

Edema agudo pulmonar de altura

J. Coudert (1) G. Antezana (2) M. Bedú (1)

(1) Laboratorio de Exploración Funcional Respiratorio, Hospital Sabourin, B.P. 125
Neyrat, F-63018 Clermont-Ferrand Francia.

(2) Instituto Boliviano de Biología de Altura, Universidad Mayor de San Andrés.

SUMMARY

HIGH ALTITUDE PULMONARY OEDEMA

High Altitude Pulmonary Edema, has the following clinical features: it occurs in young healthy subjects exposed to altitudes usually above 3.000 m; it is favored by rapid ascent, exercise, cold, and sleep; it can give a deceptive clinical picture because of the patchy distribution of the edema.

Hemodynamically, severe pulmonary arterial hypertension (PAH) occurs without increase in wedge pressure or left atrial pressure. Under treatment (rest, oxygen, diuretics), the condition rapidly improves.

The pathophysiological mechanism of this non-cardiogenic edema is complex and not yet fully defined: PAH essentially stems from hyperreactivity of the pulmonary circulation towards hypoxic arteriolar vasoconstriction, increase in pulmonary blood volume, and pulmonary microthrombosis.

Postulated mechanisms involving mixed intra-alveolar edema with high pressure and increased permeability are based on transarterial leakage, over perfusion with endothelial injury, and an increase of permeability in relation to histamine and vasoactive polypeptides.

Prevention relies, for a large part, on the identification of HAPE prone subjects, slow ascent to high altitude, moderate physical activity warm clothing, and prior administration of acetazolamide.

El edema agudo de pulmón de altura (HAPE) constituye con el edema cerebral, una de las complicaciones de mal agudo de montaña (MAM).

No obstante que la afección ha sido descrita después de casi un siglo (36, 45, 50) es después de casi una veintena de años que ella ha dado lugar a numerosas publicaciones enriqueciendo los datos clínicos y hemodinámicos. Los mecanismos fisiopatológicos quedan aún oscuros y complejos. Ellos suscitan actualmente el interés de neumólogos, cardiólogos y reanimadores confrontando de más en más siguiente de cuadros respiratorios (destres) con hipoxia severa

con manifestaciones clínicas y hemodinámicas comparables al edema agudo pulmonar.

CONDICIONES DE APARICION

Se observa en general el edema agudo pulmonar de altura, en alturas iguales o superiores a 3.000 mts. (59).

Han sido reportados casos raros en alturas comprendidas entre 2.000 y 3.000 mts. (18,29)

El edema agudo de pulmón (HAPE) se observa en sujetos sanos indemnes de taras cardíacas o pulmona-

res que son expuestos por primera vez a la altura, o de nativos originarios de la altura que regresan a su nivel de origen después de una estadía a baja altura. Los niños son los más expuestos a esta patología. La incidencia se sitúa alrededor de 0.4% en el adulto y alrededor de 6.4% en el niño (34) no parece existir una predisposición según el sexo (21)

Los primeros signos sobrevienen siempre después de un tiempo que media entre 6 a 96 horas después del arribo a la altura. Pasado el cuarto día, el riesgo del edema agudo pulmonar disminuye, hasta desaparecer después de los diez días. Los trastornos serían más precoces en personas aclimatizadas en la altura, que regresan a su habitat de altura después de una estadía a nivel del mar (57). La mayor parte de los autores insisten sobre la importancia de factores que favorecen la aparición de HAPE como: la rapidez del ascenso, el ejercicio intenso al llegar a la altura, el frío, la ansiedad. Existe por otra parte una susceptibilidad individual que explica que las recidivas no son raras. (30, 40, 56, 71).

Casos familiares han sido publicados (19,30) y la alta incidencia (2, 3 y 15.5%) de HAPE observada por autores indios (54) deja sospechar una susceptibilidad racial.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El comienzo es en general progresivo, asociado a uno o varios síntomas descritos en el cuadro del mal agudo de la montaña: cefalea, insomnio, anorexia, náuseas, vómitos, vértigos, disnea, lascitud, incoordinación motriz.

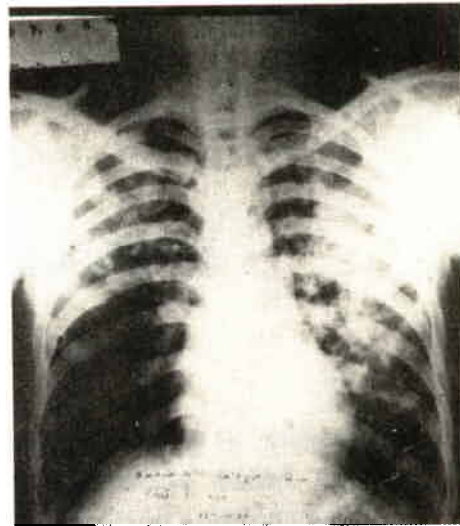
Los trastornos respiratorios se acentúan progresivamente y dominan el cuadro, asociado una disnea progresiva con tos que al comienzo es seca, se acompaña de expectoración mucosa a veces sangrante.

La cianosis siempre está presente, predominando al nivel de la cara y de las extremidades. El pulso es rápido. La auscultación, el comienzo revela rales cuya topografía es atípica, asimétrica, a veces unilateral, aspecto que puede equivocar el diagnóstico por una neumonía o bronconeumopatía. Secundariamente se extienden a los vértices pulmonares donde se los auscultan. Las bases generalmente no son tomadas. No obstante la taquicardia, de un chasquido en área pulmonar, la presión arterial sistémica, a veces disminuida. No se observan yugulares ingurgitadas.

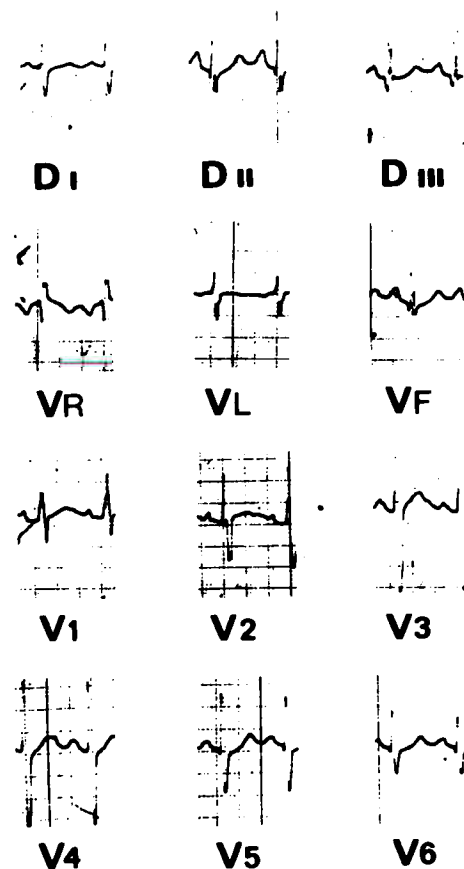
En la radiografía se nota, sobre todo al comienzo opacidades localizadas frecuentemente en las partes medias, parahiliares o superiores de los campos pulmonares, puede estar afectado un solo lado aunque es frecuente que en diferentes niveles de ambos pulmones se observan opacidades.

En la iniciación del HAPE pueden observarse imágenes lineales que corresponden a edema intersticial; en los casos vistos tardíamente y no tratados, las imágenes son confluentes y cubren la totalidad de los

campos pulmonares y pueden asociarse a un derrame pleural uni o bilateral y ensanchamiento de la arteria pulmonar y de los vasos hiliares. La silueta cardíaca no sufre modificaciones (Fig. 1).



F 1. Radiografía de tórax de un enfermo con Edema Agudo Pulmonar agudo de altura (Nº 4 Tabla 1)



F 2. Trazado electrocardiográfico en el Edema Agudo pulmonar de altura.

En el electrocardiograma (Fig. 2), se observa una taquicardia sinusal y frecuentemente una onda alta y picuda en D2, las modificaciones de la despolarización (AQRS) y repolarización ventricular traducen una sobrecarga ventricular derecha.

No obstante que a veces estos pacientes presentan fiebre, no hay por lo general signos de infección.

Bajo la influencia del tratamiento la evolución es en general favorable. Los campos pulmonares se limpian de uno a cinco días. la insuficiencia cardíaca derecha aguda es excepcional. En ausencia de tratamiento la muerte puede sobrevenir. En ciertos casos de HAPE se asocia a edema cerebral que puede dominar el cuadro clínico y dar paso al coma.

MANIFESTACIONES HEMODINAMICAS

TABLA 1

Nº	EDAD	PaO ₂ mmg	SaO ₂ %	S	Pap mmHg D	P (mmHg)	Pc (mmHg)	Oc (lmin-1)	Rap dyncm-5
1	19	—	—	82	53	63	2	—	—
2	32	36	72	72	43	60	7	3.0	1410
3	17	46	86	80	50	64	9	10.1	435
4	22	30	62	87	87	70	2	6.8	800
5	19	29	74	83	83	54	—	3.4	—
N	22	59	90	29	13	21	9	6.4	148

TABLA 1.- DATOS HEMODINAMICOS

PAO₂ = Presión parcial arterial de oxígeno
 SaPO₂ = Saturación arterial de oxígeno
 Pap = Presión arterial pulmonar (S = sistólica, D= diastólica p= media)

Pcp = Presión capilar pulmonar
 Rap = Resistencia arteriolar pulmonar
 N = Valores de referencia normal obtenidos a 3.700 mts. (50 sujetos) La Paz-Bolivia

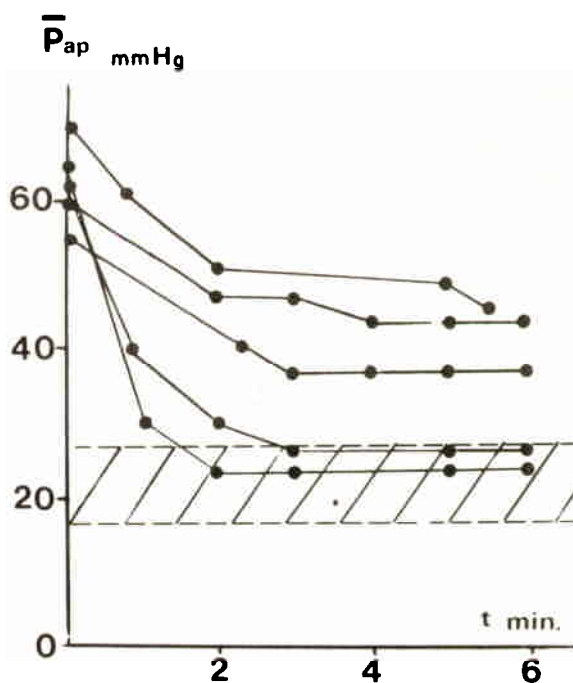
La mayor parte de estudios hemodinámicos realizado en el curso del edema pulmonar (11, 19, 31, 49, 54), ponen en evidencia frecuentemente la existencia de hipertensión arterial pulmonar (H.A.P.) severa con incremento de las resistencias arteriales pulmonares sin elevación de la presión arteriolar pulmonar bloqueada (Papb) o también conocida como presión en cuña, y que es similar a la presión de la aurícula izquierda. El débito cardíaco y los volúmenes de eyección, muestran tendencia a ser bajos. En el curso de estos estudios, la saturación es marcada, asociada a una hipocapnia con alcalosis respiratoria. La diferencia de presión de oxígeno entre el alvéolo y la arteria P(A-a)O₂ es en general grande y disminuye despues de la inhalación de O₂, traduciendo la existencia de shunts anatómicos y funcionales. Cuando la inhalación de oxígeno corrige la hipoxia se observa una caída rápida y considerable de las presiones arteriales pulmonares (Fig. 3) (11, 19, 31)

MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

Bien que mal conocido, ellos pueden ser analizados en dos etapas: los mecanismos de la hipertensión arterial (HAP) de una parte y los mecanismos del edema intra-alveolar de otra parte.

MECANISMOS DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

En los sujetos cateterizados la H.A.P. siempre es observada. Ella está constituida antes de que aparezca



F 3. Efectos de la inhalación de oxígeno sobre las presiones arteriales pulmonares (Pap) en el curso del Edema agudo pulmonar de altura, observadas en La Paz (3.700 m). La zona rayada corresponde a los valores normales de la Pap para esta altitud.

el edema pulmonar (35). Ella está considerada como el factor inicial, precedente a la inundación alveolar. Entre los factores responsables de la hipertensión arterial pulmonar deben considerarse tres: el aumento de volúmenes sanguíneos pulmonares, la trombosis de la microcirculación pulmonar, la vasoconstricción arteriolar pulmonar.

El aumento de volumen sanguíneo pulmonar (V.S.P.) ha sido descrito como factor responsable de la hipertensión arterial pulmonar en el curso del edema agudo pulmonar de altura, sobre todo descrito por autores indios (52, 53)

Este aumento sería debido en parte, a la disminución de la distensibilidad de venas periféricas que normalmente se ve en grandes altitudes (44), sería particularmente marcado en los sujetos que hacen o han tenido edema agudo pulmonar de altura (76). Gracias a este mecanismo un volumen de sangre, estimado por extrapolación 250-300 ml (44) podría ser movilizado de zonas periféricas sobre las zonas centrales cuando el sujeto está expuesto en la altura.

La oliguria frecuentemente observada en los sujetos con enfermedad aguda de la montaña, mientras que la aclimatización normal se acompaña de una diuresis normal o aumentada (33, 58, 60) intervendrían igualmente en las génesis del incremento del V.S.P.; esta antiuresis estaría ligada, según los autores indios a un desequilibrio entre la hormona antidiurética (H.A.P.) y las hormonas suprarrenales y el ACTH (58); en particular una disminución marcada del cortisol plasmático ha sido observada (64)

Pero el aumento de la hormona antidiurética, ha sido inconstantemente en sujetos sometidos a una altura de 4.150 mts.

Trombosis de la microcirculación pulmonar ha sido observada en casos fatales (47). Ellas se sitúan en

las porciones límites del lecho vascular al nivel de arteriolas, capilares y venas pulmonares. Ellas serían debidas a anomalías de la coagulación sanguínea, puestas en evidencia en los sujetos que han hecho HAPE (61, 62, 63, 65): disminución de la actividad fibrinolítica, aumento del fibrinógeno plasmático aumentos de los factores V, VIII Y X, disminución del factor XII y aumento de la agregación y del factor III plaquetario.

Tales anomalías no han sido encontradas en sujetos que hayan hecho edema agudo pulmonar de altura estudiados en alturas simuladas de 4.150 metros.

La vasoconstricción arteriolar pulmonar inducida por la hipoxia (4,5) parece uno de los factores esenciales en el mecanismo de H.A.P. observados en el curso del edema agudo pulmonar: la reversibilidad espectacular bajo la influencia de la inhalación de oxígeno por estos pacientes, pone en evidencia de este factor (Fig. 4)

La amplitud de la respuesta vasoconstrictiva arteriolar pulmonar es función del grado de la hipoxia.

En los sujetos susceptibles de hacer un edema pulmonar de altura, presentan a igual altura, en relación a los sujetos control, una hipoxia más marcada ligada a una disminución de sus respuestas ventilatorias a la hipoxia, asociada a un ensanchamiento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno (37).

En los mencionados sujetos el ejercicio muscular, asociada a la hipoxia, acentúa la respuesta vasoconstrictiva (figura 5). (12, 35). Lo mismo ocurre con el sueño que se acompaña de una acentuación de la hipoxia (70) lo que explica que el HAPE puede manifestarse en el curso del sueño (49). El frío produce hipertensión arterial pulmonar, un aumento de presión arterial pulmonar y resistencia pulmonar (13) es así que nosotros hemos podido inducir en su sujeto que había sufrido de episodios de HAPE, severa hipoxia y

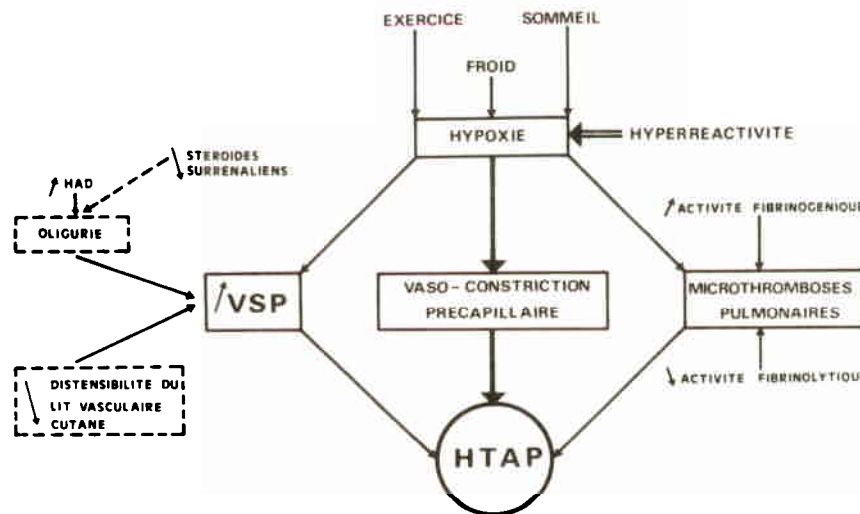


FIG.

Fig. 4. Mecanismos de la Hipertensión arterial pulmonar en el curso del Edema agudo pulmonar de altura.

VSP: Volumen sanguíneo pulmonar; HAD: Hormona antidiurética.

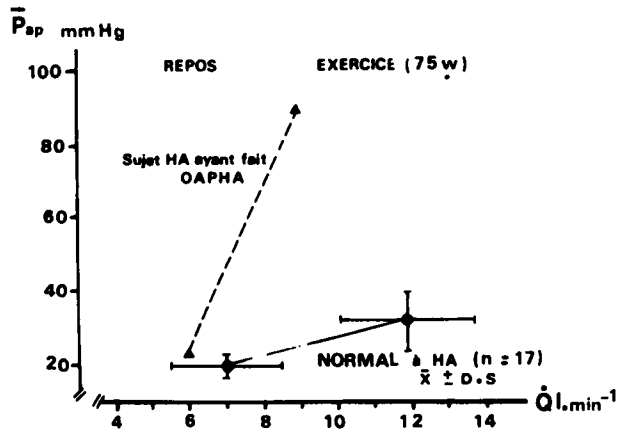


Fig. 5. Respuesta hemodinámica inducida por el ejercicio muscular en un sujeto nacido y residente de grandes alturas, un mes después caso No. 4 de la Tabla I. Comparación de un grupo de 17 sujetos normales. (Realizado al mismo nivel de altura (3.700 m). Pap= Presión arterial pulmonar, Q = Débito cardíaco.

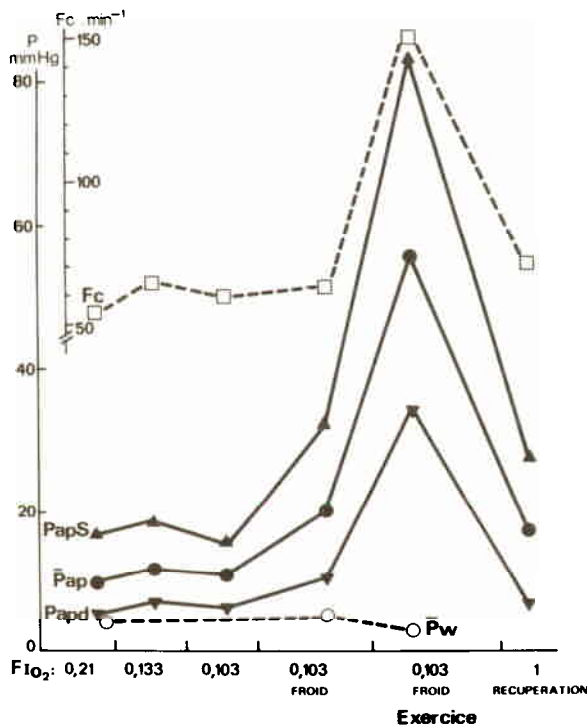


Fig. 6. Valores de la frecuencia cardíaca (Fc) y de las presiones arteriales pulmonares, sistólica media y diastólica y capilar bloqueada en un sujeto con antecedentes de edema agudo pulmonar de altura y estudiado en diferentes condiciones experimentales, después de su curación:

- inhalación de aire ambiente (FIO₂ = 0,21)
- inhalación de mezclas hipóxicas (FIO₂) = y/o 0103.
- inhalación de una mezcla hipóxicas (FIO₂) = 0103), + asociación de enfriamiento de la piel.
- asociación: hipoxia + frio + ejercicio muscular.
- recuperación bajo administración de oxígeno puro. (FIO=1)

ejercicio muscular asociando y un enfriamiento de la piel (Fig. 6). Nosotros hemos puesto en evidencia la hiperreactividad de la circulación de un sujeto que había padecido HAPE un mes después utilizando la técnica de la hipoxia, breve inducida por inhalación de dos ciclos ventilatorios de nitrógeno (Fig. 7) (10, 11, 12).

Numerosos trabajos han ensayado de poner en evidencia eventuales mediadores químicos vasoconstrictores pulmonares observados en los sujetos que hacen edema pulmonar de altura.

La histamina es un potente vasoconstrictor pulmonar liberada en el curso de la hipoxia (23, 24). Sudhakaran y col. (68) no ha encontrado en los sujetos susceptibles de hacer HAPE y sometido a mezclas hipóxicas, un nivel de histamina plasmática muy elevado que en los sujetos control. Ellos admiten la hipótesis que tales sujetos presentan una hipersensibilidad arterial pulmonar a la histamina, Está demostrado que los antihistamínicos, lo mismo que las sustancias que se oponen a la liberación de la histamina, son capaces de oponerse a la hipertensión arterial pulmonar hipoxica (25, 69). El estudio de tales drogas en el cuadro de prevención del HAPE podría permitir destacar el rol de la histamina en la génesis de la afección.

La serotonina, otro agente vaso constrictor pulmonar (6,20) ha sido estudiado a nivel sanguíneo en sujetos susceptibles sometidos a la inhalación de mezclas hipóxicas; mientras que ellos presentaban una hipertensión arterial pulmonar más marcada, su concentración sanguínea en serotonina era idéntica a la de los sujetos control. Este factor no parece intervenir en el cuadro de la hipertensión arterial pulmonar de altura.

La noradrenalina tiene también un efecto vasoconstrictor disminuido por los alfa, bloqueadores y aumentada por los betabloqueantes (6). Ha sido demostrado que, en comparación a un grupo control, la eliminación de catecolaminas urinarias estaba significativamente elevadas en la hipertensión arterial, en los sujetos que presentan mal agudo de montaña (sorojche), este hecho junto con una disminución importante de la "impedancia" eléctrica de la impedancia transtorácica es expresión de un aumento o del agua intrapulmonar en los sujetos que presentán mal agudo de la montaña severa (27). Las observaciones conducen a la hipótesis de un mecanismo neurogénico del HAPE donde el "sistema simpático adrenérgico" jugaría un rol de primer plan.

La angiotensina, otro agente vaso constrictor pulmonar, no tiene acción claramente demostrada, en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar inducida por la hipoxia aguda; en la rata (2) y en el perro (1) la hipoxia aguda produce seria disminución de la actividad de la enzima de conversión creciendo la responsabilidad de respuesta vascular a la angiotensina II.

La prostaglandina P2 otro vasoconstrictor pulmonar producido y liberado a nivel pulmonar, es objeto

de estudios complementarios serán necesarios para ubicar su rol. (55).

La lista de mediadores químicos responsables aún no ha terminado. Se ha duplicado recientemente una observación de HAPE con elevación de "beta-endorfinas plasmáticas" y mejoría espectacular de los pacientes por inyección de un antagonista el Naxolone (3). Esta observación adquiere relevancia en la hipótesis de un mecanismo "endorfínico" que permite, explicar entre otros ciertos caracteres comunes clínicos y hemodinámicos existente entre el HAPE y la intoxicación aguda por heroína. (1H).

Si la vasoconstricción arteriolar pulmonar por la hipoxia en el curso del HAPE no es discutible al presente es imposible ubicar el rol y la evidencia de los mediadores químicos vasoactivos responsables.

El rol de una eventual venoconstricción pulmonar hipóxica puesta en evidencia en el animal (39) ha sido propuesta igualmente en el hombre (74). En el curso del HAPE experimental en la rata la formación y protusión de numerosas vesículas endoteliales al interior de capilares pulmonares ha sido observado (26). Este mecanismo podría igualmente intervenir, en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar en el curso del HAPE.

MECANISMO DEL EDEMA INTRA-ALVEOLAR

La constatación de presiones auriculares izquierdas normales permite eliminar la hipótesis de una insuficiencia ventricular izquierda aguda, razón por la cual el HAPE es habitualmente clasificado en el grupo de edema "no cardiogénico" en el cual dos mecanismos son considerados: edema por hipertensión y edema por hiperpermeabilidad.

Entre las teorías en las cuales la hipertensión arterial pulmonar juega un rol preponderante se debe mencionar la de ARIAS-STELLA (2) y Recavarrin (51)..

Estos autores describen en el nativo residente de grandes alturas, encima (arriba) de las arteriolas pulmonares preterminales de pared muscular espesa, a arteriolas pulmonares preterminales de pared delgada distensible que bajo la influencia de la hipertensión arterial pulmonar podrían abrirse y comunicar directamente las arterias pulmonares con los capilares. Este cortocircuito arteriolo-capilar, en la zona arteriolar precapilar, lugar de una intensa vasoconstricción permitiría la transmisión a los capilares de alta presión de la arteria pulmonar. Esta teoría podría explicar el HAPE que se observa en los nativos de la altura, pero no en los sujetos que llegan del nivel del mar, en los cuales la particularidad anatómica de los vasos arteriales pulmonares, no ha sido descrita.

La teoría del edema por permeabilidad puede ser evocada a partir de constataciones que ponen en evidencia, al nivel intra-alveolar, depósitos de fibrina con membrana hialina expresión del alto tenor proteínas, producto de la estrasudación intra-alveolar (47). El mejor argumento sería la constatación de un porcentaje de proteínas en el líquido del edema en relación al plasma superior al 60%.

Una sola medida realizada en el hombre en el curso del edema agudo pulmonar de altura, daría datos de valores vecinos al 60%.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el aumento de la permeabilidad en el curso de HAPE.

- Una filtración transarterial que sería responsable de la acumulación de líquido y que invadiría los alvéolos por vía retrógrada (75)
- Una lesión mecánica del endotelio capilar debido a la sobre "perfusión".

Esa sobre perfusión estaría ligada a la no homeogeneidad de las resistencias precapilares pulmonares (17, 32, 66) secundaria a la vasoconstricción hipóxi-

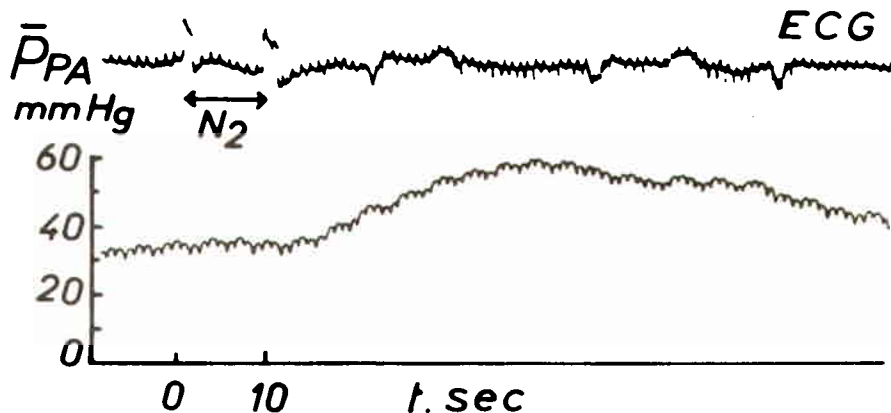


Fig. 7. Efectos de la inhalación de dos ciclos ventilatorios de nitrógeno puro (N₂) sobre la presión arterial pulmonar media (Pap) en un sujeto que había presentado edema agudo de pulmón un mes antes (caso N° 4 Tabla I después de su curación) y estudiado en La Paz.

a 3.700 m. La presión arterial pulmonar media se eleva a más del 100%, 40 segundos después del test del N₂, mientras que en casos normales se eleva alrededor de 70%.

ca y a las microtrombosis arteriolares. La no homogeneidad de la perfusión pulmonar inducida por la hipoxia, ha sido puesta en evidencia en los sujetos que han presentado HAPE (73). Este aspecto funcional de no homogeneidad, sería responsable del aspecto focalizado de imágenes radiológicas y de la sobre-perfusión en las zonas pulmonares que han quedado permeables. Los capilares pulmonares de estas zonas perfundidas serían el lugar de alto debido y de alta presión que la teórica, de la medida de la presión capilar bloqueada no permitiría aclarar este hecho. La lesión mecánica de las células endoteliales debida a la gran velocidad lineal de la sangre en las zonas sobre-perfundidas producirían un aumento de la permeabilidad que asociada a la alta presión hemomecánica induciría un edema alveolar a mecanismos mixtos, relativamente rico en proteínas. Esta teoría explicaría en tre otras, la frecuencia del edema en los sujetos con ausencia congénita de la arteria pulmonar derecha, en los cuales el edema se produce en altitudes moderadas (2.000 a 3.000 mts.). La debilidad de esta teoría es la dificultad de obtener un edema experimental del tipo mencionado.

- c) Un efecto directo de la hipoxia es otra hipótesis propuesta: la histamina liberada a nivel pulmonar podría alterar directa o indirectamente la permeabilidad del endotelio alveolar; su acción indirecta se haría por un aumento de la permeabilidad del

sistema vascular bronquial, ocasionando la formación del edema intersticial peribronquial y secundariamente intra-alveolar (17, 38). Los polipeptidos vaso-activos, tales como la bradiquinina donde la desaturación a nivel pulmonar está disminuida en el curso de la hipoxia aguda (48) podría intervenir en el mismo sentido y explicar la Asociación frecuente del edema agudo pulmonar de la altura a la de otros edemas tales como el edema cerebral y el edema cutáneo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La complejidad de la fisiopatología contrasta con la simplicidad del tratamiento, reposo, oxígeno-terapia y eventualmente la utilización de diuréticos son suficientes. (45) en las formas severas la ventilación asistida" con presión positiva al fin de la espiración" puede ser necesaria (16), las formas asociadas al edema cerebral imponen imperativamente el descenso a altitudes inferiores. La prevención esta asociada al uso de la acetazolamida, fármaco inhibidor de la anhidrasa carbónica, diurético, estimulante ventilatorio (7, 8, 42, 70). el despistaje de sujetos propensos a la presentación de edema agudo pulmonar de altura es difícil, la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y de anomalías en la respuesta circulatoria en el curso del test al frío (72) o test de la mesa basculante (46) tienen el propósito de despistar tales sujetos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALEXANDER J. M., NYBY M. D., JASBERG K.A.: Effect of angiotensin on hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated dog lung. *J. Appl. Physiol.*, 1976, 41, 84.
- 2.- ARIAS-STELLA J., SALDANA M.: The terminal portion of the pulmonary vascular tree in people native to high altitude. *Circulation*, 1963, 28, 915.
- 3.- BAR-OR D., MARX J.A., GOOD J.T.: Naloxone, beta endorphins and high-altitude pulmonary edema. *Ann. Intern. Med.*, 1982, 96, 684.
- 4.- BERGOFSKY E.H., BASS B. G., FERRETI R., FISHMAN A.P.: Pulmonary vasoconstriction in response to precapillary hypoxemia. *J. Clin. Invest.*, 1963, 42, 120.
- 5.- BERGOFSKY E.H., HAAS F.: An investigation of the site of pulmonary vascular response to hypoxia. *Bull. Physio-Path. Resp.* 1968, 4, 91.
- 6.- BERGOFSKY M.D.: Mechanisms underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states. *J. Med.*, 1974, 57, 378.
- 7.- BRADWELL A. R., DELAMERE J.P.: The effect of acetazolamide on the proteinuria of altitude. *Aviat. Space Environ. Med.*, 1982, 53, 40.
- 8.- CAIN S.M., DIUNN J.E.: Low doses of acetazolamide to aid accommodation of men to altitude. *J. Appl. Physiol.*, 1966, 21, 1195.
- 9.- CALDWELL R. W. BLATIES C. M.: Effect of chronic hypoxia on angiotensin induced pulmonary vasoconstriction and converting enzyme activity in the rat (41568). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1983, 172, 346.
- 10.- COUDERT J., PAZ-ZAMORA M., ANTEZANA G., VARGAS E., BRIANCON L.: Effects of hypoxia and hyperoxia of short duration on the pulmonary circulation of Highlanders (HL) and Lowlanders (LL) living at 3.750 M. *Progr. Resp. Res.*, 1975, n° 9, 173.
- 11.- COUDERT J., ANTEZANA G., DURAND J.: L'œdème aigu du poumon de la haute altitude. In: Colloque médecine et haute montagne, 1976, n° 3, 261 (Fédération Française de la montagne, Paris).
- 12.- COUDERT J.: La circulation pulmonaire du natif de la haute altitude, a La Paz (3 700m). In: Anthropologie des populations andines, 1976, n° 63, 305 (INSERM, Paris).
- 13.- COUDERT J., GUIEU J.D., ANTEZANA G., SPIELVOGEL H., ZELTER M., MENSCH-DECHENE J., GEYSSANT A., DURANT J.: Effets des contraintes thermiques sur la circulation pulmonaire de l'homme a l'altitude. In: Thermal comfort, 1977, n° 75, 317 (DURAND, RAYNAUD) (INSERM, Paris).
- 14.- DUBERSTEIN J.L., KAUFMAN D.M.: A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin-induced pulmonary edema. *Am. J. Med.*, 1971, 51, 704.
- 15.- FEIN A., GROSSMAN R.F., JONES J.G., OVERLAND E., PITTS L., MURRAY J.F., STAUB N. C.: The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am. J. Med.* 1979, 67, 32.
- 16.- FLEDMAN K. W., HERNDON S.P.: Positive expiratory pressure for the treatment of high-altitude pulmonary edema. *Lancet*, 1977, i, 1036.
- 17.- FISHMAN A. P.: Pulmonary edema. The water-exchanging function of the lung. *Circulation*, 1972, 46, 390.

18. — FRATES R. C., HARRISON G. M., EDWARDS G. A.: Highaltitude pulmonary edema in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 678.
19. — FRED H.L., SCHMIDT A.M., BATES T., HECHT H.H.: Acute pulmonary edema of altitude, Clinical and physiopathologic observations. *Circulation*, 1962, 25, 929.
20. — GLAZIER J.B., MURRAY J.F.: Sites of pulmonary vasomotor reactivity in the dog during alveolar hypoxia and serotonin and histamine infusion. *J. Clin. Invest.*, 1971, 50, 2550.
21. — HACKETT P.H., RENNIE D., LEVINE H.D.: The incidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*. 1976, ii, 1149.
22. — HACKETT P.H., CREACH C.E., GROVER R.F., HONIGMAN B., HOUSTON C.S., REEVES J.T., SOPHOCLES A. M., VAN HARDEUBROEK M.: High-altitude pulmonary edema in persons without the right pulmonary artery. *New Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1070.
23. — HAAS F., BERGOFKY E.H.: Role of the mast cell in the pulmonary pressor response to hypoxia. *J. clin. Invest.*, 1972, 51, 3154.
24. — HAUGE A.: Role of histamine in hypoxic pulmonary hypertension in rat: blockade or potentiation of endogenous amines, kinins and ATP. *Circulation Res.*, 1968, 22, 371.
25. — HAUGE A., STAUB N.B.: Prevention of hypoxic vasoconstriction in the cat lung by histamine releasing agent 48/80. *J. Appl. Physiol.*, 1969, 26, 693.
26. — HEATH D., MOOSAVI H., SMITH P.: Ultrastructure of high altitude pulmonary edema. *Thorax*, 1973, 28, 694.
27. — HOON R. S., SHARMA S. C., BALASUBRAMANIAN V., CHADHA K. S., MATHEW O.P.: Urinary Catecholamine excretion on acute induction to high altitude (3,658 m). *J. appl. Physiol.*, 1976, 41, 631.
28. — HOUSTON C.S., DICKINSON J.: Cerebral forms of high altitude illness. *Lancet*, 1975, ii, 758.
29. — HOUSTON C.S.: High altitude illness; disease with protean manifestations *J. Am. Med. Ass.*, 1976, 236, 2193.
30. — HULTGREN H. N., SDICKARD W.B., HELLRIEGEL K., HOUSTON C.S.: High altitude pulmonary edema. *Medicine*, 1961, 40, 289.
31. — HULTGREN H.N., LOPEZ C.E., LUNDBERG E., MILLER H.: Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude. *Circulation*, 1964, 29, 393.
32. — HULTGREN H.N., ROBINSON M. C., WUERFLEIN R.D.: Overperfusion pulmonary edema. *Circulation*, 1966, 34, 132.
33. — HULTGREN H.N., GROVER R.F.: Circulatory adaptation to high altitude. *Am. Rev. Med.*, 1968, 19, 119.
34. — HULTGREN H.N.: High altitude pulmonary edema: hypoxia, high altitude and the heart. *Adv. Cardiol.*, 1970, 5, 24.
35. — 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.
36. — HURTADO A.: Aspectos fisiológicos patológicos de la vida en la altura 1937 (RIMAC, Lima).
37. — HYERS T.M., SCOGGIN C.H., WILL D.H., GROVER R. F., REEVES J. T.: Accentuated hypoxemia at high altitude in subjects susceptibles to high altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exercise Physiol.*, 1979, 46, 41.
38. — KARLINER J.S.: Noncardiogenic forms of pulmonary edema. *Circulation*, 1972, 56, 212.
39. — KUIDA H., TSAGARIS T.J., HECHT H.H.: Evidence for pulmonary venoconstriction in brisket disease. *Circulation Res.*, 1963, 12, 182.
40. — LAKSHMINARAYAN S., PIERSON D.J.: Recurrent high altitude pulmonary edema with blunted chemosensitivity. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1975, 111, 869.
41. — LANDOLT C.C., MATTHAY M.A., ALBERTINE K. H., ROOS P. J., WIERNER-KRONISH J.P., STAUB N.C.: Overperfusion, hypoxia, and increased pressure cause only hydrostatic pulmonary edema in anesthetized sheep. *Circulation Res.*, 1983, 52, 335.
42. — LARSON E.B., ROACH R.C., SCHOENE R.B., HORNBEIN T. F.: Acute mountain sickness and acetazolamide. Clinical efficacy and effect on ventilation. *J. Am. Med. Ass.*, 1982, 248, 328.
43. — MARTICORENA E., HULTGREN H.N.: Evaluation of the therapeutic methods in high altitude pulmonary edema. *Am. J. Cardiol.*, 1979, 43, 307.
44. — MARTINEAUD J.P., DURAND J., COUDERT J., SEROUSSI S.: La circulation cutanée au cours de l'adaptation a l'altitude. *Pfugers Arch.*, 1969, 310, 264.
45. — MOSSO A.: Life on man on the high Alps. Un vol., 1898 (FISHER UNWIN, London).
46. — NAIR C.S., GOPINATH P.H., KUMAR B.R.: Tilt table studies at 11000 Ft on subjects recovered from high altitude pulmonary edema. *Indian J. Med. Res.*, 1973, 61, 1366.
47. — NAYAK N.C., ROY S.B., NARAYANAN T.K.: Pathologic features of altitude sickness. *Am. J. Path.*, 1964, 45, 381.
48. — O'BRODOVICH H.M., STALCUP S.A., MEI PANG L., LIPSET J.S., MELLINS R.B.: Bradykinin production and increased pulmonary endothelial permeability during acute respiratory failure in unanesthetized sheep. *J. Clin. Invest.*, 1981, 67, 514.
49. — PEÑALOZA D., SIME F.: Pulmonary circulation during high altitude pulmonary edema. *Bull. Physio-Path. Resp.*, 1968, 4, 17.
50. — RAVENHILL T.H.: Some experiences of mountain sickness in the Andes. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1913, 20, 313.
51. — RRECAVARREN M.D.: The preterminal arterioles in the pulmonary circulation of high altitude natives. *Circulation*, 1966, 33, 177.
52. — ROY S. B., SINGH I., BHATIA M.L., KHANNA P.K.: Effect of morphine on pulmonary blood volume in convalescents from high altitude pulmonary edema. *Br. Heart. J.*, 1965, 27, 876.
53. — ROY S.B.: Editorial. Pulmonary blood volume and high altitude pulmonary edema. *Indian Heart J.*, 1966, 18, 203.
54. — ROY S.B., GOLERIA J.S., KHANNA P.K., MANCHADA S.C., PANDE J.N., SUBBA P.S.: Haemodynamics studies in high altitude pulmonary edema. *Br. Heart J.*, 1969, 31, 51.

55. – SAID S.I., YOSHIDAT T., KIMATURA S., VREIM C.: Pulmonary alveolar hypoxia: release of prostaglandins and other humoral mediators. *Science*, 1974, 185, 1181.
56. – SCOGGIN C.H., HYERS T.M., REEVES J.T., GROVER R. F.: High-altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado. *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 1269.
57. – SINGH I., KAPILA C.C., KHANNA P.K., NANDA R.B., RAO B. D. P.: High altitude pulmonary edema. *Lancet*, 1965, i, 229.
58. – SINGH I., LAL M., KHANNA P.K., MATHEW N.T.: Augmentation of frusemide diuresis by morphine in high altitude pulmonary edema. *Br. Heart J.*, 1967, 29, 709.
59. – SINGH I., ROY S.B.: High altitude pulmonary edema: clinical hemodynamic and pathologic studies. In: Biomedicine of high terrestrial elevations. Proc. symp. at U.S. Research Institute of environmental medicine, Natick, Mass., 1967, 108 (HEDNAUER, USARIEM, 1969).
60. – SINGH I., KHANNA P.K., SRIVASTAVA M.D., MADAN LAL, ROY S.B., SUBRAMANYAM C.V.S.: Acute mountain sickness. *N. Engl. J. Med.*, 1969, 250, 175.
61. – SINGH I., CHOCHAN I.S., MATHEW N.T.: Fibrinolytic activity in high altitude pulmonary edema. *Indian J. Med. Res.*, 1969, 57, 210.
62. – SINGH I., CHOCHAN I.S.: Abnormalities of blood coagulation at high altitude. *Int. J. Biometeor.*, 1972, 16, 283.
63. – SINGH I., CHOCHAN I. S.: Reversal of abnormal fibrinolytic activity, blood coagulation factors and platelet function in high-altitude pulmonary edema with frusemide. *Int. J. Biometeor.*, 1973, 17, 73.
64. – SINGH I., MALHOTRA M.S., KHANNA P.K., NANDA R.B., PURSHOTTAM T., UPADHYAY T.N., RADHA-KRISHNAN V.R., BRAHMACHARI H.D.: Changes in plasma cortisol, blood antidiuretic-hormone and urinary catecholamines in high-altitude pulmonary edema. *Int. J. Biometeor.*, 1974, 18, 211.
65. – SINGH I., CHOCHAN I.S.: Adverse changes in fibrinolysis, blood coagulation and platelet function in high altitude pulmonary edema and their role in pathogenesis. *Int. J. Biometeor.*, 1974, 18, 33.
66. – STAUB N.C.: Pulmonary edema due to increased microvascular permeability to fluid and protein. *Circulation Res.*, 1978, 43, 143.
67. – STAUB N.C.: Pulmonary edema due to increased microvascular permeability. *A. Rev. Med.*, 1981, 32, 291.
68. – SUDHAKARAN K., VISWANATHAN R., SUBRAMANIAN T.A.: Plasma histamine levels under hypoxic stress: further studies on pulmonary edema of high altitude. *Respiration*, 1979, 37, 91.
69. – SUSMANO A., CARLETON H. A.: Effect of antihistaminic drugs on hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1973, 31, 718.
70. – SUTTON J.R., HOUSTON C.S., LABSEKK A.L., Mc FADDEN M.D., HACKETT P.M., RIGG J.R.A., POWLES A. C.P.: Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 1329.
71. – VEGA A. B.: Algunos casos de edema pulmonar agudo por sorroche. *Anales Facultad Med. Lima.*, 1955, 38, 232.
71. – VISWANATAN R., SUBRAMANIAN S., LODI S. T. K., RADHA T. G.: Further studies on pulmonary edema of high altitude. Abnormal responses to hypoxia of men who had developed pulmonary edema at high altitude. *Respiration*, 1978, 36, 216.
73. – VISWANATAN R., SUBRAMANIAN S., RADHA T.G.: Effect of hypoxia on regional lung perfusion by scanning. *Respiration*, 1979, 37, 142.
74. – WAGENVOORT C.A., WAGENVOORT N.: Pulmonary veins in high-altitude residents: a morphometric study. *Thorax*, 1982, 37, 931.
75. – WHAYNE T.F., SEVERINGHAUS J. W.: Experimental hypoxic pulmonary edema in the rat. *J. Appl. Physiol.*, 1968, 25, 729.
76. – WOOD J.E., ROY S.B.: The relationship of peripheral venomotor responses to high altitude pulmonary edema in man. *Am. J. Med. Sci.*, 1970, 259, 56.