

EL COMPORTAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR EN CARDIOPATIAS QUIRURGICAMENTE CORREGIBLES - EN RESIDENTES DE GRANDES ALTURAS LA PAZ-BOLIVIA.

SPIELVOGEL H., OTERO CALDERON L., CALDERON G., VARGAS E., ANTEZANA G., Y CUD-KOWICZ L.

INSTITUTO NACIONAL DE TORAX, LA PAZ, INSTITUTO BOLIVIANO DE BIOLOGIA DE ALTURA, UNIVERSIDAD MAYOR DE "SAN ANDRES" LA PAZ - BOLIVIA LABORATORIO CARDIOPULMONAR, DALHOUSIE UNIVERSITY, HALIFAX, N.S.

En una evaluación clínica de diferentes cardiopatías que normalmente están asociados con hipertensión pulmonar y cuyos datos han sido publicados anteriormente (1), nos pareció razonable de separar el componente fisiológico de la hipertensión pulmonar que es atribuible a la altura solamente, del componente que tiene su origen en la enfermedad cardiaca presente. La suma de éstos componentes acentúa evidentemente los signos clínicos de la hipertensión pulmonar en los pacientes de - La Paz y su desglosamiento ayudaría a la comprensión de signos físicos residuales después de una exitosa cirugía de estenosis mitral, comunicaciones interventriculares e interauriculares y persistencia de ductus.

El éxito de la cirugía de éstas cardiopatías no complicadas al nivel del mar elimina hipervolemia pulmonar y reduce la hipertensión - asociada, siempre que no existan cambios estructurales irreversibles en el sistema vascular pulmonar (2). En los pacientes de La Paz como consecuencia de la altura deberá persistir el componente fisiológico de la hipertensión pulmonar secundaria a la hipoxia alveolar ($PAO_2 = 57$ mmHg). (3) El propósito de éste informe es de establecer una predicción de la hipertensión pulmonar residual en pacientes con cardiopatías quirúrgicamente corregibles, quienes están obligados de seguir viviendo en grandes alturas después de la operación.

MATERIAL Y METODOS:

La información para éste trabajo proviene de 10 pacientes, quienes fueron sometidos a cateterismos cardíacos en La Paz (tabla I).

TABLA No. I.- PACIENTES CATETERIZADOS EN LA PAZ (ALTURA 3.700 m).

<u>No.</u>	<u>SEXO</u>	<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>EVIDENCIA CLINICA - DE HP</u>	<u>CIANOSIS POLICITEMIA</u>	<u>HIPOCRATISMO DIGITAL</u>
1	F	PCA	++	ausente	ausente
2	F	CIV	+++	ausente	ausente
3	M	CIA	+++	ausente	ausente
4	M	CIA	++	ausente	ausente
5	MM	PCA	++	ausente	ausente
6	M	Estenosis mitral	++	presente	moderado
7	F	Estenosis mitral mínimo		ausente	moderado
8	M	Primario	+++	mínimo	moderado
9	M	Enfermedad de Monge	+++	fuerte	acentuado
10	M	Enfermedad de Monge	+++	fuerte	acentuado

HP = Hipertensión Pulmonar

PCA = Persistencia de ductus

CIA = Comunicación interauricular

CIV = Comunicación interventricular.

El Cateterismo del corazón derecho fué explicado al paciente detalladamente 24 horas antes de que el procedimiento fuera llevado a cabo de rutina en el Instituto Nacional de Tórax, La Paz. Los pacientes se encontraban en ayunas en la mañana del estudio y en un estado basal, también habían recibido seconal sodico 50 mg. 30 min. antes del procedimiento.

Las presiones del corazón derecho, de la arteria pulmonar y de la posición en cuña, tanto como de una arteria sistémica fueron medidas mediante captosres de presiones fisiológicas Sanborn e inscritas en un registro permanente Sanborn.

La presión media fué registrada mediante integración electrónica directa. El nivel

cero atmosférico para todas las presiones fué 10 cm. por encima de la mesa de rayos X.

La ventilación por minuto en reposo (\dot{V}_E), frecuencia respiratoria (f/min) volumen tidal (V_t), consumo de oxígeno por minuto ($\dot{V}O_2$) y eliminación de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) fueron obtenidos mediante recolección del aire espirado durante 4 minutos en una bolsa Douglas.

Todos los volúmenes de gases están expresados como V ó \dot{V} - BTSP ml ó l/min/m² con excepción de $\dot{V}O_2$ y $\dot{V}CO_2$ que están indicados en STPD. El contenido de oxígeno y de anhídrido carbónico (FEO₂ y FECO₂) en aire espirado fueron analizados separadamente mediante la técnica de Roughton Scholander. Muestras de

sangre se obtenían simultáneamente durante los 4 minutos de colección de aire espirado tanto de la arteria pulmonar como de una arteria sistémica. Todos los análisis se efectuaban en el Instituto Boliviano de Biología de Altura. El contenido de hemoglobina de las muestras de sangre fué medido fotométricamente. El PO₂ de la sangre se determinó mediante la polarografía usando el electrodo de Clark conectado al radiometer Micro-Astrup. El pH de la sangre se determinó a 37°C mediante electrodo de vidrio del radiometer, que fué calibrado diariamente con ampollas frescas de radiometer fosfato-buffer de pH 7.381.

El PCO₂ fué determinado de la sangre tonometrada con mezclas de gas CO₂ de 3.7 y 7.4 o/o y el monograma de Sigaard Andersen. Las saturaciones de oxígeno de las muestras de sangre arterial y pulmonar fueron leídas del nomograma de Severinghaus para la disociación de oxígeno de la sangre utilizando el PO₂ y considerando los efectos de temperatura y pH.

Para la computación del débito cardíaco usando el método de Fick directo, la diferencia arterio-venosa del contenido de oxígeno fué obtenida de la saturación y capacidad de oxígeno de las muestras de sangre.

El espacio muerto fisiológico (VDS) fué calculado mediante la ecuación de Bohr usando el PaCO₂ en vez de PACO₂ porque los gradientes PA - a CO₂ se encontraron muy pequeños en estudios relacionados. (4).

La ventilación alveolar en reposo (VA BTPS) fué obtenida de VA = VE - VDS = ventilación de espacio muerto por minuto (BTPS) y también de

$$VA = \frac{VCO_2 \times 863}{P_a \text{ CO}_2}$$

Ventilación alveolar y espacio muerto fisiológico fueron corregidos según el espacio muerto de los aparatos.

La resistencia vascular pulmonar total (RPT), resistencia arteriolar pulmonar (RAP) y resistencia vascular sistémica (RVS) fueron calculados de manera standard y están expresados en dinas/seg/cm⁻⁵.

El ejercicio se efectuó en la mesa de rayos X, elevando las piernas extendidas contra resistencia durante 4 minutos. La inhalación de oxígeno y las infusiones de acetilcolina se efectuaron durante el mismo período de tiempo y se seguía el efecto de éstos procedimientos sobre la presión pulmonar a intervalos de un minuto.

Aunque no se podía calcular la carga real de trabajo durante el esfuerzo ésta era de suficiente magnitud para elevar significativamente la presión de la arteria pulmonar en cada paciente.

RESULTADOS

En las tablas II y IV se muestran los valores medios inclusive los errores standard para el grupo de pacientes solamente. Las comparaciones con una serie de control fueron publicados en otra parte (1). Las tablas II, III, IV, muestran los valores de los pacientes con cardiopatías concerniente a intercambio de gas, ventilación alveolar y de espacio muerto, presiones de gases en sangre, pH y saturación de oxígeno.

DEBITO CARDIACO Y CORTOCIRCUITOS

La Tabla V muestra los débitos cardíacos en reposo (\dot{Q} Fick), los índices cardíacos (IC) las frecuencias cardíacas (f/min) los volúmenes sistólicos (VS) e índices sistólicos. Los pacientes con enfermedad de Monge tenían una frecuencia cardíaca media más baja, lo que explica el volumen sistólico medio e índice sistólico más alto en éstos dos pacientes. El flujo sanguíneo pulmonar medio en los 5 pacientes con cortocircuito de izquierda a derecha, se encontró con 3.68 l/min/m² por encima del índice cardíaco medio de 3.24 l/min/m². Para el cálculo de cortocircuito se usó la diferencia AS-AP AV-O₂ y el cálculo del O Fick se basaba en la diferencia del contenido de oxígeno en sangre arterial sistémico y de la vena cava superior (AS - VCS A - VO₂).

PRESIONES DE CORAZON DERECHO Y PRESIONES VASCULARES PULMONARES

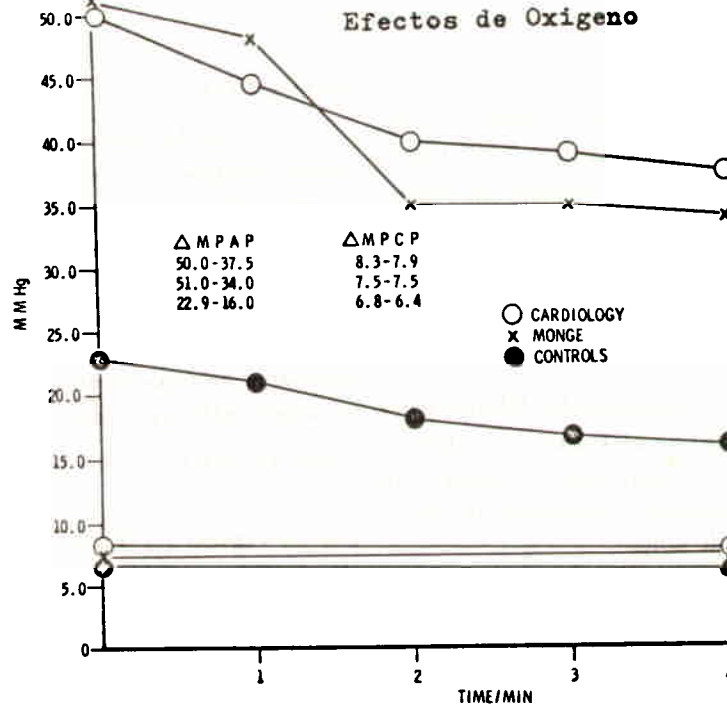
La Tabla VI muestra las presiones sistólicas, diastólicas y medias de aurícula derecha

(PAD), ventriculo derecho (PVD) tronco de arteria pulmonar PTAP, presión capilar pulmonar PCP y presión arterial sistémica PAS. Las presiones medias correspondientes de los 2 pacientes con enfermedad de Monge fueron parecidos a las de los enfermos cardíacos, pero la presión arterial pulmonar media era ligeramente elevada con 51.1 mmHg comparado con 50.0 mmHg en el grupo de cardiopatías.

RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR Y SISTEMICA

Tabla VII muestra los valores medios de la resistencia vascular total (en dinas/seg/cm⁻⁵), resistencia arteriolar pulmonar y resistencias sistémicas. Los valores medios más altos de la resistencia pulmonar total y arteriolar se encontraron en los dos pacientes con enfermedad de Monge.

Figura Nº: 1



La Fig. 1 muestra los efectos de la inhalación de oxígeno durante 4 minutos, sobre la presión arterial pulmonar media y la presión capilar pulmonar en tres grupos (Cardiopatías, enfermedad de Monge, normales). Se muestran solamente los valores medios.

El efecto máximo se observaba al final del segundo minuto y después las presiones medias se nivelaban. En los dos pacientes con enfermedad de Monge la caída media en PTAP era 16.5 mmHg ó sea 33 o/o estabilizándose la presión a 34.0 mmHg. En el grupo de las cardiopatías la presión descendió en 12.5 mmHg ó sea 25 o/o, estabilizándose a 37.5 mmHg. En los controles la presión arterial pulmonar media

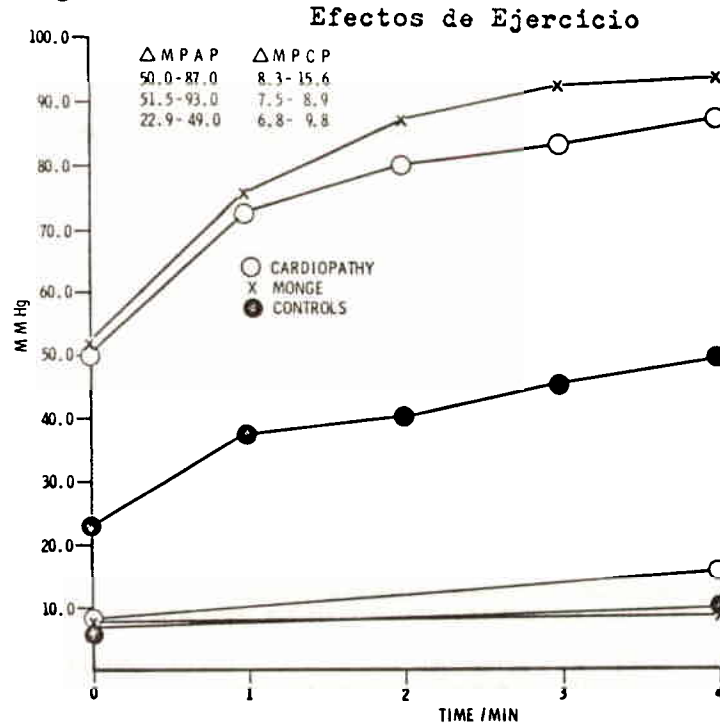
bajaba de 22.9 a 16.0 mmHg, i.e. por 6.9 mmHg, ó sea 30 o/o. La caída de PCP media era menor y tenía un promedio de 0.45 en el grupo de las cardiopatías y de 0.4 mmHg en los controles, empero no se observaba una caída significativa en los pacientes con enfermedad de Monge.

En la figura 2 se muestran los efectos del ejercicio sobre la presión arterial pulmonar media y presión capilar pulmonar media. La presión pulmonar media en el grupo de cardiopatías se elevaba de 50.0 a 97.0 mmHg al final del cuarto minuto ó sea un aumento de 74 o/o. En los pacientes con enfermedad de Monge la presión pulmonar media se elevaba de 51.5 a 93.0 mmHg es decir un 81 o/o. En los controles la

elevación correspondiente en presión pulmonar media fué de 22.9 a 49.0 mmHg ó un aumento del 109 o/o. La presión capilar pulmonar media se elevaba de 6.8 a 9.8 mmHg en los controles lo que significa un 44 o/o; en el grupo de cardiopatías, sin embargo el aumento era mucho más grande: 7.3 mmHg ó 92 o/o. Esto se explica por

los dos pacientes con estenosis mitral que están incluidos en el estudio y cuya presión capilar pulmonar media elevada durante esfuerzo influía considerablemente el valor estadístico medio. El aumento de la presión capilar pulmonar media de los pacientes con Monge era de 7.4 a 8.9 mmHg, un promedio de 1.5 mmHg ó 20 o/o.

Figura Nº: 2



Se infundía acetilcolina a la arteria pulmonar en una cantidad de 5/mcgr/min. La Figura No. 3 muestra que la presión arterial pulmonar media en el grupo de cardiopatías bajaba de 50.0 a 40.1 mmHg ó por 20 o/o, en cambio la presión capilar pulmonar media permanecía sin cambio alguno. En los controles la caída de la presión arterial pulmonar media era 4.9 mmHg ó 16.8 o/o que es considerablemente menos que la caída observada durante la respiración de oxígeno.

La presión capilar pulmonar bajaba de 6.8 a 5.4 mmHg, un cambio de 1.4 ó 17 o/o. Existe información sobre el efecto de acetilcolina en la enfermedad de Monge en un paciente.

El mostraba una caída en la presión arterial pulmonar media de 5.2 a 43.5 mmHg. Esta caída media de 8.5 mmHg ó 16 o/o también es menor que la caída de 33 o/o observada durante la respiración de oxígeno. No había cambio en la presión capilar pulmonar media.

Figura No: 3

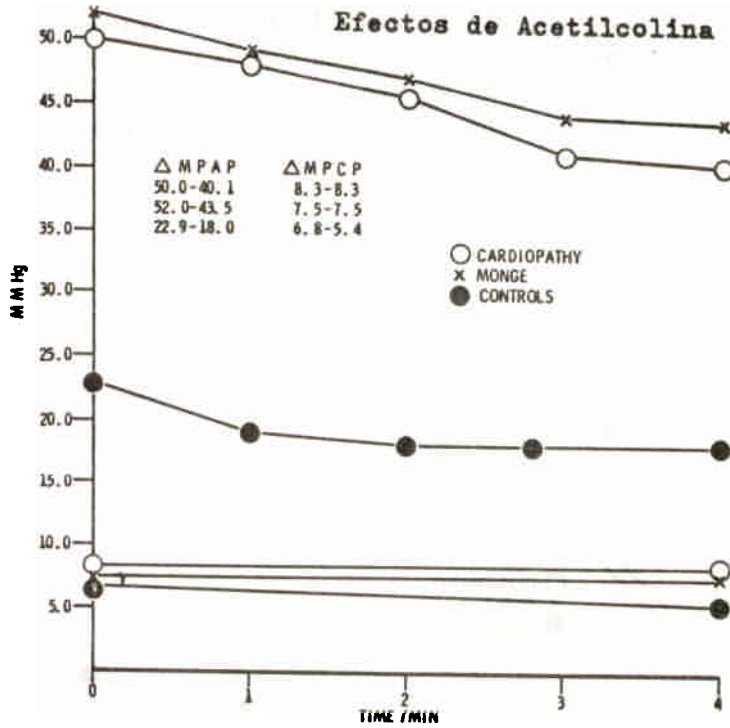
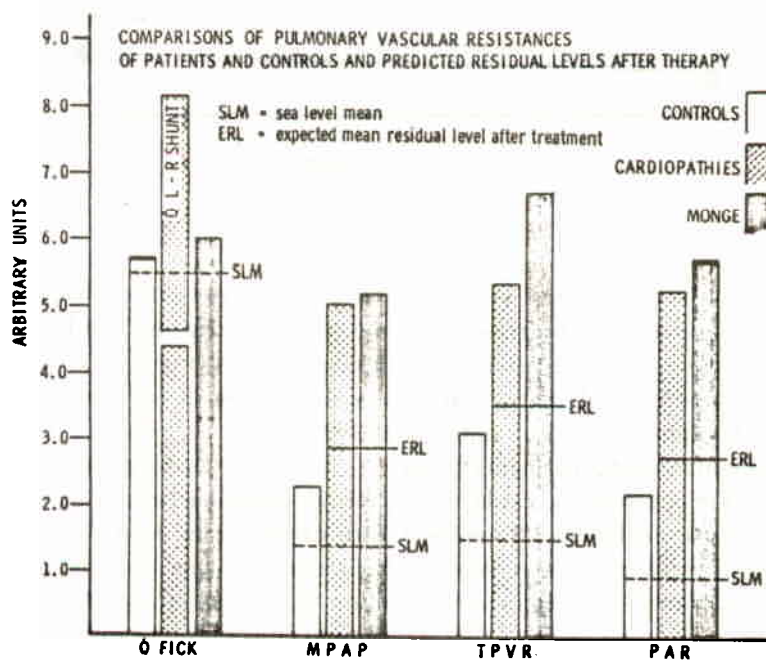


Figura No: 4



La figura No. 4 presenta los valores medios de débito cardíaco, presión de arteria pulmonar, resistencia vascular pulmonar total, resistencia arteriolar pulmonar, en las tres poblaciones de grandes alturas estudiadas mediante cateterismo cardíaco en La Paz. La población de control muestra un débito cardíaco medio parecido al de una población correspondiente al nivel del mar. La presión arterial pulmonar media de los controles es de 22.9 mmHg, aproximadamente 8 mm por encima del medio del nivel del mar y las dos resistencias vasculares pulmonares están, similarmente elevadas. Los valores medios de los enfermos de Monge, están, mostrados separadamente porque su presión arterial pulmonar media en reposo de 51.5 mmHg excedía la del grupo de cardiopatías, que era 50.0 mmHg. También las resistencias vasculares pulmonares eran las más altas de ésta serie.

También interesa el hecho que en ausencia de aumento significativo del débito cardíaco la presión arterial pulmonar media de los enfermos de Monge no bajaba al nivel de control de La Paz con acetilcolina ó respiración de oxígeno puro.

El nivel en reposo de la PTAP en ésta serie después de la acción terapéutica es probable que permanezca en 8 mmHg por encima de los controles ó en 31 mmHg. La serie de las cardiopatías muestra un cortocircuito medio de izquierda a derecha de 3.68 litros por min., la presión arterial pulmonar media era 50 mmHg, la resistencia vascular pulmonar total media era 527.5 dinas/seg/cm⁵ y la resistencia arteriolar pulmonar media 524.6 dinas/seg/cm⁵. Luego de la corrección quirúrgica del cortocircuito de izquierda a derecha y una regresión del débito cardíaco al nivel normal, la presión arterial pulmonar media en reposo se calcula que permanecerá en 29 mmHg ó 6 mm de Hg por encima de la de los controles. La resistencia vascular pulmonar total se acercó al nivel de los controles en los pacientes operados empero la resistencia arteriolar pulmonar permaneció 35 o/o por encima de los controles de grandes alturas.

DISCUSION

Después de la corrección quirúrgica de estenosis mitral o de un cortocircuito de izquierda a derecha se puede esperar que el débito cardíaco de los pacientes con cardiopatías vuelva a niveles de control similares a los que generalmente se encuentran a nivel del mar. Empero su presión arterial pulmonar probablemente alcanzará niveles de aproximadamente 6 mmHg por encima de la presión arterial pulmonar media de 22.9 mmHg de los controles. En cambio un traslado a nivel del mar de los pacientes con enfermedad crónica de la montaña y una reducción de la policitemia tendrá probablemente como efecto una baja de su presión arterial pulmonar a 8 mmHg por encima de la de los pacientes de control. La resistencia pulmonar total se puede esperar que se acercará al nivel de control para la altura en pacientes operados de cortocircuitos no complicados, de izquierda a derecha, empero la resistencia arteriolar pulmonar se calcula que permanecerá alrededor de 100 o/o por encima de los controles.

Los efectos de la respiración de oxígeno y de la infusión de acetilcolina en la altura de La Paz se explican en base a un aumento de la musculatura arteriolar pulmonar (5) y cambios irreversibles de la intima en las arteris pulmonares (2).

La eliminación parcial del componente vasoconstrictivo, que se debe solamente a la hipoxia alveolar en los pacientes parece más efectiva con oxígeno que con acetilcolina. No existe explicación para ésta diferencia de respuesta. La resistencia arteriolar pulmonar no regresa a niveles de control ni con oxígeno, ni con acetilcolina y se deben suponer cambios estructurales en las arterias pulmonares como una explicación alternativa. Investigaciones (6, 7) sugieren que la perfusión del lóbulo superior, particularmente en el enfermo con enfermedad de Monge, no cambia significativamente en posición horizontal. Tanto ésto como el gran espacio muerto fisiológico demostrado en éstos pacientes sugiere que el flujo sanguíneo pulmonar del lóbulo superior es anormal.

TABLA II.- VENTILACION E INTERCAMBIO DE GASES

	s.c.m ₂	Edad	Hb/g 100 ml	Cap O ₂ vols / 100 ml	VE BTPS l/min/ m ²	VE STPD l/min/ m ²	F/min	VT BTPS ml/m ²	VO ₂ ml/m ²	VCO ₂ ml/m ²	R
CARDIOPATIAS											
N = 8											
X	1.48	26.7	16.14	21.7	5.0	2.7	15	333	124	108	0.897
SE	0.02	0.9	0.92	1.39	0.62	0.3	0.69	16.3	13.7	12.8	0.014
t	1.43	3.318	0.487	0.368	0.514	1.395	0.768	2.761	1.092	1.771	3.921
P	0.2	0.01	0.7	0.8	0.6	0.1	0.5	0.02	0.3	0.1	0.001
MONGE											
N = 2											
X	1.81	38.7	23.5	31.1	5.4	2.8	13	417	134	130.1	0.968

R = Cociente Respiratorio

TABLA III.- VENTILACION ALVEOLAR Y VENTILACION DE ESPACIO MUERTO

	FECO ₂	FEO ₂	PECO ₂	PaCO ₂	VDS BTPS	VDS BTPS l/min/m ²	VAI l/min/m ²	VAII l/min/m ²
CARDIOGATIAS								
N = 8								
\bar{X}	3.98	16.33	17.6	33.21	104	1.57	3.41	2.96
SE	0.02	0.08	0.026	0.78	6.9	0.09	0.27	0.41
t	8.346	0.819	20.774	1.061	2.136	1.642	0.783	1.131
p	0.001	0.5	0.001	0.4	0.05	0.2	0.5	0.3
MONGE								
N = 2								
\bar{X}	4.58	16.05	20.2	44.8	164	2.14	3.25	2.61

FECO₂ = Contenido de CO₂ en aire espirado

FEO₂ = Contenido de O₂ en aire espirado

PECO₂ = Presión de CO₂ en aire espirado

PaCO₂ = Presión de CO₂ en sangre arterial

VD_s = Espacio muerto fisiológico en ml/BTPS/m²

VDS = Ventilación del espacio muerto/BTPS/ l/min/m²

VAI = Ventilación del alveolar BTPS l/min/m² obtenido de $VA = VE - V_{DS}$

VAII = Ventilación alveolar BTPS l/min/m² obtenido de $\frac{VCO_2 \times 863}{PaCO_2}$

TABLA IV.- PRESIONES DE GASES EN SANGRE, pH,
Y SATURACIONES DE OXIGENO

	AP PO ₂ mmHg	pH	Satura- ción o/o	Conteni- do de O ₂ vols/100 ml	AS PO ₂	pH	SAT o/o	Conteni- do de O ₂ vols/100 ml	Diferen- cia A-V O ₂
CARDIOPATIAS									
N = 8									
\bar{X}	36.3	7.3747	70.0	14.35	60.5	7.4346	98.71	18.13	3.89
SE	1.58	0.0001	2.63	1.258	1.64	0.0004	2.12	1.05	0.47
t	0.8102	34.49	0.388	0.578	0.089	28.99	0.051	0.575	0.267
P	05	0.001	0.8	0.5	0.9	0.001	0.9	0.6	0.8
MONGE									
N = 2									
\bar{X}	36.5	7.2880	68.93	22.2	50.75	7.382	83.75	26.25	4.1

AP = Sangre de la arteria pulmonar

AS = Sangre de una arteria sistémica

A - V O₂ Diferencia = Diferencia arterio-venosa de contenido de O₂

TABLA V.- DEBITO CARDIACO Y FLUJOS DE CORTOCIRCUITO

	Q Fick l/min	I.C.l/min/m ²	F/min	IS ml/m ²	VS ml	I/DO cor- tocircuito l/min/m ²
CARDIOPATIAS						
N = 8						
\bar{X} =	4.44	3.24	91.61	---	---	3.68
SE	0.85	0.56	5.69	---	---	0.75
t	1.089	0.992	0.659	---	---	---
P	0.3	0.4	0.5	---	---	---
MONGE						
N = 2						
\bar{X}	5.98	3.3	71.0	46.8	84.5	---

Q Fick = Débito Cardíaco según Fick
 IC = Índice Cardíaco en l/min/m²
 f/min = Frecuencia Cardíaca/min
 VS = Volumen Sistólico en ml
 IS = Índice Sistólico en ml/m²

TABLA VI.-- PRESIONES DEL CORAZON DERECHO Y DE LOS
VASOS PULMONARES

	S	Auricula Derecha D	X	S	Ventriculo Derecho D	X	S	Arteria Pulmonar D	X	S	Pre-sión Capilar Pulmonar	X
CARDIOPATIAS												
N	8											
\bar{X}	7.751	1.62	5.0	75.8	0	39.4	72.4	37.8	50.0	12.3	5.8	8.3
SE	1.88	0.96	0.97	8.6	0	5.2	9.6	6.1	8.1	2.21	1.95	1.78
t	0.593	0.482	1.481	3.696	0	2.796	2.858	3.428	2.873	0.673	0.667	0.603
P	0.5	0.6	0.1	0.01	0	0.02	0.01	0.01	0.02	0.5	0.5	0.5
MONGE												
N	2											
\bar{X}	7.81	1.75	6.5	76.0	-3.0	36.0	74.0	41.0	51.0	12.1	5.1	7.5

Auricula Derecha	
S	\bar{X}

TABLA VII.- RESISTENCIAS PULMONARES Y SISTEMICAS

	RDT dinas/seg/ cm^{-5}	RAP dinas/seg/ cm^{-5}	S	PAS D	X	RVS dinas/seg/ cm^{-5}
CARDIOPATIAS N = 8						
X	527.5	524.6	124	74	91	2361
SE	34.7	28.3	8.1	6.3	3.8	131.5
t	3.856	6.108	0.259	0.682	0.308	0.719
P	0.01	0.001	0.8	0.5	0.8	0.5
MONGE N = 2						
X	668.5	568.3	128	75	96	2167

RPT = Resistencia Pulmonar Total
 RAP = Resistencia Pulmonar Arteriolar
 PAS = Presión Arterial Sistémica
 RVS = Resistencia Vascular Sistémica

Teóricamente parecería razonable de suponer que la combinación de vasoconstricción pulmonar por hipoxia alveolar de grandes alturas con un aumento del flujo sanguíneo pulmonar debido a un cortocircuito de izquierda a derecha en particular aumentaría considerablemente el desarrollo de la pared muscular de las arteriolas pulmonares, bien documentado en residentes de grandes alturas (5) y temprana cirugía en residentes permanentes en La Paz, es probable que éste cambio estructural y permitirá una restauración post-operatoria de la resistencia pulmonar arteriolar cerca al nivel de control.

Se debe suponer que una temprana distensión de la vasculatura pulmonar capacitante ocurre en residentes normales en La Paz durante un moderado aumento del débito cardíaco en ejercicio como resultado de una restricción sobre todo anatómica más que vasoconstricción de la vasculatura capacitante. En pacientes con cardiopatías y enfermedad crónica de la montaña (enfermedad de Monge) existen probablemente anomalías estructurales adicionales en la vasculatura pulmonar, similares a los que se observan a nivel del mar en hipertensión pulmonar

severa (2). El componente vasoconstrictivo en estos pacientes es responsable de alrededor 30 o/o de la presión arterial pulmonar en reposo.

El aumento del volumen sanguíneo circulante en los pacientes con enfermedad crónica de la montaña, indica también la importancia del factor de la viscosidad como un componente adicional en la hipertensión pulmonar de la altura.

Es improbable que cambios estructurales podrían reponerse al cambio de la residencia de La Paz a tierras bajas. Ya que la población principal de pacientes cardíacos de una capital como La Paz no podría ser fácilmente trasladada a bajas alturas, al reconocimiento y tratamiento quirúrgico temprano de cardiopatías en particular deberá estabilizar el grosor de la pared de las arteriolas pulmonares similar al de los controles normales.

El temprano traslado a bajas alturas de los pacientes con enfermedad de Monge parece imperativo por la considerable viscosidad de la sangre secundaria al aumento de la masa de globulos rojos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Spielvogel H., Otero Calderón L., Calderón G., Hartmann R., Cudkowicz L.
The effects of high altitude on pulmonary hypertension of cardiopathies, at La Paz - Bolivia. *Respiration* 26: 369-386 (1969)
- 2.- Heath D., and Edwards J.E.: The Pathology of hypertensive vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries. *Circulation* 18: 533 (1958)
- 3.- Cudkowicz L., Spielvogel H., and Zubieta G. Respiratory studies in women at high altitude (3.600 m or 12.000 ft and 5.200 m or 17.200 ft). *Respiration* 29: 393 - 426 (1972).
- 4.- Cudkowicz L. Physiological dead space at altitude at three levels of exercise. Abstract 24 world congress of physiological sciences, Washington D.C. (1968)
- 5.- Arias-Stella I., and Saldena M., Terminal portion of the pulmonary artery tree in people native to high altitudes. *Circulation* 28: 915 (1963).
- 6.- Ergueta J., Spielvogel H., Cudkowicz L., Cardio-respiratory studies in Chronic mountain sickness (Monges Syndrome) *Respiration* 28: 485-517 (1971).
- 7.- Ergueta J., Spielvogel H., Cudkowicz L. Estudios Cardiorespiratorios en la enfermedad crónica de la montaña I. *Inst. Bol. Biol. Alt.* 4: 12 (1972).