

## ADAPTACION CARDIOCIRCULATORIA A LA HIPOXIA CRONICA

Estudio comparativo del débito coronario, rendimiento y consumo de oxígeno del miocardio, entre los residentes del nivel del mar y los de las grandes alturas (a)

Por: P. MORET (oo), E. COVARRUIAS (ooo), J. COUDERT (oooo) Y F. DUCHOSAL (oo).

### PRIMERA PARTE

Durante muchos años, la asombrosa tolerancia de los Sherpas de los montes Himalaya y de los indios de Los Andes al esfuerzo, a la hipoxia y al frío, ha inducido a fisiólogos y médicos clínicos, investigar a qué mecanismo se debe dichas adaptaciones (Barcroft y al., 1923; Bert, 1878; Fleish y al., 1948; Hurtado, 1960; Hurtado y al., 1937; Kronecker, 1903; Viault, 1891). Hemos llevado a cabo estudios en grupos de poblaciones que viven a diferentes alturas, cuyo fin es el de definir el comportamiento del sistema cardiovascular y dar un nuevo punto de vista sobre los problemas básicos fisiológicos, patológicos y biológicos.

Otros estudios recientes (Fukuda, 1966; Moret y al., 1966; Moret y al., 1967; Moret, 1968) demuestran que el débito coronario no se halla incrementado en corazón pulmonar crónico con hipoxemia crónica, contrariamente al de los individuos con hipoxia aguda (Berne, 1964; Gregg 1960; Moret, 1967). En el corazón pulmonar crónico existe una adaptación a la disminución de oxígeno arterial, en función a condiciones bioquímicas diferentes a las del corazón normal. Sin embargo, alrededor de la mitad de dichos pacientes presentan desórdenes metabólicos-anaeróbicos del miocardio, lo que explicaría algunos de los cambios anatómicos, histológicos y electrocardiográficos en el corazón pulmonar, los cuales difícilmente pueden ser atribuidos a los efectos mecánicos de la hipertensión pulmonar. Los disturbios metabólicos que se presentan en el corazón pulmonar crónico no siempre se deben únicamente a la hipoxia, sino que pueden resultar de insuficiencia coronaria, asociada a acidosis o hipercapnia. La búsqueda de condiciones "puras" de hipoxia crónica nos conduce a las poblaciones que viven en las grandes alturas.

Poco es lo que se conoce respecto a la circulación coronaria en reposo y al metabolismo miocárdico de las poblaciones que viven en las grandes alturas. La adaptación del sistema circulatorio a las difíciles condiciones de vida en las grandes alturas pue-

de ser estudiada con mayor provecho en dichas poblaciones pues parece que, las enfermedades isquémicas del corazón, angina de pecho e infarto miocárdico, son poco frecuentes (Hurtado, 1955, 1960; Ramos y al., 1967; Ruíz y al.).

Los sitios geográficos donde se llevaron a cabo nuestras investigaciones fueron las altiplanicies de Los Andes a 3.500 m. o más sobre el nivel del mar, donde viven varios millones de indios desde hacen varias generaciones. Compartivamente, se estudió un grupo de indios que viven a nivel del mar. En todos los individuos se midió la circulación coronaria, hemodinámicas izquierda y derecha del corazón, resistencias y presiones pulmonares y sistémicas y metabolismo miocárdico. Este informe abarca los resultados de estudios de débito coronario en reposo, consumo de oxígeno por el miocardio y rendimiento miocárdico.

### MATERIALES Y METODOS

Se examinaron tres grupos de individuos, residentes permanentes de 3 alturas diferentes: el pri-

- (a) Expedición científica suiza al Perú y a Bolivia, 1969, dirigida por el Dr. P. MORET, Profesor Adjunto, Ginebra, con la ayuda y el apoyo de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra; la Fundación S. I. Patiño, Ginebra; los Fondos Suizos Nacionales para la Investigación Científica (Crédito N° 4122), la Fundación Suiza de Cardiología, el Hospital Cantonal y la Universidad de Ginebra. Las Investigaciones se llevaron a cabo en cooperación con los institutos peruanos y bolivianos a los cuales agradecemos cordialmente por su colaboración y ayuda.
- (oo) El Centro de Cardiología (Profesor P. W. DUCHOSAL) y el Laboratorio de Investigación de la Clínica Quirúrgica (Prof. J. C. RUDLER), Universidad de Ginebra, Suiza.
- (ooo) Instituto de Investigaciones de la Altura (Prof. D. PEÑALOZA) Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú (con el apoyo del préstamo US PHS para investigación HE-069 10-06).
- (oooo) Instituto de Biología de la Altura (Drs. ERGUEÑA COLLAO y J. COUDERT), Universidad Mayor de San Andrés de La Paz e Instituto Nacional de Tórax. La Paz - Bolivia.



mero en Lima, Perú, a 150 m. (492 pies); el segundo en La Paz, Bolivia, a 3.700 m. (12.130 pies) y el tercero en Cerro de Pasco en Perú a 4.375 m. (14.350 pies). Los estudios fueron llevados a cabo a alturas en las que los individuos habían nacido y vivido durante toda su vida, excepto viajes cortos a otras alturas. La edad media de los hombres fue de 18 a 36 años, todos eran de origen indio con la mezcla étnica corriente de la región. Todos los individuos eran trabajadores manuales; algunos eran empleados de las minas locales, pero la mayoría participaban en las labores comunes, poco frecuentes y muy irregulares de éstas regiones. Fueron reclutados por medio de un llamado local para jóvenes sanos y después de explicación del procedimiento, prácticamente todos los hombres reclutados participaron voluntariamente en el estudio.

Del total de 59 hombres examinados, 53 resultaron ser normales y 6 pacientes resultaron tener la enfermedad crónica de la montaña o enfermedad de MONGE. Todos los pacientes se sometieron a examen clínico completo, acompañado de estudio radiológico y electrocardiográfico, lo que dio lugar a considerar separadamente a los individuos que presentaron síntomas de enfermedades cardiovasculares o pulmonares. Aquellos cuyos niveles del hematocrito excedían del 56% fueron considerados como casos sospechosos de enfermedad crónica de las grandes alturas (Hurtado, 1942; Monge, 1928, 1929, 1943; Peñaloza, 1969) aún sin presentar síntomas clásicos tales como policitemia, cianosis e hipertensión pulmonar.

A los 53 individuos normales se les hizo cateterización del lado derecho del corazón y se midió en posición supina el débito cardíaco, las presiones y resistencias pulmonar y periférica. Se midió el débito coronario y el consumo de oxígeno por el miocardio a 23 individuos. Los 30 individuos restantes se sometieron a examen del metabolismo miocárdico o a cateterización del lado izquierdo del corazón y se midió el volumen y presión del ventrículo izquierdo. Los resultados de éstos últimos estudios serán incluidos en informes posteriores. El examen tuvo lugar entre las 8 y 9 a. m., después del ayuno nocturno o de un ligero desayuno. No se utilizó premedicación salvo en un caso excepcional al que se le administró una pastilla para dormir de corta duración al notarlo aprehensivo durante la orientación y el examen médico del día anterior a la toma de medidas. Las presiones se midieron con manómetros cuidadosamente calibrados y grabadoras de la compañía SANBORN en el Perú y de la Compañía TELCO en Bolivia. El nivel de referencia cero se consideró standard a 10 cm. sobre el nivel de la mesa de exámenes. La presión arterial fue medida directamente en la arteria femoral. El débito cardíaco fue medido según el método de FICK. El contenido de aire oxígeno expirado fue determinado por el método de SCHOLAN-

DER, y el pH, PO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> fueron medidos directamente utilizando métodos clásicos. En Lima, por razones técnicas, el pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub> fueron medidos únicamente en algunos individuos, en otros fueron calculados del CO<sub>2</sub> del pH y del plasma. El contenido del oxígeno de la sangre fue medido por el método de VAN SLYKE.

El débito coronario en reposo fue medido en 23 individuos normales de acuerdo al método de KETY y SCHMIDT (Bong y al. 1949; Kety y al., 1945), utilizando el método de desaturación con 6 pares de muestras de sangre después de inhalación de una mezcla de N<sub>2</sub>O durante 12 a 18 minutos. Las concentraciones sanguíneas de N<sub>2</sub>O fueron medidas utilizando el método de Van Slyke. La aplicación del método de Kety Schmidt a diferentes altitudes presentó problemas. Para comparaciones valideras, se consideró preferible tomar la misma inclinación de presión de protóxido de nitrógeno entre los tejidos capilares y miocárdicos a altitudes variables y se utilizaron diferentes concentraciones de gas (Cuadro I).

Consecuentemente, la concentración sanguínea o presión parcial de N<sub>2</sub>O fue similar en las diferentes alturas.

Se calcularon diferentes valores partiendo de la determinación del débito coronario y del contenido de oxígeno en la sangre venosa arterial y coronaria.

*Resistencia arterial coronaria media*, utilizando la fórmula:

$$\frac{P_{ao}}{Q_{cor.}} \cdot 80.000$$

donde P<sub>ao</sub> = presión aórtica media y

Q<sub>cor.</sub> = débito coronario ml/min/100 g LV (ventrículo izquierdo).

*Consumo de oxígeno por el miocardio*, calculado del débito coronario (ml/min/100 g LV) y de la diferencia de oxígeno arterio-venosa coronaria.

*Transporte de oxígeno*, calculado multiplicando el débito coronario por el contenido de oxígeno de la sangre arterial coronaria.

Este valor da una idea de la cantidad de oxígeno proporcionada al corazón por minuto, por 100 g. de tejido miocárdico.

*Coefficiente de extracción de oxígeno del miocardio*, obtenido dividiendo la diferencia de O<sub>2</sub> arterio-venoso coronario por el contenido arterial de O<sub>2</sub>.

*Rendimiento miocárdico* (Bing y al., 1949) calculado como sigue:

$$\frac{VO_2(LV)}{LVW} \cdot f$$



CUADRO I

Altura Número de casos	Gas Inspirado %			Pres. Parc.			Contenido Sanguíneo de N <sub>2</sub> O		Blanco	Duración Inhal. min.
	Concent.						ml %		de N <sub>2</sub> O	
	N <sub>2</sub> O	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> O	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	AF	CS	ml %	
Lima 150 m. 492 ft. n = 7 SD	17,9%	21,9%	60%	130,8	161	438,3	4,8	4,5	1,1	13'30"
							0,17	0,24	0,16	1'08"
La Paz 3.700 m. 12,130 ft. n = 10 SD	27,2%	20%	52,5%	130	95,6	251	5,0	4,6	0,7	75'37"
							0,24	0,23	0,12	44"
Cerro 4.375 m. 14,350 ft. n = 6 SD	29,3%	20,6%	50%	127,2	89,4	217	5,1	4,6	0,8	12'40"
							0,21	0,22	0,04	1'40"

Este cuadro indica, a la izquierda, la concentración (Concent.) y la presión parcial (Pres. Parc.) para el N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub> y N<sub>2</sub> del gas inspirado utilizado en la determinación del débito coronario. A la derecha, la concentración sanguínea de N<sub>2</sub>O en la arteria femoral (AF) y en el seno coronario (CS), después de la inhalación de la mezcla de gas durante 12 a 18 minutos. El blanco sanguíneo significa la concentración de gases raros y de N<sub>2</sub> en la sangre. La última columna muestra la duración de la inhalación de la mezcla de gas (Duración Inicial).

dónde f = factor de equivalencia energética del oxígeno, en relación al cociente respiratorio miocárdico,

LVW = trabajo ventricular izquierdo (= presión aórtica media x débito cardíaco x O. 1332).

VO<sub>2</sub>(LV) = consumo de oxígeno total del ventrículo izquierdo, calculado multiplicando el consumo de O<sub>2</sub> (ml/min/100 g LV) por el peso del ventrículo izquierdo, según una fórmula que toma en cuenta peso y altura del cuerpo (Smith, 1928). Esta fórmula se utiliza tanto para individuos que viven a nivel del mar, como para individuos que viven en las grandes alturas. (El peso del ventrículo izquierdo de la gente que vive en las grandes alturas resultó ser igual al de la gente que vive a nivel del mar. Sin embargo, el peso del ventrículo derecho resultó un poco mayor en las grandes alturas (Recavarren y al., 1964).

Los siguientes valores climatometeorológicos fueron diariamente determinados: presión barométrica, temperatura ambiente, poder de enfriamiento y humedad del aire, medidos por medio del catatermómetro.

Todos los resultados fueron puestos en tarjetas perforadas y analizados por medio de computadoras. Se calcularon los valores medios, las desviaciones de correlación y standard, habiendo sido comprobadas las diferencias medias por el test T-Student.

#### RESULTADOS

El Cuadro II muestra las condiciones climato-meteorológicas existentes en los sitios de la investigación: Lima, La Paz y Cerro de Pasco. La sequedad y el poder de enfriamiento del aire fueron más marcados en las grandes alturas que a nivel del mar.

En los Cuadros III y IV se encuentran informaciones generales concernientes a los datos hematológicos, gasométricos y hemodinámicos de los 23 individuos normales en los cuales se midió el débito coronario. La hemoglobina y el hematocrito son mayores cuando la altitud aumenta. Estos aumentos, si bien a veces moderados, conducen a una capacidad incrementada del transporte de oxígeno de la sangre a pesar de la disminución de la presión parcial de oxígeno. El contenido de oxígeno de la sangre arterial aumentó de 18.8 cc/100 a los 150 m. a 21.3 a los 4.375 m. pero la saturación disminuyó de 94.7% en Lima a 82.7% en Cerro de Pasco. Debido a la

CUADRO II

Sijio	Altura	Pres. Baró	Temperatura		Hume. Relativa		Poder de Enfriamiento		Epoca del año
			max.	min.	max.	min.	max.	min.	
Lima	150 m.	748	25,6° C	20° C	94,6%	61,4%	8,4	5,9	Enero mediados Febrero
(Perú)	492 ft.		78,1° F	68° F					
La Paz	3.700 m.	495	15,7° C	1,7° C	61,6%	29,6%	15,1	11,6	Abril Mayo
(Bolivia)	12130 ft.		60,2° F	35,1° F					
Cerro de Pasco	4.275 m.	451	10,1° C	2,4° F	76,5%	69,1%	19,5	17,5	mediados Febrero Marzo
(Perú)	14350 ft.		50,2° F	36,3° F					

Este cuadro indica las diferentes condiciones climatométrológicas durante la duración de nuestros estudios.

ventilación incrementada, el pH arterial tiende a aumentar con la altura. Sin embargo, el pH es proporcionalmente mayor en La Paz que en Cerro, estando éste último a 675 m. más de altitud que La Paz. El pCO<sub>2</sub> disminuye proporcionalmente con el aumento de altura. Las diferencias entre los valores calculados y medidos son pequeñas. El pO<sub>2</sub> sanguíneo de la arteria femoral, correspondiente al de las arterias coronarias, disminuye con la altura como en el caso de CO<sub>2</sub> total.

Los niveles de ácido láctico arterial aumentan significativamente con la altura.

La frecuencia cardíaca durante el curso de las mediciones en individuos que viven en las grandes alturas es más o menos igual a la que se encontró en individuos que viven en menores alturas (Cuadro IV). Las presiones del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar son mayores en la altura que en las tierras bajas; sorprendentemente, éstas presiones son más altas en La Paz que en Cerro, habiéndose comprobado lo mismo en el caso de la presión capilar pulmonar. En la altura la resistencia pulmonar total es definitivamente mayor, a pesar que la diferencia de la resistencia arteriolar no es significativa. Las presiones aórtica, sistólica, diastólica y media, no presentan diferencias apreciables a pesar de que la resistencia periférica es mayor en Cerro que en La Paz o en Lima.

El débito cardíaco es ligeramente menor en La Paz y en Cerro que en Lima, pero el índice cardíaco permanece igual. El consumo total del oxígeno es si-

milar a diferentes alturas, pero por m<sup>2</sup> de superficie corporal es ligeramente inferior en La Paz que en Cerro.

#### DEBITO CORONARIO EN REPOSO

El cuadro V nos muestra los diferentes valores de la circulación coronaria, consumo de oxígeno y rendimiento miocárdico. El débito coronario en reposo es considerablemente más bajo en las grandes alturas que en las tierras bajas. Estas diferencias fueron altamente significativas en Cerro, donde el promedio del débito coronario medido fue de 49.1 cc/min/100g LV mientras que en Lima fue de 71.7; esto representa una disminución de aproximadamente 30%. Los valores de La Paz están en el medio (54.5). La resistencia arterial coronaria es mayor en la altura, mientras que las presiones aórticas son similares a las del nivel del mar. Esta disminución del débito cardíaco en las grandes alturas no se debe a una capacidad de transporte de oxígeno incrementada de la sangre. En el Cuadro V la cantidad de oxígeno suministrada al corazón por minuto por 100 g. de tejido (transporte o suministro de oxígeno) es menor en las grandes alturas. La disminución del débito coronario, no está pues compensada por un aumento del contenido de oxígeno de la sangre arterial.

A pesar de éstas disminuciones en las grandes alturas, tanto en el débito coronario como en el suministro de oxígeno, el porcentaje de extracción de oxígeno de los capilares no está aumentado; el coe-



CUADRO III

ALTIMURA Número de casos	EDAD	PESO kg	ESTATURA cm	AREA DE SUP. CORPOR. m <sup>2</sup>	Hb. gr %	Ht. %	AF O <sub>2</sub> ml %	Sat. %	pH AF	pO <sub>2</sub> AF		pCO <sub>2</sub> AF mmHg	Total CO <sub>2</sub>	LACTATO AF mg %	
										dir.	calc.				
Lima 150 m n = 7	23,1 5,2	60,7 6,1	167 9	1,68 0,13	15,4 1,19	45,3 2,18	18,8 0,76	94,7 0,76	7,43 0,03	-- 4,1	70,6 4,1	36,4 5,7	24,3 1,7	5,6 2,63	
Lima/La Paz P	n.s	n.s	n.s	n.s	0,004	0,002	0,02	0,0005	0,007	--	0,0005	--	0,005	0,008	0,01
La Paz 3.700 m. n = 10	23,7 5,4	64,0 10,6	166 7	1,72 0,17	17,7 1,28	51,2 3,79	20,5 1,90	88,5 2,94	7,50 0,05	53,1 4,0	53,4 6,8	26,5 3,6	26,1 4,9	22,1 3,0	9,3 2,93
Lima/Cerro P	n.s	n.s	n.s	0,03	0,0005	0,0005	0,01	0,0001	n.s	--	0,0005	--	n.s	0,0004	0,02
Cerro 4.375 m. n = 6	24,7 5,8	54,5 5,5	159 5	1,56 0,09	19,2 1,49	52,6 2,60	21,3 2,19	82,7 3,61	7,47 0,05	49,1 2,9	46,7 3,1	30,1 3,4	27,1 4,3	18,6 1,29	9,2 2,86
La Paz/Cerro p	n.s	n.s	n.s	0,02	0,02	n.s	n.s	0,002	0,04	n.s	0,002	0,04	n.s	0,01	n.s

Este cuadro muestra los datos concernientes a la edad, peso, estatura, área de superficie corporal, hemoglobina (Hb), hematocrito (Ht), contenido de oxígeno de la arteria femoral (Cont.) y saturación de la misma (Sat.), pH, pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub> de la arteria femoral, CO<sub>2</sub> plasmático total (Tot. CO<sub>2</sub>) y contenido de lactato de la arteria femoral.

CUADRO IV

ALTURA	FRE- CUEN- CIA CAR- DIACA	RA m	P R E S I O N E S mmHg			Fem. D	RESISTENCIAS <sup>5</sup> dinas.sec.cm <sup>5</sup>		CO	CI	VO <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub> /m <sup>2</sup> ml/min./ m <sup>2</sup>				
			S	D	W		Art. S	Art. D					1/min	1/min		
Lima 150 m. n = 7	m SD	1,8 1,7	18,7 2,3	7,0 2,2	12,9 2,0	7,7 2,8	136,1 12,9	71,8 8,0	93,9 13,7	158,9 33,4	92,2 39,6	1173,0 214,5	6,52 0,51	3,84 0,23	270,7 30,5	162,0 18,2
Lima/La Paz	p	n.s	0,0005	0,0005	0,0005	0,01	n.s	n.s	n.s	0,0005	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s
La Paz 3.700 m. n = 10	m SD	5,1 2,3	33,7 6,5	16,1 3,1	23,0 3,0	10,2 2,1	129,2 8,8	74,7 9,4	94,5 7,1	317,4 27,1	138,9 34,4	1270,9 198,4	6,00 0,68	3,49 0,40	260,6 31,1	152,0 22,7
Lima/Cerro	p	n.s	0,02	n.s	0,001	n.s	n.s	n.s	n.s	0,0001	0,02	0,02	0,03	n.s	n.s	0,04
Cerro 4.375 m. n = 10	m SD	0,1 1,3	31,5 9,1	20,2 4,1	19,5 3,9	7,2 4,7	140,3 15,5	74,3 6,7	99,2 5,7	299,5 57,8	117,4 80,2	1536,7 173,2	5,23 0,79	3,39 0,41	264,7 10,8	170,3 7,9
La Paz/Cerro	p	n.s	0,0008	n.s	0,04	0,04	0,04	n.s	n.s	n.s	n.s	0,002	0,04	n.s	n.s	n.s

Este cuadro nos muestra los datos concernientes a la frecuencia cardíaca, presiones de la aurícula derecha (RA presión media), presiones de la arteria pulmonar: sistólica (s), diastólica (d) y media ( $\bar{m}$ ), presión pulmonar en cuña (W), presiones de la arteria femoral, resistencias: pulmonar total (Tot. pulm.) y sistémica o periférica total (Tot. peri.), débito cardíaco (CO), índice cardíaco (CI), consumo de oxígeno pulmonar: total (VO<sub>2</sub>) y por m<sup>2</sup> (VO<sub>2</sub>/m<sup>2</sup>).

CUADRO V

ALTURA Número de casos	DEBITO CORON. ml/min/ 100 gr. cm-5		RES. VAS. dinas mm/min/ 100 gr LV	SUMIN. O <sub>2</sub> mm/min/ 100 gr LV		COR. O <sub>2</sub> COEF. EXTR. %		CS O <sub>2</sub> Cont. Sat. ml % %		pO <sub>2</sub> CS mmHg Dir. Calc.	pH <sub>CS</sub> mmHg	CONSUMO O <sub>2</sub> ml/min/ 100 gr LV	TRABAJO LV kg m/min		REND. MIOC. %
	m	SD		m	SD	62,5%	8,8	6,5	33,3%				--	20,0	
Lima 150 m. n=7	71,7	112215	13,3	1,32	62,5%	8,8	6,5	33,3%	--	20,0	7,37	8,7	7,8	31,5%	
	6,54	10410	1,32	1,32	8,8	1,10	3,71			1,77	0,03	0,88	1,8	4,9	
Lima/La Paz	p	0,001	0,01	0,005	n.s	n.s	0,03	n.s	0,001	0,01	0,01	0,01	n.s	0,05	
La Paz 3.700 m n=10	54,5	139950	10,7	1,98	66,4%	3,1	6,8	29,9%	15,6	17,1	7,45	7,1	7,5	37,8%	
	10,28	27339	1,98	1,98	3,1	1,17	3,48		1,45	1,31	0,04	1,39	1,04	7,3	
Lima/Cerro	p	0,0001	0,0001	0,001	n.s	n.s	0,01	n.s	0,01	0,01	0,01	0,01	n.s	0,004	
Cerro 4.375 m. n=6	49,2	179801	10,2	2,21	66,5%	3,0	6,9	27,4%	18,7	16,9	7,41	6,8	6,9	40,1%	
	8,50	29895	2,21	2,21	3,0	0,61	4,33		2,57	2,06	0,05	1,65	1,37	4,7	
La Paz/Cerro	p	n.s	0,001	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	

Este cuadro nos muestra los datos concernientes al débito coronario, resistencia vascular coronaria, suministro o transporte de oxígeno (Sumin.O<sub>2</sub>), coeficiente de extracción de oxígeno coronario (COR O<sub>2</sub> Coef.Extr.), saturación y contenido de oxígeno del seno coronario (CS O<sub>2</sub> Cont., Sat.), pH y pO<sub>2</sub> del seno coronario, consumo de oxígeno por el miocardio (Consumo O<sub>2</sub>), trabajo ventricular izquierdo (Trabajo LV) y rendimiento miocárdico (Rend. Mioc.).



ficiente de extracción es de aproximadamente de 65% en todas partes. La Figura 1 nos muestra la diferencia de oxígeno arterio-venosa en relación al contenido de oxígeno arterial en 43 individuos normales (habiéndose medido directamente el débito coronario a 23, a los 20 restantes, se les midió solamente la diferencia de oxígeno arterio-venosa).

Puede verse que el coeficiente de extracción de oxígeno es casi igual en grandes y menores alturas. Por lo tanto, el contenido de oxígeno de la sangre venosa coronaria, no difiere de acuerdo a la altura (Cuadro V). La saturación de oxígeno de la sangre venosa coronaria es menor en las grandes alturas, pero el  $pO_2$  es apenas inferior (Cuadro V).

La figura 1 nos muestra además lo que sucede cuando individuos tanto de grandes como de meno-

res alturas, respiran una mezcla de gas pobre en oxígeno, un examen llevado a cabo en 16 individuos: 6 de Lima (12%  $O_2$ ) y 10 de las grandes alturas (15%  $O_2$ ). A pesar de la marcada disminución de la saturación de oxígeno arterial, el coeficiente de extracción de oxígeno no cambia, lo que significa que, tanto en las grandes como en menores alturas, el débito coronario es siempre adaptable. En 4 de los 16 individuos (2 en Lima y 2 en Cerro), el débito coronario fue medido durante un examen hipóxico y aumentó en proporción a la desaturación arterial. Los vasos coronarios de los individuos que viven en las grandes alturas, expuestos a hipoxia aguda, reaccionan de igual manera al de los que viven en las tierras bajas.

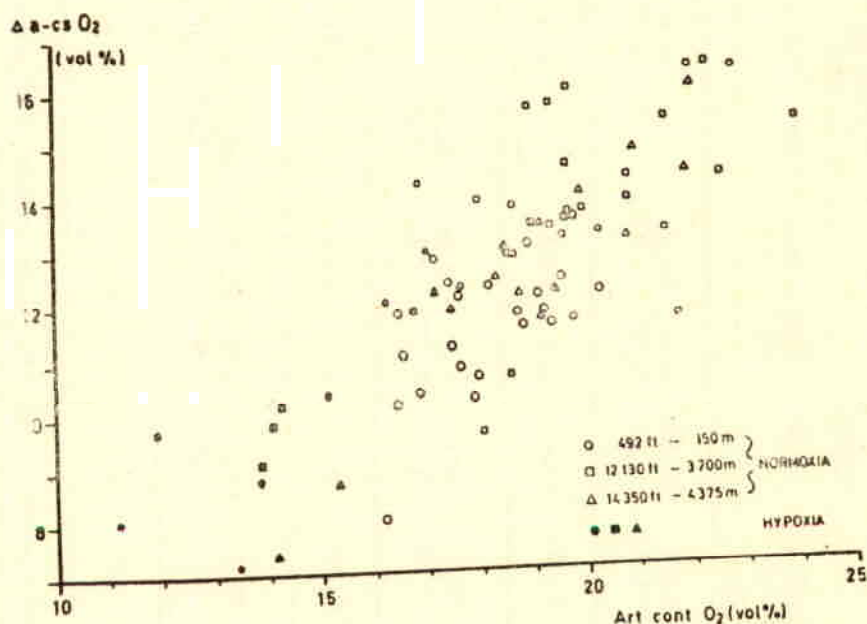


Fig. 1.— Esta figura nos muestra las correlaciones que existen entre la diferencia de oxígeno arterio-venosa coronaria y el contenido de oxígeno arterial en 43 individuos normales. Círculos, cuadrados y triángulos abiertos: individuos que respiran aire ambiente normal a diferentes alturas. Círculos, cuadrados y triángulos cerrados: individuos que respiran una mezcla de gas con una baja concentración de oxígeno.

El débito coronario está en función directa con el consumo de oxígeno por el miocardio (Figuro 2), El Cuadro VI nos muestra coeficiente de correlación entre el débito coronario y otros factores que se su-

pone desempeñan un papel importante en la regulación de la circulación coronaria, por ejemplo el  $pO_2$  o saturación de oxígeno de la sangre del seno arterial o coronario. Algunas de estas correlaciones no



están en conformidad con los datos clásicos, por ejemplo la disminución de  $pO_2$  arterial o saturación de oxígeno en las grandes alturas, está acompañada por una disminución del débito coronario.

#### CONSUMO DE OXIGENO Y RENDIMIENTO MIOCARDICO

El consumo de oxígeno por el miocardio es menor en las grandes alturas que a nivel del mar (Cuadro V). Los valores de 8.6 cc/100 g. LV/min en Li-

ma, 7.1 en La Paz y 6.7 en Cerro son diferencias significativas. Si bien el débito cardíaco y la presión aórtica media, y por lo tanto el trabajo del corazón no difieren notablemente entre grandes y menores alturas, el rendimiento energético miocárdico aumenta con la altura y se puede observar especialmente entre los 150 m. (Lima) y los 4.375 m. (Cerro). El rendimiento aumenta de 31.5% en Lima a 37.8% en La Paz y a 40.1% en Cerro, lo que representa un incremento de aproximadamente 30% entre los 150 m. y los 4.375 m.

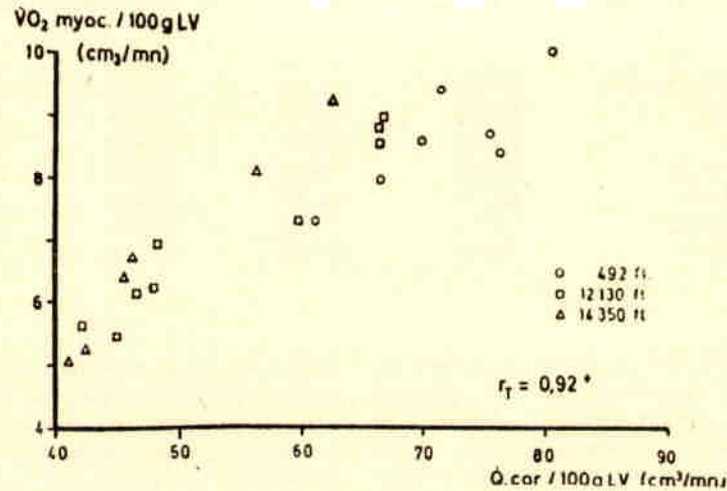


Fig. 2.— Esta figura nos muestra la correlación entre el débito coronario ( $Q_{cor}/100\text{ g LV}$ ) y el consumo de oxígeno por el miocardio ( $VO_2\text{ mioc.}$ ).

El Cuadro VI presenta las correlaciones entre el consumo de oxígeno por el miocardio y otros factores de los cuales este consumo depende, tales como: frecuencia cardíaca, presión aórtica y trabajo del corazón. Casi no existe una correlación significativa, salvo si se consideran los valores totales del débito cardíaco o trabajo del corazón. Tampoco existe una correlación significativa entre el consumo de oxígeno y el consumo de lactato, piruvato, glucosa o ácidos grasos libres.

La parte superior de éste cuadro nos muestra las correlaciones entre el débito coronario y diferentes parámetros:  $pO_2$  de la arteria femoral (AF) saturación de oxígeno, pH,  $pCO_2$  contenido de lactato y pH y  $pCO_2$  del seno coronario (CS). "r" mínimo indica el valor mínimo para "r" para el cual la correlación es válida. Estas correlaciones se obtuvieron de datos de Lima, La Paz y Cerro de Pasco y del total de los datos.

La parte inferior nos muestra las correlaciones entre el consumo de oxígeno miocárdico y la frecuencia cardíaca, débito cardíaco presión media de la arteria femoral (pm AF), trabajo de ventrículo izquierdo (LVW), consumo miocárdico de glucosa, lactato, piruvato y ácidos grasos libres (FFA).

#### COMENTARIOS

La oxigenación disminuida de la sangre en las grandes alturas desencadena mecanismos que mantienen una función adecuada de los tejidos de la manera más económica. El transporte de oxígeno deberá ser suficientes en cantidad y con presión parcial adecuada. El metabolismo celular trata de trabajar con las menores demandas de oxígeno. La ventilación pulmonar aumenta, con un gradiente mínimo de la presión del oxígeno alveolo-capilar. La hemoglobina aumenta (Berry y al., 1955; Hurtado,

## CUADRO VI

## CORRELACIONES "r" CON EL DEBITO CORONARIO

	LIMA	LA PAZ	CERRO	TOTAL
"r" minimum	0,8164	0,7072	0,8944	0,4264
pO <sub>2</sub> AF	0,3112	0,3224	0,2775	0,7205
Sat. O <sub>2</sub> AF	0,1352	0,1730	0,3944	0,5914
pHAF	0,1013	0,5888	0,0538	0,4891
pHCS	0,022	0,5536	0,2004	0,5029
pCO <sub>2</sub> AF	0,3996	0,6973	0,03-2	0,5917
Lactato AF	0,7197	0,2619	0,7070	0,3221

## CORRELACIONES "r" CON EL CONSUMO DE OXIGENO

Frecuencia cardiaca	0,3401	0,2171	0,1611	0,2467
Débito coronario	0,7886	0,4171	0,7760	0,6863
Pm AF	0,5572	0,0376	0,5506	0,1249
LVW	0,8848	0,2877	0,7841	0,6332
V glucosa	0,4943	0,0631	0,3526	0,7750
V lactato	0,7743	0,3128	0,8378	0,0416
V piruvato	0,3291	0,3535	0,2399	0,1506
V FFA	0,4557	0,2158	0,5768	0,4758

1964; Reynafarje, 1966; Viault, 1891). Todo esto sirve para aumentar la presión parcial y el contenido de oxígeno total de la sangre arterial. Como ya lo indicaron varios autores, el débito cardíaco en las grandes alturas no aumenta, pero la presión y resistencia pulmonares aumentan, por razones aún poco conocidas ((Arias-Stella, 1966; Chávez, 1965; Grover y al., 1962; Peñaloza y al., 1962, 1963; Peñaloza, 1966; Rotta y al., 1956).

Los resultados del débito coronario, encontrados aquí, son contrarios a los que se puede esperar de los experimentos clásicos en hipoxia aguda, lo que se descubrió, van acompañados por vasodilatación coronaria y un aumento del débito coronario. También se ha demostrado que en el corazón pulmonar crónico con hipoxemia, el débito coronario no aumenta (Fukuda, 1966; Moret y al., 1966, 1967; Moret, 1966, 1968). El débito coronario más bajo registrado en las grandes alturas por éste estudio, no puede ser atribuido, según nuestro criterio, al método empleado. El método de Kety y Schmidt permite comparaciones valideras proporcionando valores de débito coronario para las mismas unidades de peso ventricular y tomando precauciones técnicas para obtener a alturas variables el mismo gradiente de difusión entre las células miocárdicas y los capilares.

Nos preguntamos pues ¿cómo se puede interpretar el débito coronario más bajo en las grandes alturas? Una posible explicación estaría en los cambios de la célula miocárdica en relación al contenido lipídico, el que podría afectar la difusión del

N<sub>2</sub>O. No poseemos ningún informe al respecto sobre situaciones de hipoxemia crónica experimentales o de la vida real. Sin embargo, sería probable que la disminución del débito coronario se deba a una disminución del consumo de oxígeno por el miocardio, puesto que el débito coronario está simplemente adaptado a las necesidades miocárdicas. La disminución del débito no se debe a una resistencia vascular coronaria altamente inadecuada. La extracción de oxígeno por el miocardio, así como el contenido de oxígeno de la sangre venosa coronaria permanece invariable, tanto en las grandes alturas como en las tierras bajas. En el estudio metabólico del metabolismo del lactato y piruvato, cuyo informe detallado está presentado separadamente, no encontramos evidencia de metabolismo anaeróbico en las grandes alturas, el cual podría atribuirse a un suministro insuficiente de sangre (Moret y al., a ser publicado).

Tampoco parece ser que la disminución del débito coronario se deba a otros mecanismos, los que se supone desempeñan un papel en el débito coronario (Berne, 1964; Moret, 1967). La disminución del pO<sub>2</sub> arterial y el aumento del contenido de ácido láctico están generalmente acompañados por un aumento del débito coronario; pero en las grandes alturas, sucede lo contrario. La pequeña diferencia del pH sanguíneo registrada en las diferentes alturas no puede considerarse como suficiente para explicar la gran diferencia del débito sanguíneo coronario. Se ha observado que una hiperventilación aguda experimental, suficiente como para producir una reducción



en el débito sanguíneo coronario estaría asociada a diferencias del pH considerablemente mayores a las aquí encontradas (Rowe y al., 1962) y en ningún caso, otros experimentos confirmaron lo observado (Berne, 1964; Moret, 1967). El principal factor responsable de la regulación de la circulación coronaria en las grandes y menores alturas es el estado de oxigenación del miocardio expresada por el tejido y no por el  $pO_2$  arterial. La estabilidad del contenido de oxígeno venoso coronario habla en favor de ésta regulación de los tejidos. El  $pO_2$  del seno coronario es un poco menor en las grandes alturas, lo que podría indicar un umbral inferior para la vasodilatación coronaria.

Nos preguntamos hasta qué punto el aumento de hemoglobina explicaría la disminución del débito coronario; algunos autores en efecto, han demostrado que con un aumento del contenido de oxígeno por medio de una inhalación de 100% de oxígeno o con un aumento de hemoglobina, el débito coronario disminuye (Eckenhoff y al., 1947; Regan y al., 1960; Sobol y al., 1962). Este no es el caso en los hombres que viven en las grandes alturas; el transporte de oxígeno disminuye a pesar de un aumento del contenido arterial. El corazón en las grandes alturas tiene menos oxígeno a su disposición que a nivel del mar, ya sea porque necesita menos, o bien porque su metabolismo energético está más desarrollado, o por ambas razones (Moret y al., a ser publicado).

La disminución de los requerimientos de oxígeno en los habitantes de las grandes alturas no parece ser el resultado de una diferencia del trabajo mecánico del corazón, porque los parámetros clásicos de los cuales depende su consumo — frecuencia cardíaca, débito cardíaco, presión aórtica, trabajo del corazón y volumen del corazón — son más o menos iguales a grandes y menores alturas. (Chávez, 1965; Marticorena y al., 1969; Ruiz y al., 1967). La reducción del consumo de oxígeno está acompañada por un mejoramiento del rendimiento. Sin embargo, esto debe ser interpretado con cierto recelo, pues nuestro cálculo está basado en el débito coronario y en el peso total del ventrículo izquierdo. Podría ser que un menor consumo de oxígeno y un mejor rendimiento sean el resultado de una diferencia en los substratos energéticos utilizados por el corazón. Según nuestros estudios metabólicos (Moret y al., a ser publicados) el corazón en las grandes alturas consume proporcionalmente más carbohidratos y menos ácidos grasos libres que en menores altitudes, lo que podría explicar en parte la diferencia en el consumo de oxígeno (Opie 1969). Otros factores podrían también causar la disminución del consumo de  $O_2$ ; cambios de las propiedades físico-químicas de las proteínas contractiles, viscosidad de las células musculares, sistemas enzimáticos o vías metabólicas (Barbashova, 1964; Barbashova y al., 1945; Björck,

1949; Kreps y al., Poupa y al., 1966; Reynafarje, 1962, 1966; Tenney y al., 1967). Bert en 1895 ya mencionó la disminución del consumo de oxígeno en la hipoxia crónica de las grandes alturas y esto fue confirmado por otros autores (Barbashova, 1964; Duckworth, 1961; Slonim y al., 1949). Parecería que ésta adaptación, asociada a un empleo de oxígeno más económico se adquiriría lentamente, tal vez en un período de varias generaciones (Kreps y al., 1956).

Un débito coronario bajo en las grandes alturas, estaría aparentemente en contradicción a lo que algunos anatomo-patologistas demostraron (AriasStella y al., 1969; Becker, 1955; Kerr y al., 1965; Valdivia, 1962). El número de arterias coronarias secundarias y capilares miocárdicos marcadamente mayor en las grandes alturas que en menores alturas, nos hacen suponer que el débito coronario también es mayor. El número de capilares miocárdicos está ligado no sólo al consumo de oxígeno por el miocardio, sino que también depende de la presión parcial de oxígeno en la sangre; cuanto más baja sea, mayor será el número de capilares con el fin de disminuir la distancia de difusión. El número de capilares es esencialmente un asunto de difusión y el débito coronario uno de consumo; no necesariamente irán los dos unidos. Este mismo fenómeno se presenta en el cerebro de los niños que nacen con cardiopatía cianótica congénita, el número de capilares cerebrales aumenta, no así el consumo de oxígeno (Diemer 1968).

Es interesante comparar éstos resultados de los residentes de las grandes alturas con los que se observan en el corazón pulmonar crónico. En éste último caso igualmente el débito coronario no aumenta. De manera similar, se lleva a cabo la adaptación a la hipoxia crónica, pero el consumo de oxígeno por el miocardio permanece en los límites de lo normal. Por lo tanto, la adaptación es solamente parcial y en 50% de los casos, observamos desórdenes metabólicos de tipo anaeróbico, los que no existen en individuos normales en las grandes alturas (Moret y al., 1967; Moret, 1968). Por lo tanto, es probable que los desórdenes metabólicos en el corazón pulmonar crónico se deben a factores tales como arterioesclerosis coronaria con insuficiencia, acidosis o hipercapnia asociados a la hipoxia crónica. La hipoxia crónica pura, tal como la que se observa en individuos jóvenes en las grandes alturas, no está acompañada por insuficiencia coronaria, a pesar del débito coronario bajo. La vida continua en las grandes alturas conduciría tal vez al desarrollo de rasgos metabólicos miocárdicos que los habitantes de las tierras bajas no experimentan o más específicamente, que los que viven en menores alturas pierden gradualmente después de su nacimiento debido a las condiciones hipóxicas existentes en el útero. (Nimwich y al., 1942; Moret y al., a ser publicado; Reiss, 1931).



## RESUMEN

La adaptación a la hipoxia y la resistencia al esfuerzo de las personas que viven en el altiplano de los Andes y del Himalaya han intrigado desde hace mucho tiempo a fisiólogos y clínicos. Un estudio sobre el comportamiento y la adaptación del sistema cardiovascular fue llevado a cabo en tres grupos de personas jóvenes que viven permanentemente a tres alturas diferentes: el primero Lima (Perú), 150 m., el segundo La Paz (Bolivia), 3.700 m., y el tercero Cerro de Pasco (Perú), 4.375 m. El débito cardíaco, las presiones y resistencias pulmonares y sistémicas y los gases en la sangre fueron determinados en sujetos cuya edad varió entre 18 y 36 años. El metabolismo del miocardio (lactato, piruvato, ácidos grasos y algunas enzimas) fueron especialmente estudiados en 43 de ellos. El débito coronario fue medido en 23 sujetos por el método del protóxido de nitrógeno de Kety y Schmidt. La presente comunicación presenta nuestros resultados sobre el débito coronario, el consumo de oxígeno miocárdico y el rendimiento miocárdico.

El débito coronario de sujetos que viven permanentemente a altas alturas es notablemente inferior que aquellos que viven a baja altura. Lo mismo se encuentra en el consumo de oxígeno miocárdico. El trabajo ventricular izquierdo es prácticamente el mismo en las tres alturas; el rendimiento energético del miocardio es notablemente superior, alrededor de un 30% a grandes alturas. La disminución del débito coronario en los sujetos que viven a gran altura no se debe a una adecuada regulación de la resistencia vascular coronaria. Esta disminución no es compensada por un aumento de la capacidad de transportes de oxígeno de la sangre arterial por aumento del hematocrito. Es probablemente secundario a una disminución del consumo de oxígeno por adaptación celular a la hipoxia crónica. No fue posible poner en evidencia a gran altura una insuficiencia de perfusión miocárdica o alteraciones metabólicas, como las que se encuentran en el corazón pulmonar crónico.

## SUMMARY

Adaptations to hypoxia and the capacity for effort of persons living in the Himalayas and the high plateaus of the Andes have intrigued physiologists and clinicians for many years. A study of the behaviour and adaptation of the cardiovascular system among men living at three different altitudes was undertaken in Lima, Perú (150 meters or 492 feet), La Paz, Bolivia (3.700 meters or 12.130 feet) and Cerro de Pasco, Perú (4,375 meters or 14.350 feet). Fifty normal men, labourers aged 18 to 36 years, were examined for cardiac output, pulmonary and systemic pressure and resistance, and blood gases. Myocardial metabolism (oxygen, lactate, pyruvate, free fatty

acids, and some enzymes) was specifically studied in 43 of these subjects. Direct measurement of coronary flow by the Kety and Schmidt method was performed on 23. The present report is concerned with the coronary flow, myocardial oxygen consumption, and myocardial efficiency in these.

Resting coronary flow in men residing permanently in high altitudes is found to be significantly lower than in those living at sea level. Myocardial oxygen consumption is also significantly lower. Left ventricular work is practically the same at all three levels, and myocardial efficiency is approximately 30 per cent greater at high altitudes. The lower coronary flow at high altitudes is not adequately explained by different regulation of coronary vascular resistance, by hyperventilation or by an increase of oxygen transport capacity resulting from the higher hemoglobin level. It is possibly due to decreased oxygen consumption from cellular adaptation to chronic hypoxia. There are no signs of insufficient coronary flow at high altitudes or of the metabolic disturbances as manifested by patients with chronic cor pulmonale.

## RESUME

L'adaptation a l'hypoxie et la résistance a l'effort des personnes vivant sur les hauts plateaux des Andes et l'Himalaya ont depuis longtemps intrigué physiologistes et cliniciens. Une étude sur le comportement et l'adaptation du système cardio vasculaire a été entreprise chez trois groupes de jeunes sujets vivant en permanence a trois altitudes différentes: le premier a Lima Perú, 150 m. le deuxième a La Paz (Bolivia), 3.700 m., et le troisième a Cerro de Pasco (Perú), 4.375 m. Le débit cardiaque, les pressions et résistances pulmonaires et systémiques et les gaz du sang ont été déterminés chez 53 sujets agés de 18 a 36 ans. Le métabolisme du myocarde (lactate, pyruvate, acides gras libres et quelques enzymes) a été plus particulièrement étudié chez 43 d'entre eux. Le débit coronaire a été mesuré chez 23 sujets par la méthode au protoxyde d'azote de Kety et Schmidt. Le présent travail rapporte nos résultats sur le débit coronaire, la consommation d'oxygene du myocarde et le rendement myocardique.

La débit coronaire des sujets vivant en permanence haute altitude est nettement plus petit qu'a basse altitude. Il en est de même pour la consommation d'oxygene du myocarde. Le travail ventriculaire gauche est pratiquement le même aux trois altitudes; le rendement énergétique myocardique est nettement supérieur, de 30% environ, a haute altitude. La diminution du débit coronaire chez les sujets vivant a haute altitude n'est pas due a une régulation adéquate de la résistance vasculaire coronaire. Cette diminution n'est pas compensée par une augmentation de la capacité de transport n'est pas compensée par une augmentation de la capacité de transport d'oxyge-



ne du sang artériel par augmentation de l'hématocrite. Elle est probablement secondaire à une diminution de la consommation d'oxygène par adaptation cellulaire à l'hypoxie chronique. Il n'a pas été possible

de mettre en évidence à haute altitude une insuffisance de perfusion myocardique ou des altérations métaboliques, comme cela se rencontre dans le cœur pulmonaire chronique.

### BIBLIOGRAFIA

- ARIAS-STELLA, J. & TOPILSKY, M. — Human coronary circulation at high altitudes. Program and Abstracts of the Sixty - sixth Annual Meeting. The American Association of Pathologists and Bacteriologists. Abstract N° 152. San Francisco, March, 1969.
- ARIAS-STELLA, J. — Morphological Patterns: Mechanism of pulmonary arterial hypertension. Life at High Altitudes. Proceedings of the Fifth Meeting of the PAHO advisory Committee on Medical Research. Pan American Health Organization. Scientific Publication N° 140. Washington, September, 1966.
- BARBASHOVA, Z. I. — Cellular level of adaptation. Handbook of Physiol. Adaptation to Environment. Washington, D. C.: Amer Physiol. Soc., 1964. sect. 4, vol. 1, p. 37.
- BARBASHOVA, Z. I. & GINETSINSKIY, A. — Tolerance to cyanide poisoning in animals acclimatized to altitude (in Russian). Tr. Fisiol. Inst. Akad. Nauk SSSR, 1945, 1, 103.
- BARCROFT, J., BINBER, C. A., BOCK, A. V., Daggart, J. H., FORBES, H. S., HARROP, G., MEAKINS, J. S. & REDFIELD, A. C. — Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. Phil. Trans. Roy. Soc. London, 1923, Ser. B 211, 351.
- BECKER, E. L. — Myocardium in pupper born at a simulated altitude of 20'000 feet. Amer J. Physiol., 1955, 183, 203.
- BERNE, E. L. — Regulation of coronary blood flow. Physiol. Reviews. Amer. Physiol. Soc., 1964, 44, 1.
- BERRY, L. J., MITCHELL, R. B., & RUBENSTEIN, D. — Effect of acclimatization to altitude on susceptibility of mice to influenza A virus infection. Proce. Soc. Explt. Biol. Medr., 1955, 88, 543.
- BERT, P. — La pression barométrique; recherches de physiologie expérimentale. Masson, Paris, 1878.
- BING, R. J., HAMMOND, M. M., GOODALE, W. T., HAFENSCHIEL, J. H., KETY, S. S. the measurement of coronary blood flow. Oxygen consumption and efficiency of the left ventricle in man. Amer. Heart J., 1949., 38, 1.
- BLOCK, G. — On myoglobin and its occurrence in man. Acta Med. Scand., 1949, 226, 133.
- CHAVEZ, A. — Presión arterial en la altura. Tesis. Br. Facultad de Medicina. U. N. M. S. M. Lima, 1965.
- DIEMER, K — Capillarisation and oxygen supply of the brain. Oxygen transport in brool and tissue. Georg Thieme, Stuttgart, 1968, 118.
- DUCKWORTH, W. — Tissue changes accompanying acclimatization to low atmospheric oxygen in the rat. J. Physiol. London, 1961, 156, 603.
- ECKENHOFF, J. E., HAFKENSCHIELD, J. H., LANDMESSER, G. M. & HARMEL, M. Cardiac oxygen metabolism and control of the coronary circulation. Amer. J. Physiol., 1947, 149, 634.
- FLEISCH, A. & VON MURALT, A. — Klimaphysiologische Untersuchungen in der Schwiez. Benno Schwabe, Basel, Part I., 1944; Part II, 1948.
- FUKUDA, M. — Coronary circulation in chronic pulmonary disease. Jap. Circ. J., 1966, 30, 693.
- GREGG, D. S., — Coronary circulation in health and disease. Lea-Febiger, Philadelphia, 1950.
- GROVER, R. F. & REEVES, J. T. — Experimental induction of pulmonary hypertension in normal steers at high altitude. Med. Thorac., 1962, 19, 351.
- HIMWICH, H. E., BERNSTEIN, A. D., HERRLINCH, H., CHESLER, A. & FASEKAS, J. F. — Mechanisms for maintenances of life in newborn during anoxia. Amer J. Physiol., 1942, 135, 387.



- HURTADO, A. — Pathological aspects of life at high altitude. *Military Med.*, 1955, 117, 272.
- HURTADO, A. — Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann. Internal Med.* 1960, 53, 247.
- HURTADO, A. — Animals in high altitudes: resident man, *Handbook of Physiol. Adaptation to Environment*. Washington, D. C.: Amer. Physiol. Soc., 1964, sect. 4, 843.
- HURTADO, A. — Chronic mountain sickness. *J. Amer. Assoc.*, 1942, 120, 1278.
- HURTADO, A. — ROTTA, A. MERINO, C. & PONS, J. — Studies of myohemoglobin at high altitudes. *Amer. J. Med. Sci.* 1937, 194, 708.
- KERR, A., DIASIO, R. & BOMMER, W. — Effect of altitude (hypoxia) on coronary artery size in the white cat. *Amer Heart J.*, 1965, 69, 841.
- KETY, S. S. & SCHMIDT, C. F. — The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations *Amer. J. Physiol.*, 1945, 1943, 53.
- KREPS, Ye. M., VERSHBINSKAYA, N. A., CHENYKAYEVA, Ye. Yu., CHIRKOVSKAYA, Ye. V., & GOVURINA, Ts. K. — Adaptation of animals to chronic hypoxia; the influence of the adaptation to chronic hypoxia on the animal's "ceiling" and gas exchange under conditions of oxygen deficiency (in Russian). *Fiziol. Zh. SSSR*, 1956, 42, 69.
- KREPS, Ye. M., VERSHBINSKAYA, N. A., CHENYKAYEVA, Ye. Yu., CHIRKOVSKAYA, Ye. V. & GOVURINA, Ts. K. — Adaptation of animals to chronic hypoxia; the influence of chronic hypoxia on hemoglobin, myoglobin, cytochrome C levels, and cytochrome oxidase and carbonic anhydrase activities in blood and tissues (in Russian). *Fiziol. Zh. SSSR*, 1956, 52, 149.
- KREPS, Ye. M., VERSHBINSKAYA, N. A., CHENYKAYEVA, Ye. Yu., CHIRKOVSKAYA, Ye. V. & GOVURINA, Ts. K. — Adaptation of animals to chronic hypoxia; the influence of hypoxia on the intensity of respiration and anaerobic glycolysis on the activity of the cytochrome system and to the level of phosphate compounds in the brain (in Russian).
- CRONECKER, C. — *Die Bergkrankheit*, Berlin und Wien, 1903.
- MARTICORENA, E., RUIZ, L. SEVERINO, J. GALVES, J. & PEÑALOZA, D. — Systemic blood pressure in white men born at sea level; changes after long residence at high altitudes *Amer. J. Cardiol.*, 1969, 23, 364.
- MONGE, C. — *La enfermedad de los Andes*. Lima: Facultad de Medicina, 1928.
- MONGE, C. — *Les érythémies de l'altitude*. Masson, Paris, 1929.
- MONGE, C. — Chronic mountain sickness. *Physiol. Rev.* 1943, 23, 148.
- MORET, P., BOPP, P., GROSGURIN, J. AHTAN, K. AHMADI, N. & ODIER, J. — Comparative study of electrocardiogram, vectorcardiogram, coronary circulation and myocardial metabolism in chronic cor pulmonale. *Cardiologia*, 1966, 48, 182.
- MORET, P. — Coronary circulation and myocardial metabolism in chronic cor pulmonale. *Proceedings 5th International Congress of Cardiology*. New Delhi, 1966. *Acta Cardiológica*, 1966.
- MORET, P., FOURNET, P. & BOPP, P. — Myocardial carbohydrate metabolism in chronic cor pulmonale with hypoxemia. *Helv. Med. Acta*, 1967, 33, 468.
- MORET, P. — Circulation coronaire et insuffisance du myocarde dans l'insuffisance respiratoire. *Coeur et poumons*, 1968, 24, 421.
- MORET, P. — Circulation coronaire et métabolisme du myocarde au cours de l'hypoxémie et de l'hypercapnie aiguës expérimentales. *Bull. Physiopat. Resp.* 1967, 3, 727.
- MORET, P., COVARRUBIAS, E., COUDERT, J. & DUCHOSAL, F. — Cardiocirculatory adaptation to chronic hypoxia. Comparative study of myocardial metabolism between sea level and high altitude residents To be published.
- MORET, P., COVARRUBIAS, E., COUDERT, J. & DUCHOSAL, F. — Cardiocirculatory adaptation to chronic hypoxia. Comparative study of cardiac output, general hemodynamics and metabolic data between sea level and high altitude residents. To be published.
- MORET, P. — Circulation coronaire et hypoxémie chronique. *Angiologica*, 1967, 4, 184.
- OPIE, L. H. — Metabolism of heart in health and disease. Part II. *Amer. Heart J.*, 1969, 77, 100.
- PEÑALOZA, D. — *Corazón pulmonar crónico por desadaptación a la altura (Mal de montaña crónico)*. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima. Perú, 1969.



- PEÑALOZA, D., SIME, F., BANCHERO, N. & GAMBOA, R. — Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitude. *Med. Thorac.* 1962, 19, 449.
- PEÑALOZA, D., SIME, F., BANCHERO, N., GAMBOA, R., CRUZ, J & MARTICORENA, E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes, *Amer. J. Cardiol.*, 1963, 11, 150.
- PEÑALOZA, D. — Physiological Patterns: Cardiovascular characteristics of healthy man. Life at High altitudes. Proceedings of the Fifth Meeting of the PAHO Advisory Committee on Medical Research Pan American Health Organization. Scientific Publication N° 140, Washington, September, 1966.
- POUPA, O., KROFTA, K., PROCHAZKA, J. & TUREK, Z. — Acclimatation to simulated high altitude and acute cardiac necrosis. *Fed. Proc.* 1966, 25, 1243.
- RAMOS, A. KRUGER, H., MARO, M. & ARIAS-Stella, J. — Patología del hombre nativo de las grandes alturas - investigación de las causas de muerte en 300 antopsias. *Bol. Oficina Sanitaria Panamericana.* 1967, 62, 496.
- KECAVAREN, S. & ARIAS-STELLA, J. — Right ventricular hypertrophy in people born and living at altitudes. *Brit. Heart J.*, 1964, 26, 806.
- REGAN, T. J., FRANK, M. J., LEHAN, P. H., & HELLEMAS, H. K. — Influence of red cell mass on myocardial blood flow and oxygen uptake. *Clin. Research*, 1960, 8, 267.
- PEISS, M. — Das Verhalten des Stoffwechsels bei der Erstickung neugeborener Ratten und Mäuse. *Z. Ges. Exptl. Med.*, 1931, 79, 345.
- REYNAFARJE, B. — Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J. Appl. Physiol.*, 1962, 17, 301.
- REYNAFARJE, B. — Physiological Patterns: Enzymatic changes. Life at High Altitudes. Proceedings of the Fifth Meetings of the PAHO. Advisory Committee on Medical Research. Pan American Health Organization. Scientific. Publication N° 140, Washington, September, 1966.
- REYNAFARJE, B. — Physiological Patterns: Hematological aspects. Life at High Altitudes. Proceedings of the Fifth Meeting of the PAHO Advisory Committee on Medical Research. Pan American Health Organization. Scientific Publication N° 140, Washington, September, 1966.
- ROTTA, A., CANEPA, A., HURTADO, A., VELASQUEZ, T. & CHAVEZ, R. — Pulmonary circulation at sea level and high altitudes. *J. Appl. Physiol.*, 1965, 9, 328.
- ROWE, G., CASTILLO, C., & CHUMPTON, C. — Effects of hyperventilation on systemic and coronary hemodynamics. *Amer. Heart J.*, 1962, 63, 67.
- RUIZ, L., FIGUEROA, M., HORNA, C. & PEÑALOZA, D. — Systemic blood pressure in high altitude residents. Progress Report. Research Grant World Health Organization, Lima, 1967-1968.
- RUIZ, L., FIGUEROA, M., HORNA, C., & PEÑALOZA, D. — Prevalencia de la hipertensión arterial y cardiopatía isquémica en las grandes alturas. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* en prensa.
- SLONIM, A. D., PONUGAEVA, A. G., MARGOLINA, O. I., ROOTTENBURG, S. O., LUPINSKAYA, Z. A. & IZBINSKIY, A. P. — An experimental study of acclimatization of man to high altitudes at Tien Shan. In: Experience in the study of the Regulation of Physiological Functions under Natural Conditions of Existence of an Organism. (In Russian) Moscow — Leningrad Acad. Sci. USSR., 1949, 180.
- SMITH, H. L. — The relation of the weight of the heart to the weight of the body and the weight of the heart over age. *Amer. Heart J.*, 1928, 41, 79.
- SOBOL, B. J., WANLASS, S. A., JOSEPH, E. B. & AZARSHAHY, I. — Alteration of coronary blood flow in the dog by inhalation of 100 per cent. oxygen. *Circul. Research*, 1962, 11, 797.
- TENNEY, S. M. & OU, L. C. — Some tissue factors in acclimatization to high altitude, Biomedicine problems of high terrestrial elevations. Proceedings of a Symposium. U. S. Army Research Institute, October, 1967.
- VALDIVIA, E. — Total capillary bed of the myocardium in chronic hypoxia. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 22.
- VIAULT, E. — Sur la quantité d'oxygène contenue dans le sang des animaux des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *C. R. Acad. Sci.*, 1891, 112, 295.