

EDEMA PULMONAR DE LAS GRANDES ALTURAS

PATRICIO CANELOS y EFRAIN CENTENO

Facultad de Medicina, Universidad Central, Quito

Muchas ciudades en el mundo, especialmente en América y Asia, están localizadas a grandes alturas, desde los 2.000 hasta más de 3.000 m. Los habitantes de estas regiones están sometidos a un ambiente de presión barométrica baja y, por consiguiente, de hipoxia crónica. Esta situación es común en países como Perú, Bolivia, Ecuador, la parte continental de Estados Unidos y las regiones del Himalaya, en Asia.

Este hecho implica para aquellos que nacen y viven en estas regiones, un proceso de aclimatación natural, a través de varios mecanismos de adaptación, tales como policitemia, hipervolemia, cambios en la presión pulmonar y ciertas modificaciones en la actividad enzimática.

Pero en ciertas circunstancias, como sucede cuando hay un cambio más o menos brusco de altitud ambiental, se observa, en algunos de estos individuos, una súbita desadaptación fisiológica que trae como consecuencia una insuficiencia circulatoria que puede culminar en edema pulmonar agudo.

En estos últimos tiempos, gracias al

mejor conocimiento que se tiene de esta entidad nosológica, en cuanto se refiere a su incidencia, distribución geográfica y características clínicas, su identificación y diagnóstico es cada vez más frecuente. En nuestro medio, Salvador fue el primero en describir en 1943 algunos casos clínicos de mal de altura. En 1963 Luna Yépez presentó los resultados terapéuticos obtenidos en 9 pacientes con diagnóstico de esta misma entidad nosológica.

En 1966 Canelos y colab. describieron un caso clínico de un niño de 9 años, cuyo diagnóstico de edema pulmonar agudo de las grandes alturas fue confirmado inclusive por la conducta terapéutica instituída: reposo, oxígeno y morfina.

Aunque el mecanismo exacto de su fisiopatogenia no está perfectamente determinado, sin embargo sus manifestaciones clínicas son constantes y características. Puede simular cuadros bronconeumónicos o episodios de insuficiencia izquierda aguda de otros orígenes, con los cuales es menester efectuar el diagnóstico diferencial, a fin de instituir la conducta terapéutica justa y más adecuada para el caso.

Aspectos anatomo-fisiológicos: Los sujetos que nacen y viven a grandes alturas, realizan una actividad física semejante a los que nacen y viven a nivel del mar. Este hecho es posible gracias a ciertos mecanismos de adaptación que implican ciertas modificaciones previas de tipo anatómico-histológico y hemodinámico. En efecto, se han observado tales diferencias entre niños sanos que nacen y viven en las grandes alturas, con niños sanos que nacen y viven a nivel del mar.

- a) Diferencias anatómicas
- b) Diferencias electrocardiográficas y vectocardiográficas
- c) Diferencias hemodinámicas
- d) Diferencias anatomopatológicas.

a) **Diferencias anatómicas:** Este estudio fue realizado en necropsias en dos grupos de niños: el primero estaba constituido por aquellos niños nacidos entre 12.144 y 14.300 pies de altura. El segundo grupo estaba constituido por niños nacidos en Lima, a 584 pies de altura. En el primer grupo hubo 55 casos y en el segundo, 70.

Por edades fueron divididos en cuatro grupos:

- 1) Recién nacidos y mortinatos
- 2) Un día a tres meses
- 3) De cuatro a veintitrés meses
- 4) De dos a diez años.

Se examinó el peso total del corazón y los pesos parciales de los ventrículos izquierdo y derecho por los métodos de Herman y Wilson. Los resultados fueron los siguientes: a nivel del mar la similitud de pesos o la predominancia del ventrículo derecho que se observa en el recién nacido desaparece

al tercer mes, comenzando un predominio de peso del ventrículo izquierdo, a partir del cuarto mes, para adquirir a partir del cuarto mes, para adquirir posteriormente características de adultez.

En las grandes alturas la predominancia persistente del ventrículo derecho no desaparece después del tercer mes y una hipertrofia significativa del ventrículo derecho es manifiesta hasta los 10 años; además la predominancia del peso del ventrículo derecho observada en los niños de grandes alturas, no es el resultado de una hipertrofia ventricular homogénea, sino de un incremento del peso en la zona basal.

b) **Diferencias electrocardiográficas y vectocardiográficas:**

En Morococha, pueblo peruano localizado a 14.900 pies de altura sobre el nivel del mar, con una presión barométrica media de 445 mm. de Hg. se hizo un estudio en 190 niños. Simultáneamente para comparar se hizo igual estudio a nivel del mar, en 350 niños. Fueron divididos en seis grupos de edades: recién nacidos, de una semana a tres meses, de cuatro a once meses, de uno a cinco años y de seis a catorce años. Se efectuaron exámenes clínicos y de laboratorio.

En el recién nacido un grado de preponderancia moderada del ventrículo D. fue observado en ambos niveles. El electrocardiograma y el vectocardiograma mostraron los mismos trazados que pueden resumirse así: el asa QRS está orientada hacia la derecha

y hacia adelante en su consideración espacial; en su proyección frontal se localiza entre $+ 130^\circ$ y $+ 180^\circ$ y en su proyección horizontal muestra una rotación de acuerdo a las manecillas del reloj.

Los complejos QRS del tipo RS son comunes en las derivaciones precordiales derechas, mientras los trazados RS son hallazgos frecuentes en las precordiales izquierdas.

El asa T en su proyección espacial se dirige hacia la izquierda, hacia abajo y adelante; la onda T es positiva en las derivaciones precordiales derechas.

Después del nacimiento se observan ligeros cambios electrocardiográficos y vectocardiográficos:

En el nacido y residente a nivel del mar el asa T espacial se dirige hacia una posición posterior y la onda T llega a ser negativa en las derivaciones precordiales derechas, este cambio está relacionado con el descenso de la presión en la arteria pulmonar y en el ventrículo derecho.

Después de los 3 meses la curva espacial QRS se dirige a la izquierda.

Después de los 3 años la curva QRS apunta hacia una posición posterior mostrando una rotación contraria a las manecillas del reloj en una vista horizontal.

Los complejos QRS vienen a ser positivos en las derivaciones precordiales izquierdas y negativas en las derechas, y el electrocardiograma adquiere el trazado del adulto, lo que fisiológicamente significa que a nivel del mar la preponderancia ventricular de-

recha decrece rápidamente y es reemplazada por el predominio fisiológico del ventrículo izquierdo.

En el nacido y residente en grandes alturas se mantiene la preponderancia eléctrica del ventrículo derecho, con ligeras variaciones a través de la infancia y la niñez y así podemos decir que trazados transicionales del asa QRS y de los complejos QRS solamente aparecen en la edad adulta y la preponderancia ventricular izquierda nunca es alcanzada en las grandes alturas.

Una marcada desviación de QRS hacia la derecha es un hallazgo constante y la diferencia entre los valores medios es altamente significativa en todos los grupos de edades con excepción de los recién nacidos.

Presencia de ondas T positivas en las derivaciones precordiales derechas y la posición hacia adelante del asa T espacial que permanece durante la infancia y la niñez, son también evidencia de sobrecarga ventricular derecha crónica.

La preponderancia ventricular derecha también ha sido demostrada en niños de Leadville (Colorado), a 10.150 pies de altura sobre el nivel del mar.

c) **Diferencias hemodinámicas:** Se efectuaron exámenes mediante cateterismo cardíaco derecho, punción arterial y espirometría. Se efectuó este estudio en 32 niños residentes en pueblos localizados por encima de 14.000 pies de altura sobre el nivel del mar y en 19 nacidos y residentes a nivel del mar.

En ningún grupo existía evidencia clínica de enfermedad. El cateterismo cardíaco fue realizado en posición supina y los niños estuvieron en estado de ayuno y sin medicación, salvo algún caso en el que se realizó sedación con drogas atarácicas. Los niños fueron divididos por edades en dos grupos: el uno de uno a cinco años y el otro, de seis a catorce. Los resultados obtenidos están resumidos en la Fig. 1.

El índice cardíaco fue normal en ambos grupos.

Se encontró hipertensión pulmonar leve en niños sanos que viven en las grandes alturas, siendo más significativa en el grupo de 1 a 5 años, que en los mayores.

d) Diferencias anatomopatológicas: Igualmente se hicieron estudios en niños nacidos y residentes sobre 11.300 pies y en niños residentes a nivel del mar. Las autopsias se hicieron en los que no presentaban alteración cardiovascular aguda. Se dividieron en dos grupos: uno entre 1 y 6 años y otro, entre 6 y 19 años.

En la gente de altura hay mayor cantidad de músculo arterial en los segmentos más distales del árbol pulmonar arterial, que resulta no de la hipertrofia de la media arterial, sino de la presencia de una media muscular en un mayor número de ramas arteriales pulmonares.

La presencia de un mayor número de ramas arteriales pulmonares periféricas en la gente de altura, significa que sus árboles pulmonares arteriales tienen una área seccional del lumen

reducida a nivel distal, determinando un incremento de la resistencia vascular.

Si se recuerda que la presencia de un mayor número de arteriolas musculadas es una característica de la vida fetal tardía y de los seis primeros meses de edad, esto hace pensar que la disposición del árbol pulmonar arterial en las alturas resulta de una involución retardada e incompleta de las características fetales. Se ha demostrado que la configuración elástica fetal que normalmente cambia alrededor del tercer mes a nivel del mar, en las alturas se presenta hasta la primera década.

Significado de los rasgos anatómicos y fisiológicos en los niños sanos: El efecto de la altura en el cuerpo humano ha sido estudiado durante ascensión a montañas altas o experimentalmente en el laboratorio, con cámaras de bajas presiones o dando mezclas pobres en oxígeno.

Los efectos de la hipoxia aguda sobre el corazón y circulación pulmonar son: taquicardia, incremento del volumen minuto, hipertensión pulmonar atribuida a vasoconstricción a nivel precapilar que desaparece con la inhalación de oxígeno.

Ninguna alteración anatómica se ha descrito en experimentos de hipoxia aguda.

Los efectos de la hipoxia crónica son diferentes a los de la hipoxia aguda; la taquicardia e incremento del volumen minuto, no han sido hallados en reposo en niños y adultos que están

sometidos a un ambiente de hipoxia crónica, pero sí se ha encontrado hipertrofia ventricular derecha, hipertensión pulmonar y cambios estructurales y químicos en arterias pulmonares que determinan el incremento de resistencia vascular e hipertensión pulmonar.

La vasoconstricción arterial no es de significación en el reposo, porque el grado de hipertensión pulmonar es modificado ligeramente con la inyección de acetilcolina o la inhalación de oxígeno.

La hipervolemia, policitemia y alta viscosidad sanguínea, parecen ser factores secundarios que contribuyen a la hipertensión pulmonar en las grandes alturas.

Observaciones clínicas en niños residentes en grandes alturas: persistencia del ductus arterioso: La persistencia del ductus arterioso es la anomalía congénita más frecuente en los lugares de altitud moderada. En los Andes peruanos, las malformaciones congénitas son las enfermedades del corazón de mayor incidencia, y de éstas, la persistencia del ductus arterioso es la más frecuente.

Antes de la interrupción de la circulación umbilical y antes de la expansión pulmonar, la presión de la arteria pulmonar es más alta que la sistémica y el flujo a través del ductus es de derecha a izquierda. Después de la sección del cordón umbilical y la expansión de los pulmones, la presión sistémica llega a ser más alta que la presión pulmonar determinando un influ-

jo revertido a través del ductus. Pocos días después del nacimiento tiene lugar el cierre funcional del ductus. La obliteración del canal arterial es producida por la inhalación de oxígeno; en cambio es interferida cuando se dan mezclas con bajo contenido de oxígeno.

Después del cierre funcional del ductus, la administración de mezclas gaseosas hipóxicas pueden reproducir la hipertensión pulmonar y la reapertura del canal arterial.

Es probable que en las grandes alturas la hipoxia y la hipertensión pulmonar que quedan como condiciones crónicas después del nacimiento, sean factores relacionados con la persistencia del ductus.

Aspectos clínicos del edema pulmonar agudo de las grandes alturas: Puede ser definido clínicamente como una pérdida aguda de la aclimatación, que ocurre en gente sana de las grandes alturas, cuando después de haber estado a nivel del mar, por unos pocos días o semanas, regresan a la altura en que habían estado viviendo. Puede sin embargo presentarse en sujetos nacidos y residentes a nivel del mar y que viajan por primera vez a las alturas. Igualmente puede presentarse en sujetos que viven a una altura determinada y escalan altas montañas, eso ocurre con frecuencia en los ascensionistas.

Distribución geográfica: Aunque la incidencia del edema pulmonar agudo en hombres sanos expuestos a grandes alturas, fue reportado por Hurtado en

1937, este fenómeno no despertó mayor entusiasmo desde el punto de vista clínico; sin embargo, captó la atención de centros de investigación, así como también de tratadistas y médicos interesados en los problemas de altura; más concretamente, en la repercusión ejercida sobre el sistema cardiopulmonar por la altura apreciable, la presión barométrica baja y la desaturación de oxígeno.

Recientemente en los archivos de Patología Arias Stella y colab. presentaron en una forma detallada los resultados patológicos en dos casos fatales presentados en el cerro de Pasco (Perú) a 14.300 pies de altura sobre el nivel del mar. Los hallazgos necróticos fueron los siguientes:

Hipertrofia ventricular derecha y cambios marcados en la periferia de las ramas arteriales pulmonares. Ambas anomalías estuvieron presentes en personas nativas de áreas elevadas. También fueron encontradas dilataciones preterminales de los músculos arteriales que conectan directamente las pequeñas y medianas arterias pulmonares. No hubo lesiones que sugirieran una insuficiencia cardíaca, en ambos casos la causa de la muerte fue edema pulmonar agudo con membrana hialina.

Estos investigadores consideraron un incremento de la permeabilidad capilar, insuficiencia cardíaca, izquierda o aumento de la resistencia venosa pulmonar como factores determinantes del edema alveolar.

Huctgren dice en su informe que hay un marcado aumento de la pre-

sión pulmonar en el climax de la enfermedad, estableciendo como postulado que el aumento de la presión hidrostática capilar pulmonar resulta de una apertura repentina de las arterias preterminales, siendo ésta la causa probable del edema.

El resultado de este pico en la presión capilar normal durante la etapa aguda, no elimina el aumento de la presión hidrostática capilar, como factor una vez que el edema se produce. El pasaje de fluido del lecho capilar a los espacios alveolares se debería a una tensión capilar más alta.

Es interesante anotar, que las membranas hialinas, no se presentan generalmente en el edema pulmonar, que ocurre en la estrangulación, intoxicación barbitúrica, ahogo o intoxicación por monóxido de carbono y otras ocasiones en las cuales, la anoxia es el distintivo prominente.

Por otra parte cabe recordar, que en la enfermedad de la membrana hialina del recién nacido, se concede gran importancia a los factores hemodinámicos, lo cual estaría fortaleciendo en parte la teoría de producción del edema pulmonar de altura por alteraciones hemodinámicas.

En la India, esta nueva enfermedad de las montañas no había sido reconocida hasta 1962. Se habían hecho reportes ocasionales de bronconeumonía en personas que iban a las grandes alturas y en las que se había notado con interés, que a pesar del tratamiento enérgico, la mortalidad en estos casos era alta. Fue al final de 1962 que se comprobó que estos casos eran real-

mente edema pulmonar agudo de grandes alturas. Desde entonces la frecuencia de diagnóstico de la enfermedad ha crecido considerablemente y, en la actualidad, es la molestia más común que ocurre en las alturas de la India, opinión que se encuentra ratificada por 101 casos de la enfermedad, desde Agosto de 1962 hasta Agosto de 1964.

El estudio fue realizado en un hospital localizado a 11.500 pies, que recibe habitantes de una área considerable, habitantes que trabajan a una altura que oscila entre los 11.000 y los 18.000 pies. Son sujetos que han vivido en estas alturas desde su nacimiento, en tanto que otros vienen de zonas más bajas, a pasar temporadas más o menos cortas en las montañas. La gran mayoría de los estudiados son los que han vivido en la planicie y sirvieron de material en el estudio allí realizado.

La temperatura osciló entre menos 10° C y menos 40° C. este dato se consideró importante por cuanto el frío, según parece, constituye uno de los factores desencadenantes del edema.

Se escogieron los sujetos de las planicies por cuanto se supuso que eran éstos los que desarrollaban en mayor grado la enfermedad; cabe anotar también que el mayor porcentaje de sujetos que padecieron el mal de altura, realizaron el viaje por avión.

El siguiente criterio clínico, fue tomado en cuenta como base para el diagnóstico: tos, disnea en reposo, malestar torácico y la presencia de sales crepitantes en el pecho.

El infarto miocárdico y otras causas de edema pulmonar fueron excluidas clínica y electrocariográficamente.

Las posibilidades de efectuar exámenes complementarios de diagnóstico fueron limitadas; las investigaciones que pudieron ser hechas fueron las siguientes: conteo de células rojas y blancas, estimación de la hemoglobina, sedimentación globular y examen microscópico de orina.

Estudios realizados por Peñalosa y colab., en el Perú, demostraron observaciones similares. Las experimentaciones se hicieron comparativamente entre Morococha a 1.490 pies y Lima, a 550 pies sobre el nivel del mar.

La existencia de hipertensión pulmonar e hipertrofia de corazón derecho en el sujeto de altura, fue el resultado más concluyente. Un interesante hecho fue descrito en este trabajo y se refería a un porcentaje mayor de persistencia de ductus arteriovenoso con relación a las demás enfermedades cardíacas congénitas y que estaba determinado posiblemente por la hipertensión pulmonar que evidenciaban estos sujetos.

El 20% de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria, vistos en la Universidad de Colorado, Estados Unidos, provenía de Leadville, ciudad situada a una altura de 10.500 pies en las montañas Rocosas. Fueron seleccionados 508 niños entre los 17 y los 13 años, en busca de una hipertensión pulmonar significativa comparable a la encontrada por Peñalosa.

La evaluación clínica consistía en la historia clínica, examen físico, elec-

trocardiograma y radiografía de tórax. Los hallazgos positivos encontrados fueron: acentuación del segundo tono cardíaco, evidencia radiológica de arterias pulmonares prominentes, impresiones vasculares especialmente en las áreas hiliares y evidencia electrocardiográfica de considerable desviación del eje hacia la derecha, positivamente mayor en observaciones que se habían realizado simultáneamente en Denver, localizado a 5.000 pies de altura. Veintiocho de estos individuos fueron sometidos al cateterismo cardíaco.

El promedio del eje Q. R. S., fue de -88 comparado con 68 en Denver y 59 a nivel del mar.

El promedio para los 28 niños cate-terizados, fue de 86 y era similar al valor de 88 del grupo total. Esto sugería que el grupo cateterizado era una muestra representativa.

La presión arterial media en reposo, en Leadville, fue alta en promedio: 25 mm. de Hg.; similar al valor de 28 mm. de Hg. registrado una milla más alto por Peñalosa, en Morococha.

Es muy interesante la observación de que, entre el nivel del mar de Denver, situado a una milla de éste, había una muy ligera diferencia.

El hematocrito era normal en estos sujetos jóvenes, siendo del 46%.

Cuando la presión arterial pulmonar en reposo, fue relacionada con la presión alveolar de oxígeno, esta relación no siguió una línea recta, sugiriendo que Leadville estaba situado a una altura crítica.

Se encontró que había una elevación dramática de la presión con el ejercicio. El promedio de la presión pulmonar media fue de 54 mm. de Hg. Presiones tan altas como 175/96 se registraron en una muchacha que era campeona de esquí, en el colegio local.

También debe anotarse, la caída dramática de estos valores, producida por administración de O_2 durante el ejercicio. Una disminución mayor aún de la presión arterial pulmonar durante el ejercicio fue anotada después de la administración del vasodilatador Talazolina.

Los hallazgos de hipertensión pulmonar significativa en los individuos de Leadville sugería un aumento de la reactividad del lecho vascular pulmonar a la hipoxia. Para probarlo, en el 13% de los sujetos el O_2 fue administrado en reposo. Algunos individuos tenían en realidad aumento de la reactividad con la hipoxia; sin embargo esto no fue uniformemente verdadero, pues otros individuos reaccionaban menos que un grupo de sujetos normales estudiado en Denver.

Sin embargo, aquellos individuos con mayor respuesta a la hipoxia en el reposo, eran también los que tenían la más alta elevación con el ejercicio.

Por lo tanto se ha demostrado claramente que en niños entre los 13 y 17 años, residentes a 10.000 pies, hay hipertensión pulmonar significativa en el reposo que llega a ser marcada con el ejercicio.

Estas presiones elevadas son muy comparables a las registradas por Peñalosa y colab., a cerca de 15.000 pies.

Estos hallazgos sin embargo, están en franco contraste con los datos encontrados en Denver a 5.000 pies, los cuales son sólo ligeramente superiores a los hallados a nivel del mar.

Un hecho de apreciación similar puede constatarse en los trabajos realizados en la India, en los que empieza a notarse la reactividad por sobre los 11.000 pies, en tanto que en el Perú aparece entre los 8.500 y 9.000 pies. Se conoce que por encima de estas cifras una vez que se presenta el cuadro, su gravedad o agudez es igual a cualquiera altura.

En nuestro medio no se ha escrito nada al respecto a pesar de que ha sido encontrado y diagnosticado más de un caso. Se han reportado algunos casos fatales y otros con un completo éxito terapéutico.

Es conocido un hecho muy significativo que podría ser excelente material de investigación: el fenómeno frecuente que ocurre en nuestros andinistas, conocido popularmente como "soroche" cuadro que está caracterizado por síntomas de tipo cerebral, tales como fuga de ideas, trastornos de la conciencia, agresividad, irritabilidad, mareo, náusea, trastornos de la conducta y fenómenos de tipo cardiovascular; fatigabilidad, incapacidad para el ejercicio físico, etc.

Factores predisponentes y desencadenantes:

El edema pulmonar de altura puede presentarse en sujetos nacidos y residentes a nivel del mar y que viajan por primera vez a las alturas, como sucede en las observaciones practica-

das en la India y en algunos otros hallazgos comprobados en otros lugares. A pesar de que estos sujetos no presentan la hipertensión pulmonar básica por la desaturación de oxígeno, sin embargo se produce en ellos la desadaptación brusca o más bien no llegan a establecer adaptación en una atmósfera pobre en oxígeno.

Puede presentarse igualmente, en sujetos que viviendo en alturas considerables ascienden a niveles mayores, hecho frecuente que ocurre en los ascensionistas.

La altitud a la que aparecieron los fenómenos corresponden a los 11.000 y 12.000 pies para los Estados Unidos, continentales, 8.500 para el Perú y 11.500 para la India.

La aparición de la sintomatología, en la mayoría de casos, fue entre las 8 y 24 horas. Un número menor presentaron el edema pulmonar hasta el tercer día. Registrándose casos también de aparición tardía después de 2 o 3 semanas y aún meses de haber retornado a la altitud.

Ha podido encontrarse la persistencia de cierta predisposición en ciertos sujetos. En la historia clínica del caso descrito en un trabajo anterior (Canelos y col.) se puede observar la existencia de dos episodios disneicos, luego de retornos realizados desde el nivel del mar. Más todavía puede reconocerse alguna predisposición familiar insinuada por algunos autores. En el mismo caso se relata un problema cardiovascular en el padre, después de un viaje de idénticas características y

que para su tratamiento requirió de oxígeno terapia.

La presentación de los síntomas tiene relación con ejercicios físicos enérgicos; hay también casos que se han presentado en reposo. No existe relación con el sexo y el peso del sujeto. En cuanto a la edad, la mayor parte de casos diagnosticados en la India, oscila entre 20 y 30 años.

Patogénesis: El edema pulmonar de altura se produciría por una alteración en la corriente sanguínea pulmonar. El mecanismo por el cual la hipoxia alveolar, a elevadas alturas induce cambios en la corriente sanguínea pulmonar, algunos de los cuales provocarían el edema, no se conoce exactamente. El problema se complica por alteraciones en el volumen sanguíneo y posiblemente por factores ambientales.

Fowler y Read en 1963 encontraron que algunos sujetos respondían a la hipoxia alveolar inducida, con vasoconstricción de mayor o menor intensidad.

En los registros radiográficos a pacientes con este tipo de edema pulmonar, puede encontrarse un aumento del flujo a nivel de los tercios pulmonares medio y superior, especialmente el lado derecho.

También se ha demostrado, la persistencia en el joven e incluso en el adulto, de la estructura fetal de los vasos pulmonares, caracterizada por la existencia de un manojito muscular que puede observarse aún en los vasos más pequeños. Esta falta de evolución sería debida a fenómenos de hipoxia.

En residentes de grandes alturas la hipertensión pulmonar es resultado de vasoconstricción arterial. (Vogel 1962). En tanto que, en recién llegados que han desarrollado edema pulmonar, la presión de aurícula izquierda y la venosa pulmonar, son normales (Fred 1952). A pesar de este dato en todos los trabajos revisados en los casos de edema de altura, las presiones de aurícula izquierda, la venosa pulmonar y la de ventrículo izquierdo, son normales en el edema de altura, trátase de sujetos procedentes de nivel del mar o de individuos nacidos y residentes de las montañas.

Algún grado de hipertensión pulmonar pasiva asociada se encuentra en todos los casos de edema pulmonar. En otros casos, la hipertensión pulmonar, es activa y severa, esto, obviamente, a nivel arterial y parece ser inducida por un aumento de la presión capilar.

La presión pulmonar aumentada e inducida, puede persistir por varios días después de declararse el edema pulmonar.

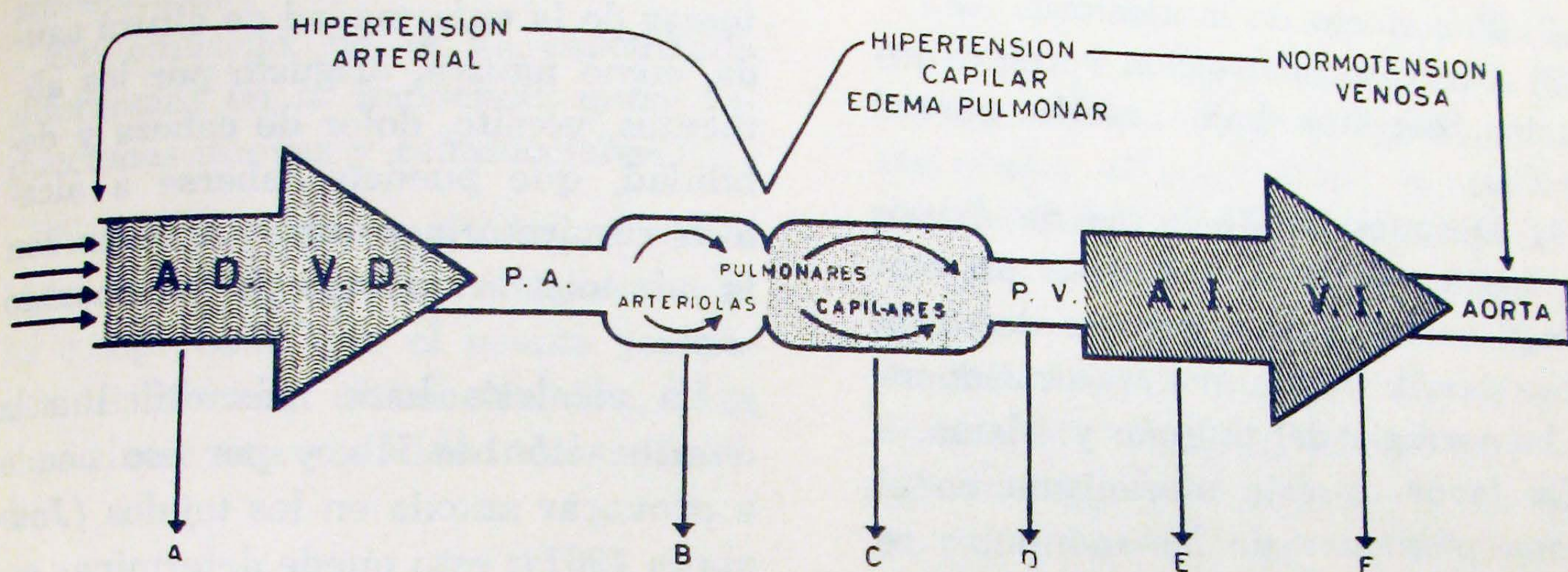
Los posibles cambios en la dinámica sanguínea pulmonar en sujetos expuestos a elevados niveles, están resumidos en el esquema que se presenta a continuación y que trata de exponer lo más claramente posible, los fenómenos fisiopatológicos que ocurren en el edema pulmonar agudo de las grandes alturas. Fig. 1.

Anatomía patológica: En datos de necropsias realizadas en pacientes con edema de altura se ha podido constatar, a más del edema pulmonar, sínto-

mas de isquemia cerebral, renal y hepática.

En las glándulas suprarrenales se ha encontrado los datos propios del stress:

reemplazo de la zona fascicular con células de la zona reticular y citolisis de las demás zonas.



A.—Incremento de la corriente.

1. Hipoxia.
2. Estimulación hipotalámica.
3. Incremento. Volumen plasmático.
4. Ejercicio.
5. Taquicardia.

B.—Vasoconstricción arteriolar.

1. Hipoxia.
2. Incremento presión capilar.
3. Incremento de la corriente.
4. Estimulación cuerpos aórtico y carotídeo.
5. Reacción de catecolaminas.
6. Serotoninas no inactivadas.
7. Alcalosis.

C.—Incremento de la permeabilidad capilar.

1. Hipoxia.
2. Ozono.

D.—Constricción venular.

1. Hipoxia.

E.—Presión de aurícula izquierda normal.

F.—No hay falla de ventrículo izquierdo.

FIGURA 1.—Esquema de algunos de los cambios fisiológicos.

Efecto directo en los vasos sanguíneos: En animales se ha podido demostrar la existencia de quimiorreceptores en el alvéolo pulmonar, igualmente es posible que la sola célula muscular en las paredes de las arterias y venas sea sensible a la disminución de concentración de oxígeno.

Reflejo aórtico y carotídeo: Aizado

y col. han demostrado un poderoso reflejo de vasoconstricción pulmonar a la estimulación hipóxica de los cuerpos aórtico y carotídeo.

Acción Hipotalámica: Hay una posibilidad de que el edema pulmonar de la enfermedad de altura sea de origen hipotalámico.

El hipotálamo puede ser adversamente afectado de varias maneras:

1) Por baja saturación arterial de oxígeno.

2) Por efecto de la alcalosis.

3) Por vasoconstricción cerebral inducida, por una baja presión parcial de CO₂.

4) Después de 24 horas de éstasis en los reservorios venosos, un volumen excesivo de sangre se descarga sobre territorio pulmonar, ocasionando hemorragia del pulmón y edema.

En favor de este mecanismo en el edema pulmonar de las montañas se puede anotar la aparición de ataques, pasadas las 24 horas de llegados a niveles altos.

En favor de la constricción venosa cerebral están los síntomas psíquicos y mentales como cefalea, mal humor, trastornos de la conducta y de la conciencia.

Factores Humorales Locales: Se ha encontrado en estos casos de edema pulmonar de altura, liberación local de catecolaminas: adrenalina y noradrenalina.

Igualmente se cree que la hipoxia inactivaría la acción de la serotonina sobre las monoaminooxidas, con lo cual se perjudicaría notablemente la acción vasodilatadora.

Así, parece que el incremento de la resistencia vascular del pulmón de origen hipóxico, es debido, en parte, a la liberación local de catecolaminas, ya sea de adrenalina, la cual pueda causar vasoconstricción en el hombre, dato incierto (*Fleming y Witham 1956*) o de noradrenalina, la cual es capaz de

inducir vasoconstricción en los animales y en el hombre (*Berts 1957 y Pactel 1958*).

Efecto de la Alcalosis: Existen síntomas de la enfermedad de altura aguda, como náusea, disgusto por los alimentos, vómito, dolor de cabeza y debilidad, que pueden deberse a alcalosis respiratoria y que se agravan con la administración oral de bicarbonato sódico.

La alcalosis hace más difícil a la desaturación de Hb. y por eso tiende a provocar anoxia en los tejidos (*Joumann 1961*); esto puede determinar espasmo venoso de los tejidos.

La alcalosis disminuye también la intensidad de los estímulos de los quimiorreceptores.

La alcalosis inducida por hiperventilación en exposición continua a alturas elevadas, se incrementa durante la corta etapa de aclimatación, (*Nelson y Smith 1952*) y puede persistir por semanas o meses antes de la excreción renal de bicarbonato. Esto puede dar la explicación a la aparición del edema pulmonar en personas que luego de retornar del nivel del mar han permanecido semanas o meses en la altura.

Alteraciones del Volumen Sanguíneo: El arribo a grandes alturas es seguido por una disminución de glóbulos plasmáticos (*Lawrence 1952*); cosa similar ocurre en viajes a nivel del mar en los cuales dentro de 3 o 4 días se presenta un aumento considerable de volumen plasmático (*Hultgren 1961*).

La disminución del número de glóbulos plasmáticos debería inducir un aumento del volumen plasmático, ocasionando reinducciones cada vez más susceptibles.

Sin embargo, no se ha encontrado diferencias en la incidencia entre inducciones nuevas y reinducciones.

Fracaso Congestivo: Clínica, radiológica y electrocardiográficamente se ha comprobado que el edema pulmonar de altura en último término, llega a producir una debilidad del miocardio.

Esfuerzo Físico: En casos de edema pulmonar de desarrollo insidioso con disnea insospechada, la actividad continua puede probablemente precipitar el edema pulmonar, por causa de la taquicardia, incremento de la actividad del ventrículo derecho y por hipoxia agravada con la consiguiente vasoconstricción pulmonar.

Frío: La altura a la cual los individuos llegan a ser vulnerables al edema agudo del pulmón es a los 11.500 pies en la India, 8.500 en el Perú y 11.000 a 12.000 pies en Estados Unidos continentales.

Esta aparente variación parece estar relacionada con la línea de nieve local y, por consiguiente, con la temperatura. Ejercicios severos y continuados en la nieve pueden ser un factor importante de predisposición en algunos casos.

Al comienzo de las investigaciones, se concedió enorme importancia al frío como factor desencadenante, considerando posiblemente el efecto vasoconstrictor de aquel, sin embargo poste-

riormente se ha comprobado que su papel es de tipo secundario y tiene aplicación en ascencionistas y personas expuestas a fríos intensos.

Esta consideración, sobre el frío como factor desencadenante puede aún observarse en nuestros andinistas, en los cuales al presentarse los trastornos disneicos y confusionales de la altura, se les procura abrigo, bebidas calientes o calor por cualquiera de los medios físicos conocidos con lo cual el episodio conocido generalmente como "soroche" desaparece en un buen número de casos, no así en otros en los cuales no son suficientes ni el reposo ni el abrigo, siendo cuadros irreversibles. La mejoría de los síntomas o la disminución de éstos se deberá posiblemente al reposo antes que al abrigo o quizá también a la costumbre que tienen esta clase de personas de no continuar en la ascensión en estas condiciones.

La conducta única y definitiva en todos estos casos deberá ser la traslación inmediata a niveles inferiores, con lo cual se disminuyen ostensiblemente los riesgos.

Ozono: La acción directa de la hipoxia ha sido posiblemente agravada por la presencia de ozono en las alturas. El ozono ocuparía el lugar del oxígeno y agravaría el problema de hipoxia. (Daley 1960) Concentraciones altas de ozono por sí solas no son suficientes para producir irritación y edema pulmonar.

En Enero el ambiente de los Andes peruanos es especialmente favorable para la formación de ozono y ésta pue-

de ser una razón por la que la incidencia del edema es alta en este mes.

Hipertensión Pulmonar Asociada:

Disnea y malestar retroesternal asociados fueron más severos en casos en los cuales se observó radiológica y electrocardiográficamente, evidencia de hipertensión pulmonar incrementada. La disnea no estuvo directamente relacionada a la extensión de las densidades pulmonares. La resistencia arterial incrementada en tales casos hizo a los pulmones más rígidos y un gran esfuerzo debió requerirse para ventilarlos.

Estos descubrimientos fueron similares a observaciones hechas en hipertensión arterial por *Goodwin 1955-Holhing y Vener 1966*.

Para terminar, es necesario recordar que: en aurícula izquierda, región venosa pulmonar y ventrículo izquierdo existe normotensión.

Estudios Experimentales: Como corolario de los estudios etiopatogénicos se puede añadir experiencias de arteriografía pulmonar en bovinos realizadas a 10.000 pies de altura por *Alexander y Whill*, y perfeccionados más adelante por *Short* entre los años de 1957 al 59. Fueron completados por *Evans y Harrison* en 1958.

Estudios post-mortem de arterias pulmonares se llevaron a cabo en pulmones normales de ganado vacuno y con enfermedad de altura.

La enfermedad se manifiesta por congestión del lado derecho del corazón. Clínicamente se descartó todo fenómeno de enfermedad cardíaca. Es-

te síndrome está producido por un incremento de la resistencia a la corriente sanguínea a través de la circulación pulmonar. Estos estudios fueron emprendidos para determinar el sitio de localización de la resistencia pulmonar para lo cual se utilizó la arteriografía pulmonar post-mortem.

Los resultados de los estudios angiográficos de los pulmones de los bovinos normales demostraban una penetración de la substancia de contraste en vasos por debajo de 30 micras de diámetro. En la radiografía los pulmones tenían la apariencia de un arbusculo, correspondiendo la imagen a las subdivisiones del árbol arterial pulmonar. En la sección histológica de los vasos éstos estaban distendidos pero la substancia no había pasado a los lechos capilares.

En radiografías pulmonares de bovinos con enfermedad de altura, había una disminución considerable y general del lecho capilar pulmonar. Se encontraron también trombos, dando oclusiones totales o parciales.

Debe anotarse que en uno y otro caso la experimentación se realizó con igual presión para la inyección de la substancia de contraste.

En caso de los pulmones de bovinos con enfermedad de altura, la substancia penetró en vasos de hasta 500 mic. de diámetro; si la inyección se realizaba a presiones superiores, la penetración de la substancia se hacía hasta los vasos de 100 micras.

Cuando las radiografías de pulmones con hipertensión eran magníficas una general desarborización o poda del

árbol pulmonar arterial fue reconocida.

Los resultados de la angiografía pulmonar de bovinos con enfermedad de altura indican que la resistencia primaria al flujo en el pulmón enfermo, estaba localizada en las pequeñas arterias y arteriolas.

La desarborización vista cuando los vasos eran inyectados a presiones hipertensivas indica que la presión sistólica es necesaria para perfundir las pequeñas arteriolas.

Por el presente estudio de pulmones de bovinos con enfermedad de altura deberá ponerse énfasis en la investigación de las arterias pulmonares y las subsecuentes investigaciones histológicas.

Cuadro Clínico: Los síntomas fundamentales que se tratará de reconocer en la enfermedad de altura son:

Tos: Al principio seca y contenida y posteriormente productiva, con expectoración mucosa, pudiendo en ocasiones presentarse la expectoración clásica espumosa y asalmonada.

Dolor torácico: Se presenta en la mayoría de pacientes, aún cuando al momento del acceso puede no ser actual, de localización retroesternal, no muy intenso, es más bien la sensación de una molestia desagradable, puede acompañarse de inquietud y sofocación.

Disnea: Al comienzo puede ser nocturna, pudiendo evolucionar a una disnea de tipo continuo. Existe una acentuada relación en su aparición, con la realización de ejercicios físicos intensos.

Estado mental: Sus manifestaciones son muy variables. De los 101 pacientes examinados en la India, la mayoría estuvieron lúcidos, 15 presentaron trastornos de confusión mental, de éstos algunos aparecían apáticos y no respondían a preguntas; 5 se encontraban semicomatosos; 2 estaban violentos y agresivos y 1 en estado comatoso. Este último murió al ser trasladado al hospital.

Signos pulmonares: Puede establecerse por el progreso de los síntomas pulmonares el avance del edema pulmonar.

El signo precoz es una prolongación y aspereza de la espiración en la región interescapular derecha.

Dentro de la primera hora aparece crepitación fina en esta área y los sonidos se hacen rudos en la región interescapular izquierda y pronto se aprecian en las dos regiones.

Como progresa la enfermedad aparecen crepitaciones rudas en todos los campos pulmonares y rales burbujeantes que pueden enmascarar los ruidos cardíacos.

Signos Cardíacos: La taquicardia es uno de los signos constantes.

El segundo ruido pulmonar se presente, palpable, y marcadamente acentuado.

Otros signos físicos que pueden encontrarse son: Una ligera hipertermia entre 37,5 y 38°. Pulso entre 120 y 140. Taquípnea entre 30 y 40. Cianosis. La presión arterial puede estar baja.

Formas Clínicas: A pesar que el cuadro clínico, en la mayor parte de los casos, puede semejarse a éste que lo

podríamos denominar típico, pueden existir variaciones, las cuales con intención de hacerlas más asimilables, las hemos dividido en cinco formas clínicas:

- 1.—Sub-aguda.
- 2.—Aguda.
- 3.—Fulminante.
- 4.—Con sintomatología urinaria.
- 5.—Con sintomatología cerebral.

1.—*Forma Sub-aguda*: Previamente a la aparición del episodio agudo, o en ausencia de éste, pueden reconocerse los siguientes síntomas, que podrían considerarse premonitorios del cuadro grave, el cual como ya se dijo, puede inclusive no presentarse.

Estas manifestaciones patológicas son: dolores musculares, agitación, angustia, palpitations, excitación e insomnio y, en ocasiones, alguna molestia retroesternal.

2.—*Forma Aguda*: La que fue descrita anteriormente como cuadro típico.

3.—*Forma Fulminante*: Los mismos síntomas descritos anteriormente en la forma aguda, se presentan en esta variedad en forma agresiva y violenta. Estos casos en la mayoría de veces suelen ser irreversibles y por consiguiente fatales.

4.—*Con Sintomatología urinaria*: En esta forma clínica, se presentan síntomas tales como disuria, polaquiuria y que pueden encontrarse precediendo a la aparición de un episodio agudo.

5.—*Con Sintomatología cerebral*: Predominan en este caso los trastornos de tipo mental y psíquico, tales como confusión, excitación, agitación,

angustia. En este caso también pueden aparecer como predecesores del episodio agudo.

Exámenes Complementarios: Las investigaciones de laboratorio, en estudios realizados en la India reportan los siguientes datos:

Hematológico: Puede encontrarse una leucocitosis, con un predominio de neutrófilos entre el 72 y el 87%. La cifra de eosinófilos es normal.

La dosificación porcentual de hemoglobina, se presentó entre el 14 y 16%.

Los datos de eritrosedimentación no tuvieron importancia.

Tampoco se encontró ninguna relación con el grupo sanguíneo ABO.

Radiología: Las lesiones pulmonares, son más extensas de lo que revela el examen clínico. En radiografía plana de tórax, se aprecian opacidades que pueden ser inclusive de aparición precoz, localizadas en las zonas media y superior de ambos campos pulmonares.

El cambio radiológico que primariamente fue detectado en un caso que posteriormente desarrolló un edema pulmonar florido, fue la vellosidad de las sombras vasculares de la zona media derecha.

En la mayoría de los casos las sombras fueron invariablemente más acentuadas en el lado derecho, dato este que concuerda con otras investigaciones.

En el estudio radiológico del caso clínico presentado por nosotros, se pudo también verificar este hecho, que se cree está determinado por el sitio en el cual el flujo sanguíneo pulmonar es mayor.

En algunos casos se encontró dilatación del cono pulmonar.

Reportes electrocardiográficos: Los datos de electrocardiografía corresponden a un cuadro de corazón pulmonar agudo. De los trabajos realizados, los siguientes datos, han sido extractados como los más frecuentes:

1.—Elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales.

2.—Inversión simétrica de la onda T y rotación horaria del corazón.

3.—La inversión de la onda T aparecía al segundo o tercer día pudiendo durar por dos a seis semanas.

4.—La rotación horaria desaparece poco después de que ha tenido lugar la recuperación clínica y la radiológica.

Diagnóstico Diferencial: En materia de diagnóstico diferencial pueden ser de utilidad las siguientes entidades con las cuales se ha encontrado frecuentemente confusión:

1.—Bronconeumonía: Numerosos casos han sido lamentablemente confundidos con esta entidad.

Debe recordarse que sobre todo en los primeros tiempos, en la India, numerosos casos fueron diagnosticados de bronconeumonía y fatalmente tratados como tales.

2.—Edema agudo de pulmón ocasionado por insuficiencia cardíaca congestiva. A más del cuadro clínico, historia de evolución de un proceso cardíaco está el antecedente de que, en algunos casos, la primera manifestación de una carditis reumática puede ser la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo. En caso de problemas

serios de diagnóstico diferencial entre estas dos entidades, la medida terapéutica aconsejada podría ser la utilización de los dos principios básicos, siendo éstos la oxigenación, y la sedación a base de morfina, con lo cual pueden tratarse perfectamente las dos enfermedades. Se ha encontrado también problemas de diagnóstico diferencial, con:

3.—Asma bronquial.

4.—Neumotórax espontáneo.

5.—Menos frecuentemente puede haber confusión diagnóstica con Hernia Diafragmática.

Tratamiento: Aparte del reposo en cama y la posición semi-sentada en numerosos casos, la inhalación de oxígeno es la única medida terapéutica en el tratamiento para corregir el problema de hipertensión pulmonar que, como se recordará, está ocasionado por la hipoxia.

Dosis menores de 4.000 cc. por minuto se ha comprobado que son insuficientes, cuando se administra en tienda, debiendo emplearse por lo menos de 6 a 8.000 cc. por minuto. La administración se realizará en forma intermitente y la respuesta al oxígeno se apreciará entre la media hora y las dos horas siguientes a su administración.

El primer síntoma en desaparecer, es la cianosis y posteriormente la tos y el dolor torácico. Si la sintomatología persistiera deberá mantenerse este tratamiento por 24 a 48 horas.

En algunos casos se ha observado que las manifestaciones no ceden a oxigenoterapia, ensayándose en éstos,

con buen éxito la administración de Digoxina.

En ocasiones se ha observado que al suspender la administración de oxígeno volvía a aparecer la cianosis, debiendo continuarse en este caso con la inhalación del mismo.

Digoxina: Se ha ensayado en algunas ocasiones su administración sola sin mayor éxito debiendo hacérselo, preferiblemente, en forma simultánea con el oxígeno, de acuerdo a la severidad del cuadro, los signos pulmonares, el pulso y la respiración.

La dosis a administrarse será de 0,5 y 1,5 miligramos.

Morfina: La sedación se considera como un factor importante en la remisión del edema siendo suficiente en la mayor parte de las manifestaciones de mal de altura, la administración de oxígeno y morfina la cual deberá administrarse en dosis repetidas de 10 a 15 miligramos de acuerdo a la magnitud y severidad de las manifestaciones.

Diuréticos: Se ha probado con utilidad la clorotiazida y el mersalyl. No se ha podido demostrar claramente que la diuresis determine por sí sola la regresión del edema.

Antibióticos: Se deben utilizar después del episodio agudo para evitar las complicaciones infecciosas posteriores. Puede administrarse penicilina cristalina y estreptomycinina, con lo cual se ha conseguido bajar la temperatura y disminuir la leucocitosis.

Broncodilatadores: La aminofilina en solución, puede ser empleada con alguna utilidad, aunque su administración

en forma indiscriminada puede ser relativamente peligrosa.

Córticoesteroides: Considerando que se trata de un proceso de stress se han empleado los córticoesteroides. No se ha observado algún efecto beneficioso.

Por consiguiente las tres drogas ideales serían: el oxígeno, la morfina y la digoxina si la severidad fuera mayor.

Esquema terapéutico: El siguiente tratamiento inicial, puede aconsejarse, como base, en los casos de edema pulmonar agudo.

1.—Reposo, en posición semi-sentada, con la cabeza levantada, (propped up).

2.—Oxígeno, inhalación a razón de 6.000 a 8.000 cc. por minuto por dos horas.

3.—Digoxina de 5 a 15 miligramos intravenosos.

4.—Morfina 15 miligramos por vía endovenosa.

Para el mantenimiento, el oxígeno puede ser reducido a 2 o 4.000 cc. por minuto y aún discontinuarse dependiendo esto de la evolución.

La digoxina igualmente, de acuerdo al progreso sintomatológico, podrá administrarse en dosis parciales durante las primeras 24 horas.

Los antibióticos y diuréticos igualmente según las necesidades.

La evacuación del paciente a planos de altura inferiores, es aconsejable pero no esencial; pues éste deberá encontrarse ya en vías de recuperación después de una a dos horas de iniciado el tratamiento.

RESUMEN

El edema pulmonar de altura, es consecuencia de una pérdida aguda de la aclimatación en personas que habiendo vivido en las montañas hacen un viaje al nivel del mar, para luego de días o semanas retornar a la altura.

Puede presentarse en personas que van a la altura por primera vez o que siendo de las montañas realizan ascensiones.

Los síntomas pueden aparecer precozmente o después de días y aún semanas o meses y pueden presentarse en forma sub-aguda, aguda, fulminante o con manifestaciones cerebrales o urinarias.

Parece existir una predisposición personal así como también familiar.

En la patogénesis debe reconocerse esencialmente un fondo de hipertensión pulmonar provocado por la hipoxia y desencadenado por alteraciones en la hemodinamia cardiocirculatoria y pulmonar.

Los factores y mecanismos productores no son perfectamente conocidos.

En datos de necropsias se ha constatado el edema pulmonar, lesiones isquémicas en cerebro, hígado y riñones y en las glándulas suprarrenales la huella del stress.

Los síntomas fundamentales son: tos, disnea, trastornos mentales, estertores broncoalveolares en ambos campos pulmonares, cianosis, que sumados al antecedente de traslado a diferentes niveles de altitud facilitan el diagnóstico.

La radiografía plana permite apreciar un moteado de los tercios medios y superiores de los campos pulmonares, especialmente el derecho.

El trazado electrocardiográfico corresponde a un corazón pulmonar agudo.

En materia de diagnóstico diferencial deberán tenerse en cuenta la bronconeumonía, el edema agudo de pulmón por insuficiencia cardíaca congestiva, el asma bronquial, neumotórax espontáneo y ocasionalmente la hernia diafragmática.

Como tratamiento debe indicarse esencialmente reposo y oxígeno, siendo de gran utilidad la morfina y la digoxina.

En el mantenimiento puede añadirse diuréticos y antibióticos.

En caso de considerarse de utilidad, podría intentarse alguna investigación sobre los efectos que la altura y la desaturación de oxígeno, ejercen sobre nuestra población, pudiendo también fijar la atención en aquel cuadro muy difundido entre nosotros y que se lo conoce como el Soroche y que parece íntimamente ligado a los problemas de déficit de oxígeno a grandes altitudes.

Debe considerarse que la enfermedad de altura es una entidad existente en nuestro medio y que en el futuro su diagnóstico y reconocimiento será más frecuente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ALEXANDER, A. F., and RUE JENSEN: Pulmonary arteriographic studies of bovine high mountain disease. *Am. J. Veter. Res.* 24: 1094-1096, 1963.

- CANELOS, P. y colab.: Edema pulmonar agudo de las grandes alturas. Presentación de un caso. *Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol.* 4: (4): 222, 1966.
- EDITORIALS: Pathology of high altitude pulmonary edema. *J. A. M. A.* 186: 154-155, 1963.
- GROVER, R. F., and REEVES, J. T.: Pathophysiologic correlations in experimental pulmonary hypertension. *Memorias del IV Congreso Mundial de Cardiología I-B*: 165-169, 1962.
- INDER SINGH, RAO, B. D. P.: High altitude pulmonary edema. *Lancet I*: 229-234, 1965.
- LUNA YEPEZ, E.: Relato de una mesa redonda. *Sociedad Ecuatoriana de Cardiología*, Quito. 1963.
- MARTICORENA, E., and HELLRIEGEL, K.: Incidencia de la persistencia del conducto arterioso en las grandes alturas. *Memorias del IV Congreso Mundial de Cardiología, I-A*: 155-162, 1962.
- MENON, M. B.: High altitude pulmonary edema. *New Eng. J. Med.* 2: 66-73, 1965.
- PEÑALOZA, D. and col.: The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes. *Pediatrics*, 34: 568. 582, 1964.
- SALVADOR, M. Conferencia pública. Quito. 1943.
- SIME, F. y colab.: Hipertensión pulmonar en el adulto nativo de las grandes alturas. *Memorias del IV Congreso Mundial de Cardiología, I-B*: 175-179, 1962.