entrega de oxígeno a los tejidos al desplazar la curva de disociación de oxi-hemoglobina hacia la derecha (Rorth y col, 1972). Después de la hemoconcentración adaptativa, (más de 24 horas) el contenido arterial de oxígeno deja de ser un factor limitante del VO_2 máximo (Grover, 1972).

Transporte Cardiovascular. El mayor componente en el transporte de oxígeno hacia los tejidos está representado por la circulación. La hipoxemia causa un aumento en la actividad simpática la cual incrementa inicialmente la frecuencia cardíaca y aumenta el gasto cardíaco, contribuyendo así a mantener el transporte en la condición de reposo. Sin embargo, es sabido que la reducción aguda de la presión parcial del oxígeno inspirado (PIO_2), disminuye la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio de manera proporcional a la severidad de la hipoxia (Cerretelli y col, 1967), lo cual limita en esta condición la capacidad compensadora de la frecuencia cardíaca. El volumen de expulsión del corazón, tanto en condiciones de trabajo submáximo, como máximo, no es modificado por la hipoxia aguda inmediata (<24 hs.) (Grover 1979). De otro lado, el gasto cardíaco, en reposo y durante el esfuerzo submáximo, se eleva durante la exposición aguda inmediata debido al incremento de la frecuencia cardíaca (Fig. 4), compensando parcialmente la reducción en el contenido de oxígeno arterial. Sin embargo, la máxima frecuencia alcanzable, no puede ser elevada existiendo así un límite en este mecanismo compensador durante el ejercicio máximo. Por lo tanto durante la exposición aguda inmediata, con un máximo gasto cardíaco, pero con un contenido de oxígeno arterial reducido, el máximo transporte de oxígeno debe ser menor, lo cual reduce el máximo consumo de oxígeno (Fig. 5).

Evolución del Gasto Cardíaco en respuesta a 4,000 m con la misma carga de trabajo

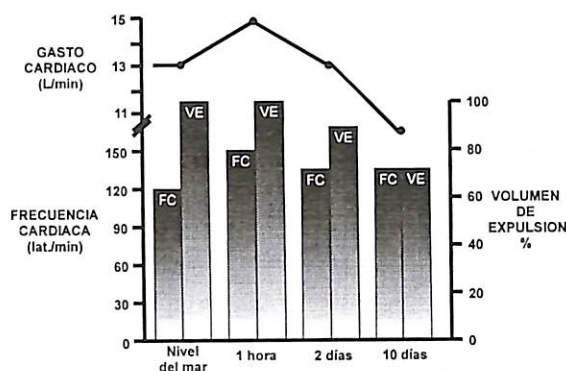


Figura 4: Obsérvese el incremento del gasto cardíaco durante la primera hora de exposición aguda a 4,000m., a expensas del incremento de la frecuencia cardíaca y con el mismo volumen de expulsión. A partir del segundo día de exposición a la altura, se aprecia la reducción del gasto cardíaco a expensas de la caída en el VE. (Adaptado de Grover, 1979).

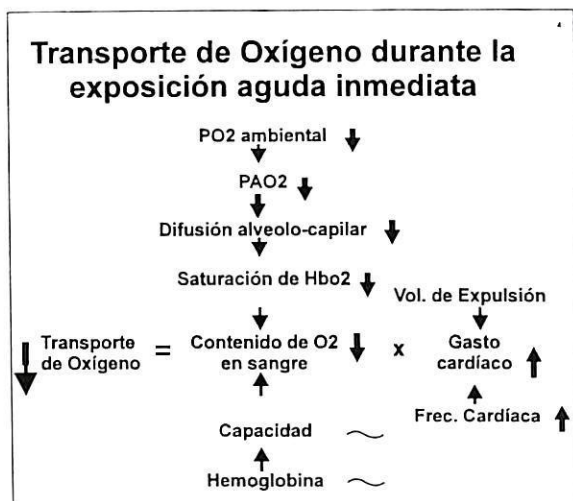


Figura 5: Durante la exposición aguda inmediata a las grandes alturas (< 24 hs), el transporte de oxígeno se reduce como consecuencia de la gran reducción del contenido de O₂ arterial, no obstante el incremento en el gasto cardíaco.

Después del primer día de ascenso a las grandes alturas (respuesta inmediata), se produce una recompartimentalización de líquidos; mientras que el volumen plasmático, el flujo sanguíneo periférico y el agua extracelular disminuyen significativamente, el agua intracelular, así como el volumen sanguíneo pulmonar y el flujo cerebral se incrementan notablemente, aunque los dos últimos tienden a valores iniciales alrededor del cuarto día (Hannon y Chin, 1967; Roy, 1972) (Fig. 6). A partir del segundo día de exposición aguda, y debido a la disminución en el volumen plasmático, se observan reducciones de 20 a 25% en el volumen de expulsión, consecuentemente menor gasto cardíaco y disminución del máximo consumo de oxígeno (Grover, 1979) (Fig. 7).

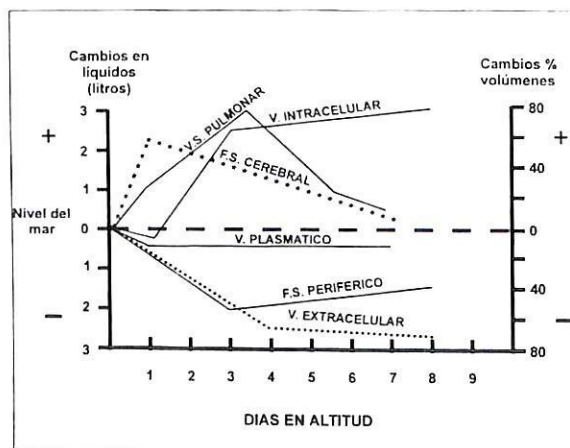


Figura 6: La exposición aguda a las grandes alturas determina marcados cambios en los líquidos corporales. Obsérvense los incrementos del volumen sanguíneo pulmonar, flujo sanguíneo cerebral y, volumen de agua intracelular. Mientras los dos primeros tienden a valores normales a los siete días, el volumen de agua intracelular permanece elevado. De otro lado, nótese la reducción del volumen plasmático, flujo sanguíneo periférico y volumen extracelular. (Adaptado de Hannon y Chin, 1967; y Roy, 1972).

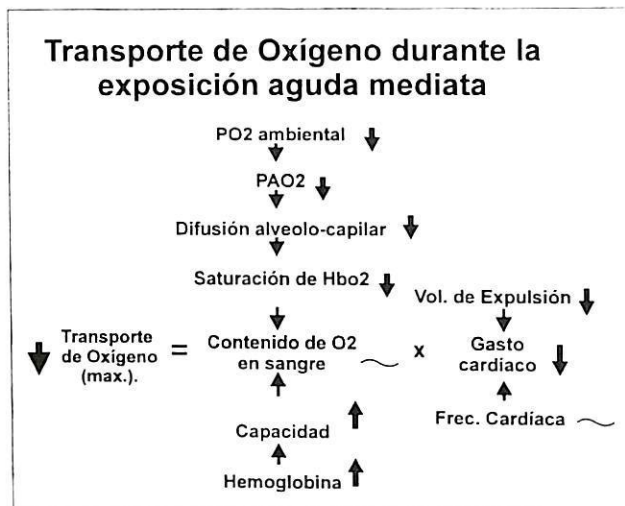


Figura 7: Durante la exposición aguda mediata a las grandes alturas (>24hs), el transporte de oxígeno se reduce a expensas de la disminución en el gasto cardíaco, a pesar de la recuperación en el contenido de O₂ arterial.

La presión arterial sistémica disminuye (sistólica y diastólica), para luego con aclimatación, retornar a sus valores basales. Esta caída inicial en la presión arterial es debida a reducción en las resistencias periféricas totales (Levine y col, 1997). La exposición aguda a la altura produce hipertensión pulmonar debida a vasoconstricción al nivel precapilar, inducida directamente por el estímulo hipóxico (Hurtado, 1964; Peñaloza, 1962), o indirectamente a través del incremento de los niveles de endotelina plasmática, dando lugar al aumento de las resistencias pulmonares (Cody y col, 1992; Goerre y col, 1995) (Fig. 8).

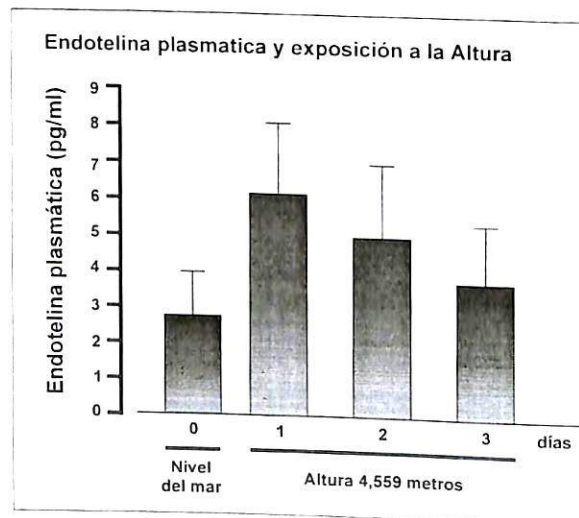


Figura 8: Los niveles de endotelina plasmática se elevan notablemente durante las primeras 24 horas de exposición a las grandes alturas, observándose su reducción en días consecutivos. (Modificado de Goerre y col, 1995).

Difusión capilar-tisular del oxígeno.

No obstante los procesos regulatorios que amortiguan la serie de reducciones de la presión parcial del oxígeno en el camino entre el aire inspirado y

los capilares tisulares (Rahn, 1966), las reducciones significativas del PO_2 en la sangre venosa mixta durante el ejercicio, son claros indicadores de la disminución del gradiente con el PO_2 tisular.

Por debajo de algún gradiente de tensión de oxígeno, la resistencia se torna muy alta para tal diferencia de presión y la conductancia para el oxígeno cae. La consecuencia inmediata es un aporte inadecuado de oxígeno a las enzimas mitocondriales y, el ritmo del VO_2 debe disminuir (Tenney y Ou, 1967). Desde que se requiere oxígeno para que el sistema transportador de electrones funcione adecuadamente, la captación del oxígeno iguala el ritmo del transporte de electrones. Tal como señalan Stainsby y Otis (1964), la mitocondria usará una molécula de oxígeno tan pronto pueda conseguirla, pero en las grandes alturas tendrá que esperar hasta que se aproxime una y, como consecuencia, el ritmo de transformación de energía se reducirá.

Consumo tisular de Oxígeno. La capacidad de un individuo para el trabajo aeróbico se mide en términos de la máxima cantidad de oxígeno que su cuerpo puede consumir en un minuto, es el llamado «máximo consumo de oxígeno» o « VO_2 max». Diferentes investigadores han reportado que cuando el VO_2 max es medido en el mismo individuo, a nivel del mar y en las grandes alturas, el valor obtenido es menor en la altitud. La reducción promedio se estima, aproximadamente, en 2% por cada 300 metros de ascenso (Balke, 1960; Pugh y col, 1964; Cerretelli, 1976; Saltin y col, 1968).

De otro lado, el consumo de oxígeno para una determinada carga submáxima, es el mismo a diferentes altitudes (Pugh y col, 1964), resultando difícil comprender el porqué del agotamiento precoz en grandes alturas.

Para realizar un trabajo muscular sostenido, es indispensable recibir un continuo aporte de oxígeno. La disminución en la máxima capacidad aeróbica refleja una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno. Así, si un individuo a nivel del mar es capaz de realizar un ejercicio en el cicloergómetro equivalente a 300 vatios con un VO_2 max de 5 litros/minuto, al ascender a 3,700 metros de altura su VO_2 max alcanza sólo 3.7 litros/minuto, reduciendo su trabajo ergométrico a 260 vatios, disminuyendo su capacidad aeróbica en 25% y demostrando que un trabajo submáximo a nivel del mar, se convierte en máximo en la altura (Gamboa y Marticorena, 1986) (Fig. 9).

La disminución de la capacidad aeróbica en grandes alturas se refleja en el llamado «umbral anaeróbico» o momento de elevación del ácido láctico plasmático. Conforme se incrementa la altitud y el

individuo reduce su máxima capacidad aeróbica, la aparición del umbral anaeróbico se hace más precoz, y como consecuencia, utiliza más oxidación anaeróbica para un trabajo dado (Hermansen y Saltin, 1967) (Fig. 10). Como previamente se ha demostrado (Astrand y Saltin, 1961), para el mismo trabajo absoluto, el déficit de oxígeno es mayor en hipoxia que en normoxia. Knuttgen y Saltin (1972) demostraron que en normoxia existe una relación directa entre la intensidad del ejercicio y la aceleración del VO_2 para alcanzar un estado estable durante la transición de reposo a ejercicios submáximos. Astrand y Saltin (1961) habían demostrado la misma relación tratándose de ejercicios máximos.

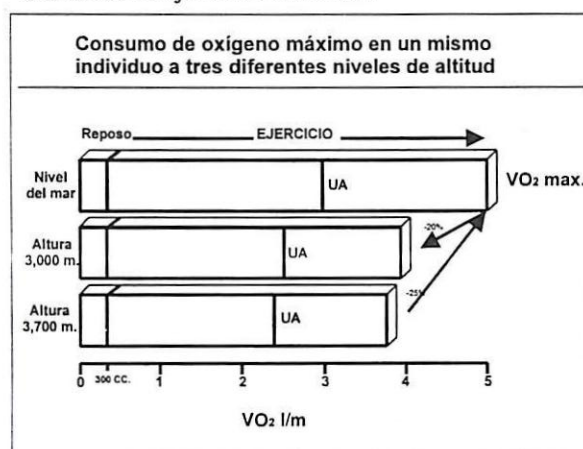


Figura 9: Obsérvese la reducción del máximo consumo de oxígeno (VO_2 max), así como la más temprana aparición del umbral anaeróbico (UA) cuando el mismo individuo es sometido a máximo ejercicio a nivel del mar, 3,000 y 3,700 mts., de altura. (Gamboa y Marticorena, 1986).

Concentraciones de Lactato sanguíneo en un individuo a diferentes alturas y crecientes intensidades de ejercicio

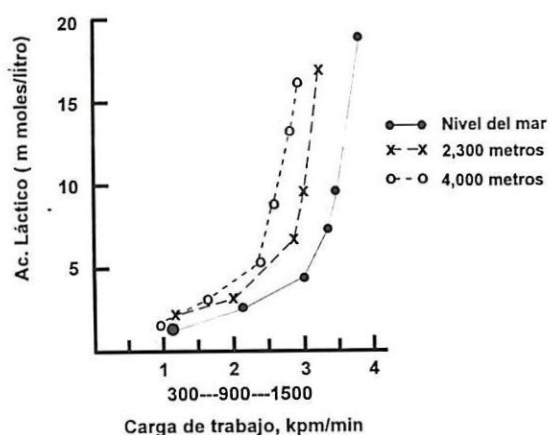


Figura 10: Obsérvese la más temprana elevación del lactato plasmático conforme se eleva la altitud en la que es ejercitado un mismo individuo. (Adaptado de Hermansen y Saltin, 1967).

El mayor agotamiento físico observado en el individuo que se ejercita en grandes alturas, se explicaría en virtud al hecho observado de que el mismo trabajo absoluto a aquel realizado a nivel del mar, se

convierte en un esfuerzo mayor cuando es realizado en hipoxia, resultando en una menor aceleración para alcanzar un determinado VO₂ y un mayor déficit de O₂ (Knuttgen y Saltin, 1973).² La relación entre el déficit de O₂ y la reducción de los niveles de ATP y creatinafosfato, y acumulación de ácido láctico en la musculatura durante normoxia reportados por Karlson (1971) y, Knuttgen y Saltin (1972), se aplican a condiciones hipóxicas. Los grandes déficits de oxígeno en condiciones hipóxicas se acompañan de grandes reducciones de fosfágenos musculares y mayores acumulaciones de lactatos en músculos (Knuttgen y Saltin 1972).

Fisiopatología Cardiovascular durante la exposición aguda a las grandes alturas

Todo individuo no aclimatado que asciende rápidamente por encima de 2,500 metros de altura, recibe en algún grado el impacto de la hipoxia hipobárica bajo un definido síndrome clínico llamado «soroche agudo» o «enfermedad aguda de montaña» (Hurtado, 1937), constituido por: cefalea, náuseas, vómito, anorexia, insomnio, somnolencia, disnea, palpitaciones, depresión, perturbaciones en el juicio, e irritabilidad. Los síntomas generalmente alcanzan el pico de su severidad dentro de las primeras 24 a 48 horas, disminuyendo gradualmente durante los siguientes dos a cuatro días. El síndrome puede presentarse de manera muy discreta, o con tal severidad que el individuo afectado se siente temporalmente incapacitado. El estudio de diversos parámetros circulatorios en individuos padeciendo soroche agudo, revela que con excepción de mayor reducción en el volumen sanguíneo total y discreta reducción en la presión arterial sistólica, otros parámetros tales como el índice cardíaco, presión arterial sistémica, presión arterial pulmonar, presión capilar, y flujos sanguíneos periférico y cerebral fueron similares a los observados en sujetos no afectados (Roy, 1972; Bardales, 1955).

En el aspecto propiamente fisiopatológico cardiovascular, dos son las entidades clínicas cuya aparición preocupa durante la exposición aguda a grandes alturas; «el edema pulmonar agudo» y el «edema cerebral agudo».

Edema Pulmonar Agudo de Grandes Alturas (EPAA).-

En contraste con la frecuente observación del «soroche agudo», el EPAA es poco común, su incidencia varía en la literatura, oscilando entre 25 a 155 por mil (Hurtado, 1937; Bardales, 1955; Lundberg, 1952; Lizárraga, 1955; Houston, 1960; Hultgren y col. 1961; Marticorena y col. 1964; Hultgren, 1997).

Causas Predisponentes. La exposición aguda a grandes alturas es el evidente factor precipitante. Probablemente no existe edad de excepción. Frecuentemente aflige a individuos jóvenes, no aclimatados que ascienden rápidamente a lugares de altura y realizan ejercicios intensos o aún en reposo. También ha sido observado en deportistas entrenados, tales como esquiadores y montañistas (Houston, 1960). La condición no es rara en niños o en foráneos previamente aclimatados (Hultgren y col., 1961), así como en nativos que retornan a lugares de altura después de cortas estadías a nivel del mar y realizan esfuerzos físicos (Peñaloza y Sime, 1969), o durante el sueño (Marticorena y col., 1964). Infecciones respiratorias recientes, bajas temperaturas y, el uso de anorexígenos han sido reportados como agentes precipitantes (Naeije y col., 1996).

La altura vulnerable varía de país a país, dependiendo aparentemente de la «línea de nieve», la cual se presenta a los 2,400 metros en Estados Unidos, 3,300 metros en los Himalayas, y 3,600 metros en los Andes peruanos.

El EPAA se observa generalmente entre las 6 y 90 horas del arribo a grandes alturas, justamente cuando se produce la gran recompartimentalización de fluidos. Las posibilidades disminuyen notablemente después del cuarto día, siendo remotas después del séptimo día (Hannon y Chin, 1967; Roy, 1972).

Aspectos Clínicos. De manera característica la oliguria invariablemente precede la aparición del edema pulmonar. Hultgren y colaboradores (1996), en reciente revisión de 150 pacientes estudiados a 2,928 metros de altura señalan que los síntomas comunes fueron: tos seca inicial, que luego se hace productiva, disnea, cefalea, congestión pulmonar, náusea, fiebre, debilidad y cianosis de cara y extremidades. La taquicardia es comparativamente menos acentuada que la disnea. En casos fulminantes el paciente puede presentar un estado de colapso circulatorio. Temperatura mayor a 37.5°C ocurrió en 20% de casos. Presión arterial sistólica mayor de 150 mmHg se observó en 17% de pacientes. Estertores e infiltrados pulmonares estuvieron presentes en 85% y 88% de los casos respectivamente, ambos fueron generalmente bilaterales o en el lado derecho. La saturación arterial del oxígeno varió entre 38% y 93%. Los hombres parecen más susceptibles que las mujeres para padecer este síndrome.

Radiografías de tórax. Los Rayos X muestran inicialmente moteados difusos en ambos campos pulmonares, siendo más acentuados en las regiones superiores y perihiliares, estando las regiones basales muy poco comprometidas (Fig. 11). En ocasiones se

visualizan líneas septales interlobares, indicativas de edema intersticial. En casos severos se observa derrame pleural en una o en ambas bases pulmonares. La arteria pulmonar puede observarse dilatada. La silueta cardíaca es por lo general normal, excepto

cuando se asocia la insuficiencia ventricular derecha, en cuyo caso la imagen se hace globular. Con la evacuación del paciente a nivel del mar o después de un adecuado tratamiento, las alteraciones radiológicas desaparecen en 6 a 48 horas.

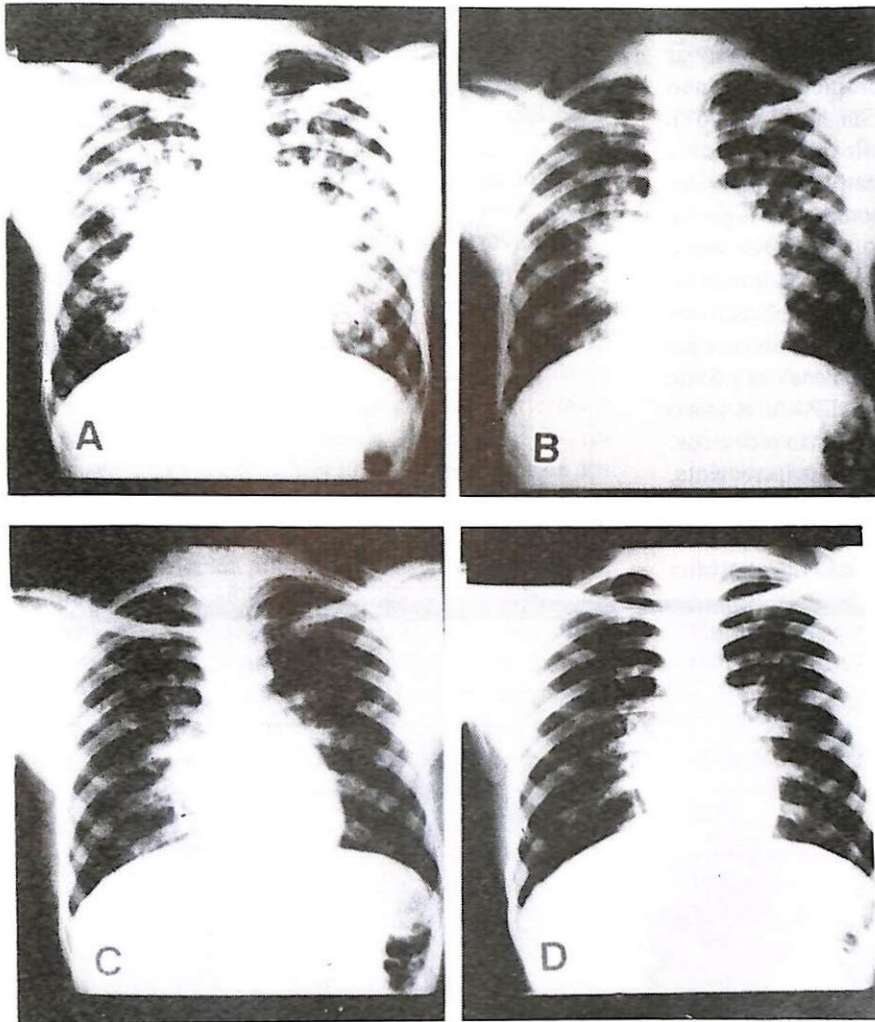
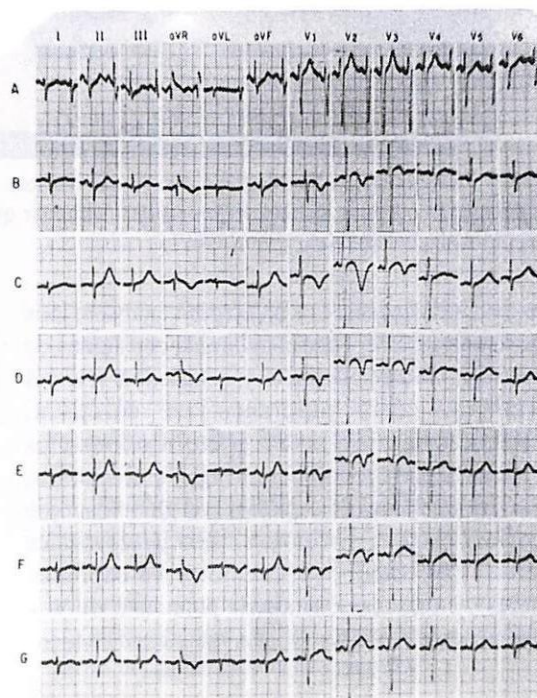


Figura 11: Series de radiografías de tórax registradas cada 24 horas. A, primer día; B, segundo día; C, tercer día; y D, cuarto día. Se puede observar una progresiva regresión del edema pulmonar. (cortesía de Peñaloza y Sime, 1969).

Electrocardiograma. El electrocardiograma muestra generalmente taquicardia sinusal, marcada desviación del AQRS hacia la derecha, complejos rS en todas las derivaciones precordiales y, ondas T positivas altas en las precordiales derechas que luego se hacen negativas. En casos severos la onda P puede observarse acuminada. Estos cambios probablemente representan efectos de la hipertensión pulmonar acompañante del edema pulmonar (Fig. 12) (Peñaloza y Sime, 1969).

Figura 12: Electrocardiogramas seriados: A a F intervalos de 24 horas; G, al mes. Obsérvese las modificaciones en la onda T, sugestivas de sobrecarga ventricular derecha. (cortesía de Peñaloza y Sime, 1969).



Hemodinámica. Diversos estudios hemodinámicos (Houston,1960; Hultgren y col,1961;Marticorena y col,1964; Peñaloza y Sime, 1969; Roy, 1972; Hultgren, 1997) son concordantes en demostrar incremento en la frecuencia cardíaca, hemoglobina y hematocrito, gran desaturación arterial, incremento en las resistencias vasculares pulmonares y, consecuente hipertensión pulmonar, con presión capilar pulmonar normal. Incrementos en el volumen sanguíneo pulmonar han sido reportados por Singh y Roy (1967). Peñaloza y Sime en 1969 publican los estudios hemodinámicos de dos jóvenes nativos de grandes alturas (17 y 21 años), que al retornar a su lugar de residencia (4300 metros de altura), después de breve estadía a nivel del mar, desarrollaron el síndrome. Se debe mencionar que la gran mayoría de publicaciones al respecto, son referidas a individuos foráneos agudamente expuestos a grandes alturas. Peñaloza y Sime (1969) demostraron que durante el EPAA, el gasto cardíaco así como el índice cardíaco están reducidos, la diferencia de oxígeno arterio-venosa se incrementa, así como el trabajo ventricular derecho. La inhalación de oxígeno al 100% redujo la presión arterial pulmonar y normalizó la saturación arterial. La continúa

monitorización de la presión pulmonar durante oxigenoterapia permitió observar su rápida reducción (durante los tres primeros minutos), mostrando cómo con la interrupción del oxígeno, la presión pulmonar retornó a sus valores hipertensivos (ver Tabla 1 y Fig.13).

Tabla I. Datos hemodinámicos obtenidos durante el Edema Pulmonar Agudo y en recuperación

Condición clínica	Frec. cardíaca	Sat. Arterial O ₂	Presión Sist. A.P. (mmHg)	Presión Capilar Pulm.	Resist. Pulmonares	Gasto Cardíaco
Caso 1 Edema Pulmonar	138	21.5	55.3	80	1	1301
Recuperación (1 semana)	60	18.2	84.8	30	4	144
Caso 2 Edema Pulmonar	135	19.3	59.9	75	2	1118
Recuperación (1 semana)	65	16.6	82.5	39	3	154
Nivel del Mar (1 año)	56	14.5	94.6	30	8	72

Peñaloza y Sime, (1969).

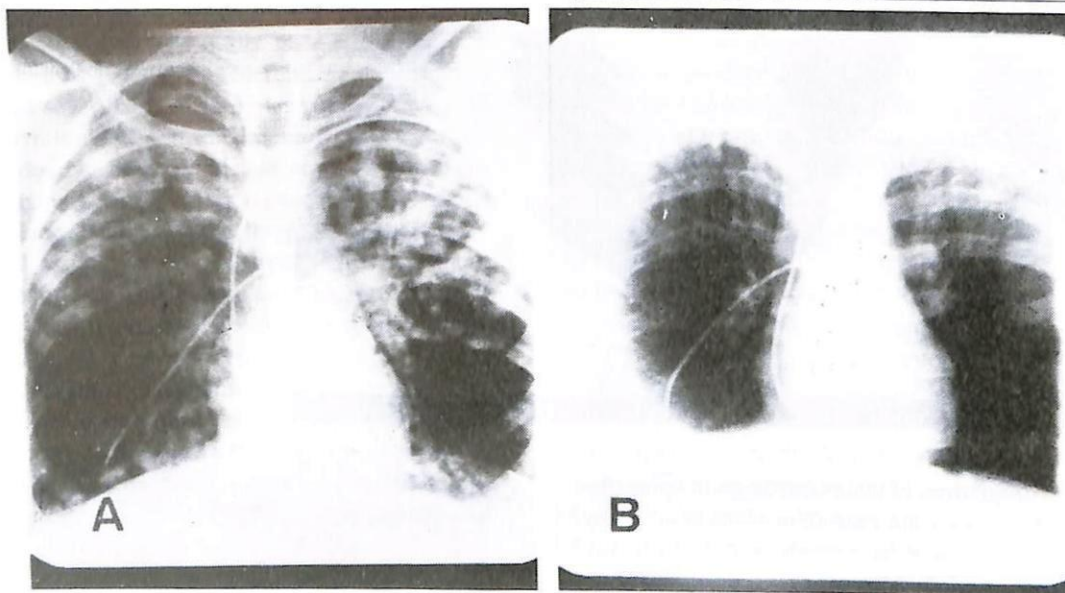


Figura 13 Características radiológicas observadas durante el episodio de Edema Agudo (A), y después de recuperación (B). Obsérvese la posición del catéter en capilar pulmonar que permitió demostrar la ausencia de alteraciones en la presión capilar. (cortesía de Peñaloza y Sime,1969).

Hallazgos necrópsicos. Los hallazgos macroscópicos son característicos del edema pulmonar con signos de insuficiencia cardíaca derecha y congestión visceral generalizada. Los pulmones no colapsan. Microscópicamente se describe: gran distensión de los vasos pulmonares, focos hemorrágicos alveolares, extenso taponamiento de capilares con glóbulos rojos y leucocitos, exudado fibrinoso alveolar, áreas focales de atelectasias, trombosis fibrinoide en capilares alveolares y en ramas de la arteria pulmonar, riñón y sinusoides hepáticos. Membranas hialinas se encuen-

tran en contacto con las paredes alveolares. Gran dilatación de los vasos linfáticos pulmonares y edema pulmonar intersticial. También se reportan hemorragias y edema cerebral (Arias-Stella y Kruger,1963).

Tratamiento. El uso preventivo de la acetazolamida (Diamox), un inhibidor de la anhidrasa carbónica, logra reducir la alcalosis respiratoria y acelerar el proceso de adaptación a la altura(46).

El descenso inmediato al nivel del mar constituye la **regla de oro**. Las medidas generales consisten

en: reposo en cama, abrigo, inmediata administración de oxígeno al 100%, morfina, furosemida con cautela, nifedipina, y aminofilina para aliviar el broncoespasmo. Se emplea dexametasona para reducir el edema cerebral. La inhalación de óxido nítrico produjo significativas reducciones en la hipertensión pulmonar, mejoría en la oxigenación arterial (Frostell y col, 1993; Scherrer y col, 1996;). Los estudios de perfusión pulmonar demostraron notable mejoría en la relación ventilación/perfusión (Scherrer y col, 1996).

Mecanismos en el Edema Pulmonar Agudo de las Grandes Alturas.-

La ausencia de hipertensión a nivel de los capilares pulmonares excluye la hipótesis de falla ventricular izquierda como causa del EPAA (Peñaloza y Sime, 1969). El rol de la hipertensión pulmonar en el mecanismo del EPAA aún no es claro. Es evidente que la vasoconstricción hipóxica de las arterias y arteriolas pulmonares terminales muscularizadas, resulta en una excesiva hipertensión pulmonar en los individuos que desarrollan EPAA (Peñaloza y Sime, 1969). Hultgren (1997) considera la hipótesis que la vasoconstricción pulmonar hipóxica es extensa pero no-uniforme, resultando en una hiperperfusión de los vasos menos contraídos con transmisión de la hipertensión arterial pulmonar a los capilares. La dilatación capilar y el flujo incrementado, principalmente durante el ejercicio, resulta en injuria capilar con filtración proteica y de células rojas dentro del alveolo. Mientras que la vasoconstricción hipóxica parecería ser la causa mayor de las obstrucciones vasculares parcelares, la ocurrencia de trombosis en los vasos pulmonares puede complicar los casos de mayor severidad. Junto con los mencionados factores hemodinámicos, el incremento de la permeabilidad capilar debido a la injuria de su pared, es un importante contribuyente a la formación del edema (Hultgren, 1997). Además, es sabido que la hipoxia experimental produce constricción de las vénulas pulmonares, lo cual contribuye al mayor incremento de la presión transmural en los capilares alveolares, sin afectar la presión «capilar pulmonar» o presión en cuña (Goetz y col, 1996). Debe tenerse en consideración que los capilares pulmonares no solamente se originan en pequeñas arteriolas precapilares sino que también lo hacen de arteriolas más grandes y por lo tanto, estos capilares, están menos protegidos por la vasoconstricción hipóxica y son particularmente expuestos a la excesiva hipertensión pulmonar y presión transmural. El incremento del volumen sanguíneo pulmonar durante los cuatro primeros días de exposición, especialmente con el ejercicio, el concomitante incremento de la presión arterial pulmonar, y el probable daño al endotelio capilar debido a la hipoxia, iniciarían el edema pulmonar (Goetz y col, 1996).

Jerome y Severinghaus (1996) consideran que el edema pulmonar es consecuencia de la

sobredistensión de las arterias pulmonares de paredes delgadas y no de la ruptura capilar. La sobredistensión arterial pulmonar produciría una filtración transarterial y edema perivascular con flujo retrógrado hacia el alveolo.

La posibilidad de que el incremento de la capilaridad pulmonar sea un mecanismo causal ha sido recientemente cuestionada por Kleger y colaboradores (1996), estos investigadores midieron el escape sistémico de albúmina inyectando por vía endovenosa albúmina marcada, las concentraciones de citoquinas, F-2-isoprostanoides (productos de peroxidación lipídica), y proteínas **fase-aguda** en 24 individuos expuestos a 4,559 metros de altura. Diez sujetos presentaron soroche agudo, y cuatro desarrollaron EPAA. Los individuos con EPAA tuvieron un insignificante incremento en el escape transcápilar de albúmina. Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, alfa-1-glicoproteína ácida, proteína C reactiva, e interleuquina-6 no tuvieron variaciones en las fases iniciales, para luego elevarse significativamente. En cambio el factor de necrosis tumoral alfa y los isoprostanoides no presentaron variaciones. Estos hallazgos sugieren que la reacción inflamatoria fué mas bien una consecuencia y no un factor causal del EPAA (Kleger y col, 1996).

Diversos estudios sugieren la hipótesis de que el mecanismo del EPAA puede estar relacionado con precoces cambios hormonales que regulan la homeostasis del sodio. Cosby y col. (1988) postulan la teoría que el **edema nocardiógeno de grandes alturas** es inducido en parte por la acción del factor natriurético auricular y por la vasopresina inducida por la hipoxia. La hipertensión pulmonar al incrementar la presión auricular derecha, induce la liberación del péptido natriurético auricular, hormona que actúa sobre receptores vasculares renales y pulmonares. El péptido natriurético auricular causa vasodilatación de las arteriolas pulmonares preterminales y un incremento en la permeabilidad capilar pulmonar y cerebral. Esta sería la causa directa del **edema pulmonar vasogénico** de un lado, y de otro lado del «**shunting**» intrapulmonar, que explica el alto contenido proteico y celular del fluido edematoso, las alteraciones en la relación ventilación/perfusión, la cianosis, y el componente cerebral de este síndrome. Al mismo tiempo el péptido natriurético auricular es un inductor de natriuresis e inhibe la activación del sistema renina-angiotensina -aldosterona. Cosby y col. (1988) reportan una significativa hiponatremia y actividad de renina plasmática normal o reducida así como de aldosterona. De otro lado DeAngelis y col. (1996) reportan un temprano incremento en la actividad de la renina plasmática paradójicamente asociada con reducción en los niveles de aldosterona, en tanto que el péptido natriurético auricular y la vasopresina también mostraron un significativo incremento.

El incremento de **vasopresina** inducida por la hipoxia durante el EPAA produce retención de agua y contribuye a la hiponatremia inducida por el factor natriurético auricular (Goetz y col,1996).

Finalmente la posible existencia de disfunción endotelial a nivel de la vasculatura pulmonar parece demostrarse por Scherrer y col.(1996) cuando reportan que la inhalación de óxido nítrico en individuos con EPAA mejoró su oxigenación arterial, mientras que empeoró la de sujetos resistentes al EPAA. La mejor oxigenación arterial de los casos con EPAA se acompañó de cambios en el flujo pulmonar hacia segmentos no edematosos. Los autores concluyen señalando que un defecto en la síntesis del óxido nítrico puede contribuir a la génesis del edema pulmonar agudo de las grandes alturas al no frenar la vasoconstricción pulmonar.

Como resultado de la revisión de la literatura, los mecanismos causantes de la producción del exudado alveolar en el **edema pulmonar agudo de las grandes alturas** son aún controversiales, siendo necesario un mayor conocimiento de la biología molecular de los mecanismos homeostáticos en la exposición aguda a las grandes alturas para desentrañar los misterios de este síndrome.

Edema Cerebral Agudo de las Grandes Alturas

La más rara pero la más letal forma de reacción fisiopatológica a las grandes alturas es el **edema cerebral agudo**. El cuadro clínico, de predominio neurológico, se caracteriza por cefalea occipital asociada con intensa depresión física, sensaciones anestésicas y parestésicas en las extremidades, caminar atáxico, alteración de conciencia, rigidez nuchal, hiperreflexia y luego coma. La punción lumbar puede mostrar líquido hemorrágico.

La mayoría de casos han ocurrido por encima de los 4,000 metros de altura especialmente entre montañistas (Chiodi,1960; Fitch, 1964).

Aunque el **soroche agudo**, el **edema pulmonar agudo** y, el **edema cerebral agudo de las grandes alturas** son descritos separadamente, ellos en efecto están relacionados por un denominador común, la hipoxia aguda. Por ejemplo, la frecuente cefalea del soroche agudo puede ser una temprana manifestación de grado menor de edema cerebral. Del mismo modo, la confusión mental y la pérdida de conciencia ocurren en casos severos de edema pulmonar agudo así como en casos de edema cerebral. Por consiguiente, las diversas reacciones a las grandes alturas constituyen diferentes manifestaciones fisiopatológicas de grados de insuficiente adaptación orgánica a la exposición aguda a las grandes alturas.

Dentro de los mecanismos expuestos para explicar el edema cerebral de altura, Balke (1964) ha postulado que estos pacientes pueden tener una **respuesta negativa** a la hipoxia, es decir que el individuo no hiperventila en respuesta a la hipoxia. Sin hiperventilación y alcalosis respiratoria, el efecto Bohr del cambio del pH en la curva de disociación de la curva de oxi-hemoglobina no es operativo, y la hemoglobina no capta más oxígeno con una determinada tensión de oxígeno alveolar. Douglas (1954) señala que la «normal» hiperventilación de la hipoxia, con la resultante disminución en la presión parcial del dióxido de carbono alveolar, permite una ganancia relativa de presión alveolar de oxígeno. De otro lado, Malette (1959) ha demostrado que la hiperventilación, con su resultante hipocapnea y alcalosis, produce hipoxia cerebral por dos mecanismos. La alcalosis altera la curva de disociación de la óxi-hemoglobina, limitando la liberación de oxígeno a nivel tisular. Lambertsen y col.(1957) observaron que la combinación de hipoxia e hipocapnea reduce el flujo cerebral, el PO_2 del capilar cerebral, y el consumo de oxígeno. La deshidratación causada por náuseas y vómitos pueden contribuir reduciendo volúmen circulatorio total y el flujo cerebral.

El tratamiento del edema cerebral agudo sigue los mismos lineamientos que el manejo del edema pulmonar agudo. El traslado inmediato a nivel del mar es de fundamental importancia.

REFERENCIAS

1. **Arias-Stella, J. Kruger, H.**: Pathology of high altitude pulmonary oedema. Archives of Pathology, 1963; 76:147-156.
2. **Astrand, P.O., Saltin, B.** Oxygen uptake during the first minutes of heavy muscular work. J.Appl.Physiol.,1961; 16:971-976.
3. **Astrand, P.O., Rodahl, K.** Factors Affecting Performance. In: Textbook of Work Physiology, Ed.McGraw-Hill Book Co.New York, St.Louis, San Francisco, London, Syney, Toronto, Panama.1964; p567-582.
4. **Balke, B.**: Work Capacity at Altitude. In: «Science and Medicine of Exercise and Sports», edited by W.R.Johnson. Harper & Row, Publishers, Incorporated, New York, 1960, p339-342.
5. **Balke, B.**, citado por Fitch (54).
6. **Bardales, A.** Algunos casos de edema pulmonar agudo por soroche grave. Anales de la Facultad de medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1955; 38:232-235.
7. **Banchero, N Sime, F., Peñaloza, D, Cruz, J.**

Gamboa, R., Marticorena, E. Pulmonary pressure, cardiac output, and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude and at sea level. *Circulation*;1966;33:249-258.

8. Bert, P. «La Pression Barométrique», Masson et Cie, Paris, 1878.

9. Cain, S.M., Kronenberg, R.S. The effects of carbonic anhydrase inhibition on the responses of men to 14,000 feet simulated altitude. In: *Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations*. Natick, Mass. H e q n a h u e r (ed.). U.S. Army Research Institute of Environmental Medicine. 1967; p320-330.

10. Cerretelli, P. U. Bordoni, R. Debijadij, R., Saracino, F. Respiratory and circulatory factors affecting the maximal aerobic power in hypoxia. *Arch. Fisiol.* 1967; 65:344-357.

11. Cerretelli, P. Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J. Appl. Physiol.* 1976; 40:658-663.

12. Chiodi, H. Mal de montaña, la forma cerebral: posible mecanismo etiopatogénico. *An. Fac. Med. Lima.* 1960; 43:437-440.

13. Cody, R.J., Haas, G.J., Binkley, P.F., Kelley. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1992; 85:505-509.

14. Cosby, R. L., Sophocles, A. M., Durr, J. A., Perrinjacquet, CL., Yee, B., Schrier, R. W. Elevated plasma atrial natriuretic factor and vasopressin in high-altitude pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 1988; 109:796-799.

15. De Angelis, C., Ferri, C., Urbani, L., Farrace, S. Effect of Acute Exposure to hypoxia on Electrolytes and Water Metabolism. *Aviat Space Environ Med.* 1996; 67/8:746-750.

16. Douglas, C.G. Pulmonary function. In: *Handbook of Respiratory Physiology*. edited by Boothby, W.M. USAF School of Aviation Medicine (Randolph Air Force, Texas) 1954, p45-50.

17. Fitch, R.F. Mountain Sickness. A Cerebral Form. *Ann Intern Med.* 1964; 60:5/871-876.

18. Frostell, C.G. Blomqvist, H. Hedenstiema, G. Lundberg, J., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology.* 1993; 78:427-435.

19. Gamboa, R. Marticorena, E. Observaciones no publicadas. 1986.

20. Goerre, S., Wenk, M., Bartsch, P., Luscher, T.F.,

Niroomand, S., Hohernhaus, H., Hoelz, O., Reinhart, W.H. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high altitude. *Circulation.* 1995; 90:359-364.

21. Goetz, A.E., Kuebler, W.M. Peter, K. High-Altitude Pulmonary Edema. *N Engl J Med.* 1996; 335:206-207.

22. Grover, R.F. Performance at Altitude. In: *Sports Medicine and Physiology*, edited by Strauss, R.H. W.B. Saunders Co. Philadelphia PA. 1979, p350-385.

23. Hannon, J.P., Chin, K.S.K. Effects of High Altitude on Body Fluid Volumes. *Fed. Proc.* 1967; 26(2):719-732.

24. Heath, D., Williams, D.R. The Carotid Bodies. In: *Man at High Altitude*. Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York 1977, p60-82.

25. Heath, D. Williams, D.R. The Environment. In: *Man at High Altitude*. Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York 1977, p4-9

26. Hermansen, L., Saltin, B. Blood Lactate Concentration during Exercise at Acute Exposure to Altitude. In: *Exercise at Altitude*, edited by Margarita. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967, p48-55.

27. Houston, C.S. Acute pulmonary oedema of high altitude. *N Engl J Med.* 1960; 263:478-486.

28. Hultgren, H.N., Spickard, W., Hellriegel, J. Houston, C.S. High altitude pulmonary oedema. *Medicine*, 1961; 40:289-294.

29. Hultgren, H.N., Honigman, B., Theis, K., Nicholas, D. High altitude pulmonary edema at a ski resort. *Western J Med.* 1996; 164/3:222-227.

30. Hultgren, H.N. High altitude pulmonary edema. Hemodynamic aspects. *Int J Sports Med.* 1997; 18/1:20-25.

31. Hurtado, A. Aspectos Físicos y Patológicos de la Vida en las Alturas. Lima, Imprenta Rimac, 1937.

32. Hurtado, A. Adaptation to the Environment. In: *Handbook of Physiol.*, Sect. 4. Am. Physiol. Soc. Wash. D.C., 1964. p847-848.

33. Hurtado, A. Acclimatization to High Altitudes. In: *The Physiological Effects of High Altitude*. edited by W.H. Weihe. London, Pergamon Press, 1964, p1-20.

34. Jerome, E.H. Severinghaus, J.W. 1996. High-Altitude Pulmonary Edema. *N Engl J Med.* 1996; 334:662-663.

35. Johnson, R.L. Pulmonary diffusion as a limiting factor in exercise stress. *Circ. Res.* 20 1967; (Supp. I) 154-160.

36. **Karlsson, J.:** Lactate and phosphagen concentrations in working muscle of man. *Acta physiol. scand. Suppl.* 1971; 358:246-250.
37. **Kleger, G.R., Bartsch, P., Vock, P., Heilig, B., Roberts, L.J., Ballmer P.E.** *J Appl Physiol.* 1996; 81/5:1917-1923.
38. **Knuttgen, H.G., Saltin, B.** Muscle metabolites and oxygen uptake in short-term submaximal exercise in man. *J. Appl. Physiol.* 1972; 32:690-694.
39. **Knuttgen, H.G., Saltin, B.** Oxygen Uptake, Muscle High Energy Phosphates, and Lactate in Exercise under Acute Hypoxic Conditions in Man. *Acta Physiol. Scand.* 1973; 87:368-376.
40. **Lambertsen, C.J., Owens, S.G., Chiodi, H.P., Gelfand, R.** Effects on cerebral circulation and cerebral oxygen consumption of hypocapnia and combined hypoxia and hypocapnia. Meeting of Aerospace Medical Association, Denver, Colorado. (abstract) *J. Aviat. Med.* 1957; 28:206-210.
41. **Levine, B.D., Zuckerman, J.H., de Filippi, Ch.R.** Effect of High Altitude Exposure in the Elderly. The Tenth Mountain Division Study. *Circulation.* 1997; 96:1224-1232.
42. **Lizarraga, L.** Soroche Agudo: Edema agudo del Pulmón. *Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos,* 1955; 38:244-250.
43. **Lundberg, E.** Edema agudo del pulmón en el soroche. Conferencia, Asociación Médica de Yauli, Oroya. 1952.
44. **Malette, W.:** Cerebral anoxia resulting from hyperventilation. In: *Surgical Forum, Vol. IX,* edited by the Forum Committee, Chicago, American College of Surgeons, 1959; p.208-212.
45. **Marticorena, E., Tapia, F.A., Dyer, J., Severino, J., Banchemo, N., Gamboa, R., Kruger, H., Peñaloza, D.** Pulmonary edema by ascending to high altitudes. *Dis. of the Chest,* 1964; 45:273-280.
46. **Naeije, R., De Backer, D., Vachiery, J.L., De Vuyst, P.** High altitude pulmonary edema with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1996; 110(1): 286-289.
47. **Peñaloza, D., Sime, F., Banchemo, N., Gamboa, R.** Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes *Med. thorac.;* 1962; 19:449-454.
48. **Peñaloza, D., Sime, F.** Circulatory Dynamics During High Altitude Pulmonary Edema. *Am J Cardiol.* 1969; 23:369-378.
49. **Pugh, L.G., Gill, M.B., Lahiri, S., Milledge, M., Ward, P., West, J.B.** Muscular Exercise at Great Altitudes. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19:431-437.
50. **Rahn, H.:** Introduction to the study of man at High Altitude: Conductance of O₂ from the environment to the tissues. In: *Life at High Altitudes. Proceedings of the Special Session, Fifth Meeting of the PAHO Advisory Committee on Medical Research.* Washington, D.C., June 1966.
51. **Rorth, M., Nygaard, S.F., Parving, H.H.:** Red cell metabolism and oxygen affinity of healthy individuals during exposure to high altitude. In: *Hemoglobin and Red Cell Structure and Function,* edited by Brewer, G.J. New York, Plenum, 1972, p.631-655.
52. **Roy, S.B., Singh, I.:** Acute Mountain Sickness in Himalayan Terrain: Clinical and Physiological Studies. In: *Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations.* edited by Hegnauer A.H. Natick, Mass. U.S. Army Research Institute of Environmental Medicine, 1967, p.32-41.
53. **Roy, S.B.** Circulatory and Ventilatory effects of High Altitude Acclimatization and Deacclimatization of Indian Soldiers. *Indian Council of Medical Research.* New Delhi-India. 1972.
54. **Saltin, B., Grover, R.F., Blomqvist, L., Hartley, H., Johnson, R.L.** Maximal oxygen uptake and cardiac output after 2 weeks at 4,300 mm *J. Appl. Physiol.* 1968; 25:400-410.
55. **Scherrer, U., Vollenweider, L., Delabays, A. et al.** Inhaled nitric oxide for high altitude pulmonary edema. *N Engl J Med.* 1996; 334:624-629.
56. **Shields, J.L., Hannon, J.P., Carlson, R.P., Chinn, K.S.K., Evans, W.O.** Pathophysiology of Acute Mountain Sickness. In: *Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations.* edited by Hegnauer A.H. Natick, Mass. US Army Research Institute of Environmental Medicine. 1967; p.251-298.
57. **Stainsby, W.N., Otis, A.B.** Blood flow, blood oxygen tension, oxygen uptake, and oxygen transport in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1964; 206:858-866.
58. **Tenney, S.M., Ou, L.C.:** Some tissue factors in acclimatization to High Altitude. In: *Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations. Proceedings of Symposium.* U.S. Army Research of Environmental Medicine, Natick, Mass. 1967; p.160-165.
59. **West, J.B., Gill, M.B., Lahiri, S., Milledge, J.S., Pugh, L.G.C.E., Ward, M.P.** Arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *J. Appl. Physiol.;* 1962; 17:617-622.