FACTORES PREDOMINANTES EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE MONGE (EPA) EN LA PAZ, BOLIVIA (3.600 - 4.000 M.)

Enrique Vargas P., Mercedes Villena C.

Resumen

Se presenta una síntesis de los principales estudios de la función respiratoria en pacientes portadores de la "Enfermedad de Monge" o Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), entidad nosológica de carácter regional en Bolivia que, a causa de su frecuencia (5,2% en la población de La Paz) con evidente aparición en la población masculina joven, constituye un problema médico social entre la población residente de altura. El enfoque etiopatogénico caracteriza algunos de los probables mecanismos participantes a la altura de la ciudad de La Paz (3600-4000 m.), entre los que sobresalen: la hipoventilación alveolar crónica, provocada por una disminución de la sensibilidad de los quimioreceptores periféricos a la hipoxia, (respuesta ventilatoria al test de hipoxia: aumento de VE en el grupo EPA =12%, en grupo control = 46% - FIO_2 = 8%). Esta depresión de la VE en vigilia es aún mayor durante las etapas de respiración periódica (RP) del sueño, que por su profundidad provocan una caída considerable de SaO_2. Otro factor constituye la disminución de la relación ventilación-perfusión (VA/Q< a 0, 1), sin un verdadero cortocircuito a nivel alvéolo-capilar, cuyo valor mejora con la hemodilución, tanto del débito cardíaco (Q de 5, 5 + 1, 2 a 6, 9 + 1, 2 l/min.) como de la ventilación (VE de 8, 5 + 1, 4 a 9, 6 + 1, 3 l/min.). Debemos mencionar igualmente un incremento en el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (Δ A-aO_2) que sumado a los otros factores mencionados dan lugar a una hipoxemia progresiva y a una moderada retención de CO_2. La resultante, una eritrocitosis y un hematocrito anormalmente elevados que producen gradualmente un efecto nocivo por alteración de la microcirculación pulmonar, conformando un círculo vicioso: la eritrocitosis ejerce una acción sobre la hipoxia y ésta a su vez estimula y aumenta la eritrocitosis. Al final analizamos los resultados obtenidos en un ensayo terapéutico con el bismesilato de almitrina administrado a diferentes concentraciones.

Palabras claves: Altura, desadaptación, mal de montaña crónico, Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), zona andina boliviana, regulación ventilatoria, intercambio gaseoso, circulación pulmonar, terapéutica de la enfermedad de Monge.

Résumé

Ce travail présente une synthèse des principales études de la fonction respiratoire chez des patients porteurs de la "Maladie de Monge" ou Érythrocytose Pathologique d'Altitude (EPA), entité nosologique à caractère régional en Bolivie qui, par sa fréquence (5,2% de la population de La Paz) et par une claire apparition parmi la population masculine jeune, constitue un problème médical social chez la population résidant

en altitude. L'optique etiopathogénique caractérise quelques uns des éventuels mécanismes inhérents à l'altitude de la ville de La Paz (3600-4000 m), parmi lesquels ressortent : l'hypoventilation alvéolaire chronique, provoquée par une diminution de la sensibilité deschémorécepteurs périphériques à l'hypoxie (réponse ventilatoire au test de l'hypoxie : augmentation de VE dans le groupe EPA + 12%, dans le groupe controle = 46%-FIO_2 = 8%). Cette baisse de la VE en veille est encore plus importante au cours des étapes de respiration périodique (RP) du sommeil, qui par leur intensité provoquent une chute considérable de SaO_2. La diminution de la relation ventilation/perfusion est un autre facteur (VA/Q < 0,1), sans véritable shunt au niveau alvéo-capillaire, dont la valeur s'améliore avec l'hemodilutión, aussi bien du débit cardiaque (Q de 5,5 + 1,2 a 6,9 + 1,2 l/min.) que de la ventilation (VE de 8,5 + 1,4 a 9,6 + 1,3 l/min.). Il faut également mentionner une augmentation du gradient alvéolo-artériel d'oxygène (Δ A-aO_2) qui, ajoutés aux autres facteurs mentionnés, provoquent une hypoxie progressive et une rétention de CO_2. Il en résulte une Érythrocytose et un hématocrite anormalement élevé qui entraînent graduellement un effet nocif par altération de la micro circulation pulmonaire formant un cercle vicieux : l' Érythrocytose exerce une action sur l'hypoxie et celle-ci, à son tour, stimule et augmente l'Érythrocytose. Nous analysons enfin les résultats obtenus dans un essai thérapeutique avec le bismesilate d'almitrine administré à différentes doses.

Mots clés : Désadaptation, Mal des Montagnes Chronique, Érythrocytose Pathologique d'Altitude (EPA), zone andine bolivienne, régulation ventilatoire, échanges gazeux, circulation pulmonaire, thérapeutique de la maladie de Monge.

Abstract

We present a synthesis of respiratory function studies in patients with "Monge's disease" or Pathological High Altitude Eryhtrocytosis (PHAE), a disease entity with a regional character in Bolivia that constitutes a medical and social problem among high altitude inhabitants because of its high frequency (5.2% in the population of La Paz). Among the possible pathogenic mechanisms, chronic alveolar hypoventilation is the prominent one. It is produced by a loss of sensitivity of peripheral chemoreceptors to hypoxia (increment in ventilation to 8% FiO_2: 12% among patients with PHAE, 46% in controls). This depression of ventilation during the awake state is more marked during sleep with the subsequent lowering of O_2 saturation. Another factor is the reduction of the ventilation-perfusion rate (VA/Q < 0.1) without a real shortcircuit at the alveolar-capillary level, which gets better with hemodilution, cardiac debit (Q 5.5 ± 1.2 to 6.9 ± 1.2 l/min) as well as ventilation (VE 8.5 ± 1.4 to 9.6 ± 1.3 l/min). We should also mention an increment in the alveolar arterial oxygen gradient (Δ A-aO_2) which together with the other mentioned factors gives rise to a progressive hypoxemia an moderate retention of CO_2. The resultant, an abnormally elevated erythrocytosis and hemotocrit that graduallly produce a noxious effect by the alterarion of the pulmonary microcirculation, conforming a vicious cycle: the erythocytosis exerts an action over the hypoxia and this at time stimulates and increases the erythytosis. At the end we analyze the results obtained in an therapeutic trial with bismetilate of almitrina given at different concentrations.

Key words: Altitude, loss of adaptation, chronic mountain sickness, pathological erythrocytosis of altitude, Bolivian Andean Zone, ventilatory regulation, gas exchange, pulmonary circulation, treatment of Monge's desease.

INTRODUCCIÓN

En el año 1928, Carlos Monge Medrano, ilustre médico peruano, principal investigador de la biopatología andina de la época, describió por primera vez la Enfermedad Crónica de la Montaña, señalando que se presentaba en nativos residentes o en migrantes de la costa con larga permanencia en la altura, definiendo sus principales características clínicas y enfatizando su carácter de tipo eritrémico en su histórica publicación *La enfermedad de los Andes* (34) aporte que bien valió la designación de este cuadro con su nombre.

Desde entonces se conoce la enfermedad de Monge como una entidad nosológica propia de los centros poblados de gran altura, entre cuyos habitantes según las regiones se encuentra un porcentaje variable de personas que han perdido su tolerancia a la hipoxia desarrollando una serie de signos y síntomas, en algunos casos severos, constituyendo una verdadera patología regional con sus repercusiones lógicas, no sólo sobre la salud de los habitantes, sino también sobre su rendimiento en la vida cotidiana.

La vida humana en regiones altas, es un tema que, aparte de sus implicaciones en el campo de la medicina, especialmente en el dominio de la fisiología, la clínica y la salud pública, tiene repercuciones biológicas y socioeconómicas sobre una gran parte de la población del mundo.

CENTROS URBANOS EN ALTURA, PROBLEMÁTICA DE LOS FACTORES AMBIENTALES

En el caso de Bolivia la población total de 6.344.396 habitantes (28), se distribuye en tres zonas geográficas: 1) La zona andina, que comprende la cordillera occidental, el altiplano y la cordillera oriental; 2) La zona subandina que comprende los valles altos y tierras semitropicales (Yungas), situadas en los torrentes contrafuertes de la cordillera; 3) Las zonas de tierras bajas, o llanos tropicales que comprende la mayor parte del territorio y que se extiende hasta la región amazónica.

Es justamente en la zona andina, más precisamente en el altiplano, valles altos y parte de la cordillera, donde se concentra un 46% por ciento de la población de todo el país. Estos centros urbanos o rurales, geográfica y físicamente, están definidos biológicamente como de gran altura, pues se sitúan entre los 3.000 a 5.500 metros sobre el nivel del mar (La Paz, altura media: 3.600 m., mina Chorolque 4.850 m., planta Apacheta 5.022 m., Empresa Emicla 5.500 m).

La Paz es la capital política, sede del gobierno, con una población de 1.115.403 habitantes (28) que se desplazan entre el altiplano y un valle alto. Su topografía que de hecho es muy particular, está caracterizada por importantes variaciones de altura y como consecuencia, también de la presión barométrica (Fig. 1).

La distribución de sus barrios tiene un gradiente que oscila entre 4.000 m. (PB 462 mmHg) y 3.233 m. (PB 520 mmHg) sometiendo a sus habitantes a condiciones de hipoxia, en muchos casos intermitente, que sin lugar a dudas tiene consecuencias biológicas ciertamente importantes, dentro de un verdadero "laboratorio natural", cuyo habitat tiene influencia sobre las costumbres y la salud de las personas expuestas.

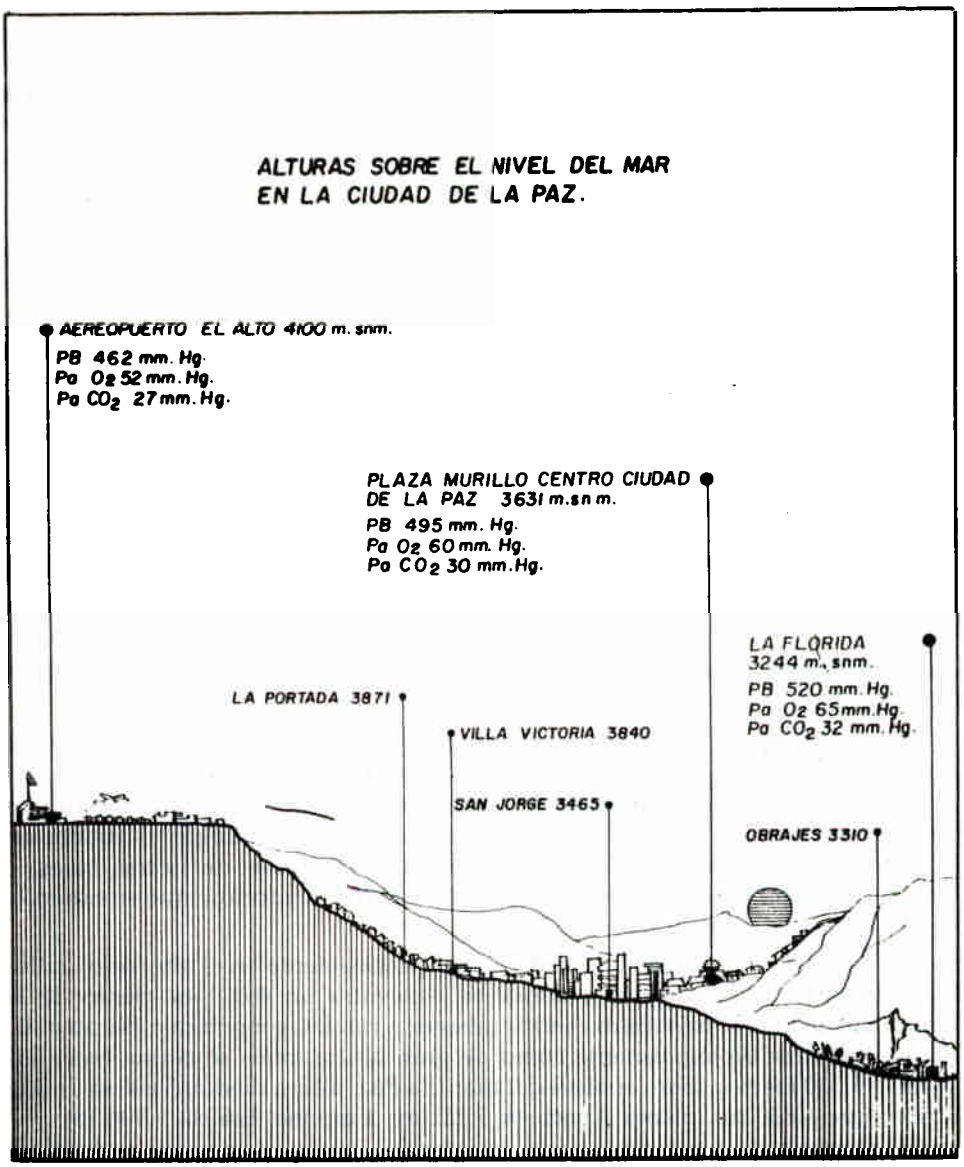

Fig. 1 - Perfil topográfico de la ciudad de La Paz y sus diferentes barrios. Se puede apreciar el gradiente de altura y los diferentes parámetros a partir de los cambios de presión barométrica.

El término "habitat" resume muy bien el complejo problema del estudio de la adaptación a un medio y, a propósito de la altura, se debe considerar un conjunto bien definido de factores físicos, cada uno de los cuales juega un rol más o menos importante en los procesos biológicos de acomodación, aclimitación o adaptación y la consiguiente homeostasis resultante. Estos factores motivan detalles particulares en cada caso:

- Desde Paul Bert (6), sabemos que la presión barométrica (PB) es considerada como el factor determinante desde el punto de vista biológico; con ella disminuye la presión parcial de oxígeno del aire ambiente a medida que la altura aumenta.

- Especialmente en invierno, las variaciones de temperatura ambiente en el curso de un mismo día son muy significativas.

- En la misma forma la sequedad del aire, con aumento moderado del grado de humedad, en las estaciones de lluvia.

- Una mayor cantidad de radiaciones solares no ionizantes; especialmente de las radiaciones ultravioletas, cuya influencia en razón de la disminución de la capa de ozono (29) es analizada con dedicación por sus efectos secundarios.

Este conjunto de variables físicas, representan lo que Bernard & Ruffié, definieron como la Ecología Humana (5) que a su vez considera tres tipos de clima: el físico, el biológico y el social, donde la adición de respuestas o las modificaciones de estos diversos parámetros, constituyen los caracteres generales de una adaptación.

El elemento de mayor influencia para el hombre, es la disminución de la presión barométrica, pues la hipoxia ambiental que produce constituye un fenómeno natural contra el cual la moderna tecnología de *confort*, no está en condiciones de ofrecer una solución práctica como sucede en los climas demasiado fríos o acondicionar el aire en climas tropicales. Por esta razón, es conveniente fijar los límites fisiológicos de la altura tomando como base los valores de la presión parcial del oxígeno en sangre arterial (PaO_2). Sin embargo este concepto fisiológico no es precisamente proporcional a la elevación terrestre pues, por una parte, la presión atmosférica no tiene una relación linear con la altura física; por otra, el contenido de sangre en oxígeno no depende exclusivamente de su concentración en el aire ambiente (11) (Fig. 2).

En el alcance de estos límites, se pueden distinguir tres niveles según el valor de la presión parcial de oxígeno de la sangre arterial (2), partiendo del principio de que la PaO_2 normal a nivel del mar es de 95 mmHg. Hasta los 70 mm Hg, las modificaciones de la presión parcial de oxígeno en aire ambiente, en relación con la altura, tienen poca influencia sobre la cantidad de oxígeno de la sangre arterial; entre 70 y 40 mmHg, la influencia de la presión parcial de oxígeno es cada vez mayor.

Por debajo de 40 mmHg, el contenido de oxígeno de la sangre arterial disminuye de una manera evidente, y más o menos constante, según las modificaciones, aún ligeras de la presión parcial del oxígeno en el aire ambiente.

El primer nivel corresponde a regiones cuyos valles no sobrepasan 3.000 metros. En ellos las manifestaciones sobre el transporte de oxígeno no tienen consecuencias notables; es precisamente en el segundo nivel, entre 70 y 40 mm Hg de PaO_2, donde se sitúan la mayoría de las poblaciones andinas dispersas entre los valles altos, altiplano y la cordillera de los Andes propiamente dicha, lugar en el que se encuentran los centros de explotación minera.

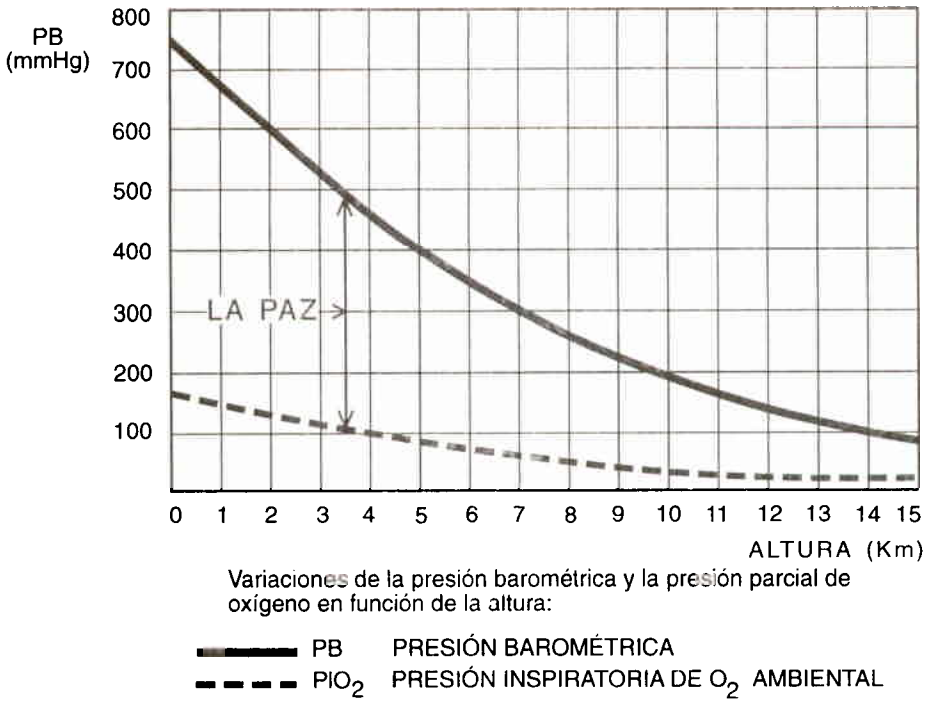

Fig. 2 - Variaciones de la presión barométrica y de la presión parcial de oxígeno ambiental en función de la altura, puntos correspondientes a la ciudad de La Paz.

En el tercer nivel, la oxigenación tisular presenta presiones muy bajas (alturas superiores a 5.000 m.), y desde un punto de vista fisiológico, es difícil y muy sacrificado el establecimiento de poblaciones permanentes (minas de azufre en el sudoeste de Bolivia).

Analizados todos estos elementos dentro del concepto de "aclimatación natural" (20) y teniendo en cuenta los probables factores genéticos (14), (25), podríamos afirmar que la mayor parte del grupo humano residente permanente de la altura, constituye una entidad biológica perfectamente adaptada a su habitat. Sin embargo, un pequeño porcentaje de esta población pierde su capacidad de adaptación a la baja tensión de oxígeno del ambiente en que vive, desarrollando paulatinamente la Enfermedad de Monge o Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), cuyas manifestaciones clínicas giran en torno a una disminución progresiva de la PaO_2 con el consiguiente incremento del número de eritrocitos y de la hemoglobina por encima de los valores considerados como normales al nivel correspondiente de altura.

RELACIÓN CAUSAL ENTRE HIPOXEMIA Y HEMATOCRITO

Después de la descripción original de Carlos Monge M., muchos otros autores contribuyeron, en diferentes aspectos, a un mejor conocimiento de esta enfermedad. El profesor Alberto Hurtado en su tiempo y basado en el

criterio eritrémico que se le dio en un principio, hizo una descripción de las características hematológicas en el año 1942 (19); él mismo, más tarde, buscó la explicación etiopatogénica mencionando la existencia de una hipoventilación como factor principal de hipoxemia (20). Posteriormente se hicieron estudios de variada orientación, tanto en el campo clínico como etiopatogénico (45; 35; 32; 10; 24), estudios sobre la regulación ventilatoria (26; 25; 47) y su relación con el intercambio a nivel de LCR (41); los cambios anatomopatológicos fueron descritos en clásicos trabajos (3; 18) las modificaciones cardiovasculares y hemodinámicas de la circulación pulmonar (40) y un completo estudio de seguimiento clínico-cardiológico (31; 38).

En el Instituto Boliviano de Biología de Altura, situado a 3.600 m. de altura, en medio de la población de La Paz, cotidianamente recibimos solicitudes de atención de pacientes cada vez más jóvenes, que nos muestran la importancia de los estudios de profundización, tratando de establecer en cada caso una explicación fisiopatológica del mal.

Entre los años 1980 y 1991, estos pacientes representaron el 7.47% de los estudiados en el Departamento Respiratorio; los porcentajes entre la población son un tanto menores: en 1981 entre 600 trabajadores estudiados encontramos un porcentaje de 5.2 % de estos casos (44).

Podríamos afirmar que los mecanismos, casi siempre respiratorios, que parecen intervenir en la enfermedad no siempre son los mismos y en cada caso existe más de un factor a tomarse en cuenta para la evaluación final.

El concepto generalmente adoptado para explicar este cuadro, es el desarrollo de una hipoventilación alveolar crónica que está directamente en relación con la hiposensibilidad de los quimioreceptores periféricos a la hipoxia y a la hipercápnea; la hipoxia tisular estimularía la secreción de eritropoyetina, dando como consecuencia la eritrocitosis (20).

La constatación frecuente de la Eritrocitosis Patológica de Altura en personas jóvenes, casi siempre varones, de menos de 30 años, hipóxicos aunque sólo moderadamente hipercápnicos, nos lleva a revisar las hipótesis fisiopatológicas según las cuales: 1) La edad sería un factor determinante en la poliglobulia de altura; y 2) Que la hipoxia está ligada únicamente a una hipoventilación crónica.

En una revisión practicada (17) estudiamos 81 pacientes con esta enfermedad; entre ellos únicamente había una mujer. El exámen clínico y radiológico estableció que todos eran indemnes de lesiones cardiacas o pulmonares; sin embargo su recuento globular y el hematocrito eran superiores a los 6.000.000/dl y 57% respectivamente. Este valor constituye el límite superior del Ht normal en La Paz (media ± 3 D.S) (21). Los signos y síntomas anotados son variables, siendo los más frecuentes las cefaleas, cianosis, disnea, somnolencia o diferentes grados de insomnio, transtornos tróficos digitales, signos clínicos e imágenes radiológicas de hipertensión arterial pulmonar, desaturación oxihemoglobínica e hipoxemia arterial. En pocos casos hubo una hipercápnea acentuada con acidosis respiratoria; en los enfermos con hematocrito

superior a 74% los vértigos, la pérdida de la memoria y los adormecimientos de los miembros son frecuentes, en muchos casos las cefaleas son intensas con disnea de reposo, ortopnea, edemas distales y claudicación intermitente.

Una interrogante que es necesario esclarecer se refiere a la edad en que comenzaría el proceso de intolerancia a la hipoxia. ¿Cual es la época de la vida en que el organismo empieza a franquear la frontera hacia la enfermedad? En la revisión mencionada los 81 enfermos tenían edades que fluctuaban entre 15 a 70 años; la Fig. 3 muestra que el mayor porcentaje se encuentra a los 50 años. Este dato sin duda es relativo, pues únicamente contempla los casos que se ven obligados a consultar, a veces por síntomas generales (cefaleas, cansancio fácil, color de la piel); en las personas jóvenes con eritrocitosis patológica (y probablemente en algunos niños), los síntomas no pueden ser evidenciados como en una persona adulta, pues forman parte de su vida misma. En un estudio interesante, Sime encontró que la depresión ventilatoria ya era indiscutible a los 4 años (42), por lo tanto se hace necesario difundir entre los pediatras la necesidad de realizar estudios funcionales completos en niños con signología sospechosa.

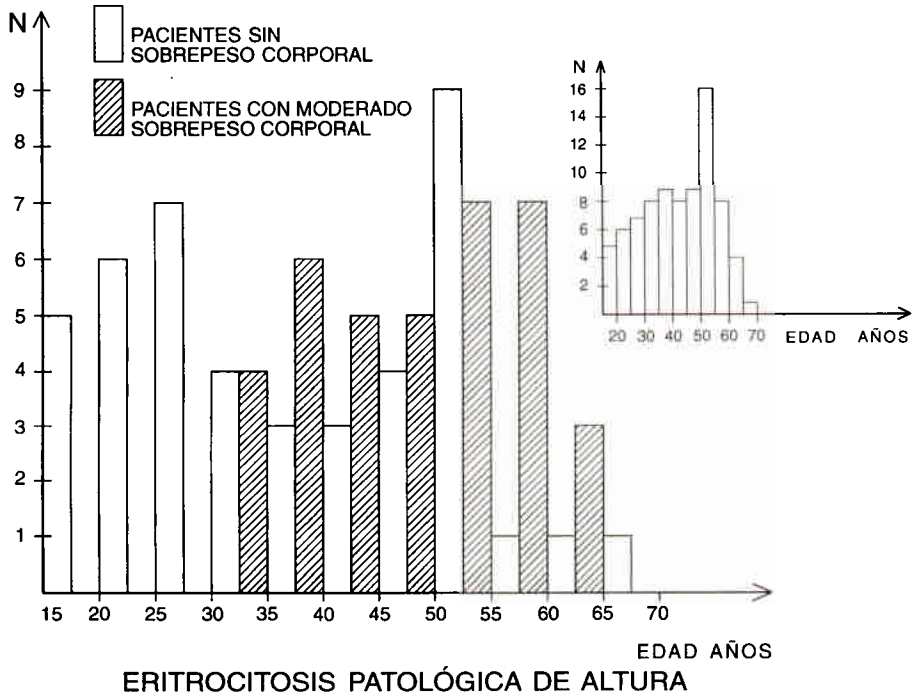

Fig. 3 - Histogramas que muestran el número de pacientes por edades. A la derecha, el histograma de edad de la población total.

	GRUPO A EDAD < 35 a. n = 22	GRUPO B EDAD > 35 a. n = 22	GRUPO C c/SOBRE PESO n = 37	GRUPO D CONTROL n = 17
Hematocrito	63.6 ± 5.8	64.3 ± 5.9	65.4 ± 6.4	52 ± 1.5
Pa O_2 (mmHg)	52 ± 6.0	46.7 ± 5.2	46.3 ± 4.5	61.8 ± 1.1
Pa CO_2 (mmHg)	33 ± 3.7	33 ± 3.7	34.6 ± 3.7	30.9 ± 0.7
pH	7.40 ± 0.03	7.39 ± 0.03	7.39 ± 0.03	7.40 ± 0.02
CO3H (m mol/l)	20 ± 1.8	19.9 ± 1.9	20.6 ± 1.8	18.5 ± 0.3

TABLA 1 - Valores de gasometría arterial y hematocrito en los tres grupos de pacientes con eritrocitosis (n=81) y el grupo control (n=17).

En la Tabla 1 se reunen las medias y desviaciones standard del hematocrito, la PaO_2, la $PaCO_2$ el pH y la concentración de bicarbonatos, tanto de los pacientes (Grupos A, B y C) como del grupo control (Grupo D). En este último no hubo ninguna correlación entre PaO_2 ni $PaCO_2$ y la edad; sin embargo entre los pacientes, la PaO_2 es más elevada en los de menor edad ($p<0,01$, en test de t no apareado) aunque es más baja que la del grupo control.

Así, realizada la comparación de los grupos por edades encontramos que la PaO_2 es significativamente más baja en los pacientes con Enfermedad de Monge ($p<0,001$); las medias de $PaCO_2$ aunque poco diferentes del valor normal (± 2, 3 mm Hg ± 3, 7 mmHg) son significativamente elevadas ($p<0,01$). Las cifras correspondientes a la serie control, tienen desviaciones standard menores que las series patológicas, lo que, sobre el plan estadístico, nos llevó a realizar una comparación de las medias de los grupos patológicos con relación al valor medio de la serie control y no así un test de t de comparación entre las medias de ambos grupos. Dentro del plan biológico, esta dispersión relativamente importante de los valores obtenidos entre los grupos patológicos nos lleva a buscar la o las causas de esta variabilidad.

Los otros parámetros obtenidos por exploración funcional respiratoria, es decir: espirometría, curva flujo-volúmen, compliance pulmonar, resistencias bronquiales y trabajo ventilatorio fueron normales. Es necesario remarcar el hallazgo constante de una baja ventilación alveolar en todos los casos, con un consumo de oxígeno normal o levemente elevado en reposo.

El valor de hematocrito ha sido escogido de preferencia al de la concentración de hemoglobina o el recuento globular; en el caso de los enfermos con EPA es importante, pues este valor condiciona la microcirculación capilar (15). En la concepción de Monge & Whittembury (36), la edad tiene un rol fundamental en el aumento de la eritrocitosis en los pacientes que van perdiendo su adaptación a la vida en altura; de esta manera la PaO_2, disminuiría en función de los años. Esta hipótesis es difícil aceptarla si consideramos la forma de

la curva de disociación de la hemoglobina y de los mecanismos mediante los cuales se desarrolla una hipoxemia en el hombre anciano (49). Algunas publicaciones sobre la eritrocitosis fisiológica (16) también se encuentran en contraposición a los datos que al respecto publicaron Whittembury & Monge (52). En un estudio longitudinal Arnaud (4) toma en cuenta especialmente el origen étnico y sobre 1.328 personas no encuentra una correlación que permita sostener el efecto de la edad sobre la desadaptación.

En los pacientes que padecen una EPA, es evidente que con el paso del tiempo la hipoventilación alveolar y la hipoxia crónica agravan la eritrocitosis produciendo un efecto nocivo en forma gradual, pues el aumento del hematocrito podría, por sí mismo, conducir a una hipoxia por alteración de la microcirculación pulmonar. Si esta hipótesis es verificada se trataría entonces del punto de partida de un círculo vicioso: la eritrocitosis ejerce una acción sobre la hipoxia y ésta a su vez estimula y aumenta la eritrocitosis. Veamos algunos argumentos que apoyarían esta hipótesis fisiopatológica:

- Una distribución no uniforme del hematocrito en los capilares pulmonares podría provocar una disminución del rendimiento del sistema de intercambio gaseoso, es decir un aumento del gradiente alvéolo-capilar en O_2 (7; 53); otras experiencias realizadas sobre la microcirculación sostienen esta teoría (6).

- Un segundo argumento experimental se puede deducir del hecho que la hemodilución aumenta la PaO_2 en los enfermos con EPA (8; 30) aún cuando teóricamente la sangría debería producir una disminución de la PaO_2, a $PaCO_2$ y relación ventilación-perfusión constantes (51).

- El tercer argumento puede extraerse de la presente revisión. En el grupo de pacientes menores de 35 años la correlación entre la hipoxia arterial y la edad es mala, mientras que aquella realizada con el hematocrito es en extremo significativa. En este grupo, un enfermo tenía 20 años, un hematocrito de 81% y una PaO_2 de 43 mmHg (La Paz: PaO_2 60 mm.Hg., $PaCO_2$ 30 mm.Hg.)

RESPUESTA VENTILATORIA A LA HIPOXIA

Desde hace mucho tiempo se ha establecido que los nativos de altura poseen una sensibilidad disminuida a la hipoxia; ésta fue objeto de una cuantificación mediante tests especiales (9). Actualmente se admite incluso que su respuesta ventilatoria es menor comparada con la que se observa en los nativos del nivel del mar recién llegados a la misma zona o altura; esta afirmación procede de estudios comparativos efectuados en habitantes de los Andes (27; 47; 41; 21), y también en gente del Himalaya (25). Otros estudios han mostrado que esta hiposensibilidad se mantiene en los nativos de altura aún después de una estadía prolongada a nivel del mar (26).

Los mecanismos íntimos de esta diferencia entre los residentes permanentes de altura y los nativos del nivel del mar aclimatados, todavía son objeto de estudios experimentales, sin embargo algunos hechos son probables:

- Que la hipoxemia durante un período importante en la edad temprana de la vida extrauterina diera lugar a una alteración en el desarrollo de la actividad quimiorefleja.

- Que una permanencia prolongada en condiciones de hipoxia de altura conduzca a una desensibilización de los receptores periféricos, produciendo un efecto negativo y mayor hipoxia.

- Que esta menor respuesta a la hipoxia podría tener un orígen genético.

- Que en los pacientes con Eritrocitosis Patológica de Altura, se mantiene una hipoventilación inadecuada, aún en condiciones de acidosis por hipercápnea.

El caso es que los pacientes con EPA, muestran cifras de ventilación de reposo manifiestamente bajas en vigilia, registrándose una ausencia casi total de respuesta al estímulo hipóxico; en ellos existe diferentes grados de retención de anhidrido carbónico. Así hipoxemia e hipercápnea crónicas se traducen paulatinamente en un cortejo de manifestaciones orgánicas sin que haya sido detectada, ni clínica, ni radiológicamente una causa cardiopulmonar.

Por lo tanto nos pareció que en todos estos casos era necesario lograr, en la medida de lo posible, un estudio sistemático de la regulación ventilatoria mediante la inhalación de una mezcla gaseosa hipóxica standard (FIO_2 8%), adoptando el test según la técnica de Dejours (9). Para ello hacemos uso de una cadena electrónica de pletismografía corporal total, que nos permite obtener una colección de respuestas inmediatas analizadas por programa especial en una computadora (HP 9825 A). Una vez que el paciente está familiarizado con el sistema electrónico, se verifica la regularidad de su ventilación dentro del pletismógrafo, observando las cifras consecutivas de su volumen corriente que aparecen en la pantalla analógico-digital (correspondientes a señales de un neumotacógrafo), las que son integradas electrónicamente permitiendo registrar variaciones, aún pequeñas, de la ventilación.

El paciente respira a través de una válvula unidireccional con el lado inspiratorio conectado a una llave de 3 vías, la misma que facilita la inhalación de la mezcla gaseosa hipóxica sin que el paciente se dé cuenta.

Al final la respuesta ventilatoria seleccionada por la computadora se expresa en l/min BTPS, con su correspondiente porcentaje de variación en relación a la VE obtenida antes de la administración de la mezcla hipóxica.

Con la metodología descrita, y en forma comparativa, estudiamos la quimiosensibilidad ventilatoria a la hipoxia en 2 grupos de personas, en cada una de las cuales se practicaron 5 tests consecutivos, cuyas respuestas fueron automáticamente seleccionadas:

1) Grupo A de control, compuesto por 88 varones sanos;

2) Grupo B, pacientes con eritrocitosis patológica de altura (EPA), igualmente varones, cuyo número fue de 75.

	EDAD	PESO Kg	TALLA cm	Hb/dl gr.	Ht %	GLÓBULOS ROJOS mm^3
GRUPO EPA n = 75	29 ± 7	65 ± 8.4	168 ± 7.5	21.6 ± 1.5	66 ± 4.3	6.914.758 ± 538
GRUPO NORMALES n = 88	30 ± 7.9	62.2 ± 8.3	167 ± 5.9	16.7 ± 0.7	53 ± 2.2	5.418.000 ± 495

TABLA 2 - Datos biométricos y de hematología en los dos grupos de estudio, pudiéndose advertir la media de edad, relativamente joven del grupo de pacientes.

Los datos biométricos y hematológicos se encuentran en las Tabla 2.

Normalmente el test permite observar un aumento transitorio de la ventilación como consecuencia de la inhalación, involuntaria y desapercibida, de una mezcla hipóxica durante 10 segundos que representan unos 3 a 4 ciclos ventilatorios.

RESULTADOS

El promedio de la respuesta después de la inhalación de la mezcla hipóxica, representa un aumento de un 46% del valor de referencia de la ventilación en reposo del grupo A o de control (PaO_2 = 59.8 ± 1.4 mm/Hg); por el contrario el valor de respuesta en los pacientes con EPA alcanza únicamente 12% del valor de referencia (PaO_2 = 51.2 ± 6.0 mm/Hg).

Es preciso remarcar que casi de una manera uniforme la respuesta es menor en los pacientes, ello se aprecia en la escasa desviación standard (± 0.7%); aspecto no observado en el grupo control, en el que debido a respuestas individuales diferentes, se puede constatar un cierto grado de dispersión (± 11.7 %).

Teniendo en cuenta el tiempo de inhalación, podemos suponer que la presión alveolar de O_2 (PAO_2) llega a ser muy baja, consiguientemente pretendemos haber alcanzado un umbral suficiente para el estímulo hipóxico a nivel de los quimioreceptores, como para obtener una respuesta representativa de la actividad refleja periférica (Figs. 4 y 5).

En las personas normales podemos observar una respuesta similar a la descrita por otros autores para la sensibilidad ventilatoria en residentes permanentes; en los pacientes con EPA la respuesta es parecida a lo que ocurre en pacientes pulmonares hipóxicos crónicos con eritrocitosis secundaria (12) en los cuales parece evidente la acción negativa de la hipoxia sobre los quimioreceptores en función del tiempo.

Desde hace mucho se conoce que la sensibilidad al CO_2 tambien se encuentra disminuída en los residentes permanentes de altura comparados con los recién llegados y aclimatados (27). En el caso de los pacientes con

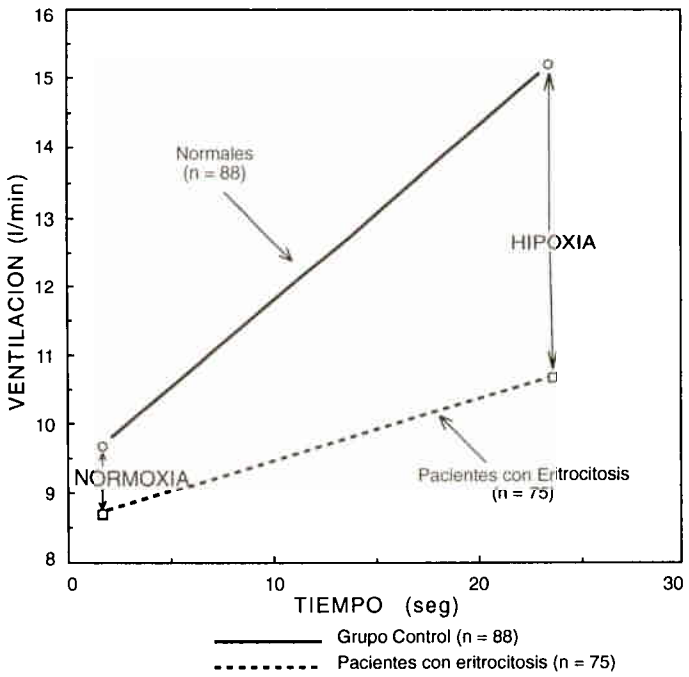

Fig. 4 - Respuesta ventilatoria a la hipoxia (FIO_2=8%) en función del tiempo de respuesta.VE: ventilación minuto en litros.

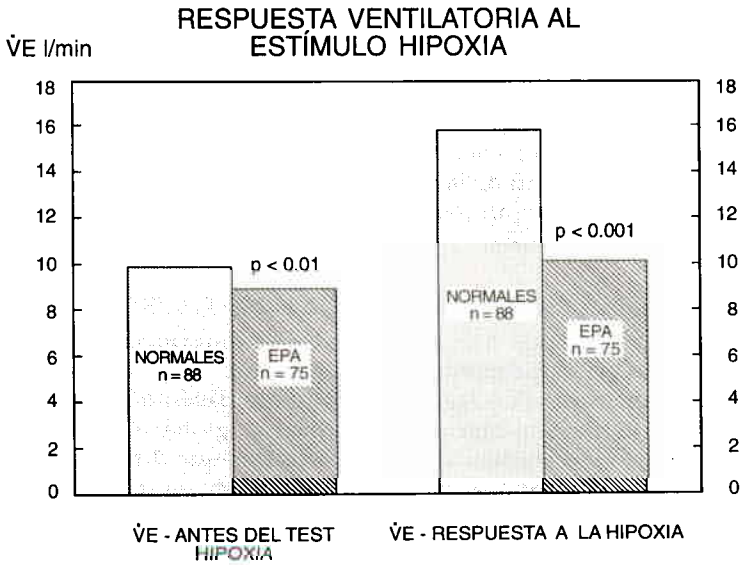

Fig. 5 - Representación gráfica de la respuesta ventilatoria.A la izquierda los valores de la ventilación (VE) antes de la inhalación de la mezcla hipóxica (FIO_2=8%). A la derecha los valores incrementados como respuesta.

EPA, la sensibilidad es mucho menor aún, y la respuesta como para las personas normales depende de la concentración de bicarbonatos ($H\text{-}CO_3^-$) del líquido cefalorraquídeo (41).

Analizando la mayoría de las investigaciones realizadas hasta el presente, se puede admitir que esta hiposensibilidad ventilatoria es factor fundamental dentro del conjunto de causas posibles que convergen hacia una explicación etiopatogénica del síndrome clínico que determina la Enfermedad de Monge.

Lo cierto es que en este cuadro resaltan una hipoxemia arterial progresiva acompañada de un hematocrito elevado a veces extremo, que en muchos casos no puede ser explicado por el sólo hecho de una disminución de la PaO_2 de vigilia.

Basados en ésta interrogante, hemos realizado investigaciones dirigidas a cuantificar el efecto de la depresión ventilatoria durante el sueño, que en estos pacientes es muy profunda, tratando de explicar esta discordancia en el paciente despierto.

Lo importante fue lograr un registro contínuo de la ventilación y la saturación oxihemoglobínica durante el sueño (39); el estudio además permitió examinar las variaciones de las ondas de un electroencefalograma y un electrocardiograma junto a las variaciones que pudiera experimentar la presión arterial sistémica.

La conclusión fundamental de este estudio es que los pacientes con EPA manifiestan episodios de respiración periódica (RP) con mucho más profundidad y frecuencia que las personas normales. En ocasiones se llegan a registrar apneas sostenidas, las que pueden alcanzar hasta un minuto de duración, determinando oscilaciones de la saturación oxihemoglobínica (SaO_2) con un número aproximado de 18 a 61 por hora, provocando caídas simultáneas del porcentaje de saturación que, entre una y otra pausa ventilatoria descienden sus valores entre 75 y 30%, con una sucesión mas evidente entre la 1 y 4 de la mañana (La Paz: SaO_2: 90%) (21).

Pudimos observar igualmente que la severidad de la desaturación oxihemoglobínica en los pacientes con EPA, es independiente del tiempo de padecimiento ó antiguedad de la enfermedad, de la magnitud del hematrocrito, la duración de la respiración periódica durante el sueño ó la amplitud de las oscilaciones de la SaO_2 (37).

CIRCULACIÓN PULMONAR E INTERCAMBIO GASEOSO

Un capítulo todavía mal conocido de la Enfermedad de Monge es el relativo a la circulación pulmonar y sus variables inmediatas, como la relación ventilación - perfusión ($\dot{V}A/\dot{Q}$) ó el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno ($A\text{-}aO_2$). Como es de suponer, una ventilación global disminuida provoca una alteración de este gradiente; existen estudios que demuestran que en los pacientes con EPA el mismo se encuentra aumentado en relación a las personas normales (10; 22; 33). Este fenómeno puede tener su explicación en la existencia de un corto circuito ó en una mala relación ventilación-perfusión.

Otros autores (24) después de excluir los pacientes con enfermedad broncopulmonar, no encuentran alteración del gradiente alvéolo-arterial en pacientes con EPA; a través de sondas radioactivas en las zonas altas y bajas pulmonares

de 14 pacientes con EPA, en La Paz, Ergueta y Col (10) encontraron una disminución en la perfusión de la parte apical de ambos pulmones, factor probablemente causal de un incremento en el espacio muerto fisiológico y de hipoxemia arterial.

Con estos antecedentes, desarrollamos un estudio multidisciplinario (30) con el propósito de analizar los mecanismos responsables de la hipoxemia en un grupo pequeño de pacientes con EPA (n=8) que aceptaron la prueba de un cateterismo cardíaco, permitiéndonos determinar el gradiente alvéolo-arterial ideal de O_2 (Ai-aO_2) y sus componentes *i.e.* shunt intrapulmonar verdadero, relación $\dot{V}A/\dot{Q}$ alterada, desequilibrio en la difusión del O_2 al final del componente alvéolo-capilar y los cortocircuitos post-pulmonares, fueron estudiados a través de medidas de la ventilación alveolar ($\dot{V}A$), la perfusión ($\dot{Q}$) y los factores de la distribución intrapulmonar en función de la relación $\dot{V}A/\dot{Q}$; se empleó la técnica de eliminación de gases inertes (50). Además la contribución de la eritrocitosis a la mala relación $\dot{V}A/\dot{Q}$ fue evaluada comparando estos parámetros antes y después de una sangría con reposición isovolémica. En este reducido grupo de pacientes oriundos de La Paz y El Alto (3600 y 4000 m), los exámenes clínico-radiológicos, de laboratorio y electrocardiográfico, descartaron compromiso cardio-pulmonar; a pesar de ello mostraron una hipoxia acentuada (PaO_2 = 45.6 + 5.6 mm Hg) y un hematocrito elevado (Ht=65 + 6.6 %).

En todos ellos se practicaron exámenes funcionales respiratorios de rutina, mostrando valores de volúmenes pulmonares, tanto estáticos como dinámicos, dentro de límites normales (CV/CV Teórica= 102 + 9%, índice de permeabilidad bronquial = 75, 3 + 6.8%).

El cateter utilizado para obtener los parámetros hemodinámicos fue un Swan Ganz 7-F; la posición correcta del mismo en la arteria pulmonar fue controlada a través de un amplificador de imagen fluoroscópica en circuito cerrado (TELCO); a partir de ese punto, todas las otras medidas fueron posibles. Un control osciloscópico permanente del ECG fue efectuado durante la prueba y los valores del débito cardíaco fueron establecidos por termodilución (Edwars Lab.).

La medida de la relación $\dot{V}A/\dot{Q}$ por la técnica de los gases inertes múltiples (Etano, Ciclopropano, Halotano, Éter, Acetona y SF6) analizados por cromatografía según la metodología de Wagner (50) permite obtener valores muy precisos aún cuando el procedimiento es largo y de mucha agudeza técnica (13).

El proceso de la hemodilución consistió en extraer entre 13 a 18.4% del volumen sanguíneo, asumiendo que éste corresponde a 8% de peso corporal; simultáneamente se procedió a la reposición de líquido mediante la perfusión entibiada de Dextran 40 con 5% de Sorbitol, sustancia conocida por sus propiedades expansoras plasmáticas. A partir de este momento otras medidas fueron hechas con la reducción del hematocrito de 66 + 7 a 55 + 6, 6.

Con este estudio concluimos que antes de la hemodilución, la baja relación ventilación perfusión ($\dot{V}A/\dot{Q} < 0.1$), sin un verdadero shunt, contribuye con 11.6 + 5% al flujo total de sangre, siendo esta alteración una de las causas de hipoxemia; otro factor constituye la hipoventilación alveolar con PO_2 venosa mezclada ($P\bar{v}O_2$) baja, sin que exista una modificación en la capacidad de difusión alvéolo-capilar.

Después de la hemodilución, el gasto cardíaco y la ventilación aumentan significativamente ($\dot{Q}$ de 5.5. ± 1.2. a 6.9 + 1.2 l/m, $\dot{V}E$ de 8.5 ± 1.4 a 9.6 ± 1.3 l/m).

La presión arterial pulmonar ($\bar{P}ap$) que antes de la hemodilución mostraba cifras elevadas con relación a los valores establecidos para la altura de La Paz ($\bar{P}ap$ = 22.7 mmHg) (1), desciende, aunque no significativamente (Tabla 3).

VALORES MEDIOS DE RESPUESTA A LA HEMODILUCIÓN

	$\dot{V}E$ l/min	$\dot{Q}$ l/min	Pa O_2 mm Hg	Pa CO_2 mm Hg	pHa	Pap mm Hg	Fc Lat/min	Pcp mm Hg
ANTES	8.5+1.3	5.5+1.2	45.6+5.6	35.5+4.6	7.43+0.04	27.4+10.1	67.6+7.9	5.2+2.8
DESPUÉS	9.6+1.3	6.9+1.2	46.6+5.2	35.3+5.4	7.44+0.04	25.4+8.2	73+7.1	3.1+3.6

TABLA 3- Valores medios registrados por los pacientes con eritrocitosis (n=8), antes y después de la hemodilución.

A pesar de estas variaciones, las presiones arteriales y venosas de oxígeno no se modificaron favorablemente; sin embargo la relación $\dot{V}A/\dot{Q}$ mejora significativamente.

Según estos resultados la hipoxemia observada en pacientes con Eritrocitosis Patológica de Altura parecería deberse a un aumento del flujo sanguíneo de perfusión en zonas pobremente ventiladas, pero sin que exista un corto circuito verdadero, intra o extrapulmonar. La hipoventilación alveolar así como la baja PO_2 de sangre venosa mezcada ($P\bar{v}O_2$) también contribuirían a la hipoxia arterial de estos enfermos.

EFECTOS TERAPÉUTICOS

Si bien existe una serie de investigaciones médicas en los diversos campos de estudio que puede generar la Eritrocitosis Patológica de Altura, la situación es diferente si analizamos lo que pudo realizarse en relación a las posibilidades terapéuticas para estos pacientes; nuestra preocupación es lógica pues los servicios médicos de los departamentos de La Paz, Oruro y Potosí (46), cotidianamente reciben un número creciente de consultas.

Habitualmente parecería ser que la recomendación de cambiar de residencia hacia una zona mas baja es la regla final de un seguimiento clínico y de laboratorio de estos pacientes; esta determinación es demasiado vertical y no todos están en condiciones de cumplirla.

Algunos ensayos han sido realizados en base a los elementos fisiopatológicos ya descritos. Conocemos que la depresión ventilatoria en estos pacientes es mucho más pronunciada durante el sueño que en estado de vigilia, sin que exista una insuficiencia respiratoria global crónica; es decir los casos que evidencian una retención de CO_2 son poco frecuentes a excepción de los más graves, así la hipercápnea es moderada ó está ausente.

En algunos centros, se practica rutinariamente la sangría; este procedimiento paliativo es realmente transitorio; el uso de estimulantes respiratorios tiene un resultado variable. La medroxiprogesterona da buenos resultados (23), pero con efectos secundarios poco aceptables por los pacientes; por todo ello escogimos el bismesilato de almitrina, pues su acción está especialmente vinculada a una estimulación de los quimioreceptores aórticos y carotideos.

Nuestro estudio (48) evalúa la acción de la almitrina:

a) En 40 pacientes cuyo hematocrito (66, 8%) supera los valores normales de La Paz (21), la almitrina fue administrada por via oral, a la dosis de 3 mg/Kg^{-1} peso para un primer estudio destinado a observar el efecto del medicamento a las 3 horas de su administración. Los resultados obtenidos muestran un aumento significativo de la PaO_2 (± 3.5. mm Hg), del pH y de la frecuencia respiratoria, con reducción de la $PaCO_2$ (-3mm Hg) (Fig.6). A pesar de un incremento de la ventilación, éste no fue estadísticamente significativo.

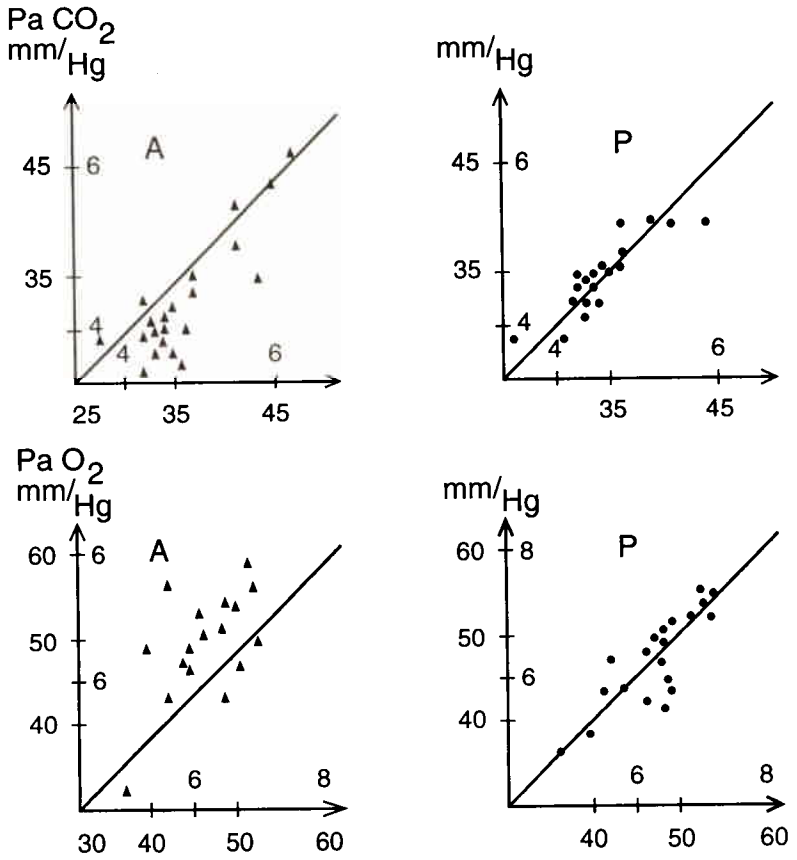

Fig 6 - Gráficas que muestran el efecto en fase aguda del bismesilato de almitrina (3mg Kg/peso) sobre la PaO_2 y la $PaCO_2$. Los valores de respuesta al medicamento se representan en función de los valores antes de la administración del mismo.

b) En la 2a. etapa del estudio se administró 1, 5 mg/Kg peso del producto a 12 pacientes durante 4 semanas. En este período fueron medidos semanalmente: la ventilación ($\dot{V}E$), el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$), la producción de anhidrido carbónico ($\dot{V}CO_2$), el hematocrito y la gasometría arterial.

Al cabo se pudo constatar una disminución del hematocrito (-3.5%). Los otros parámetros tuvieron muy poca variación; es probable que la mejoría de estos pacientes con la administración de bismesilato de almitrina tenga su razón en una mejoría de la ventilación, especialmente durante el sueño. Por otro lado se ha descrito una acción favorable sobre la relación ventilación-perfusión por acción de esta sustancia (43).

REFERENCIAS

1. ANTEZANA, G. 1988. *Circulación pulmonar en grandes alturas*. IBBA. Libro Bodas de Plata Imp.Master: 52-60.
2. ANTEZANA, G., PAZ ZAMORA, M. & VARGAS, E. 1987. Aclimatación a la altura. UNESCO *El Correo* No. 6-87. 8-11.
3. ARIAS STELLA, J., KRUGER, H. & RECAVARREN, S. 1971. Chronic Mountain Sickness Pathology and Definition. *In*: Ciba Foundation Symposium, *High Altitude Physiology. Cardiac and Respiratory Aspects*. London: 31-40.
4. ARNAUD, J. 1982. Haematocrit and age in man at high altitude. *Coll. Antropol*. Vol 6 (2): 223-224.
5. BERNARD, J. & RUFFIE, J. 1966. *Hématologie géographique* Tome I. Masson: Ecologie Humaine:
6. BERT, P. 1878. *Barometric Pressure: 1943 Research in Experimental Physiology*. Translated by M.A. Hitchcock and R.A. Hitchcock. Ohio: College Book Co., Columbus:
7. BRISCOE, W.A. 1959. A method for dealing with data concerning uneven ventilation of the lung and its effects on blood gas transfer. *J. Appl. Physiol*. 14: 291-298.
8. CRUZ, J. C., DÍAZ, C., MARTICORENA, E. & HILARIO, V. 1979. Phlebotomy improves pulmonary gaz exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration* 38: 305-313.
9. DEJOURS, P. 1962. Chemoreflexes in breathing. *Physiol. Rev*. 42: 335-358
10. ERGUETA, J., SPIELVOGEL, H. & CUDKOWICZ, L. 1971. Cardiorespiratory studies in Monge's Syndrome. *Respiration* 28: 485-517.
11. EVRARD, E. 1975. *Précis de Medecine Aeronautique et Spatiale*. Maloine Editor.
12. FLENLEY, D.C., COOKE, N.J., KING, A.J., LEITCH, A.G. & BRASH, H.M. 1973. The hipoxic drive to breathing during exercise in normal man and in hypoxic patients with chronic bronchitis and emphysema. *Bull. Physio-path. Respir*. vol. 9 (3): 689-691.
13. FORSTER, R.E. 1964. Diffusion of gases. *In*: *Handbook of Physiology. Respiration*. Washington DC: Am. Physiol. Soc., sect 3, vol. I chap. 33: 839-872.
14. FRISANCHO, R. 1991. *Human Adaptation, a Functional Interpretation*. Ann Arbor: The University of Michigan Press: XXXp.
15. FUNG, Y.C. 1973. Stochastic flow in capillary blood vessels. *Microvasc. Res*. 5: 34-48.
16. GONZÁLES G., HUM, N. & GUERRA GARCÍA, R. 1978. Relación del hematocrito con la edad en varones de Huancayo (3.200 m.) y Cerro de Pasco (4.200 m.). *In*: *Actas de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de la Altura*. Lima: Gráfica Pacific Press.

17. GUENARD, H., VARGAS, E., VILLENA, M. & CARRAS, P.M. 1984. Hypoxémie et Hématocrite dans la polyglobulie pathologique d'altitude. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 20: 319-324.

18. HEATH, D. & REID WILLIAMS, D. 1981. *Man at high altitude*. Edinburgh: Churchill-Livingstone: .

19. HURTADO, A. 1942. Chronic mountain sickness. *J. Am. Med. Assoc.* 120: 1278.

20. HURTADO, A. 1960. Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann. Internal. Med.* 53: 247.

21. IBBA -LIBRO BODAS DE PLATA. 1988. *Fisiología de la adaptación respiratoria a la vida en altura*: 22-51.

22. KREUZER, F., TENNEY, S.M., MITHOEFER, J.C. & REMMERS, J. 1964. Alveolar-arterial oxygen gradient in Andean natives at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 19: 13-16.

23. KRYGER, M., MC CULLOUGH, R.E., COLLINS, D., SCOGGIN, C.H., WEIL, J. & GROVER R. 1978. Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 117: 455-464.

24. KRYGER, M., MC CULLOUGH, R., DOEKEL, R., WEIL, J.V. & GROVER, R.F. 1978. Excessive polycythemia of high altitude: role of ventilatory drive and lung disease. *Am. Rev. Resp. DIS.* 118: 659-666.

25. LAHIRI S., KAO F., VELASQUEZ T., MARTINEZ C. PEZZIA W. 1969. Irreversible blunted respiratory sensitivity to hypoxia in high altitude natives. *Respir. Physiol.*, 6, 360-374.

26. LEFRANCOIS, R., GAUTIER, H. & PASQUIS, P. 1968. Ventilatory oxigen drive in acute and chronic hypoxia. *Respir. Physiol.* 4: 217-228.

27. LEFRANCOIS, R., VARGAS, E., HELLOT, M.F., PASQUIS, P. & DENIS, PH. 1978. *Interaction of humoral ventilatory. Stimuliat high altitude.* New York: Plenum Press.

28. LUPO, J.L. 1992. *Informe sobre el Censo Nacional de Población y Vivienda*. Lima: Publicación INE.

29. MADDOX, J. 1987. The great ozone controversy. *Nature* 239: 101.

30. MANIER, G., GUENARD, H., CASTAING, Y., VARENE, N. & VARGAS, E. 1988. Pulmonary gas exchange in Andean natives with excessive polycythemia-effect of hemodilution. *J. Appl. Physiol.* 65 (5): 2107-2117.

31. MARTICORENA, E., SEVERINO, J., GAMBOA, R., SIME, F., PEÑALOZA, D.Y. & DÍAZ, C. 1974. Volumen cardíaco en el nativo normal de la altura, en el portador de soroche crónico y en el individuo normal del nivel del mar. *Acta Médica Peruana*: .

32. MERINO, C. 1950. Studies on blood formation and destruccion in the polycythemia of high altitude. *Blood* 5: 5 1.

33. MITHOEFER, J.C., REMMERS, J.E., ZUBIETA, G. & MITHOEFER, M.C. 1972. Pulmonary gas exchange in Andean natives at high altitude. *Respir. Physiol.* 15: 182-189.

34. MONGE-M., C. 1928. *La Enfermedad de los Andes* (*Síndromes Eritrémicos*) Lima: Anales de la Facultad de Médicina, 11: 1-314.

35. MONGE-M., C. & MONGE C., C. 1966. *High Altitude Diseases Mechanism and management*. Springfield: Charles C. Thomas, Publ. III: pp 1-97.

36. MONGE-C., C. & WHITTEMBURY, J. 1982. Chronic mountain sickness and physiopathology of hypoxemic polycythemia. *In*: J.R. Sutton et al eds., *Hypoxia: man at altitude*. New York: Thiene-Stratton: 51-56.

37. NORMAND, H., VARGAS, E., BODOCHAR, J., BENOIT, O. & RAYNAUD, J. 1992. Sleep Apneas in High Altitude Residents (3.600 m.). *In*: *Physiology abstracts of sport and mountain International Scientific. Congress*. France: Chamonix, B 53: 36.

38. PEÑALOZA, D. 1969. Corazón Pulmonar Crónico por desadaptación a la altura. Mal de Montaña Crónico. Tesis Doc. UPCH Lima.

39. RAYNAUD, J., VILLENA, M., FLORES, C., BORDACHAR, J., NORMAND, H., BAILLIARD, O., BENOIT, O. & DURAND, J. 1989. Periodicity in breathing and PaO_2 during sleep in normal and polycythemic highlanders at 3.600 m. *In: Abstracts of sixth international Hypoxia Symposim.* Canadá: Chateau lake Louise: .

40. ROTTA, A. 1962. Enfermedad de Monge (Mal de Montaña Crónico). *Rev. Perú Cardiol.* 9: 57.

41. SEVERINGHAUS, J.V., BAINTON, C.R. & CARCELEN, A. 1966. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Respir. Physiol.* 1: 308-334.

42. SIME, F. 1973. Ventilación humana en hipoxia crónica. Etiopatogenia de la Enfermedad de Monge o desadaptación crónica a la altura. Tesis Doctoral. (UPCH) Lima.

43. SIMONNEAU, G., DENJEAN, A., RAFFESTIN, B., MAYNIARD, O., LAURENT, S., MEIGNAN & HARF, A. 1981. Improved pulmonary gas exchange caused by almitrine. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 123 (suppl), 88 (abstract).

44. SPIELVOGEL, H., VARGAS, E., PAZ ZAMORA, M., HAAS, J., BEARD, J., DAIGH GILLIAN TUFTS & CUDKOWICZ, L. 1981. Poliglobulia y Ejercicio Muscular. *Gaceta del Tórax* 48 Vol XII - No. 4-6-11

45. TALBOT, J.H. & DILL, B.M. 1936. Clinical observations at high altitude. Observation on six healthy persons living at 17.500 feet and a report of one case of chronic mountain sickness. *Ann J.* 5. 5 192: 626.

46. VARGAS, E., VÁSQUEZ, R., VILLENA, M., VIDEA, & VIDAURRE, M. 1978. Estudio de la función respiratoria en personas residentes en Chorolque (4.800 m.d.a.). *In: Informe encuesta en la población de Chorolque.* La Paz: Imp. UMSA: .

47. VARGAS, E. & VILLENA, M. 1989. La vie humaine en haute altitude: Mythes et réalités. *Bull. Soc. Path. Ex.* 82: 701-719.

48. VILLENA, M., VARGAS, E., GUENARD, H., NALLAR, N., TELLEZ, W. & SPIELVOGEL, H. 1985. Etude en double insu de l'effet de l' almitrine sur les malades porteus de polyglobulie pathologique d'altitude. *Bull Eur. Physiopathol. Resp.* 21: 165-170.

49. WAGNER, P.D., LARAVUSO, R.B., UHL, R.R. & WEST, J.B. 1974. Continuos distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjets breathing air and 100% O_2. *J. Clin. Invest.* 54: 54-68.

50. WAGNER, P.D., SALTZMAN, H.A. & WEST, J.B. 1974. Measurement of continuous distribution of ventilation-perfusion ratio: theory. *J. App. Physiol.* 36: 588-599.

51. WEST, J.B. 1969. Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung. *Respir. Physiol.* 7: 88-110.

52. WHITTEMBURY, J. & MONGE C., C. 1972. High altitude, hematocrit and age. *Nature* 238: 278-279.

53. YOUNG, I.H. & WAGNER, P.D. 1979. Effect of intrapulmonary hematocrit maldistribution on O_2, CO_2 and inert gas exchange. *J. Appl. Physiol.* 46: 240-248.