

## MAL DE MONTAÑA AGUDO. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.

Fabiola León-Velarde

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de la Altura.  
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

### RESUMEN

Se desarrollan las bases fisiológicas de la aclimatación a la hipoxia en función de las modificaciones que se observan en los sistemas respiratorio, y cardiovascular, así como en el transporte de oxígeno en la sangre. Se presentan las etapas de aclimatación a la altura en relación a la sintomatología y a los cambios fisiológicos que ocurren a lo largo de la aclimatación a la hipoxia aguda. Se describen las enfermedades provocadas por la exposición aguda a la altura (Mal de Montaña Agudo -MMA- Edema pulmonar de altura -EPA-, Edema Cerebral de altura -ECA-), así como los mecanismos involucrados y las consecuencias de la aparición de las mismas. Se postula que la superposición de hallazgos en las enfermedades mencionadas impide definir los límites clínicos exactos de estas condiciones patológicas con claridad.

### SUMMARY

We develop the physiological basis about the acclimatization to hypoxia with respect to the observed modifications in the respiratory and cardiovascular systems, and in the blood oxygen transport. We present the phases of acclimation to high altitude in relation to the symptomatology and physiological changes which occur across the acclimatization to acute hypoxia. We describe the diseases provoked by the acute exposition to high altitude (Acute Mountain Sickness -AMS, High Altitude Pulmonary Edema-HAPE and High Altitude Brain Edema-HABE), the involved mechanisms and the consequences of the apparition of such diseases. We postulate that the superposition of findings in the mentioned diseases prevents the definition of exact clinical limits of these conditions clearly.

### Bases Fisiológicas de la aclimatación a la hipoxia.

En al altura, la presión atmosférica disminuye trayendo como consecuencia la disminución de la presión parcial de oxígeno ( $PO_2$ ) ambiental, aún cuando la fracción de oxígeno en el aire ambiental permanezca constante. Ante esta situación, el organismo desarrolla los mecanismos de aclimatación destinados a normalizar la oxigenación celular. La aparición de estos mecanismos, o el límite de los mismos (mal-aclimatación), no serán necesariamente función proporcional al grado de hipoxia, sino más bien función exponencial debido a que la disminución de la  $PO_2$  es una función exponencial de la altitud.

### Aclimatación del Sistema Respiratorio

Para asegurar una actividad normal, hace falta ante todo asegurar un aporte adecuado de oxígeno. En cada inspiración entra a los pulmones un cierto volumen de aire, allí, a través de los alveolos, el oxígeno del aire se difunde en la sangre, donde la hemoglobina lo fija dentro de los glóbulos. La circulación de esta sangre oxigenada se distribuye, por convección, de los capilares a los tejidos, asegurando el transporte de oxígeno que, por difusión, pasa a las células del organismo, devolviendo a la sangre el anhídrido carbónico

producido, siendo finalmente, este último gas, espirado por los pulmones.

Los quimiorreceptores, sensores de la cantidad de oxígeno que entra a la sangre, reaccionan rápidamente ante los cambios de  $PO_2$  en la sangre arterial e informa a los centros nerviosos que controlan la respiración y el ritmo cardíaco. La intensidad de la respuesta de los quimiorreceptores ante la hipoxia presenta una variación individual considerable, y tiene un carácter hereditario (Collins y col., 1978., 1990).

La hipoxia de altura se acompaña de hipocapnea y de alcalosis respiratoria, i.e., mayor pH de la sangre. La alcalosis se compensa en 2 a 3 días por el aumento de la eliminación de bicarbonato a cargo del riñón, asociada a un aumento de la respuesta ventilatoria al gas carbónico permite, luego de bloqueada la inhibición central, un aumento progresivo de la ventilación en el curso de los primeros días (3 a 5 días); se trata de la aclimatación ventilatoria. Al regreso a nivel del mar, la hiperventilación persiste algunos días (Richalet y Rathat, 1991).

La difusión alveolo-capilar constituye un factor limitante para el transporte de oxígeno en la altura, en particular cuando se realiza un ejercicio muscular



(Piiper, 1985). Esto se comprueba por la disminución de la saturación arterial que es evidente en ejercicio (Dejours y col., 1963). Sin embargo, cabe anotar que la saturación de oxígeno al ejercicio aumenta progresivamente con la aclimatación, independientemente de la ventilación. La facilidad con la cual el oxígeno es captado por la sangre en los pulmones es proporcional a la capacidad de difusión del oxígeno, al gasto cardíaco y a la pendiente de la curva de unión del oxígeno con la hemoglobina (Coef. beta). En la altura, los dos últimos aumentan y la relación difusión/gasto cardíaco x Coef. beta, disminuye.

#### **Aclimatación del Sistema Cardiovascular.**

La actividad del sistema simpático aumenta en hipoxia. Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina aumentan. Esto trae como consecuencia un aumento de la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como en ejercicio. Sin embargo, la frecuencia cardíaca máxima comienza a disminuir a las 48 horas de exposición a la altura y a partir de los 3,500 m. Esto último puede constituir un factor limitante para el transporte de oxígeno durante un ejercicio intenso en la altura, pero es a la vez un mecanismo protector del miocardio (Richalet, 1990). La frecuencia cardíaca es uno de los determinantes principales del consumo de oxígeno del miocardio, una hipoxia severa podría ser incompatible con el aporte de oxígeno necesario para llegar a una taquicardia intensa. La causa de la disminución de la frecuencia cardíaca máxima a partir de los 3,500 m., es la disminución de la actividad de los receptores colinérgicos del corazón. Los cambios fisiológicos que sufre el corazón en la altura podrían estar todos dirigidos hacia una autoprotección cardíaca (Richalet, 1990).

#### **El transporte de oxígeno en la sangre.**

Poco después de la primera etapa, donde se llevan a cabo los ajustes respiratorios y cardiovasculares, se desarrollan mecanismos menos costosos. Se trata esencialmente de una producción aumentada de glóbulos rojos que mejora la capacidad de transporte de oxígeno. En el riñón, la hipoxia estimula la secreción de una hormona, la eritropoyetina (a las 2 o 3 horas de exposición a la altura), la que a su vez estimula la producción de glóbulos rojos por parte de la médula ósea. Este se convierte en el mecanismo esencial de aclimatación a largo plazo (Eckardt y col. 1989).

#### **ETAPAS DE LA ACLIMATACION A LA ALTURA**

Como se ha explicado en los párrafos anteriores, para llegar a la aclimatación se origina cambios fisiológicos en el organismo desde la llegada de un sujeto a la altura hasta que este alcance la aclimatación. Estos cambios pueden ser divididos en diferentes

etapas que se dan en función del tiempo de exposición a la altura (Richalet y Rathat, 1991), estas son:

#### **Etapla Blanca:** (desde la llegada hasta 6 - 8 horas)

Donde muy raramente se observa patología aguda de altura, pero donde el organismo no es capaz aún de llevar una cantidad adecuada de oxígeno a sus tejidos. Aumenta la respuesta ventilatoria y circulatoria, y disminuye, en magnitud importante, la saturación de oxígeno en sangre.

#### **Etapla de Acomodación:** (desde los 6 - 8 horas hasta 3 - 4 días.)

Etapla donde se presenta el mayor riesgo de adquirir el mal agudo de montaña y donde se desarrollan completamente todos los mecanismos de aclimatación. Esta fase, esencialmente ventilatoria y circulatoria, comienza instantáneamente con la exposición a la hipoxia y dura algunas decenas de horas mientras que otros mecanismos, más lentos, se ponen en funcionamiento.

El gasto ventilatorio se incrementa por aumento del volumen corriente. La hiperventilación, provoca hipocapnea con alcalosis respiratoria, la que inhibe a su vez los quimiorreceptores centrales, limitando la ventilación.

El gasto cardíaco se incrementa por aumento de la frecuencia cardíaca en reposo y en ejercicio. No se detecta variación de la función contractil del miocardio, y sólo una modificación muy moderada de la presión arterial sistémica. La presión pulmonar aumenta debido a la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

#### **Etapla de Aclimatación:** (entre los 3 - 4 días y los 20 - 25 días)

Es la etapa óptima donde el organismo se aclimata y logra un rendimiento muy adecuado (sin embargo, el equilibrio entre los aspectos fisiológicos y psicológicos se alcanza a partir del día 7). La saturación de oxígeno en sangre retoma los valores máximos para la altura (donde se encuentre el sujeto), la hemoglobina aumenta hasta un 80% con respecto al primer día, la permeabilidad vascular se normaliza y el riñón controla el equilibrio ácido-básico.

#### **Enfermedades provocadas por la exposición aguda a la altitud.**

##### **Mal de Montaña Agudo (MMA).**

El MMA es ciertamente una indicación de una aclimatación incompleta que se desencadena de



4 a 8 horas después de la llegada a la altura, y que dura entre 3 a 5 días. Entre los síntomas más comunes se encuentran: las cefaleas, náuseas, insomnio y anorexia. Entre los factores que determinan la incidencia y la severidad de este síndrome se encuentran, el nivel de altura, la velocidad de la ascensión, la duración de la estadía y la tolerancia individual a la hipoxia (Hackett y col., 1976; Richalet y Rathat, 1991). Los síntomas se presentan raramente, o son muy leves, debajo de los 2,000 m.

Estos aumentan progresivamente, siendo mayores en función de la altura alcanzada, llegando a su máxima expresión entre las 24 y 36 horas, para desaparecer entre el tercer a quinto día; y siendo mayor la intensidad durante la noche y al despertar que durante el día.

Entre las hipótesis que describen los mecanismos involucrados y las consecuencias en la aparición del MMA cabe mencionar las siguientes:

**-Aumento del gasto sanguíneo cerebral (GSC) con hipertensión intracraneana.** Si bien este es un tema sujeto a controversias, cuando se mejora la saturación de  $O_2$  y se disminuye el GSC, por inhalación de  $O_2$ , disminuyen las cefaleas (Hackett y col., 1990). En la hipoxia hipobárica el GSC es el resultado del compromiso entre la vasodilatación debida a la hipoxia y a la vasoconstricción provocada por la hipocapnia, y esta última depende de la intensidad de la respuesta ventilatoria a la hipoxia.

**Retención hidro-natriurética con disminución de la diuresis,** cuyo producto es la aparición de edema generalizado. Esta, se debería al aumento de la hormona antidiurética (Harber y col., 1981; Hackett y col., 1988), de la actividad de la renina plasmática, de la aldosterona (Bärtsch y col., 1988; Milledge y col., 1989), y del cortisol (Richalet y col., 1989).

**Desórdenes de la permeabilidad vascular** como consecuencia de la liberación de mediadores vasoactivos como los leucotrienos y el tromboxano A<sub>2</sub> (Richalet y col., 1990).

**Alteración de la autoregulación vascular** con lesión mecánica de los capilares y / o de la barrera hematoencefálica como efecto secundario al aumento de la presión sistémica (Hipótesis vasogénica) (Sutton y col., 1979).

**Alteración del funcionamiento de la bomba de  $Na^+/K^+$**  debido al efecto directo de la hipoxia sobre la célula. La acción sinérgica de los mediadores alteraría aún más las membranas celulares (Hipótesis citotóxica) (Houston y col., 1975).

La mayoría de los mecanismos descritos son comunes al MMA, al edema pulmonar de altura (EPA) y al edema cerebral de altura (ECA), encontrándose algunos de estos localizados de manera preponderante en el sistema respectivamente afectado. Esta superposición de hallazgos impide definir claramente los límites clínicos exactos de estas entidades.

La hipoxia es ciertamente la causa del MMA y la de sus complicaciones, más la fisiopatología de estas patologías esperan todavía para ser dilucidadas completamente.

### **Edema pulmonar de altura (EPA)**

El EPA se manifiesta como un MMA más severo con signos predominantemente respiratorios como: disnea anormal al ejercicio (posteriormente al reposo), cianosis, tos, primero seca, y luego mucosa y sanguinolenta; confusión y apatía entre otros. Se observa entre 2000 y 7000 m. y en el 85% de los casos entre 3000 y 4500 m. En el 78% de los casos ocurre antes del décimo día de exposición, acelerando su aparición las ascensiones rápidas y el ejercicio físico intenso, dentro de la variación individual existente. No existen datos exactos sobre su incidencia que se ha calculado entre 0.5 y 5%.

El EPA es un edema pulmonar no cardiogénico. Se presenta con taquicardia, una saturación de  $O_2$  más baja de la que le correspondería a esa altitud, e hipertensión pulmonar. Esta última trae como consecuencia una sobrecarga del ventrículo derecho. En la radiografía pulmonar se observan imágenes alveolares difusas repartidas desigualmente. En las formas asociadas a edema cerebral, se pueden observar signos neurológicos.

La fisiopatología del EPA tiene sustento en varias hipótesis que se han ido modificando o ampliando con la aparición e incorporación de nuevos conceptos a las hipótesis originales. Entre estas tenemos:

**-La hipertensión de la arteria pulmonar.** Esta, si bien es necesaria, no es suficiente como explicación de la aparición de EPA (Houston, 1960; Hultgren y col., 1971).

**-La hipótesis del edema pulmonar neurogénico** postula que el EPA sería el producto de una súbita descarga del sistema adrenérgico. El resultado final sería vasoconstricción venosa generalizada o insuficiencia cardíaca izquierda por hipertensión sistémica (Colice y col., 1984).

**-El concepto de sobreperfusión selectiva del pulmón.** Una vasoconstricción heterogénea o la presencia de mini-trombosis aumentaría, de manera exagerada,



el flujo y la presión de capilares pulmonares no protegidos por la vasoconstricción favoreciendo la aparición del EPA (Hultgren y col., 1971; Hultgren, 1978).

**-La hipótesis del "stress hidrostático"** sugiere que el "stress hidrostático" como el que se puede observar en sujetos con una elevada hipertensión de la arteria pulmonar sería suficiente para romper el endotelio pulmonar y la barrera epitelial. Esta ruptura expondría la membrana basal y activaría la secreción de mediadores inflamatorios como tromboxano B (West y col., 1991, 1992).

**-El aumento de la activación de la fosfolipasa A2** inducida por la hipoxia, que postula a los metabolitos del ácido araquidónico como mediadores del edema (Voelkel, 1985).

**-El aumento de permeabilidad**, que se postula como la causa primaria del EPA, se sustenta en los hallazgos de gran contenido proteico y de mediadores inflamatorios en el fluido alveolar, de edema en otros órganos sin hipertensión sistémica, y en la presencia de edema intersticial y otras alteraciones en el transporte de  $O_2$  en sujetos sin EPA (Richalet, 1995).

**-Otras hipótesis incluyen:** el incremento plasmático del factor natriurético atrial, que aumentaría la permeabilidad capilar (Bärtsch y col., 1988). El exceso de radicales  $O_2$  que aumentarían la peroxidación lipídica, así como de citokinas y óxido nítrico (Torok y col., 1986). La presencia de moléculas adherentes (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) en la superficie de las células endoteliales y neutrófilos, que producirían injuria vascular (Gearing y Newman, 1993). La alteración autocrina de la actividad Na, K-ATPasa en las células alveolo-epiteliales que reducirían la depuración de líquido de los espacios alveolares contribuyendo a la formación o mantenimiento del edema (Planes y col., 1994; 1995).

En cualquier caso, la presencia de edema tisular o intersticial es el hallazgo indiscutible de la hipoxia hipobárica. En la circulación pulmonar se suman e interactúan con el aumento de la permeabilidad vascular (Richalet, 1995).

### **Edema cerebral de altura (ECA).**

El ECA se exterioriza también como un MMA más severo pero con signos preponderantemente neurológicos y neuropsíquicos como: modificaciones de comportamiento y de humor, cefaleas intensas y vómitos, en etapas más avanzadas del síndrome se observa: marcha titubeante, incoherencia verbal, alucinaciones, ataxia, entre otros signos neurológicos severos. Se observa excepcionalmente por debajo de 2000 a 3000 m. pero en el 1 a 2 % de los casos ocurre

por encima de 4500 m. Su aparición se acelera debido a las mismas causas que predisponen al EPA.

Se presenta con edema papilar y hemorragia retiniana. Un examen con "scanner" revela los signos claros de edema cerebral. Una vez instalado el "círculo vicioso": desorden del sistema nervioso central, hipoventilación y aumento de la hipoxemia, el pronóstico es mortal.

Entre las hipótesis dirigidas a explicar su fisiopatología cabe enumerar:

**-La hipótesis vasogénica.** Los factores involucrados serían de tipo mecánico y químico. Entre los hemodinámicos, las variaciones en la autoregulación del GSC y de la permeabilidad vascular, debido a la hipoxia, serían los responsables de la sensibilización del cerebro a los cambios en la presión de perfusión (Sutton y col., 1979; Meehan y col., 1982). Entre los factores químicos, cabe tomar en cuenta que debajo de 50 mmHg toda disminución de la presión arterial de  $O_2$  trae como consecuencia un aumento del GSC por vasodilatación, así mismo, cuando la presión arterial de  $CO_2$  aumenta de 40 a 80 mmHg el GSC se multiplica por dos. El aumento del GSC estaría en relación a los cambios de pH extracelular, siendo los  $H^+$  responsables de la vasodilatación de la microcirculación cerebral.

**-La hipótesis citotóxica.** La disminución de la síntesis de ATP en hipoxia provocaría una disipación de los gradientes iónicos transmembrana. La disminución de la energía cerebral alteraría la bomba  $Na^+ / K^+$ , en el sentido de favorecer, una salida del  $K^+$  intracelular hacia el espacio intersticial, un aumento de osmolaridad, y por tanto, acumulación de agua. Así mismo, conduciría a una entrada de  $Ca^{++}$  en la célula. Este, activaría la hidrólisis de fosfolípidos de membrana, favoreciéndose la vía del tromboxano A2, vasoconstrictor y activador de la coagulación (Raichle, 1983). También se vería activada la vía de la lipooxigenasa, con la consecuente producción de leucotrienos, responsables del aumento de la permeabilidad vascular (Moskowitz y col., 1984).

El ECA sería un edema provocado a la vez, por modificaciones hemodinámicas, alteraciones de la permeabilidad vascular y una disfunción de la membrana celular.

El avance en el estudio de los mecanismos celulares alterados por la hipoxia ha permitido un acercamiento al conocimiento (aunque todavía insuficiente) de la fisiopatología y terapéutica del MMA y sus complicaciones, el EPA y el ECA. Sin embargo, la superposición de hallazgos impide definir los límites clínicos exactos de estas condiciones patológicas con claridad.



## REFERENCIAS

- Bärtsch P., Shaw S., Francioli M., Gnadinger M.P., Weidmann P.** Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol*; 1998; 65:1929-1937.
- Colice GL, Matthay MA, Bass E, Matthay RA.** Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis*; 1984;130:941-948.
- Collins DD, Scoggin CH, Zwillich CW, Weil JV.** Hereditary aspects of decreased hypoxic response. *J Clin Invest.*; 1978; 5(1):105-110.
- Dejours P, Kellog RH, Pace N.** Regulation of respiration and heart rate response in exercise during altitude acclimatization. *J Appl Physiol*. 1963;18:10-10.
- Eckardt KU, Boutellier U, Kurtz A, Schopen M, Koller EA, Bauer W.** Rate of erythropoietin in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*. 1989; 6(4):1785-1788.
- Gearing, J.H. and W. Newman.** Circulatory adhesion molecules in disease. *Immunology Today*; 1993;14:506-512
- Hackett P.H., Rennie I.D., Levine H. D.** The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*; 1976; 2:1149-1154
- Hackett P. H., Roach R. C., Schoene R. B., Harrison G.L., Mills Jr W. J.** Abnormal control of ventilation in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*; 1988; 64:1268-1272
- Hackett P. H., Roach R. C.** High altitude pulmonary edema. *J. Wild. Med.*; 1990; 1:3-26.
- Harber M.J., Williams J.D., Morton J.J.** Antidiuretic hormone excretion at high altitude. *Aviat. Space Environ. Med.*; 1981; 52:38-40.
- Houston C.S.** Acute pulmonary edema of high altitude. *N. Engl. J. Med.*; 1960; 263: 478-480.
- Houston c.S., Dickinson J.** Cerebral form of high altitude illness. *Lancet.*; 1975; 18:758-761.
- Hultgren H. N., Grover R. F., Hartley L. H.** Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high altitude pulmonary edema. *Circulation*; 1971; 44: 759-770.
- Hultgren, H.N.** High altitude pulmonary edema. In "Lung water and solute exchange". (Vol. 7, Lenfant Series) N. Staub (de) Marcel Dekker, Inc. New York, 1978.
- Johnson T.S., Rock P.B. Fuco C.S., Trad L.A. Spark R.F. Maher J.T.** Prevention of acute mountain sickness by dexamethasone. *New. Engl. J. Med.* 1984; 310(11):683-686.
- Johnson T.S., Rock P.B.** Acute mountain sickness. *New. Engl. J. Med.* 1988; 319(13):841-845.
- Lahiri S, Mokashi A, Giulio Cd, Sherpa AK, Huand WX, Data PG.** Carotid body adaptation: lessons from chronic stimuli. In: Hypoxia, The Adaptations. JR Sutton, G Coates, JE Remmers. BC Decker Inc. Toronto, Philadelphia, 1990, 127-130.
- Matsuzawa Y., Fujimoto K., Kobayashi T., Numishi N. R., Harada K., Kohno H., Fukushima M., Kusama S.** Blunted hypoxic ventilatory drive in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*; 1989; 66:1152-1157.
- Meehan R.T., Zavala D.c.** The pathophysiology of acute high altitude illness. *Am. J. Med.* 1982; 73:395-403.
- Montgomery A.B., Luce J.M., Michael P., Mills J.** Effects of dexamethasone on the incidence of acute mountain sickness at two intermediate altitudes. *J.A.M.A.*; 1989; 261(5):734-736.
- Moskowitz M.A., Kiwak K.J., Hekimian K., Levine L.** Synthesis of compounds with properties of leucotrienes C4 and D4 in gerbil brains after ischemia and reperfusion. *Science.*; 1984; 224:886-888.
- Piiper J.** Gas transfer function of lungs at high altitude: Importance of diffusion limitation for oxygen uptake. *Med Sport Sci.*; 1985; 19:73-78
- Planes C, Michaut C, Friedlander G, Amiel C, Clerici C.** Hypoxia decreases Na,K - ATPase activity in rat alveolar epithelial type II cells. *FASEB J.*; 1994; A141
- Planes, C., J-P. Richalet, G. Friedlander, C. Amiel, C. Clérici.** Nifedipine prevents hypoxia-induced decrease of Na,K-ATPase activity in alveolar type II cells. Ninth Hypoxia Symposium, Lake Louise, Canada, Feb. 1995, 14-18.
- Raichle M.E.** The pathophysiology of brain ischemia. *Ann. Neurol.*; 1983; 13:2-10.
- Richalet J-P., Keromes A., Dersch B., Corizzi F., Mehdioui H., Pophillat B., Chardonnet H., Tassery F., Herry J. P., Rathat C., Chaduteau C., Darnaud B.** Caractéristiques physiologiques des alpinistes de haute altitude. *Science and Sports*; 1988; 3:89-108.

**Richalet J.-P., Rutgers V., Bouchet P., Rymer J.-c., Kéromes A., Duval Arnould G., Rathat C.** Diurnal variations of acute mountain sickness, colour vision and plasma cortisol and ACTH at high altitude. *Aviat. Space Environ. Med.*; 1989; 60:105-111.

**Richalet j.-p., Hornyh A., Rathat C., Larmignat P., Rémy P.** Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute mountain sickness. In: *Hypoxia, The Adaptations*. J.R. Sutton, G Coates, J.E. Remmers, eds. B.C. Decker Inc., Toronto, Philadelphia (abs. N° 33), 1990; p. 283.

**Richalet J-P.** The heart and adrenergic system in hypoxia. In: *Hypoxia, The Adaptations*. J. R. Sutton, G Coates, J. E. Remmers, eds. B.c. Decker Inc., Toronto, Philadelphia, 1990, p. 231-240.

**Richalet JP, Rathat C.** "Pathologie et altitude", Masson éd., Paris, 1991 .

**Richalet j.-P., Hornyh A., Rathat C., Aumont J., Larmignat P., Rémy P.** Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute high altitude hypoxia. *Respiration Physiology.*; 1991; 85:205'215.

**Richalet J-P.** 1995. High altitude pulmonary o edema: 'still a place for controversy? *Thorax.*; 1995; 50:923-929.

**Sutton J. R., Lassen N.A.** Pathophysiology of acute mountain sickness and high altitude pulmonary edema: An hypothesis. *Bull Eur Physiopathol Respir*; 1979; 1045-1052.

**Torok, B., E. Roth, T Zsoldos, A Tigyi, S. Matkovic, L. Szabo.** Lipid peroxidation in lung of rats exposed to hyperoxic and ischemic effects. *Exp. Pathol.* 1986; 29:221-226.

**Voelkel, N.F.** Review: Species variation in the pulmonary responses to arachidonic acid metabolites. *Prostaglandins*; 1985; 29: 867-889.

**West, J. B., Tsukimoto K., Mathieu-Costello O., Prediletto R.** Stress failure in pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol.*; 1991; 70:1731-1742.

**West JB, Mathieu-Costello O.** Stress Failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease; *Lancet*; 1992; 340: 762-767.

**\*Tomado en parte de: Richalet J-P, León- Velarde F.** Fisiopatología de la Altura. En : *Actas de las XII Jornadas de Medicina y Socorro en Montaña de la FEDME. V Congreso SEMAM.* Barbastro, España. *Archivos de Medicina del Deporte* 1997; XIV(60):271-276.