

## INFLUENCIA DE LA ALTURA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Mario E. Barragán \* Joaquín Arce.\*

### *Antecedentes*

La exposición aguda o crónica de los animales y el hombre a grandes alturas provoca modificaciones en su funcionamiento que pueden ocasionar alteraciones de diverso grado y comprometer su existencia. Estas alteraciones se encuentran directamente relacionadas con la disminución de la presión barométrica y de la presión parcial de O<sub>2</sub> (P<sub>O2</sub>) (58).

Los estudios realizados hasta el presente hacen hincapié en dos tipos de fenómenos:

1. Las alteraciones producidas por la exposición aguda a la altura, que se agrupan en una serie de síndromes nominados como ENFERMEDAD AGUDA DE MONTAÑA (EAM - Acute Mountain Sickness ) o SOROJCHE, en nuestro medio, y en las que se destacan dos cuadros importantes: el edema pulmonar de altura (EPA), y el edema cerebral agudo de altura (ECAA).
2. La enfermedad crónica de altura o enfermedad de Monge, presente en los habitantes de grandes alturas y considerada como una desadaptación a la altura (38)

Es conveniente remarcar que las principales alteraciones que se encuentran en estos cuadros implican al sistema nervioso central (SNC) como una de las estructuras especialmente comprometidas, tanto durante la exposición aguda como de la crónica, constituyendo verdaderas encefalopatías que merecen una adecuada individualización tanto desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas como de los mecanismos que determinan su aparición. Nos referimos consecuentemente a ellas como ENCEFALOPATIA AGUDA DE ALTURA (EAA) Y ENCEFALOPATIA CRONICA DE ALTURA (ECA), y trataremos de resumir los principales conocimientos que han sido acumulados en este aspecto, aportando otros datos que han podido reunirse en el IBBA al respecto.

### *I. Encefalopatía aguda de altura (EAA)*

Hepburn en 1895 (51), dió el apelativo de Acute Mountain Sickness (enfermedad aguda de montaña; AMS) a una enfermedad conocida desde muy antiguo por los nativos de Los Andes con el nombre de Sorojche y a la que se refirieron el padre José de Acosta en 1590 (2) y el padre de la Calancha en Potosí en 1639 (28). En Europa fué descrita por Bert (15), Mosso (76) y Jourdanet (58) a fines del pasado siglo. El interés sobre este tema fué creciendo a medida que se desarrolló la minería a grandes alturas, el alpinismo y la aviación en el presente siglo, dando lugar a una

---

\* Departamento de Neurología y Neurofisiología del Instituto Boliviano de Biología de Altura. La Paz, Bolivia.

larga serie de observaciones y estudios que contribuyeron a configurar un cuadro bastante preciso de sus características clínicas y epidemiológicas así como de sus mecanismos fisiopatogenéticos, prevención, tratamiento, etc. El interés sobre este punto ha declinado últimamente pese a que existe una serie de aspectos que no encontraron todavía explicación.

### *Clinica*

La enfermedad descrita por Hepburn está constituida por una serie de síndromes de diferente grado de intensidad (113) que varían desde síntomas aislados banales como cefalea, malestar e insomnio, hasta cuadros sumamente graves como el EPA y el ECAA.

La EAA se caracteriza por irritabilidad o depresión nerviosa, insomnio, cefaleas, ataxia, náuseas, vómitos, convulsiones, estupor, obnubilación, coma o la muerte, en algunos casos. En la serie de pacientes estudiada por Singh et al. (1925 casos) (98), se reporta que las cefaleas fueron no solamente el síntoma más común sino también el más persistente, existe también visión borrosa y congestión de las venas retinales o franco edema papilar y hemorragias del vítreo; en 24 pacientes se presentaron severos cuadros neurológicos que podrían ser calificados como de ECAA con cefaleas en aumento, déficit en la diuresis, sensación de sofocación creciente, algunos con papiledema, estupor, convulsiones, parálisis de pares craneales, simulando un tumor cerebral y coma; la muerte se produjo en 3 de estos casos. Las convulsiones son reportadas con alguna frecuencia (11, 55, 80, 98).

En La Paz, Padilla et al., al analizar una serie de 117 pacientes con AMS (80), señalan como síntomas más frecuentes la cefalea, tos, náuseas y vómitos. El coma se presentó en 3 de ellos, uno de los cuales terminó en fallecimiento.

Un caso especial de ECAA, particularmente importante en nuestro medio e interesante desde el punto de vista de los mecanismos fisiopatológicos, está constituido por los pacientes anémicos de los valles y llanos que hacen un ascenso brusco a la altura y desarrollan un cuadro de EAA progresivo de gran severidad. Nosotros tuvimos la oportunidad de observar un paciente de 40 años de edad que durante el ascenso por tierra perdió paulatinamente el conocimiento presentando luego convulsiones y coma. El recuento de glóbulos rojos fué de 2.500.000 mm<sup>3</sup>. El cuadro mejoró paulatinamente con la administración de oxígeno, sangre, corticoides y diuréticos. Por sus características especiales nominamos a este cuadro como ENCEFALOPATIA AGUDA ANEMICA DE ALTURA (EAAA).

### *Epidemiologia*

Singh (98), describe algunos parámetros que son de gran importancia por haber sido estudiados en una enorme masa migrante sometida agudamente a la altura:

- Población estudiada:                      aproximadamente 30.000 personas
- Edades:    18 - 35 años

- Sexo: hombres en su mayoría
- No. de casos con alteraciones agudas: 1925
- Incidencia: 6.4% (Los autores señalan una incidencia que varía entre 1.01 y 83.33 por mil para alturas comprendidas entre 3.600 a 6.000 mts).
- Probable incidencia de ECAA (24 casos en 30.000 personas): 0.8 por mil
- Mortalidad: 0.1 por mil
- Tiempo de aparición de los síntomas: 6 - 96 horas.

**NIVEL DE ALTITUD:** La incidencia reportada por Singh depende de la altitud a que se ha llegado y de la rapidéz con que esta fué alcanzada. En muchos casos parece jugar un rol importante la susceptibilidad personal, en otros, especialmente en aquellos que viven durante algún tiempo en la altura, el hecho de haber descendido y luego ascendido nuevamente. Otros autores (45, 47, 49, 107) piensan que todas las personas no aclimatizadas transportadas con la suficiente rapidéz a las alturas adecuadas (superiores a 5000 mts) son afectadas, encontrando cifras más elevadas de incidencia pero las muestras por ellos estudiadas son más pequeñas. Otros factores que favorecen la aparición de la EAA son el ejercicio, el frío y la ansiedad (30, 62, 105).

**EDAD:** En lo que se refiere a la edad, es difícil guiarse por las observaciones de Singh debido al hecho de que el universo con el que trabajó se encontraba ya limitado. El EPA se presenta entre los 3 y los 53 años de edad (56), siendo más frecuente entre los 5 - 18 años (45, 93). El ECAA, por el contrario, aparenta ser más frecuente en edades superiores a los 20 años de edad (11).

**SEXO:** Tampoco en este aspecto pueden ayudar las estadísticas de Singh debido al factor anteriormente señalado. En la serie estudiada por Padilla et al. (80) para pacientes con AMS se encuentra mayor incidencia del sexo masculino pero la mayor gravedad de los casos se encuentra en el sexo femenino. Iguales conclusiones pueden sacarse del estudio de casos de ECAA estudiados por Barragán et al. (11).

La EAA es de ocurrencia permanente en La Paz (3600 m) y el ECAA se observa con bastante frecuencia aunque es difícil establecer cifras estadísticas precisas. El movimiento de personas es desde luego muy importante ya que diariamente llegan varios cientos de viajeros procedentes de tierras bajas tanto del mismo país como del extranjero, generalmente por vía aérea. Este flujo no es tan grande por vía terrestre por las grandes distancias o las deficiencias de este medio de comunicación. Un porcentaje apreciable de los mismos sufre alteraciones de diverso tipo que generalmente no son reportadas, muy pocos buscan atención médica. El primer caso de ECAA en La Paz fué reportado por Eguía (31) en 1968 y Ríos describe un caso

documentado por autopsia en 1973 (91). En la serie estudiada por Padilla et al. (80) se encuentran 3 casos de ECAA. En el curso de los 10 últimos años tuvimos la oportunidad de observar varios casos de EAA con severo ECAA (11) cuyo análisis es útil para aclarar algunos criterios (Cuadro N°1).

### CUADRO N° 1

#### Estudio de casos clínicos de edema cerebral de altura.

##### La Paz (3.600 m.)

Nombre	Sexo	Edad	Altura (m)	Evolución	Observ.
1. N.N. St. Cruz	F	45	3.600	(-)	Pap.
2. N.N. Argentina	M	70	3.600	(+)	TAC (-)
3. N.N. Inglaterra	F	20	5.000	(+)	Autop.
4. N.N. St. Cruz	M	15	3.600	(-)	TAC (-)
5. N.N. Francia	M	40	3.600	(-)	EPA. Pap.
6. Yoshinori O. Japón	M	31	3.600	(-)	EEG
7. N.N. Caranavi	M	40	3.600	(-)	Anemia
8. Abigail F. Inglaterra.	F	20	3.600	(-)	Pap. TAC (-)
9. Alfonso C Argentina	M	60	3.600	(-)	
10. Pedro M. St. Cruz	M	40	3.600	(-)	Pap. EPA
11. Ida S. Argentina	F	57	3.600	(+)	Pap. Conv.

#### Abreviaciones:

Pap:	papiledema;
TAC:	Tomografía axial computarizada (positiva (+) y negativa (-));
Aut.:	Autopsia;
EPA:	Edema pulmonar de altura;
Conv.:	Convulsiones;
(+):	muerte
(-):	recuperación.

Algunos aspectos llaman la atención en esta serie. Existe indudablemente un neto predominio del sexo masculino (63.6%). Las edades afectadas variaron entre los 15 y los 70 años con una media de 40.2, no se observaron casos de niños. La mortalidad fué del 36.63% que fué compartida al 50% entre hombres y mujeres. La mayor parte de los casos correspondió a nativos de las bajas tierras del país (54.6%), el resto (45.4%), a extranjeros, la mayoría de raza anglosajona, un francés y un japonés. En todos los casos se encontró un coma de diverso grado de profundidad con edema papilar uni o bilateral en 5 casos (45.4%), en un caso (9%), se observaron convulsiones generalizadas como síntoma predominante y en otro EPA concomitante. Los principales factores de riesgo individualizados en esta serie son el sexo masculino y la edad por encima de los 15 años.

### *Fisiopatología*

La EAA y su forma más grave, el ECAA, comparten muchas de las características del EPA, con el cual tiene probablemente mecanismos fisiopatogénicos similares (105), pudiendo presentarse simultánea o independientemente, las causas de lo cual no están suficientemente aclaradas. Se piensa, inclusive (44, 56, 104-108, 109, 113, 116), que el edema pulmonar de altura pudiera ser causado por un edema cerebral generalizado de manera similar a lo que se observa en casos de lesiones cerebrales focales como el edema pulmonar que complica el trauma craneal, la epilepsia, paludismo cerebral, intoxicación por narcóticos y lesiones experimentales del piso del IV ventrículo.

El mecanismo por el cual se produciría la EAA y el ECAA no está bien aclarado sin embargo. La hipoxia unilateral en el cerebro de ratas produce un aumento en el contenido del agua del cerebro en el hemisferio afectado (53) y la perfusión de cerebros aislados de perros con sangre anóxica (43) o de un solo hemisferio de mono in situ con sangre venosa (P02 17-20 mm Hg) (94), produce marcado edema cerebral.

Partiendo de las evidencias encontradas en estudios efectuados en animales y el hombre (48), existirían 3 posibles causas productoras del edema cerebral de altura: 1) aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión capilar cerebral; 2) aumento de la presión del LCR y, 3) aumento de la hidratación del tejido cerebral (81). Siguiendo este concepto, se ha invocado como mecanismo fisiopatogénico el aumento de la presión capilar y del flujo sanguíneo (62, 63, 65, 96, 104, 105, 109), provocado por dilatación arteriolar consecutiva a la hipoxia que provocaría a su vez aumento de filtración capilar y edema cerebral semejante al que se observa en la encefalopatía hipertensiva (65). El efecto vasodilatador producido por la disminución de la PCO2 debido a la hiperventilación forzada por la hipoxia ambiental no sería suficiente para contrarrestar el efecto de la hipoxia (35-37, 44). Estos factores podrían ser coadyuvados por elevaciones agudas y transitorias de la presión sistémica provocadas por el frío y el ejercicio (30), así como por la hipoxia provocada por el sueño (90). Mecanismos similares producirían el edema pulmonar de altura.

A pesar de ello hay autores (4) que creen que la hipoxia respiratoria sola no produciría edema cerebral y se requerirían complicaciones adicionales como, por ej., del aparato cardiovascular. Sin embargo, dadas las condiciones en que se desarrolla el cuadro de EAA, se hace difícil pensar que haya otro mecanismo de producción del edema.

### *Flujo Sanguíneo cerebral (FSC)*

El FSC en condiciones de hipoxia parece estar aumentado. En la anemia severa a nivel del mar el FSC se encuentra marcadamente elevado (16, 52). Por otra parte, cuando se disminuye en 10% la concentración de oxígeno respirado por sujetos normales, el FSC aumenta en por lo menos 35 ml/100 grs/min (59-60).

El estudio de perros hipóxicos con hipocapnia leve (78, 79), muestra que existe una serie de patrones de reacción del FSC a diferentes presiones parciales de oxígeno:

1. Umbral de reacción (vP02: 25-28 mm Hg): en el cual el FSC aumenta.
2. Umbral crítico (vP02: 19 mm Hg): debajo del cual la función cerebral se altera masivamente con pérdida del conocimiento, disminución de la presión arterial sistémica y de la absorción cerebral de O<sub>2</sub>.
- 3 Umbral bajo (vP02 : 12 mm Hg): debajo del cual la hipoxia provoca trastornos cerebrales.

Estos umbrales son sin embargo función del pC02 arterial (113), cuanto más alto el pC02, más altos los umbrales, lo cual fué confirmado en humanos (24).

En la hipoxia aguda de alturas de unos 4000mts. sobre el nivel del mar (aP02: 55-60 mm Hg; vP02: 25-28 mm Hg) (64), se produce un aumento del FSC del 40% en las 12 a 36 primeras horas de estadía en las alturas (98) a pesar de que el aP02 se encuentra por encima de los umbrales observados en los experimentos agudos (64). Estudios de flujo sanguíneo carotídeo utilizando Doppler pulsátil en La Paz (5) parecen confirmar estos resultados.

La exposición a la hipoxia en forma aguda provocaría en consecuencia: 1. Vasodilatación, (41, 42); 2. Disminución en el FSC y disminución de la diferencia arteriovenosa cerebral ((A-V)02) (60, 70), efecto que disminuiría en los días siguientes (92, 95) y, 3. Aumento del FSC (24% a las 6 - 12 horas, 13% a los 3 - 5 días (95). Es decir, en las primeras horas se produciría un aumento del FSC por vasodilatación hipóxica; en los días siguientes habría por el contrario una disminución paulatina del FSC hasta su normalización y, en las semanas o meses siguientes esta disminución se iría acentuando hasta alcanzar niveles por debajo de los encontrados a nivel del mar debido a la eritrocitosis de altura.

Estos datos sugieren la existencia de importantes modificaciones en el funcionamiento de los mecanismos cerebrales como forma compensatoria a los cambios de la composición de los gases que respira el organismo a grandes alturas y la posibilidad de que existan mecanismos especiales que condicionen, en determinadas circunstancias, cuadros patológicos propios de la altura tanto por los organismos adaptados a ella como, y muy especialmente, para los que deben adaptarse rápidamente a la misma.

## *Electroencefalografía*

El efecto de la hipoxia provocado por las grandes alturas en el organismo humano se manifiesta muy especialmente a nivel del sistema nervioso que es probablemente el más sensitivo a la falta de oxígeno. Todas estas modificaciones, estudiadas a nivel celular (22, 23, 39, 40, 66); de los receptores (20, 21, 26, 27, 29, 111); arcos reflejos (13, 61, 84 ) y los potenciales bioeléctricos cerebrales (12, 41, 42), han dado como resultado la observación de modificaciones substanciales de los diferentes parámetros relacionadas con la hipoxia natural o experimental.

En el hombre, el electroencefalograma ha sido quizás el mejor estudiado en relación a la hipoxia, habiéndose encontrado modificaciones de frecuencia en el espectro alfa y teta (18, 19, 41, 42, 86), que fueron confirmadas por estudios de análisis automático de frecuencias (17, 19). En alturas simuladas superiores a 16.000 pies (4876 m) (19, 32, 33), se encontró disminución en las frecuencias de los ritmos cerebrales a los 5 minutos de exposición permaneciendo constantes durante todo el resto del experimento, especialmente cuando la concentración de oxígeno disminuyó por debajo del 11% (19).

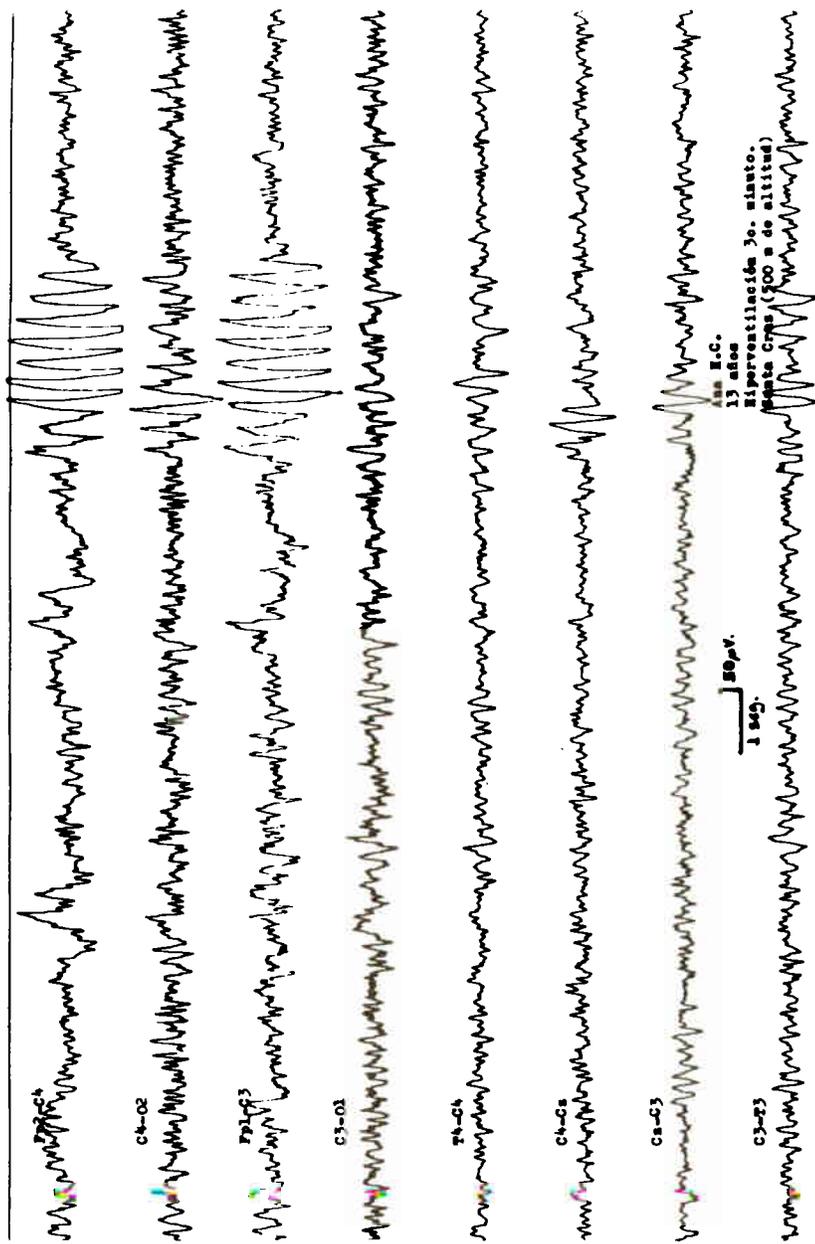
En alturas naturales, (14.900 pies, 4500 m) (86), se encuentra por el contrario un aumento de la frecuencia media de los ritmos electroencefalográficos en la exposición aguda de sujetos jóvenes sanos durante los primeros 7 días con una disminución del voltaje de la actividad de fondo y desaparición de las ondas delta de la hiperventilación que presentaban durante su estadía a nivel del mar. Estas últimas observaciones se hicieron también en La Paz (3,7,8,9, 25) (3600 mts), en donde la respuesta delta a la hiperventilación se encuentra disminuída en sujetos recién llegados a la altura (Figuras 1 y 2).

Sin embargo, al igual que en los estudios a mayores alturas simuladas ya señalados (18, 19, 32, 33), en el curso de una EAA en desarrollo hemos podido constatar alteraciones que se traducen por lentificación del EEG de grado variable, configurando una desorganización difusa que varía en intensidad de ligera a severa en el edema cerebral de altura (Fig. 3 y 4 ), pudiendo encontrarse descargas paroxísticas multifocales y silencio electroencefalográfico cuando se produce muerte cerebral. Las figuras 5,6 y 7, muestran tres casos de EEG en ECAA que evolucionaron favorablemente.

## *Sueño*

Las alteraciones del sueño en la altura fueron reportadas ya en 1885 por Angelo Mosso (76) en su informe a la Reale Academia dei Lincei, informando de la ocurrencia de respiración periódica del tipo Cheyne-Stokes en los sujetos de una expedición a los Alpes. Fué también dramáticamente descrita por el Dr. Jacottet (76), quien personalmente sufrió "una de las peores noches de su vida" poco antes de morir en una choza de Los Alpes.

Estas alteraciones fueron confirmadas posteriormente y documentadas por registros poligráficos en la altura que mostraron una disminución de la duración del sueño



**Figura N° 1:** EEG de una niña de 13 años de edad en el tercer minuto de hiperventilación tomado en Santa Cruz (500 m sobre el nivel del mar). Puede apreciarse una marcada respuesta delta a la hiperventilación en regiones frontales.

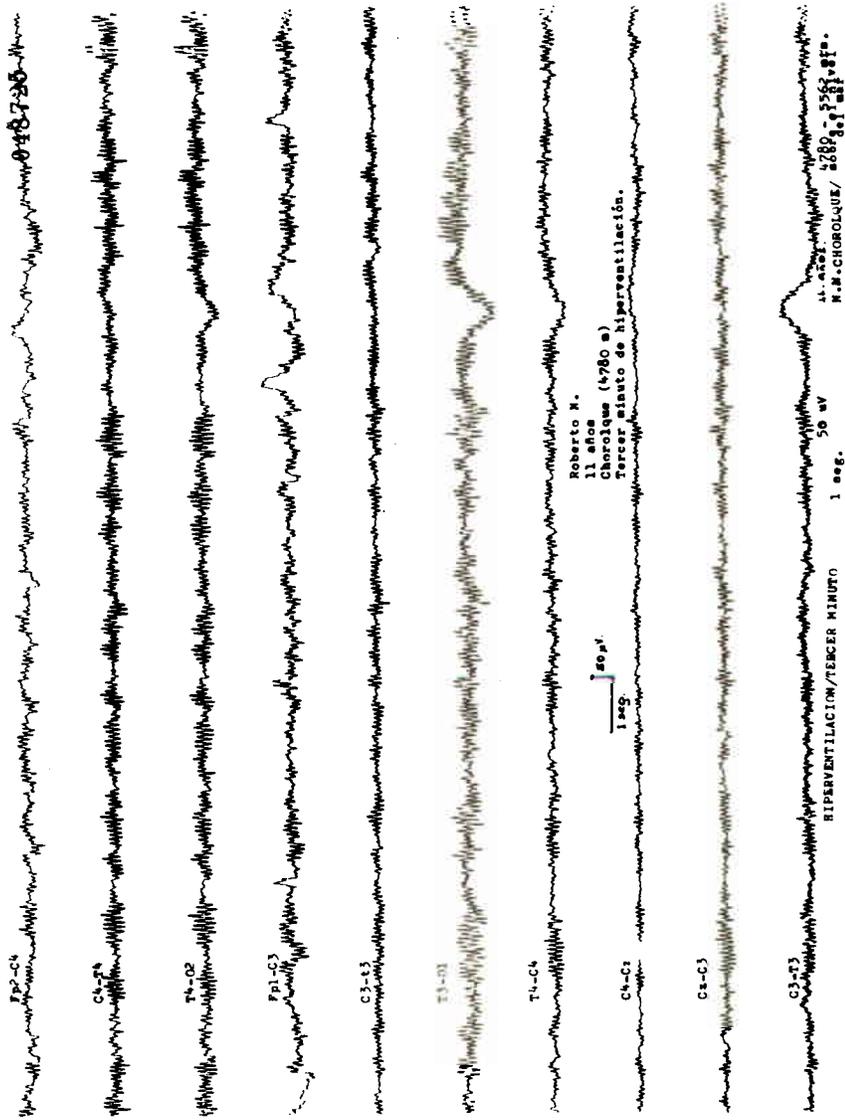


Figura N° 2: EEG de un niño de 11 años de edad en el tercer minuto de hiperventilación tomado en Chorolque (4780 m sobre el nivel del mar). Ausencia de respuesta delta a la hiperventilación y gran rapidez del ritmo alfa.

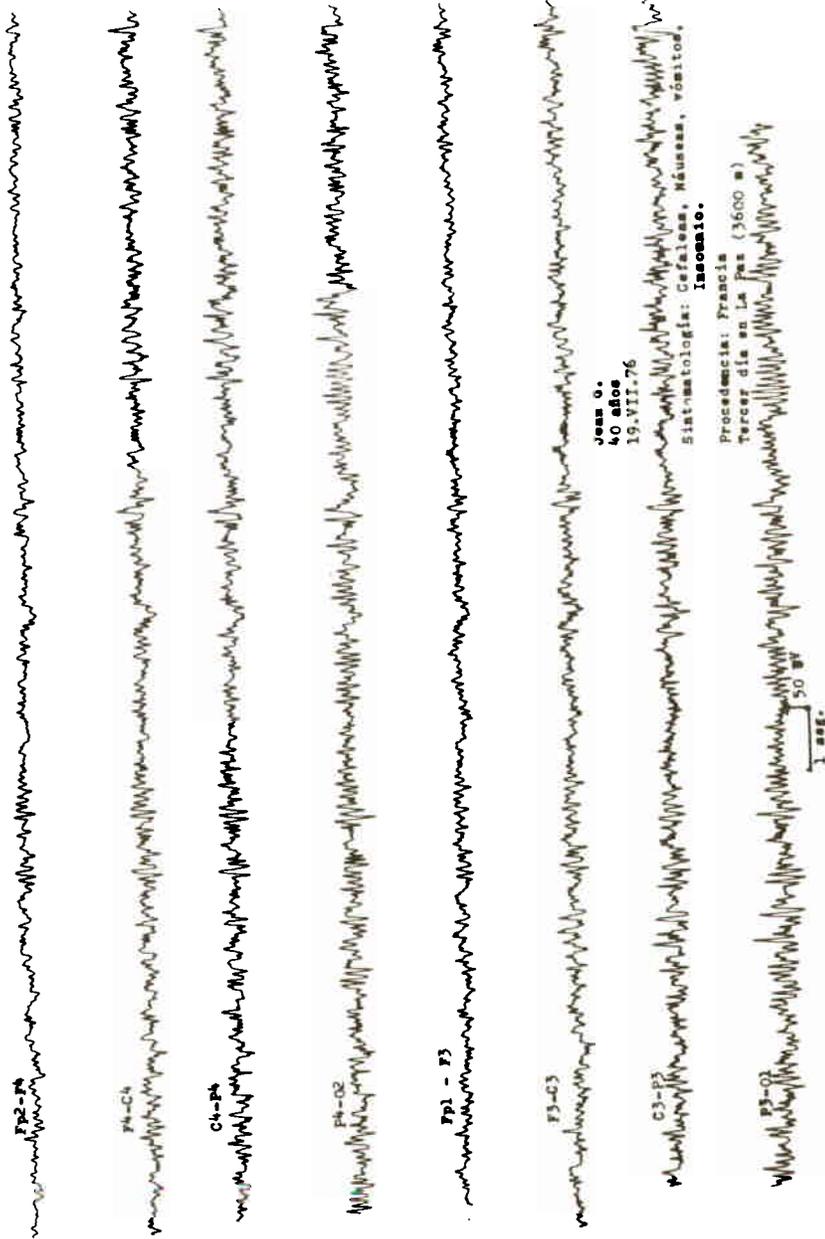


Figura N° 3: EEG de un varón de 40 años de edad tomado en La Paz (3600 m) al tercer día de su llegada procedente del nivel del mar. El paciente presentaba fuertes cefaleas holocraneas, náuseas, vómitos y alteraciones del sueño.

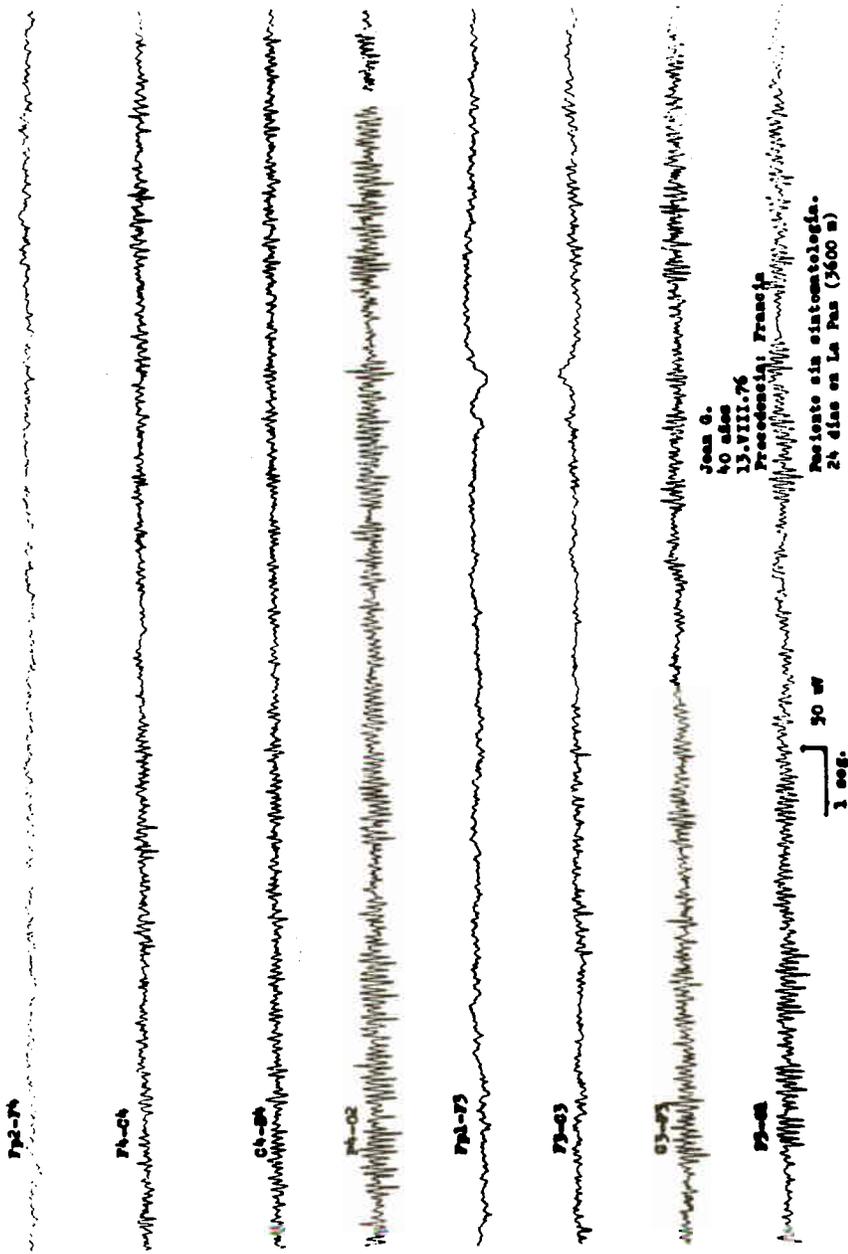


Figura N° 4: EEG del mismo paciente de la fig. 3 tomado a los 24 días de estadía en La Paz. La sintomatología desapareció y el registro se normalizó completamente.

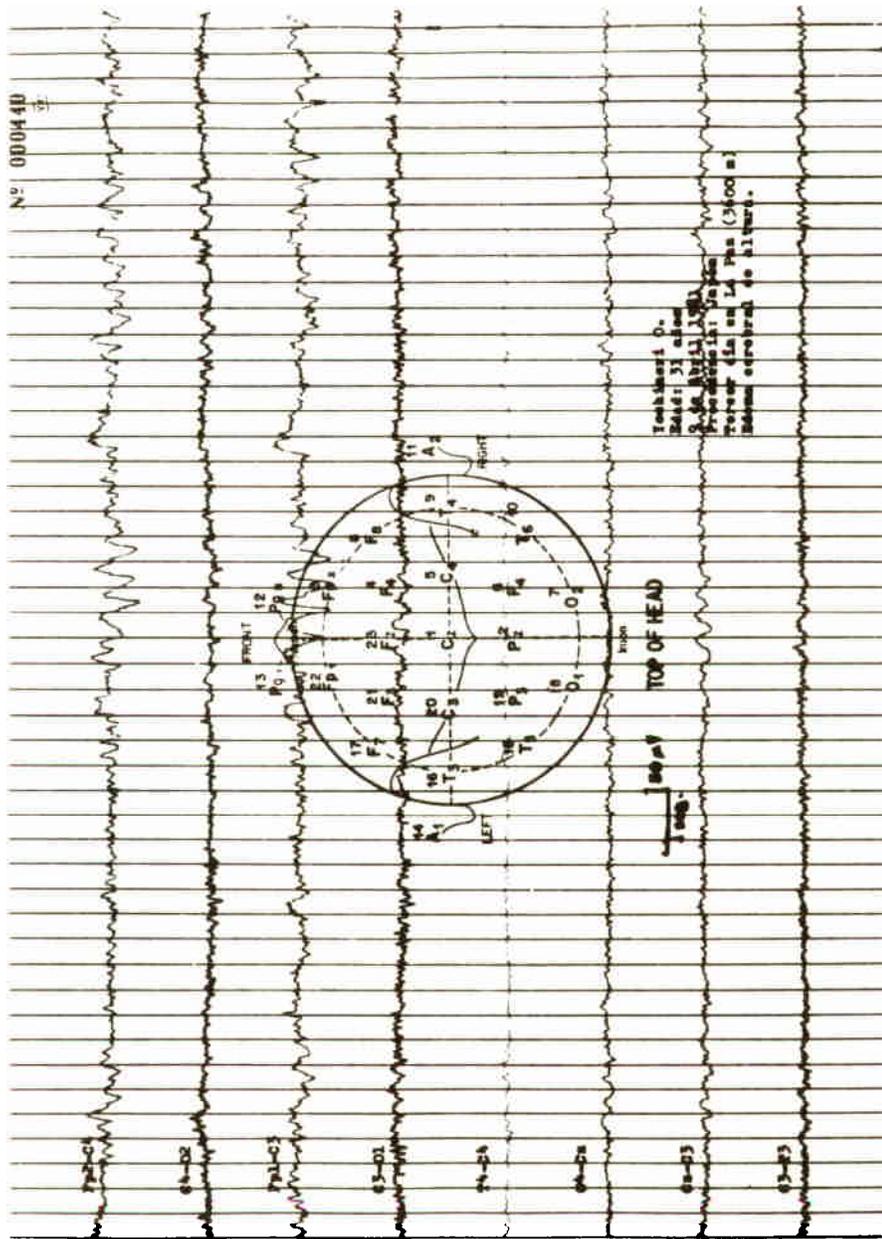


Figura N° 5: EEG de un paciente de 31 años de edad procedente del Japón que desarrolló un ECAA al tercer día de su llegada a La Paz llegando al coma en los días siguientes y a su recuperación cuando fué descendido a nivel del mar.

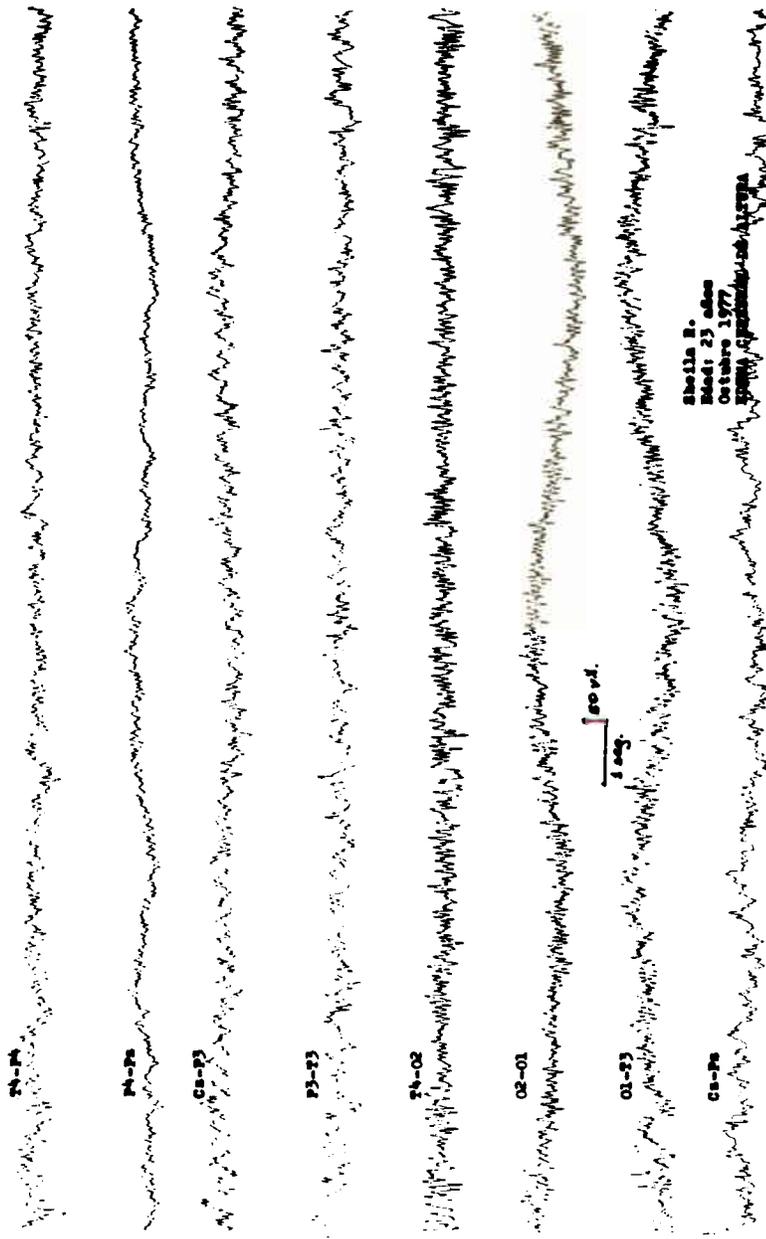


Figura N° 6: EEG de una paciente de 23 años de edad que desarrolló un ECAA al ascender a Chacaltaya (5000 m). El cuadro cursó con coma profundo y crisis convulsivas parciales derechas. Recuperó posteriormente cuando fué descendida a nivel del mar. Pueden notarse ondas puntiagudas en el hemisferio izquierdo.

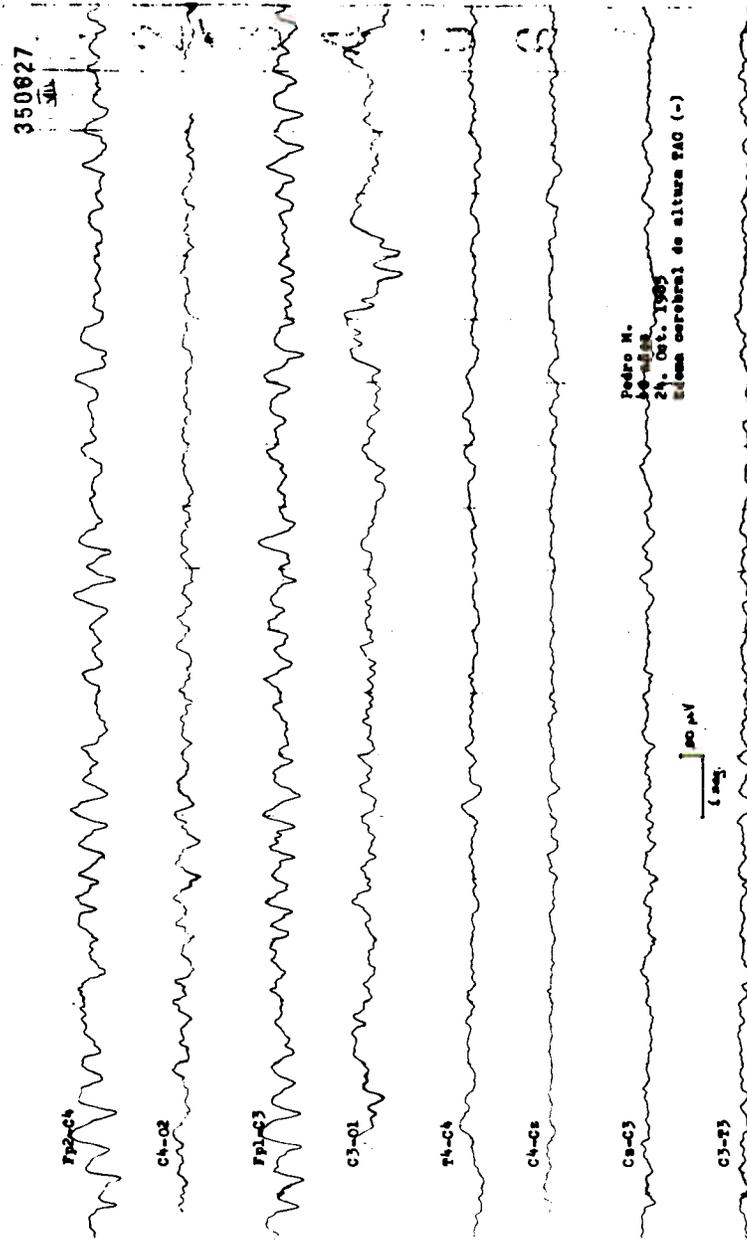


Figura N° 7: EEG de una paciente de 40 años de edad con grave ECAA (coma profundo, edema papilar bilateral, TAC negativo) seguido de recuperación. Se observa grave desorganización difusa del trazado.

lento (estadios 3 y 4 ) y un aumento en el número de despertares (55, 85, 90, 103, 106). La respiración periódica en la altura sería debida a un mecanismo primariamente hipóxico por disminución de la ventilación pulmonar y de la SaO2 con despertar hipóxico y aumento de la ventilación hasta mejorar la oxigenación; el sueño se reanuda disminuyendo la ventilación y el ciclo se repite (83).

En La Paz no se han encontrado modificaciones en la organización del sueño en la exposición aguda a la altura que parece ser la misma que a nivel del mar, con similar duración de los estadios 4 y REM (89). La respiración periódica se observó en 2 de 5 sujetos del mismo estudio que no la presentaban durante los controles a nivel del mar; se acompañaron de fluctuaciones de la SaO2 (82 - 92% ) y marcados cambios en la frecuencia cardiaca que podían ocurrir en cualquier fase del sueño (89).

### *LCR*

En los casos de EAA se encuentra por lo general aumento de la presión del LCR que puede alcanzar hasta 340 cm H<sub>2</sub>O (14, 82, 91, 98, 104, 112, 113 ), por lo que se piensa que la hipoxia moderada, aguda, produce un aumento lento en la presión del LCR (69), lo cual podría constituir un factor de gran importancia en el aumento de la presión intracraneal y la producción del ECAA.

### *Patología*

El cerebro de tres de cuatro soldados indúes muertos por edema cerebral de altura, estaba edematoso al exámen histológico con hemorragias petequiales difusas (92, 98), al igual que el caso descrito en La Paz por Ríos (91).

### *Tratamiento*

En el tratamiento e incluso en la prevención de la EAA, se ha dado importancia al papel de diuréticos como la Acetazolamida (35, 44) y la Furosemida (54, 98, 102, 106), sin embargo, una característica especial del ECAA que debemos remarcar, ya señalada desde hace mucho (88), es que no reacciona favorablemente a la administración de oxígeno una vez que se instala. Los autores indúes (97-99), observaron que los casos graves de EPA no mejoran con la administración de oxígeno. Wilson (113) postula que el tratamiento de la AMS, concretamente del ECAA, es difícil incluso si se dispone de una fuente de oxígeno. Recomienda que lo mejor, con o sin oxígeno, es descender al enfermo tan rápidamente como sea posible, a niveles más bajos, en donde todas las manifestaciones, excepto las hemorragias oculares, se restituyen dramáticamente.

Esto ha sido también observado por nosotros (11) con pacientes comatosos que al ser enviados a niveles más bajos por vía aérea mejoraban considerablemente yá dentro del avión, lo cual sugiere el efecto benéfico que puede tener la cabina presurizada en estos casos, por lo que la terapia con oxígeno hiperbárico constituiría la mejor solución.

## *II Encefalopatía crónica de altura (ECA)*

Se refiere al estudio de las modificaciones producidas en forma crónica en el SNC de los habitantes de grandes alturas. Se produce sobre todo en forma secundaria a la eritrocitemia de altura con alteraciones del SNC debidas probablemente a un aumento de la presión intracraneal. Esta entidad ha sido estudiada muy particularmente por Monge y la escuela peruana (57, 71-75) y por el Instituto Boliviano de Biología de Altura pero no es universalmente reconocida, llegando a dudarse de su existencia como entidad patológica independiente.(50).

El habitante de la altura desarrolla mecanismos compensatorios diversos frente al déficit de O<sub>2</sub> del medio, el más importante y aparente es la eritrocitosis de altura. Normalmente esta poliglobulia se mantiene dentro de límites aceptables para un buen funcionamiento hemodinámico pero puede alcanzar niveles muy elevados, especialmente si se asocian factores coadyuvantes como ser las enfermedades pulmonares agudas o crónicas (38). En este caso, o bien los sujetos soportan esta condición sin alteraciones apreciables de su estado general, o bien desarrollan cuadros patológicos de diverso tipo. Sin embargo, el hecho de que personas con iguales valores hematimétricos presenten, algunos, una rica patología subjetiva y objetiva y otros no, es indicativo de que la eritrocitosis por sí sola no es determinante para la producción de los síntomas.

### *Clinica*

Clásicamente, la enfermedad de Monge ha sido caracterizada por alteraciones diversas de los diferentes sistemas orgánicos siendo las funciones intelectuales generalmente las más afectadas (71), especialmente las funciones altamente discriminativas como la memoria y el intelecto, produciendo apatía, desinterés y disminución de la capacidad de rendimiento. En casos avanzados se observan alteraciones de la conciencia con alucinaciones, amnesia y convulsiones. Puede encontrarse también trombosis de la vena central de la retina (Fig N° 8), probablemente condicionada por la lentificación considerable de la velocidad circulatoria cerebral (67) y pseudoedema papilar.

Es frecuente observar en estos pacientes neuropatías periféricas de diverso tipo (parálisis faciales, oftalmoplejías) y accidentes vasculares cerebrales (AVC) isquémicos. En La Paz, el 12% de las internaciones en el Servicio Neurológico del Hospital Obrero es causada por AVC, el 70% de los cuales corresponden a cuadros isquémicos, siendo la eritrocitosis uno de los principales factores de riesgo (34).

En Chorolque (9), asentamiento minero situado entre 4780 y 5562 mts sobre el nivel del mar, con valores de hematocrito que variaron entre 49,00 a 83% para varones (media: 67.82%) y valores de hemoglobina con límites extremos situados entre 14,3 a 26.8 gr/dl (media: 19.5 gr/dl) (87) se encontró, al examen neurológico de 100 personas de diferente sexo y edad, edema papilar en el 20% de los sujetos con valores de hematocrito superiores al 70% y en el 5% de la población

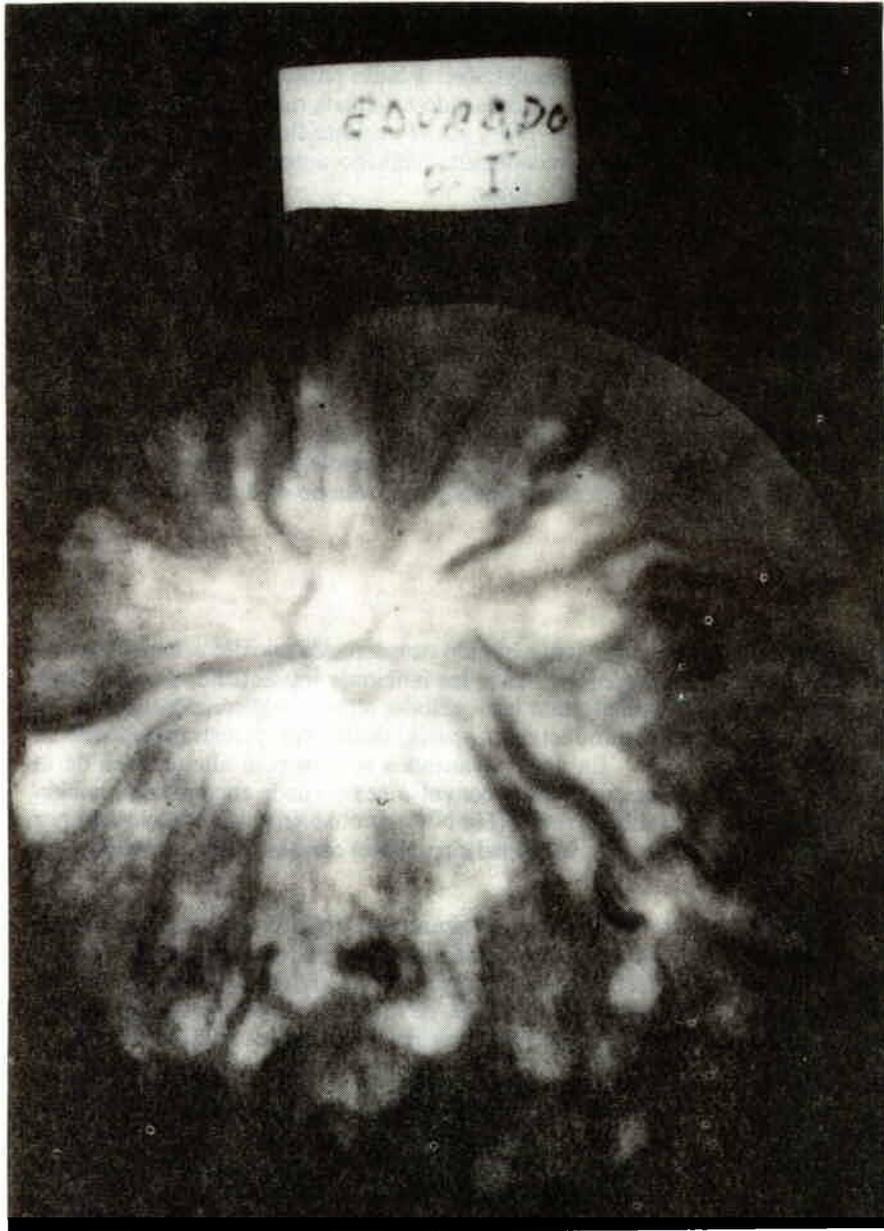


Figura N° 8: Retinofluoresceinografía que muestra una trombosis de la vena central de la retina en un paciente con eritrocitemia de altura (hemoglobina: 22 Grs/%)

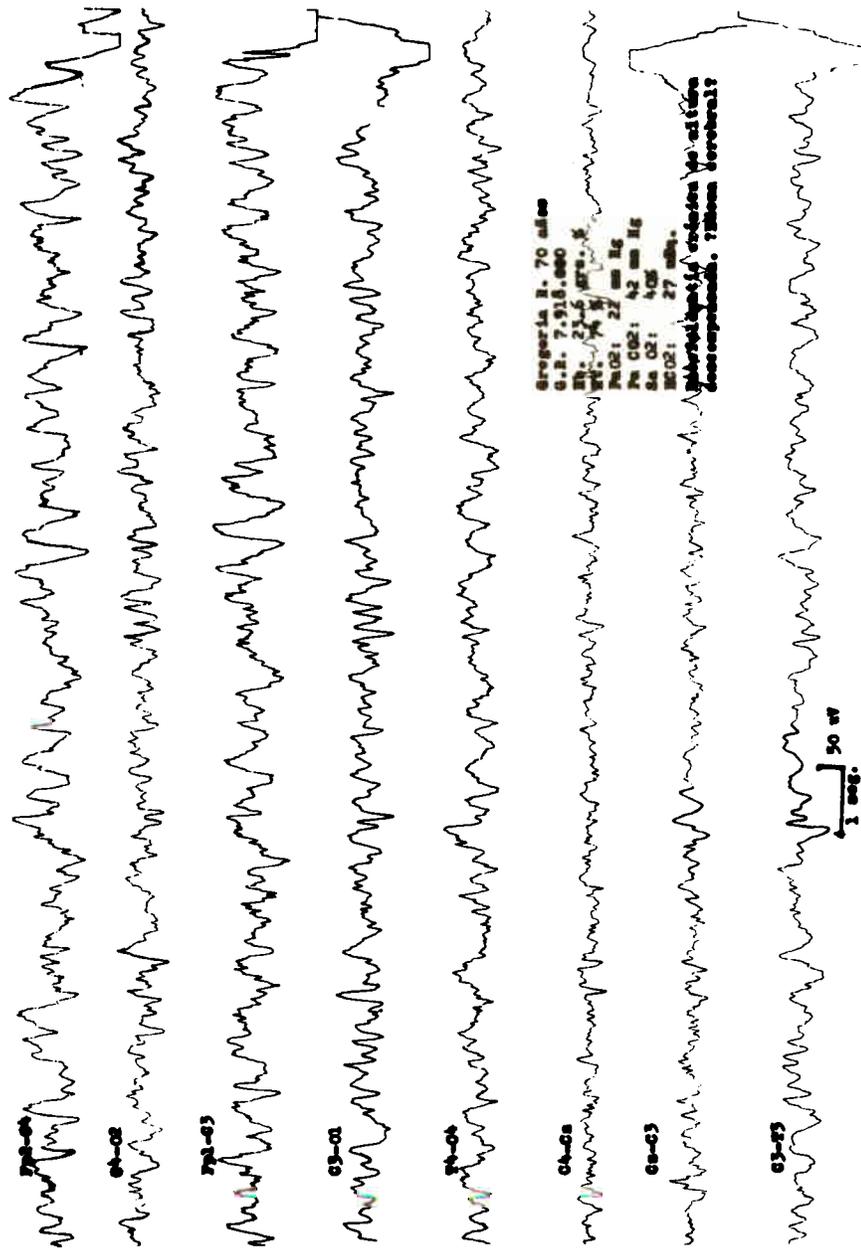


Figura N° 9: EEG de una paciente eritrocitémica de 70 años de edad (hematocrito: 74%), habitante de La Paz (3600 m) que desarrolló un coma precedido de cefaleas, fatiga, alteraciones del sueño y de la memoria.

hipertensión endocraneal, especialmente, cefaleas persistentes, náuseas o vómitos, visión borrosa, diplopía, embotamiento y en algunas de estas personas se observa coma de aparición súbita en ocasión de una circunstancia inusual cualquiera, sobreviniendo generalmente en el curso del sueño. En La Paz, una de nuestras pacientes, de 58 años de edad, con hematocrito de 85% , que se quejaba de cefaleas, fatiga fácil, dolores oculares, dificultad para dormir y alteraciones de la memoria, entró bruscamente en coma por más de 24 horas del cual recuperó con tratamiento de oxígeno, diuréticos y sangrías, encontrándose edema papilar bilateral al examen de fondo de ojo y marcadas alteraciones difusas en el EEG.

Estos datos hacen pensar que la hipertensión endocraneal de la ECA tiende a agravarse en forma aguda por circunstancias diversas, conformando un segundo tipo de edema cerebral de altura cuyas características no se encuentran bien definidas todavía.

### *Epidemiología*

De acuerdo a estudios realizados en la población de La Paz (3600 m.) (110), la eritrocitosis a esta altura alcanzaría al 6% de los varones adultos sanos de más de 18 años considerando valores de hemoglobina superiores a 22 gr/dl. Estos valores sin embargo no fueron correlacionados con un criterio clínico para evaluar las alteraciones subjetivas u objetivas que presentan pacientes de estas características ya que valores más bajos que los citados son capaces de producir sintomatología. En este caso, la prevalencia de lo que puede considerarse como eritrocitemia de altura aumentaría considerablemente.

### *Flujo Sanguíneo cerebral (FSC):*

Al contrario de lo que ocurre en la exposición aguda a la altura, durante la exposición crónica el FSC parece estar disminuído. En la policitemia primaria el FSC se encuentra reducido (59). El FSC del habitante de la altura fué estudiado en detalle por Marc-Vergnes y col. en La Paz (3600 mts) (67), llegando a establecerse los siguientes hechos:

1. El débito sanguíneo cerebral en La Paz, (3600 mts sobre el nivel del mar), tiene un valor de 40 ml/100 gr./mn y está disminuído en alrededor del 20% con relación a los valores encontrados a nivel del mar (+-50 ml/100 gr/mn).
2. El consumo cerebral en oxígeno y glucosa es, respectivamente, de 3.35 ml/mn/100grs., valores no modificados en relación a los encontrados a nivel del mar.
3. El tiempo medio de tránsito cerebral es de 92 segundos y está aumentado en un 15%.
4. El pH del LCR: 7.37 en el líquido cisternal y 7.32 en el lumbar, no está modificado, hecho confirmado por Severinghaus (95).

Estas modificaciones de la circulación cerebral en el habitante de la altura se encuentran en relación con modificaciones parecidas de los regímenes circulatorios de otros órganos (67). Numerosos mecanismos, como el aporte arterial suficiente de O<sub>2</sub>, desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, aumento de la densidad capilar, aumento del tiempo medio de tránsito cerebral, permitiría asegurar un metabolismo normal a pesar de la disminución del débito sanguíneo. Esta disminución sería debida a dos factores fundamentales: la eritrocitosis compensadora y el aumento de la densidad capilar, ambos constituyen los mecanismos fundamentales de adaptación del SNC a la altura (67).

Sorensen et al. (100), apoyando estas observaciones, encuentran una relación lineal entre hematocrito y diferencias de O<sub>2</sub> arterio-venoso y, por lo tanto, de flujo sanguíneo, concluyendo que no existe un incremento compensatorio en el débito sanguíneo cerebral de los nativos normales de las grandes alturas que viven a 3800 mts sino más bien una disminución que puede ser atribuída a un hematocrito más alto. Determinaciones efectuadas en La Paz (5) y Morococha (70) (4500 m), muestran una disminución parecida del FSC en habitantes de la altura.

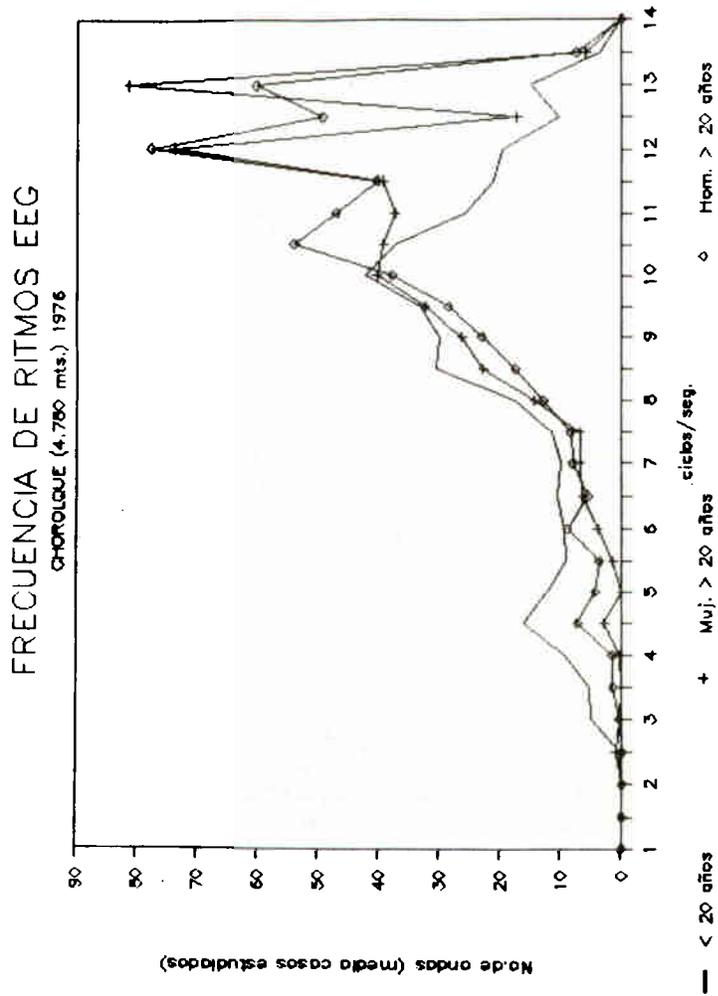
### *LCR*

En algunos estudios, el pH del LCR ha sido encontrado más bajo que lo normal en nativos de grandes alturas (pH medio del LCR: 7.295 +- 0.0001, 0.02 unidades ) (101) y sugirieron que la disminución de la concentración de bicarbonatos del fluido extracelular cerebral podría ser el resultado de una glicolisis anaeróbica incrementada en los habitantes de grandes alturas. Estos datos no pudieron sin embargo se comprobados en estudios posteriores (67, 95, 100).

### *Electroencefalografía*

El EEG en habitantes normales de la altura muestra modificaciones apreciables en cuanto a los ritmos electroencefalográficos. Existe una significativa diferencia en lo que respecta a la respuesta delta frontal a la hiperventilación que es muy poco frecuente o casi inexistente en la altura, lo cual se debe probablemente a la hipocapnia permanente en que se encuentran estos sujetos (8, 25). En estudios comparativos efectuados en las ciudades de La Paz (3600 mts) y Santa Cruz (500 mts.), así como en el asentamiento minero de Chorolque (4.780 mts sobre el nivel de mar) (3, 7-9, 11), se ha podido determinar además que la frecuencia de los ritmos electroencefalográficos aumenta a medida que se eleva el nivel de altura en que vive el sujeto alcanzando una media de 11 c/s a 4780 m. en sujetos adultos (Figura N° 10).

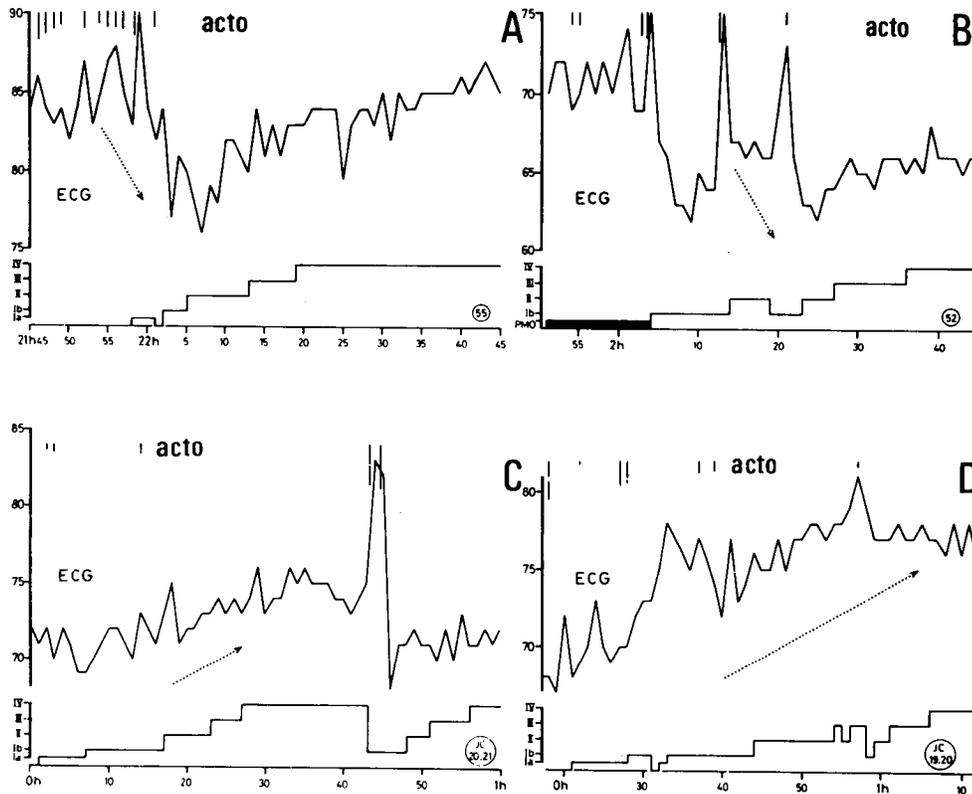
Por otro lado sin embargo, los cuadros de ECA que cursan con alteraciones de la conciencia producen lentificación de los ritmos normales y aparición de actividad lenta de diverso grado de desorganización e intensidad generalmente concordante con la severidad del cuadro (Figura N° 9).



**Figura N° 10:** Frecuencias medias del EEG encontradas en la población de Chorolque (4780 m) en personas de menos de 20 años y en mayores de 20 años, hombres y mujeres.

## *Sueño*

El estudio del sueño en habitantes de grandes alturas ha sido escaso. Estudios del sueño en habitantes de grandes alturas en La Paz, (3.600 mts. de altura) y Chorolque (4.780 mts. de altura) (9, 89) han establecido que las diversas fases del sueño tienen una forma de presentación y duración comparables con las de la costa incluso en casos de gran eritrocitemia pero se encuentran modificaciones en la frecuencia cardíaca durante la fase de sueño lento, particularmente al ingresar en la IV fase, durante la cual se observa un aumento lento pero sostenido de la frecuencia cardíaca antes de entrar en la IV fase, contrariamente a lo que se observa en la costa (90).



**Figura N° 11:** Detalles de la evolución del estadio IV del sueño en relación a la frecuencia cardiaca a nivel del mar y en Chorolque (4780 m). El trazado superior muestra la cuantificación de la frecuencia cardiaca por cada minuto. El trazo inferior las diferentes fases del sueño (en negro: REM) A y B: sueño de personas normales a nivel del mar; el estadio IV comienza después de una prolongada reducción de la frecuencia cardiaca, C y D: sueño de personas que habitan a grandes alturas (Chorolque); el estadio IV está precedido por una suave pero sostenida aceleración de la frecuencia cardiaca (9).

## REFERENCIAS

1. Arias-Stella, J., Kruger, H. and Recavarren, S. Pathology of chronic mountain sickness. *Thorax*, 28: 701-707, 1973.
2. Acosta de, J. (trans. by E. G. ) The natural and Morall History of the East and West Indies. London: Val: Sims for E. Blount and W. Aspley, 1604, 590 pp. Citado por Kellog, R. Introductory Remarks Session on Altitude I at the Federation Meetings.
3. Arce, J., Barragán, M.E. Yucra, G. y de Farati, B. Electroencefalografía en la altura. *Anuario del IBBA*, 1983-1984. UMSA pp. 131 - 134, 1985
4. Baethmann, A. Cerebral edema: The influence of Hypoxia and impaired Microcirculation. In: -Brendel, W. and Roman A. Zink (Eds) High Altitude Physiology and Medicine. Springer-Verlag. New York, Heidelberg, Berlin, 1982, pp. 199-208.
5. Baillart, O., Barragán, M.E., Arce, J., Marotte H. Bonnin, Ph. Gascard, J.F., Raynaud, J. and Durand, J. Common carotid blood flow measured by range gated Doppler in humans at high altitude. In press, 1987.
6. Barcroft, J., Binger, C.A., Bock, A.V., Doggert, J.H., Forbes, H. S., Harrop, G., Jeakins, J.C. and 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. Tr, Roy. Soc.m London, B*: 211-351, 1922.
7. Barragan, M.E. Datos electroencefalográficos del habitante de La Paz. *Prensa Médica, La Paz - Bolivia*, 28: 153 - 154, 1966
8. Barragán, M.E. Diferencias en el EEG normal tomado en diferentes altitudes (Santa Cruz, 500 mts. de altura, La Paz, 3600 mts y Chorolque, 4600 mts). Trabajo no publicado.
9. Barragán, M.E. Gabersek, V., Gabersek, D., Laforcada, C. y Durán J.C. Encuesta de Neurología y Neurofisiología. Informe Encuesta en la población de Chorolque, Mayo-Agosto 1977. Instituto Boliviano de Biología de Altura, 1977, pp. 95-97.
10. Barragán, M.E. de la Quintana, M., Arce, J., Durán, J.C., Endara, J., Pinto, S., Machicao, E., Molina, H., Zegada, L., Muñoz, J.A., Botelho, S., Yucra, G. y Michel Zamora, M. Aplicación del protocolo neuroepidemiológico de la OMS a una población Aymara del Altiplano boliviano, 1985. En prensa.
11. Barragán, M.E. Arce, J. Edema cerebral de altura. Datos no publicados.
12. Bartley, S. H. and Bishop, G. H. Factors determining the form of the electrical response from the optic cortex of the rabbit. *Amer. J. Physiol.* 103: 173-184, 1933.
13. Beecher, H. K., Mac Donough, F. K. and Forbes, A. Effects of blood pressure changes on cortical potentials during anesthesia. *J. Neurophysiol.* 1: 324-331, 1938.

14. Bergeret, Giordan, cited by Peterson, E.M., Bornstein, M.B. and Jasper, H.H. Cerebrospinal fluid pressure under conditions existing at high altitudes. *Neurol. Psychiat*, 52: 400 - 408, 1944.
15. Bert, P. In: *La pression barometrique: Recherche de psychologie experimentale* (Masson, Paris, 1861). Citado por Frisancho, R. *Functional Adaptation to High Altitude Hypoxia*. *Science* 187: 313-319, 1975
16. Bodechtel, G., Munch, Med. Wschr. 96: 552-554, 1954. Citado por Lassen, N.A. Efecto de la hipoxia en la circulación cerebral y en el consumo cerebral de oxígeno. *Anuario IBBA*, 191- 1973: 7074.
17. Bostem, F., Naquet, R., Vuillon-Cacciuttolo, C. and Binar, J. Spectral analysis of EEG in the monkey *Papio papio*. Effects of anoxia. *Electroenceph. Clin. Neurophysio.* 27: 451-452, 1969.
18. Brazier, M.A. Studies on the physiology of flight: Effect of anoxia on the EEG of psychoneurotic and normal adults, *Arch. Neurol. Psychiat. Chicago*, 56: 725, 1946.
19. Brazier, M.A.B. Physiological mechanisms underlying the electrical activity of the brain. *J. Neurol. Neurosurg. Psiqu.* 11: 118-133, 1948.
20. Brown, K. T. The electroretinogram: its componentes and their origin. *Vision Res.* 8: 633-677, 1968
21. Brown, K.T. and Murakami, M. A new receptor potential of the monkey retina no detectable latency, *Nature, London*, 201: 626-628 1964.
22. Chalazonitis, M. Effect of changes in PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub> on rhythmic potentials from giant neurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 109: 419-459, 1963.
23. Chalazonitis, M. Intracellular PO<sub>2</sub> control on excitability and synaptic activability in *Aplysia* and *Helix* identifiable giant neurons. *Ann. N.Y. Aca. Sci.* 147: 419-499, 1968.
24. Cohen, P.J. , Alexander, S.C., Smith, T.C. Reivich, M. and Wollman, H. J. *Appl. Physiol.* 23: 183-189, 1967.
25. Coudert, J. y Barragán, M.E. Respuesta electroencefalográfica en la altitud en el curso de la hiperventilación voluntaria. *Anuario IBBA*, 1970, pp. 167-170.
26. Davis, W. A model for transducer action in the cochlea. *Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* 30: 181-189, 1965.
27. Davis, P.A., Davis, H. and Thompson, J.W. Progressive changes in the human electroencephalogram undel low oxygen tension. *Amer. J. Physiol.* 123: 51-52, 1938
28. de la Calancha, A. *Crónica moralizada de la Orden de San Agustín*, Barcelona, Imp. Pedro La Caballería, 1639, Vol. 1. Citado por Monte, C. *High Altitude Descase*. *Arch. Med, Int.* 59: 32-40, 1937.

29. Dowling, J. E. Organization of vertebrate retinas. *Invest. Ophthalmol.* 9: 655-680, 1970.
30. Durand, J., Verpillat, J. M., Pradel, M. and Marineaud, J.P. Influence of altitude on the cutaneous circulation of residents and newcomers. *Fed. Proc.* 28: 1124-1128, 1969.
31. Eguía, O. Comma and decerebration in a patient with acute pulmonary edema, followed by recovery. Final Report, Mil. Med. Conf, America. Panamá 1968, pp. 305-312.
32. Engel, G. L., Romano, J., Ferris, E. B., Webb, J.P. and Stevens, C. D. Simple method of determining frequency spectrums in the EEG. Observations on effects of physiologic variations in dextrose, oxygen, posture and acid-base balance in the normal EEG. *Arch. Neurol. Psychiat. Chicago*, 51: 134, 1944.
33. Engel, G. L., Webb, J.P. and Ferris, E. B. Quantitative EEG studies of anoxia in humans: Comparison with acute alcoholic intoxication and hyperglycemia. *J. Clin. Invest.* 24: 691, 1945.
34. Fernandez, J. Factores de riesgo para el accidente vascular encefálico en la altura. Tesis, La Paz, Bolivia, 1988
35. Forwand, S. A., Landwne, M, Follanshee, J. N. and Hanse, J.E. Effect of acetazolamide on acute mountain sickness. *New Engl. J. Med.* 279: 839-845, 1968.
36. Frayser, R., Gray, G. W. and Houston, G. S. Control of the retinal circulation at altitude. *J. Appl. Physiol.* 37: 302-304, 1974.
37. Fred, H. L. Schmidt, A. M., Bates, T. and Hecht, H.H. Acute pulmonary edema of altitude: clinical and physiologic observations. *Circulation*, 25: 929-937, 1962.
38. Garruto, R. M. Polycythemia, Altitude and Human Adaptation. Proceedings of the Indian Statistical Institute Golden Jubilee. International conference on Human Genetics and Adaptation, Volume 2, 1982. Edited by Amitabha Basu and K. C. Malhotra, pp. 112-125, 1984.
39. Gerard, R. W, Studies on nerve metabolism. I. The influence of oxygen lack on heat production and action current. *J. Physiol., London* 63: 280-298, 1927.
40. Gerard, R.W. The response of nerve to oxygen lack. *Amer. J. Physiol.* 92: 498-541, 1930.
41. Gibbs, F. A. and Davis, H. Changes in the human electroencephalogram associated with loss of consciousness. *Amer. J. Physio.* 113: 49-50, 1935.
42. Gibbs, W., Willams, D. and Gibbs, E.L. Modification of the cortical frequency spectrum, by changes in CO<sub>2</sub>, blood sugar, and O<sub>2</sub>. *J.*

Neurophysio. 3: 49-58, 1940.

43. Gilboe, P. D., Drewer, L. R. and Kintner, D. Edema Formation in the Isolated Canine Brain: Anoxia Vs. Ischemia. In: Pappius, H. M. and Feindel, W. (Eds). Dynamics of Brain Edema. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1976, pp. 219-227.
44. Gray, G. W., Bryan, A. C., Frayser, R., Houston, C. S. and Rennie, I. D. B. Control of acute mountain sickness. *Aerospace Med.*, 42: 81 - 84, 1971
45. Hackett, P. H., Rennie, D. And Levine, H. D. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*, 2: 1149-1155, 1977.
46. Haggendal, E., Lofgren, S., Nilsson, N. J. and Zwetnow, N. Die Gehirndurchblutung bei experimentellen Liquordruckanderungen. Verhand Int. Neurochirurgen - Kongress, Bad Darkheim, 1966. In: W. Luyendijk. Progress in Brain Research. vol. 30. Cerebral Circulation. Elsevier Pub. Co. Amsterdam, 1968.
47. Hall, W. H., Barila, T. G. Metzger, E. C. and Gutpata, K.K, A Clinical Study of Acute Mountain Sickness. *Arch. Environ. Health* 10: 747-753, 1965.
48. Hansen, J. E. and Evans, W. O. A Hypothesis regarding the Pathophysiology of Acute Mountain Sickness. *Arch. Environ. Health* 21: 666-669, 1970.
49. Harris, C. W. Shields, J.L. and Hannon, J.P. Acute Altitude Sickness in Females. *Clin. Aviat. Aerosp. Med.* 37: 1163-1167, 1966.
50. Health, D., In: Discussion - Cor Pulmonale in Chronic Mountain Sickness: present concept of Monge's disease in: High Altitude Physiology: Cardiac and Respiratory Aspects. A Ciba Foundation Symposium, edited by Ruth Porter and Julie Knight, p. 52, Churchill Livingstone, Edinburg and London, 1971.
51. Hepburn, M.L. Mal des montagnes, or so called mountain Bartholomew's Hosp. *Rep.* 31: 191-291, 1895.
52. Heyman, A., Patterson, J. L. and Duke, T.W. *J. Clin. Invest.* 31: 824-828, 1952.
53. Hills, C. P. and Spector, R. G. Anoxia and cerebral Water Content in the Adult Rat. *Nature* 199: 393, 1963.
54. Houston, C. S. Acute pulmonary edema of high altitude. *New Engl. J. Med.*, 263: 478-480, 1960.
55. Houston, C. S. and Dickinson, J. Cerebral forms of high altitude illness. *Lancet*, 2: 758-760, 1975.
56. Hultgren, H. N. High altitude pulmonary edema. In: Biomedicin Problems of High Terrestrial Elevations. Proceedings of a Symposium held at U. S.

Army Research Institute of Environmental Medicine, Natick, Massachusetts, D. C. U. S. Army Medical Research and Development command, 1969, pp. 131-141.

57. Hurtado, A. Chronic mountain Sickness. *J. A. M. A.* 120: 1278 - 1282, 1942.
58. Jourdanet, D. Influence de la pression de l' air sur la vie de l' homme. Masson, Paris, 1875. Citado por Hurtado, A. *Man at Altitude. Am. Indust. Hyg. Assoc. J.*, July - August: 313-320, 1966.
59. Kety, S. S. and Schmidt, C. F. The effect of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J. Clin. Invest.* 27: 484-492, 1948.
60. Kety, S. S. *Amer. J. Med.* 9: 205-317, 1950. Citado por : Lassen, N.A. Efecto de la hipoxia en la circulación cerebral y en el consumo cerebral de oxígeno. *Anuario IBBA Anuario: 1970 - 1973: 70-74.*
61. Kirstein, L. Early effects of oxygen lack and carbon dioxide excess on spinal reflexes. *Acta Physiol. scand.* 23: suppl. 80: 1-54, 1951.
62. Lassen, N. A. Brain Extracellular pH: The Main Factor Controlling Cerebral Blood Flow. *Scand. J. Clin. Invest.* 22 (4): 247-251, 1968.
63. Lassen, N.A. The Luxury Perfusion Syndrome of the Brain: A condition of Relative Cerebral Hyperhemia Occurring in a variety of Acute Brain Disorders. *Lancet*, 11, 1113-1115, 1966.
64. Lassen, N.A. Efecto de la hipoxia en la circulación cerebral y en el consumo cerebral de oxígeno. *Anuario IBBA Anuario: 1970 - 1973: 70-74.*
65. Lassen, N.A. and Agnoli, A. The upper limit of autoregulation of cerebral blood flow. On the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Sca. J. clin. Lab. Invest.*, 30: 113-116, 1972.
66. Lehmann, J. E. The effect of asphyxia on mammalian A nerve fibers. *Amer. J. Physiol.* 119: 111-120, 1937.
67. Marc Vergnes, P. La circulation cerebrale et le debit sanguin cerebral chez les residents d'altitude. *These.* 1973.
68. Maher, J. T., Cymerman, A., Reeves, J. T., Cruz, J.C. Denniston, J. C. and Grover, R.F. Acute mountain sickness: increased severity in eucapnic hipoxia. *Aviat. Space environm. Med.*, 46: 826-829, 1975.
69. Maurer, F. W. The effects of anoxemia due to carbon monoxide and low oxygen on cerebrospinal fluid pressure. *Amer. J. Physiol.* 133: 180-188, 1941.
70. Milledge, J. and Sorensen, S. C. Cerebral arterio-venous difference in man native to high altitude. *J. Appl. Physiol.* 32 (5): 687-689, 1972.
71. Monge, C. La enfermedad de Los Andes. *Anales de la Facultad de Medicina*, 1928, t. II, Nº 6.

72. Monge, C. Les erithremies de l'altitude, Masson et Cie. Ed. Paris, 1929.
73. Monge, C. Manifestaciones congestivas de órden cerebral en las eritremias de altura., *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*, 1936, t. XIX N° 1.
74. Monge, c. Perturbaciones psíquicas en la enfermedad de altura. (Mal de montaña crónico). *Rev. Neuropsiq. Lima* 2, 1939.
75. Monge, C. Chronic Mountain Sickness. *Physiol. Rev.* 23: 166-183, 1944.
76. Mosso, A. *Life of Man in the High Alps*. London, 1898. Citado por Sutton, *J. Med, J. Aust.* 2: 243-248, 1971.
77. Noell, W. and Chinn, H. I. Failure of the visual pathway during anoxia. *Amer. J. Physiol.* 161: 573-590, 1950.
78. Noell, W. and Schneider, D. *Pflugers Archiv.* 247: 553, 1944. Citado por: Lassen, N. A. Efecto de la hipoxia en la circulación cerebral y en el consumo cerebral de oxígeno. *Anuario IBBA Anuario: 1970 - 1973*, 70-74.
79. Opitz, E., and Schneider, M. *Phflugers Archiv.* 247: 553, 1944. Citado por: Lassen, N. A. Efecto de la hipoxia en la circulación cerebral y en el consumo cerebral de oxígeno. *Anuario IBBA Anuario: 1970 - 1973*: 70-74.
80. Padilla, A., Ríos, J. y Tejerina M. La enfermedad aguda de altura. *Revista médica CNSS. Vol. II (2): 85-94*, 1978.
81. Petersen, I. and Zwetnow, N. Blood-brain barrier damage and prolonged cerebral hyperemia following changes in cerebral perfusion pressures. An experimental EEG study. *Experientia*. In: W. Luyendijk. *Progress in Brain Research, vol. 30. Cerebral Circulation.* Elsevier Pub. Co. Amsterdam 1968.
82. Peterson, E. W., Bornstein, M.B. and Jasper, H.H. Cerebrospinal fluid pressure under conditions existing at high altitudes: critical review, *Arch. Neurol. Psychiat.* 52: 400-408, 1944.
83. Phillipson, E. A. Respiratory adaptation in sleep. *Ann. Rev. Physiol.* 40: 133, 1978.
84. Porter, E. L. Variations in irritability of the reflex arc. I. Variations under asphyxial conditions, with blood-gas determinations. *Amer. J. Physiol.* 31: 223-244, 1913.
85. Powles, A.C.P., Sutton, J.R., Gray, G.W., Mansell, A. L., McFadden, M. and Houston, C. S. Sleep hypoxemia at altitude: its relationship to acute mountain sickness and ventilatory responsiveness to hypoxia and hypercapnia. In: *Environmental stress. Individual human adaptation.* I.J. Folinsbee et al. eds, Academic Press, New York, 1978, pp. 373-381.
86. Querol, M. The EEG in a group of normal subjects at sea level and at 14.900 feet. *EEG Clin Neurophysiol.* 10: 69-87, 1958.
87. Quilici, J.C., Quilici, S., Castro, E. y gonzales, J. Informe-encuesta en la

- población de Chorolque. Resultados del estudio hematológico. Instituto Boliviano de Biología de Altura, 1977: 33-41.
88. Ravehill, T. H. Some experiences of acute mountain sickness in the Andes. *J. trop. med. Hyg.*, 20: 313-320, 1913.
  89. Raynaud, J., Barragán M.E., Baillart, O., Marotte, H., Fellman, I.V., Benoit, O, and Durand, J. EEG. O<sub>2</sub> saturation, ventilatory and heart rate during sleep at high altitude. In Press.
  90. Reite, M., Jackson, D., Cahoon, R.L. and Weil, J.V. Sleep Physiology of High Altitude. *EEG Clin. Neurophysiol.* 34: 463- 1975.
  91. Rios Dalenz, J. El edema Cerebral de Altura. *Rev. Inst. Bol. Bio. de Altura.* Vol. V. Nº 2: 29-30, 1973.
  92. Roy, S.B. and Singh, I. Acute mountain sickness in Himalayan terrain: clinical and physiological studies. In: *Biomedicine Problems of High Terrestrial Elevations. Proceedings of a Symposium held at U.S. Army Research Institute of Environmental Medicine, Natick, Massachusetts, D. C. U.S. Army Medical Research and Development Command, 1969, pp. 131-141.*
  93. Scoggin, C. H. Hyers, T.M. Reeves, J.T. and Grover, R. F. High-altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado. *New Engl. J. Med.*, 297: 1269-1272, 1977.
  94. Seltzer, M.E. Myers, R.E. and Holstein, S. B. Unilateral Asphyxial Brain Damage produced by Venous Perfusion of one Carotid Artery. *Neurology* 23: 150 , 1973.
  95. Severinghaus, J.W. and Carcelef, B. Cerebrospinal Fluid in Man native to High Altitude. *J. Appl. Physiol.* 19: 319-321, 1963.
  96. Shimojyo, S., Scheinberg, P., Kogure, K. and Reimuth, O.M. The effects of graded hypoxia upon transient cerebral blood flow and oxygen consumption. *Neurology*, 18: 127-133, 1968.
  97. Singh, I., Lal, M., Khanna, P.K. and Mathew, N.T. Augmentation of Furosemide Diuresis by Morphine in High Altitude Pulmonary Edema. *British Heart.* 29: 709, 1967.
  98. Singh, I., Khanna, P.K. Srivastava, M.D. Lal, M., Roy, S. B. and Subramanyan, C.S.V. Acute mountain sickness, *New engl. J. Med.*, 280: 175-184, 1969.
  99. Singh, I., Chohan, I.S., Lal, M. Khanna, P.K. Srivastava, M.C. Nanda, R.B., Lamba, J.S. and Malhotra, M.S. Effects of High Altitude Stay on the Incidence of Common Diseases in Man, *Int. J. Biometeor.* 21 (2) : 93-122, 1977.
  100. Sorensen, S. C., Lassen, N.A. Severinghaus, J.D. Coudert, J. y Paz-Zamora, M. Metabolismo de la glucosa cerebral y débito sanguíneo cerebral en los

residentes de las grandes alturas. Boletín IBBA, Vol. V (2) : 20-28, 1973.

101. Sorensen, S.C. and Milledge, J.S. Cerebrospinal fluid acidbase composition at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 31: 28-30, 1971.
102. Sokoloff, L. The action of drugs on the cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.*, 2: 1-85, 1959.
103. Sutton, J. Acute Mountain sickness. An historical review, with some experiences from the Peruvian Andes. *Med, J. Aust.* 2: 243-248, 1971.
104. Sutton, J.R., Gray, G.W., McFadden, M.D. Bryan, A.C., Horton, E.S. and Houston, C.S. Nitrogen washout studies in acute mountain sickness. *Aviat. Space environm. Med.*, 48: 108-110, 1977.
105. Sutton, J.R. and Lassen, N. Pathophysiology of acute mountain sickness and high altitude pulmonary edema: An hypothesis. *Bull. Eur. Physiopathol. Resp.*, 15: 1045-1052, 1979.
106. Sutton, J.R., Houston, C.S., Mansell, A.L., McFadden, M.D. Hackett, P.M. Rigg, J.R.A. and Powles, A.C.P. Effect of Acetazolamide on Hypoxemia during sleep at high altitude. *N. Engl. J. Med.* 301: 1329, 1979.
107. Sutton, J.R. Bryan, A.C., Gray, G.W., Horton, E.S., Rebuck, A.S., Woodley, W., Rennie, I.D. Houston, C.S. Pulmonary gas exchange in acute mountain sickness. *Aviat. Space environ. Med.*, 47: 1032-1037, 1976.
108. Sutton, J.R., Gray, G.W. McFadden, M.D., Housto, C.S., and Powles, A.C.P. Sleep hypoxemia al Altitude In: Walter Brendel and Roman A. Zink (Eds) *High Altitude Physiology and Medicine*. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1982, pp. 3-8).
109. Theodore, J. and Robin, E.D. Speculations on neurogenic pulmonary oedema. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 113: 405-411, 1976.
110. Tufts, D.A., Haas, J.D., Beard, J.L. and Spielvogel, H. Distribution of hemoglobin and functional consequences of anemia in adult males at high altitude. *Am. J. Clin. Nut.* 42: 1-11, 1985.
111. Weber, E.G., Lawrence, M., Hempfill, R.W. and Straut, C.G. Effects of oxygen deprivation upon the cochlear potential. *Amer. J. Psyol.* 159: 195-208, 1949.
112. White, J.C., Verlot, M., Setverstone, B. et al. Changes in brain volume during anesthesia: The effects of anoxia and hypercapnia. *Arch. Surg.* 44: 1-21, 1942.
113. Wilson, R. Acute High-Altitude sickness in mountaineers and problems of rescue. *Ann. Int. Med.* 75: 421-428, 1973.
114. Winso, I. Thesis, Goteborg University, 1971. Citado por: Lassen, N.A. Efecto de la hipoxia en la circulación cerebral y en el consumo cerebral de oxígeno. *Anuario IBBA Anuario: 1970-1973: 70-74.*

115. Wolff, H.G. and Lennox, W. G. Cerebral circulation: The effect on pial vessels of variations in the oxygen and carbon dioxide content of the blood. *Neurol. Psychiat.* 23: 1097-1120, 1930.
116. Zwetnow, N., Kjallquist, A. and Siesjo, B.K. Cerebral Blood Flow during Intracranial Hypertension related to Tissue hypoxia and to Acidosis in Cerebral Extracellular Fluids. In: W. Luyendijk. *Progress in Brain Research*, Vol. 30. Cerebral Circulation. Elsevier Pub. Co. Amsterdam, 1968.