

## DESADAPTACION CRONICA A LA VIDA EN LA ALTURA

Dra. Mercedes Villena Cabrera

Cuando humanos o animales son transportados del nivel del mar a alturas elevadas, son expuestos a una presión disminuida de oxígeno. Como consecuencia se ponen en marcha procesos que se pueden denominar de aclimatación y que con el tiempo se convierten en mecanismos de adaptación. Pese a la disminución de la presión de oxígeno en el aire ambiente, estos mecanismos permiten aportar a las células del organismo una suficiente cantidad de oxígeno para hacer frente a las necesidades metabólicas en diferentes condiciones. En los nativos, residentes de la altura desde hace varias generaciones, los mecanismos fisiológicos se han integrado de manera estable ante las exigencias producidas por la hipoxia. De esta forma, la comparación entre nativos residentes del nivel del mar y los nativos de la altura, representa un gran interés, abriendo la posibilidad de reconocer los factores genéticos de los que depende la adaptación a la hipoxia de altura.

Por otra parte, en los sujetos habituados a la altura, los mecanismos de adaptación pueden ser afectados por deficiencias que conllevan una patología específica. Todos estos fenómenos ya han sido objeto de numerosos estudios especialmente en el IBBA. Sin embargo, la llegada de nuevas técnicas, especialmente de Biología Molecular abre nuevas posibilidades de exploración y justifica retomar los estudios que fueron efectuados en otras ocasiones, la mayor parte de las veces en grupos poblacionales muy pequeños, durante misiones más o menos cortas de especialistas franceses.

Los mecanismos de adaptación reconocidos son de diferente naturaleza como respiratorios, cardiológicos y hematológicos. La cantidad de oxígeno que transporta la sangre depende de la ventilación pulmonar, del débito cardiaco y de la concentración de hemoglobina. La conjunción de estos tres factores lleva a una cierta tasa de saturación oxihemoglobínica que depende, entre otros, de factores entre los que podemos mencionar al 2-3 DPG, al ATP, al glutatión y la meta hemoglobina, que actúan sobre la posición de la curva de disociación de la hemoglobina (Lenfant C. et al., 1971; Geysant A, 1978; Arnaud J, et al., 1979). La ventilación depende del funcionamiento de los centros respiratorios de regulación. Así los quimiorreceptores carotídeos y aórticos juegan un rol especial en la altura (Severinghaus J, et al., 1966; Lahiri S, et al., 1969; Lefrancois R, et al., 1978; Masuyama S, et al., 1986; West JB, 1996). Por otra parte, la circulación pulmonar presenta características bien definidas: numerosos estudios han demostrado que la presión de la arteria pulmonar es más elevada en la altura (Peñaloza D, et al., 1962; Hultgren H, et al., 1965; Antezana G, et al., 1982; Richalet JP y Rathat C, 1991; Naeije R, 1997).

La hipoxia de altura representa uno de los medios para probar los límites de los sistemas reguladores. El mal crónico de montaña (MCM) representa la manifestación de uno de esos límites. Esta afección fue descrita por primera vez por C. Monge Medrano y col. en 1925 y 1928, a partir de sus observaciones en el Altiplano.

La eritrocitosis excesiva (EE) es definida por nosotros como una afección sin patología previa, que se presenta en sujetos jóvenes de sexo masculino, nacidos y residentes permanentes de la altura (Vargas E y Villena M, 1989). El primer signo clínico es un aumento anormal de glóbulos rojos (de ahí la denominación de eritrocitosis excesiva). Los primeros síntomas generalmente se presentan en la esfera neurológica: cefaleas, alteraciones de la memoria, adormecimiento de brazos y piernas, trastornos del sueño, etc. (Vargas E y Villena M, 1989). Posteriormente se observa una desaturación oxihemoglobínica y disnea progresiva. En algunos casos se observa una hipertensión arterial pulmonar, con hipertrofia del ventrículo derecho que puede evolucionar hacia el corazón pulmonar crónico. En estas condiciones, se puede hablar de una eritrocitosis, convertida en patológica, de altura (EPA). La afección es prácticamente conocida solo en el sexo masculino, pues al parecer las hormonas femeninas ejercen un efecto protector (Kryger M, et al., 1978).

La eritrocitosis excesiva es generalmente atribuida a una hipo sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia, situación en la que como una tentativa de compensación se produce una eritropoyesis acrecentada (Lefrancois R, et al., 1976). Las condiciones de aparición de esta hipo sensibilidad, los mecanismos por los que

se presenta, aún son desconocidos, aun cuando la existencia de un fenotipo familiar identificado por nosotros, tanto en área urbana como rural, parece estar a favor de una hipótesis genética preconizada por el IBBA.

Paralelamente a la eritrocitosis excesiva, definida más arriba, se encuentra la denominada eritrocitosis secundaria, presente en todas las enfermedades que inducen a una hipoxia crónica, como las insuficiencias respiratorias y cardíacas.

El tratamiento médico no presenta problema cuando se trata de eritrocitosis secundaria a las afecciones cardio respiratorias u otras (obesidad, deformaciones torácicas, tumores renales etc.)

Por el contrario, las medidas terapéuticas para la EE no están completamente establecidas. Varias soluciones han sido probadas, entre ellas: la utilización de hormonas femeninas (Kryger M, et al., 1978), estimulantes respiratorios (Villena M, et al., 1985), la hemodilución (Manier G, et al., 1988), los antagonistas cálcicos para disminuir la HPA cuando ella está presente (Antezana AM, et al., 1996). En la práctica médica corriente, se emplean métodos paliativos como las flebotomías repetidas regularmente o medidas definitivas como la transferencia a tierras bajas.

La epidemiología de la afección es aun mal conocida, Su incidencia es estimada en La Paz, entre el 5 y el 15% de la población masculina. Las cifras mencionadas por los autores dependen, por una parte, de los criterios diagnósticos considerados, por otra parte de la muestra poblacional estudiada. Sólo un porcentaje de los nativos de altura son afectados por la EE (Monge C, et al., 1992). Por tanto la altura no es el único factor responsable de la enfermedad; en consecuencia otros factores deben ser investigados.

Para retomar los antiguos trabajos sobre esta temática, con métodos más modernos y tener un número suficiente de sujetos para una significación estadística satisfactoria, se presenta el siguiente **estudio**.

En la selección de sujetos primarios, que aceptaron voluntariamente participar en el estudio, se los sometió a un examen clínico así como se obtuvieron una radiografía de tórax, hemograma, exploración respiratoria completa (PFR), electrocardiograma (ECG).

Fueron escogidos aquellos sujetos que respondieron a nuestros criterios de selección: clínicamente sanos, sin sobrepeso, ausencia de síndromes ventilatorios restrictivos u obstructivos, ausencia de patología cardíaca detectada por examen clínico o ECG. Los sujetos primarios (EE) fueron localizados ya sea a través de la consulta o a través de exámenes sistemáticos.

### ***Parámetros hematológicos***

Los parámetros hematológicos fueron medidos tres veces sobre la misma muestra de sangre a fin de verificar la reproductibilidad de resultados.

Dosificación de hemoglobina: Se utilizó el método de la cyanmetahemoglobina.

Determinación de hematocrito. Se utilizó el método del micro hematocrito.

Dosificación de eritropoyetina: Fue realizada a través del método de radioinmunoensayo (kit bioMérieux (1 251 -EPO COATRIA).

### ***Parámetros respiratorios***

En todos los sujetos se exploraron:

- 1) Volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos, estudiados por espirometría (espirómetro Collins 7 litros, mod. 05001) y por curva flujo volumen (aparato de función pulmonar Sensor Medics, mod. 2450).
- 2) Mecánica ventilatoria, en la que la compliance pulmonar y las resistencias dinámicas respiratorias fueron medidas a través del método del balón intraesofágico.

3) Gases en sangre: Una muestra de sangre arterial fue obtenida por punción de la arteria humeral. Las determinaciones fueron hechas con un equipo Radiometer, ABL 500

4) Respuesta ventilatoria al estímulo hipoxia. Siguiendo el método de Dejours (1962), durante un minuto de ventilación, se midió la respuesta ventilatoria a la inhalación de tres ciclos de una mezcla hipóxica (FIO<sub>2</sub>= 10% O) en un sistema de medida constituido por una cadena electrónica. Las medidas fueron efectuadas tres veces.

5) Cardiología. Los exámenes cardiológicos y los ECG fueron hechos por especialistas. Cuando los trazados electrocardiográficos hicieron suponer la existencia de una hipertrofia ventricular derecha, un examen de Eco-Doppler Color fue realizado.

Para el análisis se ha comparado la función respiratoria de los sujetos control con la de sujetos EE. El grupo de los eritrósicos secundarios a sobrepeso constituye solo una referencia por sus características no comparables con los grupos control y de eritrocitosis excesiva. Para la comparación entre grupos se utilizó el test Anova.

Los **resultados** son mostrados en las siguientes tablas y figuras.

### **Datos clínicos**

Los síntomas relatados por los sujetos con eritrocitosis excesiva y eritrosis secundaria se muestran en la Tabla 1. Los datos antropométricos de los tres grupos estudiados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1. Frecuencia de síntomas referidos

SINTOMAS	TIPO	EE	ERITROCITOSIS SECUNDARIA
Transtornos del sueño (n=111)	Hipersomnina	53	58
	Sueño interrumpido	3	59
Transtornos de la memoria (n=110)	Dificultad para recordar	47	59
	Dificultad para concentrarse	34	48
	Afasia nominal		8
Cefaleas (n=108)	Matutinas	16	48
	Vespertinas	10	32
	Diurnas		8
Disnea (n=89)	Grandes esfuerzos	18	44
	Medianos esfuerzos	5	17
	Pequeños esfuerzos	-	5
Palpitaciones (n=81)	Grandes esfuerzos	19	26
	Medianos esfuerzos	6	20
	Pequeños esfuerzos	-	10
Fatiga (n=72)	Física	12	36
	Mental	17	29
	Ambas	3	23
Mareos (n=60)	Ocasionales	7	12
	Frecuentes	3	45

Adormecimientos de miembros (n=125)	Superiores	19	18
	Inferiores	27	22
	Ambos	-	20

Tabla 2. Datos biométricos

	Controles (n=64)	EE (n=71)	Eritrocitosis secundaria (n=60)
Edad (años)	24,7 ± 7,9	25,6 ± 6,7	43,5 ± 6,7
Talla (cm)	164,3 ± 5,0	164,3 ± 5,4	165,9 ± 7,1
Peso (kg)	61,4 ± 6,1	64,2 ± 3,1	84,7 ± 13,2

Como puede apreciarse, nuestro grupo Control y el de EE no muestran diferencias significativas en cuanto a edad, peso y talla. Como mencionado, el grupo de eritrocitosis secundaria no es comparable con los anteriores y es mostrado solo para referencia.

#### Parámetros hematológicos

Los niveles de hemoglobina y hematocrito de los tres grupos estudiados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos hematológicos

	Controles (n=64)	EE (n=71)	Eritrocitosis secundaria (n=60)
Hemoglobina (gr/dl)	16,6 ± 0,5	19,9 ± 1,5	21,7 ± 1,0
Hematocrito (%)	50,7 ± 2,4	60,1 ± 3,4	67,4 ± 3,8

Las diferencias que muestran los resultados son significativas ( $p < 0.01$ ) entre jóvenes de los dos primeros grupos. Los valores de los sujetos con eritrocitosis secundaria son significativamente más altos.

#### Parámetros respiratorios

Los hallazgos a la espirometría se muestran en la Tabla 4. Los cambios observados en la gasometría figuran en la Tabla 5.

Tabla 4. Espirometría y mecánica ventilatoria

% de los valores de referencia	Controles (n=64)	EE (n=71)	Eritrocitosis secundaria (n=60)
Capacidad Vital	111 ± 5,0	113 ± 10,8	88 ± 14,8
Volumen espiratorio máximo por segundo	115 ± 1,3	116 ± 1,2	89 ± 1,4
Índice de Tiffenau	104 ± 5,0	103 ± 5,9	100 ± 6,2
Compliance pulmonar	128 ± 4,2	121 ± 4,7	73 ± 2,5
Resistencia inspiratorias	106 ± 0,7	106 ± 0,8	98 ± 0,8

Resistencia espiratorias	110 ± 0,7	116 ± 0,8	93 ± 0,9
--------------------------	-----------	-----------	----------

Los volúmenes y capacidades pulmonares en el grupo control y el EE muestran valores mayores a los de referencia obtenida en el IBBA para el mismo sexo, grupo étnico y talla, demostrando la ausencia de síndromes ventilatorios restrictivos u obstructivos. El grupo de eritrocitosis secundaria muestra un síndrome restrictivo provocado por el sobrepeso que altera la elasticidad tóraco pulmonar.

Tabla 5. Gasometría arterial (aire ambiente)

	Controles (n=64)	EE (n=71)	Eritrocitosis secundaria (n=60)
Ph	7,42 ± 0,03	7,41 ± 0,08	7,37 ± 0,03
PaO2 (mmHg)	59,9 ± 1,1	52,6 ± 3,6	46,5 ± 5,2
PaCO2 (mmHg)	29,8 ± 2,2	30,9 ± 3,5	34,2 ± 4,1
SatO2 (%)	90,3 ± 2,7	88,4 ± 4,0	79,5 ± 7,1
H-CO3 (mEq/l)	19,1 ± 1,4	19,3 ± 1,5	19,6 ± 2,1

Existen diferencias significativas ( $p < 0.01$ ) de la presión arterial de O2 entre los jóvenes control y EE de nuestro estudio, diferencia que repercute sobre la saturación oxihemoglobínica.

#### Eritropoyetina

Los resultados que se presentan (Tabla 6) corresponden al promedio de por lo menos tres determinaciones en días sucesivos. La variabilidad de los resultados obtenidos en la primera fase del estudio, exigió realizar determinaciones en condiciones controladas (muestra de sangre en ayunas y a la misma hora, recomendaciones para evitar ejercicios físicos excesivos, prohibición de ingesta de alcohol y/o tabaco durante 48 horas previas a la primera determinación controlada).

Tabla 6. Eritropoyetina

	Controles (n=64)	EE (n=71)	Eritrocitosis secundaria (n=60)
EPO (mUI/ml)	9,28 ± 3,92	12,05 ± 6,05	37,27 ± 28,40

Como se advierte, los sujetos control tienen una EPO promedio dentro de parámetros normales (8 – 11 mUI/ml), en tanto que el grupo EE muestra EPO ligeramente elevada a diferencia del grupo de eritrocitosis secundaria que muestra un franco incremento de la EPO con una variabilidad importante.

Por otra parte, la figura 1, muestra la relación entre la EPO con la concentración de Hb.

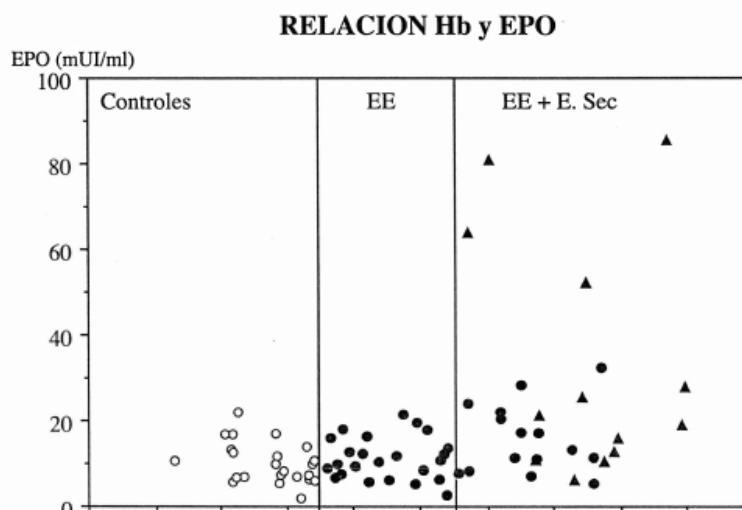


Fig. 1. Los círculos vacíos corresponden a los valores de los sujetos control, los círculos llenos a los sujetos EE y los triángulos llenos a los sujetos portadores de una eritrocitosis secundaria

Por lo tanto se puede apreciar que la distribución efectuada permite diferenciar claramente tres categorías de sujetos:

1. Con hemoglobina inferior a 17.5 g/dl
2. Con hemoglobinas entre 17.5 y 19.8 gr/dl
3. Sujetos EE y con eritrocitosis secundaria con Hb entre 19.8 y 24 g/dl

También puede advertirse claramente, que existen las mismas variaciones de la EPO en el grupo control y el de EE en los rangos de Hb hasta 19.6 g/dl, en tanto que los sujetos EE con concentraciones más elevadas, muestran mayor variación que los dos grupos anteriores, esta variación es similar en algunos casos a las de sujetos con eritrocitosis secundaria que muestran, en algunos casos, valores muy elevados de EPO.

La relación entre la concentración de hemoglobina y la ventilación de reposo se muestra en la figura 2.

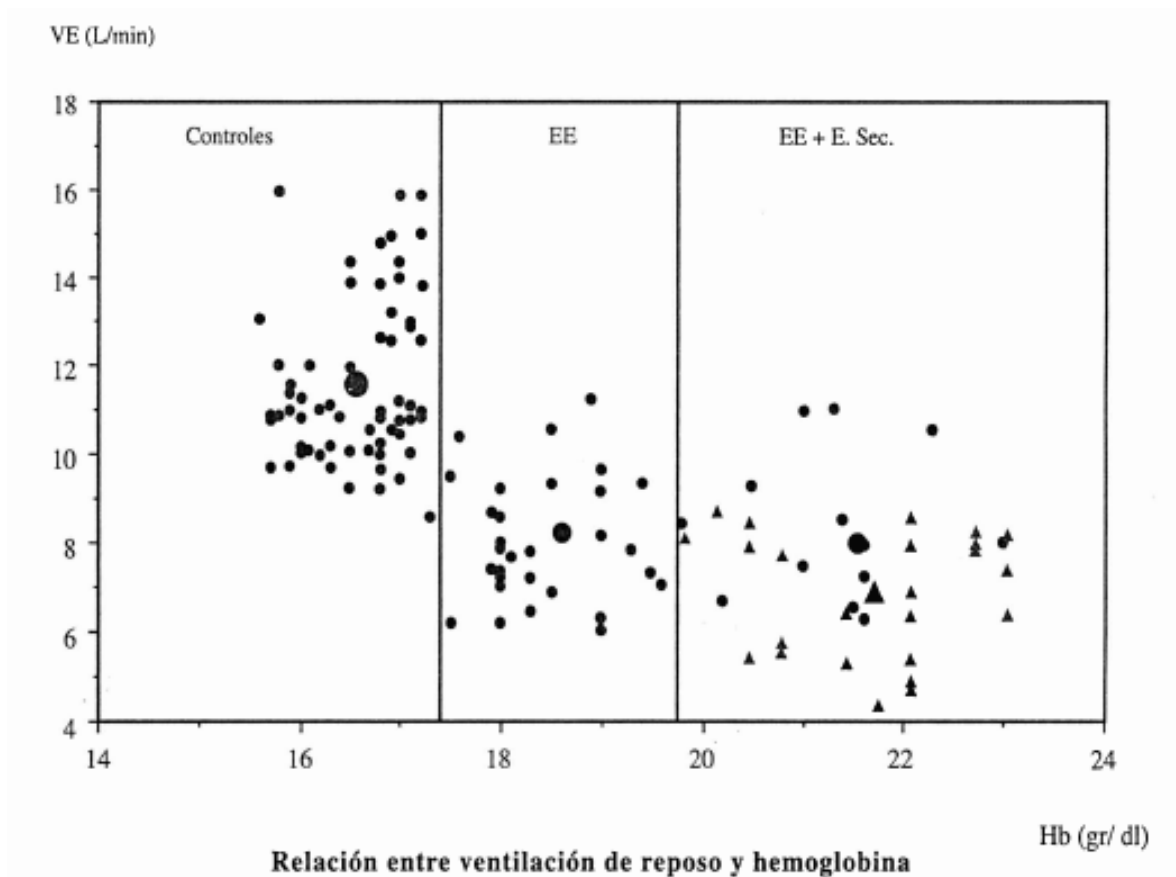
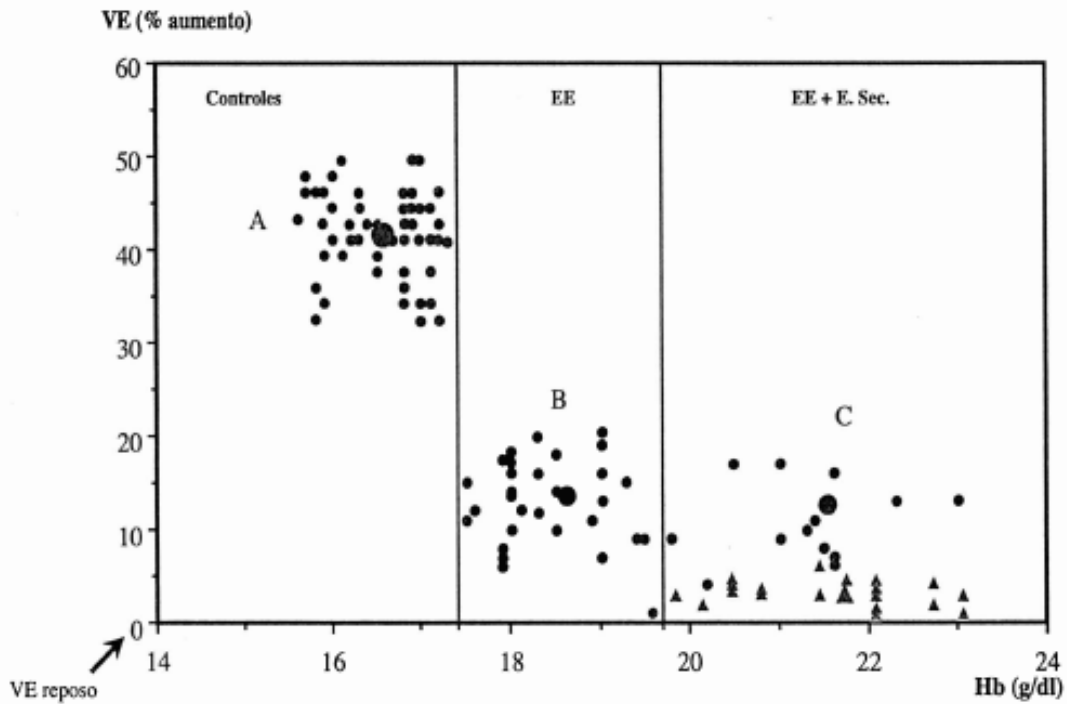


Fig.2. Muestra la ventilación en reposo de sujetos control (círculos vacíos), sujetos EE (círculos llenos) y sujetos con eritrocitosis secundaria (triángulos)

La diferencia de ventilación es significativa ( $p < 0.01$ ) entre los grupos control ( $VE = 11.8$  l/min.) y EE ( $VE = 8.2$  l/min. en la segunda categoría y  $8$  l/min. en la tercera categoría), el grupo de eritrocitosis secundaria

muestra una ventilación significativamente disminuida. En ninguno de los grupos se observa correlación entre la concentración de hemoglobina y la ventilación.

El estudio de la concentración de hemoglobina y la respuesta ventilatoria al estímulo hipoxia (FIO<sub>2</sub> =10) mostró la siguiente distribución (figura 3).

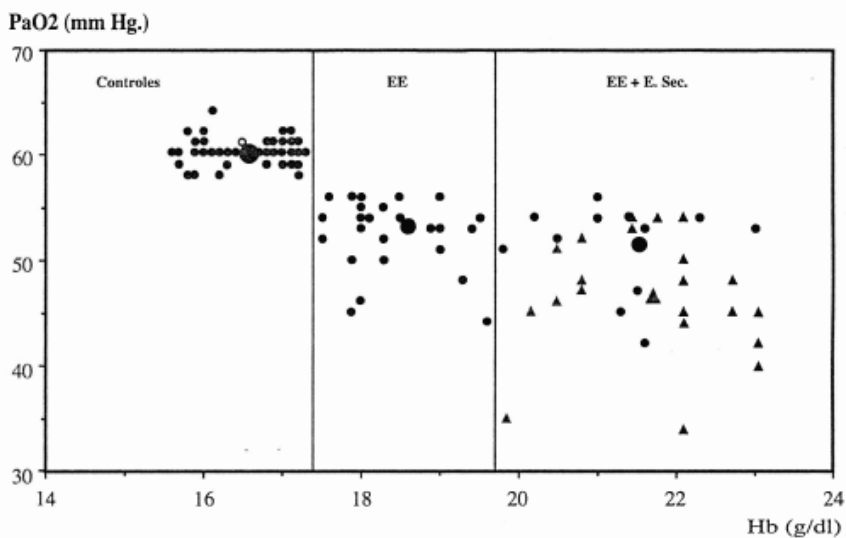


Relación entre la respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico y la concentración de hemoglobina. Se toma como referencia de la ventilación de reposo el punto cero, del eje de Y

Fig. 3. Muestra el incremento de la ventilación, en porcentaje, después de la inhalación de tres ciclos de una mezcla hipóxica (FIO<sub>2</sub>= 10%). Los círculos vacíos corresponden a los sujetos control, los llenos a los EE y los triángulos a los con eritrocitosis secundaria. Los círculos y triángulo de mayor tamaño corresponden a las medias obtenidas en cada categoría.

Existe una significativa diferencia ( $p < 0.01$ ) entre el grupo de sujetos control (40.5%) y el de sujetos EE (14%) de las categorías 2y 3. Los sujetos portadores de eritrocitosis secundaria muestran una respuesta prácticamente nula (4%).

La relación entre la concentración de hemoglobina y la presión parcial de oxígeno mostró la siguiente distribución (figura 4):



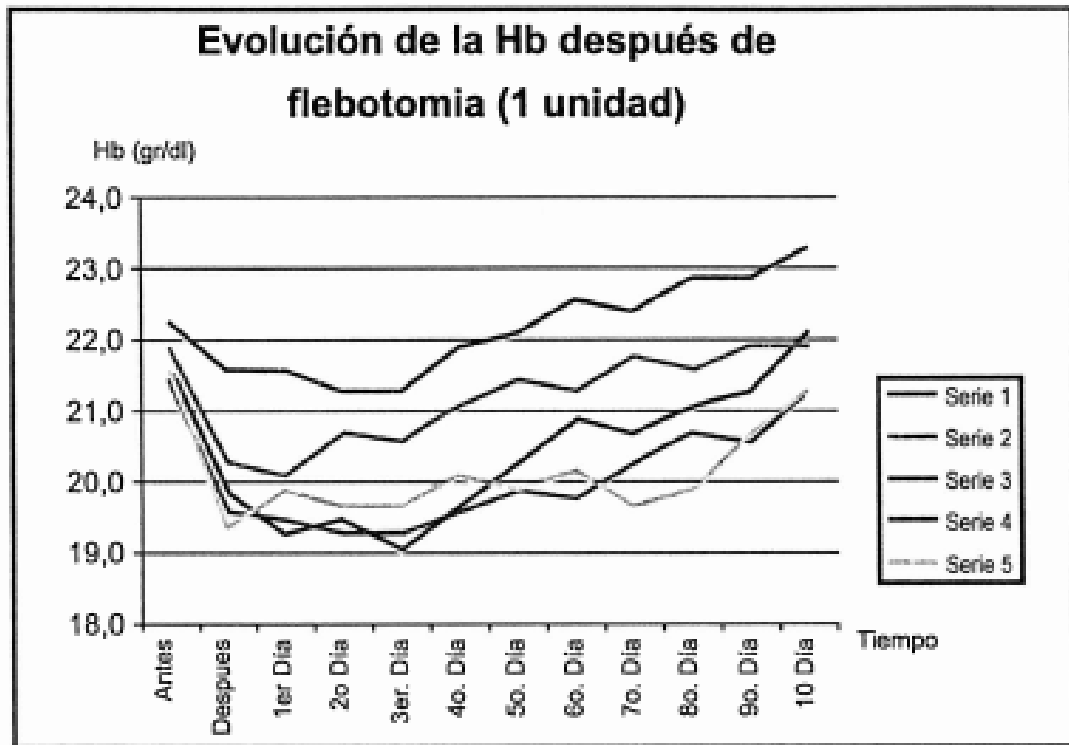
Relación entre la presión arterial de oxígeno y concentración de hemoglobina

Círculos rojo: Controles, Círculos azules EE, Triángulo: Eritrocitosis secundaria

Fig. 4. Las figuras de mayor tamaño corresponden a los valores promedio obtenidos en cada categoría.

Independientemente de la concentración de hemoglobina, los sujetos EE muestran hipoxia de diferentes grados, en forma similar que los sujetos con eritrocitosis secundaria. En estos últimos existen grados severos de hipoxia.

En la serie estudiada, 5 sujetos en riesgo, requirieron ser sometidos a flebotomías (1 unidad) con reposición. La evolución de la hemoglobina es mostrada en la figura 5.



### Evolución de la Hb después de flebotomía (1 unidad)

Fig. 5. Las series corresponden a sujetos que fueron estudiados hematológicamente, antes y después de la flebotomía y 10 días sucesivos.

La evolución de la hemoglobina no pudo ser controlada por más tiempo, sin embargo puede advertirse un incremento a partir del tercer día, excepto en uno de los sujetos (serie 5) cuyo incremento se evidencia notablemente a partir del octavo día.

#### DISCUSION

Los estudios efectuados en sujetos que respondieron a nuestros criterios de selección, permiten corroborar la presencia de eritrocitosis excesiva provocada por una desadaptación crónica a la vida en la altura, en ausencia de patología previa.

En la EE, los primeros síntomas a veces indirectos (referidos por los padres) son trastornos del sueño y la memoria, seguidos por adormecimiento de miembros. La fatiga mental es referida bajo anamnesis cuidadosa y frecuentemente como dificultad para retener o comprender temas de estudio.



En lo que se refiere a la tasa de saturación de la hemoglobina se describe clásicamente que los sujetos con eritrocitosis excesiva presentan una reducción en la saturación de la hemoglobina, ligada a una reducción de la presión de oxígeno en sangre arterial (Lenfant, 1971). Nuestra observación muestra que las tasas de hemoglobina no son el único factor en las variaciones de la PaO<sub>2</sub>.

Por otra parte se observa que el aumento de la concentración de hemoglobina puede llevar a un aumento de la cantidad de oxígeno transportado, pero también a una disminución. En algunos casos, cuanto mayor es la eritrocitosis excesiva, se puede esperar ver estimulada la producción de eritropoyetina con el consiguiente aumento de la eritropoyesis.

Si el modelo precedente puede ser retenido, se deberá buscar saber por qué, en la mayor parte de los sujetos, el sistema se equilibra a un nivel aceptable de incremento de glóbulos rojos y por qué en otros, el sistema se desequilibra llegando a la Desadaptación Crónica a la vida en la altura.

El conjunto de nuestras observaciones sobre la eritropoyetina parece explicar la dificultad encontrada por todos los autores para establecer una relación entre las tasas de eritropoyetina y hemoglobina del mismo sujeto. En efecto la tasa de eritropoyetina traduce una situación dinámica: cuanto más elevada, la síntesis de hemoglobina será más elevada el momento de la toma de muestra. Por el contrario la tasa de hemoglobina otorga una información estática sobre la cantidad de Hb. existente en el instante de la toma de muestra, sin permitir predecir en qué sentido evolucionará su producción. Esto nos conduce a las siguientes interpretaciones:

Las situaciones que asocian valores de Hb inferiores a 17 g/dl con valores de EPO superiores a 12, podrán ser asimiladas a situaciones de anemia. El equilibrio eritropoyético del sujeto es orientado hacia un aumento del número de eritrocitos.

Las situaciones en las que la Hb y la EPO varían en sentido inverso podrían indicar sujetos en los que se producen oscilaciones alrededor de un estado de equilibrio

Las situaciones en las que se ve que la cantidad de EPO aumenta con la de la Hb, son sin duda las más difíciles de comprender. Se puede imaginar que estos casos corresponden a la situación prevista en el anterior párrafo o un aumento de la carga hemoglobínica llevara a una oxigenación disminuida. Una situación paradójica de este tipo parece eminentemente peligrosa, pues ella inducirá a una elevación constante de la eritrocitosis excesiva, cuyo incremento solo estará limitado por la intervención de un factor de diferente naturaleza.

De acuerdo con los conocimientos actuales, podemos concluir que en la desadaptación crónica a la vida en la altura:

1. Observamos un incremento excesivo de la serie roja de la sangre en sujetos jóvenes sin patología subyacente, nativos y residentes permanentes de la altura.
2. El hallazgo de EE en los sujetos jóvenes es casual
3. Los parámetros respiratorios característicos son la hipoxia y la hipo sensibilidad respiratoria.
4. No existe correlación directa entre la concentración de hemoglobina y otros parámetros respiratorios.
5. El diagnóstico diferencial entre eritrocitosis excesiva de altura y eritrocitosis secundaria es imprescindible con fines terapéuticos.
6. Las flebotomías con reposición deben ser efectuadas en casos confirmados de riesgo constituyendo solo una medida paliativa.
7. El único tratamiento eficaz hasta el momento en la EE por desadaptación crónica a la vida en la altura, es el traslado a tierras bajas.

## BIBLIOGRAFIA

- Antezana G, Barragan L, Coudert J, Cudkowicz L, Durand J. et al. The pulmonary circulation of high altitude natives, In: Topics in Environmental Physiology and Medicine. Springer Verlag, New York. 1982; 35: 232-242.
- Antezana AM, Aparicio O, Richalet JP, Antezana G. Pulmonary hypertension in high altitude residents and response to the hydroxyurea. Acta Andina, Abstracts Second World Congress on High Altitude Medicine and Physiology. 1996; 5: 81
- Arnaud J, Quilici JC, Gutierrez N, Beard J. Methaemoglobin and erythrocyte reducing systems in high altitude natives. Annals of Human Biology. 1976; 6: 585-592
- Geysant A. 1978. A propos d'une methode d'etude de la curve de dissociation de l'oxyhemoglobine. These. Université de Saint Etienne, 1978
- Hultgren H, Kelly J, Miller H. 1965. Pulmonary circulation in acclimatized man at high altitude. J Appl Physiol. 1965; 20:233 -238.
- Kruger M, Cullogh MC, Collins C, Scoggin CH, Weil JB, Grover RF. Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. Am. Rev. Respir Dis 1978; 17:455-464
- Lahiri S, Kao F, Velasquez I, Martinez C, Pezzia W. Irreversible blunted respiratory sensitivity to hypoxia in high altitude natives. Respir Physiol 1969;6:360-374
- Lefrançois R, Pasquis B, Gautier H. Mécanisme de l'adaptation respiratoire à la haute altitude. Anthropologie des Populations Andines. INSERM Paris 1976; 63:259 - 270.
- Lefrançois R, Vargas E, Hellot M, Pasquis P, Denis P. Interaction of ventilatory stimuli at high altitude. New York: Plenum Press. In: The regulation of respiration during sleep and anesthesia.
- Lahiri S, Gautier H, Fitzgerald R. (Ed). 1978; pp. 153-162. Lenfant C, Torrance J, Reynafarge C. Shift of the O<sub>2</sub>-Hb dissociation curve at altitude: Mechanism and effect. J. Applied Physiol. 1971;33:625-631.
- Manier G, Guenard H, Castaing I, Varenne N, Vargas E. Pulmonary gas exchange in Andean natives with excessive polycythemia- Effect of hemodilution. J. Appl. Physiol. 1998; 65: 2107 -2117
- Masuyama S, Kimura H, Sugita I, Kuriyama T. et al. Control of ventilation in extreme altitude climbers. J. Appl. Physiol: Resp Environ Exerc Physiol. 1986; 61: 500-506.
- Monge C, Arregui A, León-Velarde F. Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. Int. J. Sports Med. 1992; 13 (suppl 1): S79-S81.
- Naeije R. Pulmonary circulation at high altitude. Respiration. 1997; 64 (6): 429-434.
- Peñaloza D, Sime E, Banchero N, Gamboa R. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes. Med. Thorac 1962; 19, 449-460.
- Quilici JC, Vergnes H. The haematological characteristics of high altitude populations Baker, PT (Ed). The Biology of high altitude people. Cambridge University, 1978, pp. 189-218.
- Richalet JL, Rathat C. 1991. Pathologie et altitude. Paris: Masson. pp.211
- Severinghaus J, Bainton C, Carcelen A. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. Respir Physiol 1966; 1: 308-334.
- Vargas E, Villena M. La vie humaine en haute altitude: Mythes et réalités. Bull. Soc. Path. Ex. 1989;82: 701-719.

Vargas GM, León velarde E, Orozco FB, Rey L, Monge C. 1996. Effects of enalapril on hematocrit and chronic Mountain Sickness score. *Acta Andina, Abstracts Second World Congress on High Altitude Medicine and Physiology*.1996; 5: 90.

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 porteurs de polyglobulie pathologique d'altitude. *Bull Eur Physiopathol Resp*. 2L, 165-170.

West JB, Physiology of extreme altitude. In: *Handbook of Physiology, section 4: Environmental Physiology, Vol II*. M.V Fregly, C.M. Blatteis. (Eds): Oxford University Press, 1996, pp. 1307- 1325.