



**INSTITUTO
BOLIVIANO DE
BIOLOGIA
DE LA ALTURA**

**ANUARIO
1983 - 1984**

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
MINISTERIO DE PREVISION SOCIAL Y
SALUD PUBLICA
COOPERACION TECNICA DE FRANCIA

EN HOMENAJE AL SESQUICENTENARIO DE LA FACULTAD DE MEDICINA UMSA

Hemodynamic Study of acute high altitude pulmonary edema (HAPE) (1)

G. Antezana, G. Leguía, A. Morales Guzmán, J. Coudert, H. Spielvogel

Instituto Boliviano de Biología de Altura
Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

SUMMARY

High Altitude Pulmonary Edema (HAPE) occurs frequently in the Andean population. Occasionally it can be extremely severe and cause death.

The transportation system between the Bolivian lowland and the Andean regions (above 3600 m) has improved considerably during the last few years and traveling to high altitude takes only a few hours nowadays. The dry climate as well as other factors like smoking, respiratory infections, unusually strenuous effort, trigger HAPE. Exceptionally severe HAPE occurs more frequently in high altitude natives on return from the lowlands than in newcomers to high altitude. Initially they develop a kind of acute mountain sickness or "sorojche" with headaches, shortness of breath and vomiting which are followed by the typical respiratory syndrome of dyspnea, cough, foamy expectoration and hemoptysis of varying severity.

We have studied patients 1) during the acute phase, 2) during recovery, and 3) a group of patients with a history of previous HAPE as follow up study.

In the first group the study was carried out during the first 24 hours. The patients had a mean age of 22.4 years. We found marked hyperventilation, hypoxemia expressed by a drop of PaO_2 to 35.0 mm Hg and arterial desaturation ($\text{S}_a\text{O}_2 = 72.5\%$), a decrease of alveolar oxygen tension and an increase of the alveolar-arterial oxygen gradient ($\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$). None of the patients had polycythemia or anemia. The cardiac index was low and pulmonary artery pressure (Pap) unusually high with normal or low pulmonary wedge pressure. Breathing of 100% oxygen caused a fall of pulmonary artery pressure to normal levels only in two cases (mean Pap 21 mm Hg).

In the second group (recovery) one patient had an elevated pulmonary artery pressure still after 10 days and presented a slow clinical evolution. After 3 months the same patients Pap was normal at rest but extremely high during exercise.

The Third group showed an increase of Pap even during minimum exercise.

HAPE is a syndrome of loss of adaptation to high altitude. It is supposed that muscular pulmonary arteries and muscularised arterioli of the high altitude natives in a hyperoxic environment (lowlands or sea level) regress unevenly. On return to the hypoxic environment, arterial vasoconstriction affects the vasculature which did not regress. Vasoconstriction causes pulmonary hypertension with changes in regional perfusion, a process that is very dangerous for the zones of vasculature that has regressed and is therefore

(1) Trabajo publicado en inglés en: High Altitude Physiology and Medicine. Springer Verlag No. York 1982.

unprotected. Vasoconstriction would determine contraction of the perpendicular arteries, distal intraluminal occlusions and increase capillary permeability.

Apparently the perivascular process represents a premature form of edema. The edema can proceed into the perivascular space where pressure is lowest. The excess of its deposit and the lack of drainage through the pulmonary lymphatic system would determine the progress of the edema. It is our impression that patients with HAPE are hyperreactive to high altitude and that they tolerate badly physical effort. Early detection of one or several signs of pulmonary hypertension (second heart sound accentuated, discretely prominent medium arch, development of cardiomegaly together with bronchopneumopathies during childhood, a phenomenon frequently observed in our hypoxic environment, right ventricular overload in the electrocardiogram) can point out a possible candidate for developing HAPE, like we predicted in our case T.K. at a previous check up in school. We believe that HAP is an important factor and that the pathogenesis can be explained satisfactorily by utilizing this parameter.

Finally we relate the history of an 11 year old boy in whose case pulmonary hypertension was diagnosed and who was sent to sea level. He was easily tired and sometimes suffered from malaise. His second pulmonary heart sound was significantly accentuated, chest x-rays and electrocardiogram were typical. After six months of residence at sea level, he consulted a physician there who did not find any abnormalities in the child and advised his return to high altitude. On arrival to the altitude of 3000 m the boy died of severe irreversible HAPE.

El edema pulmonar de altura originalmente descrito por Hurtado (11) ha sido objeto de numerosos estudios, algunos en relación con el campo clínico (1) y otros, como los estudios fisiológicos ahora posibilitados por la tecnología moderna, presentando ya datos específicos; empero todos ellos indican de que todavía existen muchos puntos no resueltos de este síndrome apasionante y vital para los hombres que viven en la altura.

La gravedad de HAPE tiene una amplia gama. Se refiere generalmente a personas que llegan por primera vez a la altura (turistas o montañistas) o a nativos y residentes de la altura que retornan a la altura después de una estadía de tiempo variable a nivel del mar. El HAPE se desarrolla generalmente dentro de los tres primeros días después de la llegada, frecuentemente en relación con ejercicio físico de diferente magnitud que el enfermo ha realizado; su iniciación trae a la memoria el sorojche agudo o enfermedad aguda de la montaña (2,5), en la cual se presentan cefalea, polipnea y vómitos. Estos síntomas se intensifican en el HAPE para progresar el síndrome respiratoria, precedido por disnea, tos progresivamente productiva hasta rematar en la típica tos con expectoración sanguinolenta y en los casos más graves hemoptisis franca. Actualmente en Bolivia, la apertura de vías de acceso y comunicación ha incrementado notablemente la migración entre la población del Oriente Boliviano y la de las ciudades situadas en los Andes entre 3600 y 4000 m. de altura, de tal modo que el HAPE se ha hecho de conocimiento nacional. Pensamos que el HAPE que desarrolla el nativo de la altura es de alguna gravedad, que se intensifica cuanto mayor es el número radica la motivación para la realización del presente estudio.

Fred (3) fue el primero que estudió la dinámica del HAPE. Posteriormente, Hultgren (4), Peñaloza (6) y Roy (12) han aportado valiosos datos y finalmente Grover y Hultgren hicieron un estudio muy particular en este campo (7).

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio está dividido en tres partes:

- A) Dinámica cardiocirculatoria durante la fase aguda del HAPE.
- B) Control posterior inmediato (siete días después).
- C) Estudio a largo plazo.
 - a) Se estudiaron cinco residentes nativos de la altura con una edad promedio de 22.4 años que habían permanecido en el llano boliviano por

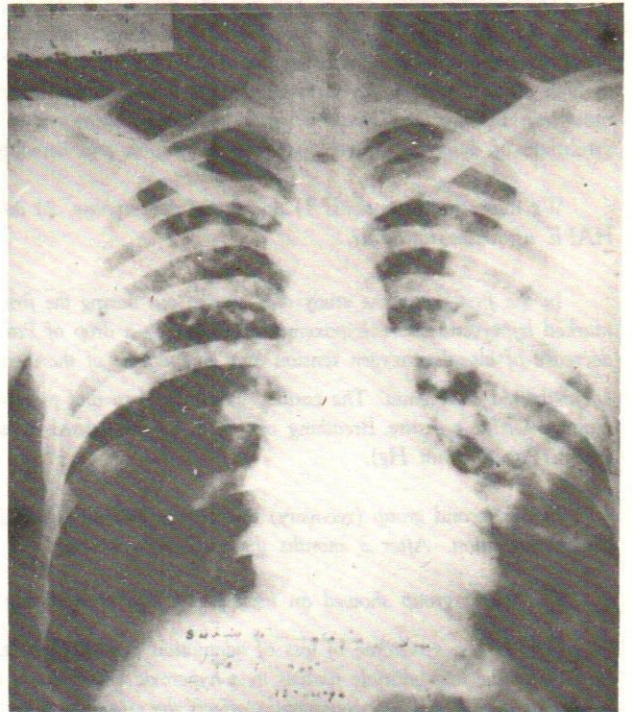


FIG. 1. Severo caso de edema agudo pulmonar, típicas lesiones en parche "patchy lesión".

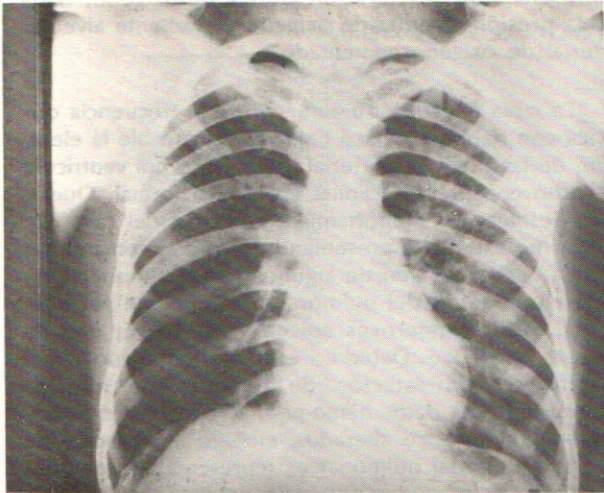


FIG. 2. Recuperación. Se remarca la ostensible arco medio, que recuerda uno de los signos de la hipertensión arterial pulmonar.

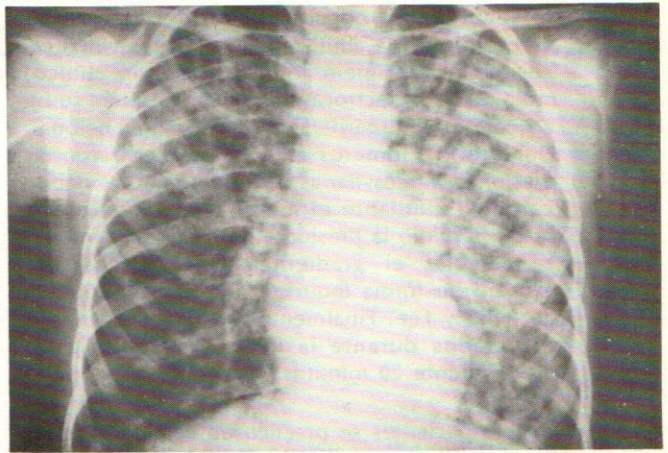


FIG. 4. T.K. Severo edema pulmonar.

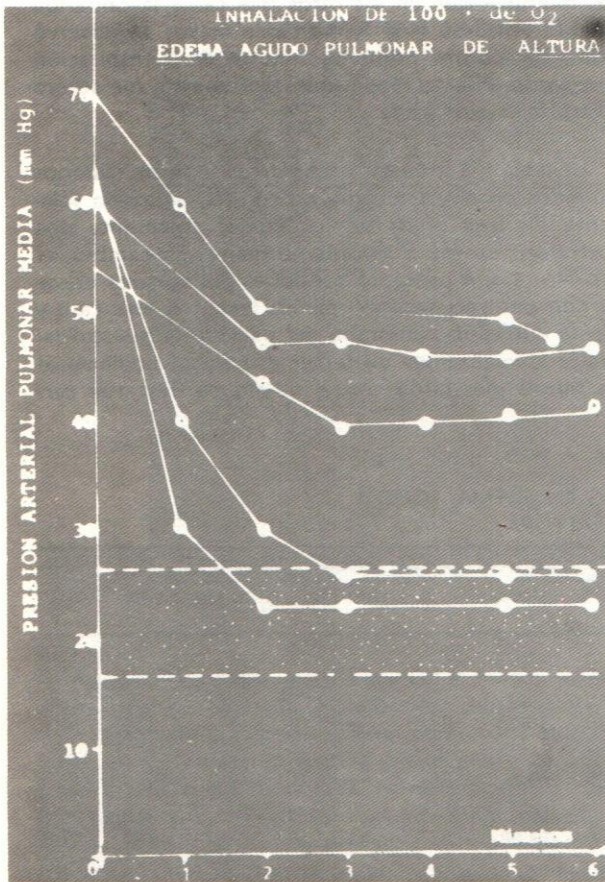


FIG. 3. Efectos de la inhalación de O₂ al 100%. Los casos 1 y 2 muestran una espectacular caída al rango normal, los casos 3, 4 y 5 sólo caen a un rango de 40-50 mm de presión arterial pulmonar coincidentes con un cuadro clínico severo.

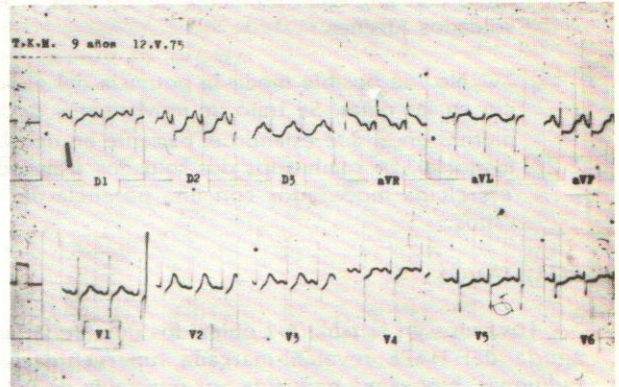


FIG. 5. TK. Electrocardiograma durante la fase muestra sobrecarga importante de cavidades derechas y lesión subendocárdica del ventrículo izquierdo.

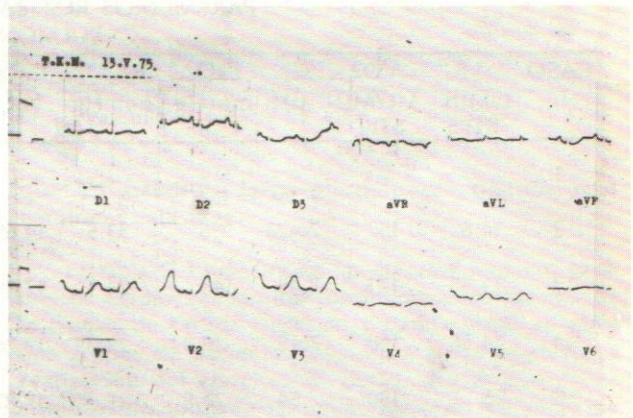


FIG. 6. T.K. Excepcional cambio del E.C.G. después de un día.

más de cuatro semanas. El HAPE se desarrolló en el segundo día con excepción del caso No. 3 que retornó a la altura por tres. En los cinco casos se hizo primeramente un estudio clínico, radiológico y electrocardiográfico. Después se hizo cateterismo cardíaco derecho convencional. Durante los primeros minutos se registraron las presiones intracavitarias y se determinó el débito cardíaco mediante el método de Fick. En dos casos se midió la presión alveolar de oxígeno para calcular el gradiente alveolo-arterial de oxígeno en forma indirecta utilizando la fórmula de Rahn y Fee. Finalmente los pacientes fueron estudiados durante la inhalación de oxígeno puro durante 20 minutos.

- b) En tres pacientes se practicó un segundo cateterismo cardíaco derecho de control siete días después el HAPE, por el mismo equipo de personal y utilizando la misma metodología.
- c) El estudio a largo plazo se hizo en cuatro sujetos que habían tenido HAPE repetidas veces y en forma relativamente grave. Dos de ellos fueron niñas con una edad promedio de 9.5 años y dos soldados jóvenes.

No fué posible medir la potencia del ejercicio en las niñas. Se trató de movimientos de las piernas en el aire estando el paciente en decúbito dorsal. En cambio los dos soldados realizaron ejercicios moderados con una potencia de 50 vatios.

RESULTADOS

Los datos en la tabla A-1 obtenidos durante la fase aguda del HAPE revelan marcada hiperventilación pulmonar, hipoxemia traducida por una caída de PaO₂

y presencia de desaturación arterial de oxígeno, caída de la presión alveolar de oxígeno y gradiente alveolo-arterial de oxígeno aumentado.

La tabla A-2 muestra aumento de la frecuencia cardíaca con débito cardíaco bajo; es remarcable la elevación de las presiones arterial pulmonar y del ventrículo derecho con presión capilar enclavada normal. Queremos destacar el comportamiento singular del caso No. 3 que fue estudiado presentando escasa sintomatología clínica con excepción de algunos rales pulmonares en el tercio superior del pulmón izquierdo. Este paciente había tenido numerosos episodios de HAPE, uno de ellos de gravedad. Debido a esto fue trasladado directamente de la estación de ferrocarril a nuestro laboratorio. Los datos hemo-gasométricos se encontraron solamente poco alterados, empero la elevación de la presión arterial pulmonar es representativa como en los otros casos. La radiografía de este paciente se pudo considerar normal, y no hubiese revelado HAPE.

La inhalación de oxígeno puro causó en los casos No. 1 y 2 una caída espectacular de la presión arterial pulmonar media al rango normal para la altura de La Paz, mientras que en los otros tres casos la caída fue variable entre 30 y 50 %. La caída mayor se observó dentro de los tres primeros minutos de la respiración de oxígeno. El caso No. 4, que clínicamente fue severo mostró la menor caída.

La tabla B-1 muestra parámetros cardiocirculatorios obtenidos en el cateterismo de control, realizado solamente en tres casos de los cuales solamente dos mostraron retorno a valores normales. En cambio, el caso No. 4 aún presentó presiones pulmonares elevadas con una recuperación clínica lenta. En este caso y ante la admisión voluntaria del paciente a nuestro laboratorio, realizamos un tercer estudio hemodinámico tres meses más tarde con el objeto de descartar car-

T A B L A A - 1
PARAMETROS RESPIRATORIOS EN EDEMA AGUDO
PULMONAR DE ALTURA

CASO No.	VE L/MIN BTPS	VO ₂ ML/MIN STPD	pH	PaO ₂ mm Hg	PaCO ₂ mm Hg	CaO ₂ Vol%	CvO ₂ Vol%	Cap.O ₂ Vol%	SaO ₂ %	PAO ₂ mm Hg	P(A-a)O ₂ mm Hg	Htc %	Hb
1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
2	14.6	157	7.426	36	33.5	14.69	7.50	18.23	72	---	---	1	14.2
3	11.58	171	7.43	46	24	17.19	14.25	19.8	86	---	---	45	15
4	14.56	160	7.49	29,9	23.31	12.26	8.66	19.58	62	43.7	13.4	45	15.8
5	25	190	7.54	28,5	36.3	17.82	9.01	23.69	74	48.5	20.5	50	17
\bar{x}	16.43	169.5	7.471	35	29.2	15.49	9.85	20.42	72.5	46.1	16	45.25	15
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	4	4

T A B L A A - 2
PARAMETROS CIRCULATORIOS EN EDEMA AGUDO PULMONAR DE ALTURA

CASO No.	EDAD AÑOS	SC M2	FC L/MIN	VS ML	IC L/MIN/M2	PRESIONES EN mm Hg										
						AD		VD		AP		P _w				
						M	S	D1	D2	S	D	M	M	S	D	
1	19	1.70	120	—	—	2	82	0	1	82	53	62	2	110	65	80
2	35	1.80	110	29	1.21	3	72	0	3	72	43	60	7	110	67	80
3	17	1.74	130	86	3.34	4	80	0	4	80	50	64	9	138	84	100
4	22	1.55	100	68	2.86	6	87	1	5	87	56	70	2	98	80	87
5		1.62	115	30	1.33	10	83	0	7	83	45	54	—	113	70	86
x	22.3	1.68	117	52	2.1	5	81	0.2	4	81	49	62	5	113	72	87
No.	2	5	5	4	4	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5

SC = Superficie corporal; FC = Frecuencia cardiaca; VS = Volumen sistólico; IC = Índice Cardíaco; AD = Aurícula derecha; VD = Ventriculo Derecho; AP = Arteria Pulmonar; P_w = Presión capilar enclavada; AH = Arteria humoral; S = sistólico; D = Diastólica; M = Media.

T A B L A C - 1
PARAMETROS CARDIORESPIRATORIOS EN SUJETOS CON HISTORIA PREVIA DE EDEMA AGUDO PULMONAR DE ALTURA

	EDAD AÑOS	SC m2	FC /min	VO2 cc/min	pH	PaO2 mm	PaCO2 Hg	SaO2 %	IC L/min/m2	P _w M ^{mm}	PAP M ^{Hg}	RVPT D.S. cm ⁻⁵	
1	8	0.94	R	86	262	7.49	79	29.5	97	3.7	9	19	562
			E	150	345	7.45	58	27	92	4.7	10	40	705
2	11	0.81	R	90	160	7.43	41	36	78	7.4	7	30	372
			E	125	—	7.41	49	32	85	9.8	14	52	—
3	22	1.55	R	50	252	7.41	31	34	61	3.8	—	23	306
			E	120	884	7.39	46	35	81	5.7	—	90	758
4	19	1.71	R	59	176	7.45	57	31	92	2.4	7	19	361
			E	150	1221	7.30	70	36	93	9.3	12	75	354

PAP = Presión arterial pulmonar; RVPT = Resistencias Vascular Pulmonar total

diopatía. Los parámetros estudiados fueron normales en reposo. Durante el ejercicio observamos una elevación de la presión arterial pulmonar hasta 90 mm Hg sin desaturación arterial de oxígeno. La potencia del ejercicio fue moderada. La respiración de oxígeno puro disminuyó la presión arterial pulmonar en un 35 % y la inhalación de una mezcla hipoxica del 16% elevó la presión arterial pulmonar por solamente 6 mm Hg.

Estos hallazgos sugirieron que el comportamiento de personas que habían tenido HAPE era distinto y

que un estudio a largo plazo fuera necesario para confirmar esta idea.

La tabla C-1 muestra en las etapas R (reposo) parámetros cardiorrespiratorios considerados normales para la ciudad de La Paz (3.650 m) y para la edad de estos dos grupos de pacientes (dos niñas y dos adultos). La realización del ejercicio (E) de los dos grupos no es comparable, porque las niñas hicieron ejercicio de muy pequeña potencia en comparación con los adultos. Sin embargo todos mostraron una elevación de la presión arterial pulmonar media de moderada a impor-

tante, durante el ejercicio. La tabla C-1 también muestra que los cambios de la saturación arterial pulmonar no son apreciables como era de esperar y que el caso 1 es difícil de interpretar, mientras que en los otros tres casos mejora discretamente la saturación.

También queremos hacer hincapié en la gravedad del caso 2 de este grupo (T.K.), cuyo electrocardiograma demuestra severas alteraciones como sobrecarga de cavidades derechas y una clara lesión aguda de tipo subendocárdico del ventrículo izquierdo, hallazgos que en el HAPE nunca han sido descritos en la literatura mundial.

DISCUSION

Los datos de nuestra serie son esencialmente parecidos a los de la literatura, más próximos a los encontrados por Peñaloza (6) y más elevados que los de Roy (12) y Hultgren (4). Debemos remarcar que no existe paralelismo entre el cuadro clínico y el hemodinámico. Un ejemplo para este hecho representa nuestro caso 3 quien tenía escasa sintomatología clínica, pero parámetros hemodinámicos típicos de HAPE. El paciente a su arribo fue trasladado a nuestro laboratorio (3650 m., PB 495 mm Hg) donde se realizó el cateterismo cardíaco. El estudio a corto plazo durante la recuperación mostró en el caso 4 un comportamiento anormal que nos sugirió el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar de altura.

El estudio a largo plazo demostró elevación de las presiones arteriales pulmonares en forma marcada, aunque no logramos hallar cambios importantes en la gasometría como encontraron otros autores (7). Sin embargo este hecho nos sugirió la posibilidad de que personas que desarrollaron HAPE son hiperreactivas pulmonares durante el esfuerzo, aunque no llegaron a desarrollar edema pulmonar.

Para dilucidar el enigma patogenético del HAPE una primera y básica consideración se refiera a la pérdida de aclimatación del nativo de la altura candidato a desarrollar HAPE. Se ha sugerido que la gruesa musculatura arterial pulmonar involucionada desigualmente al nivel del mar (8) y que al retornar a su

ambiente hipoxico el hombre de la altura desarrolla vasoconstricción importante y subsecuentemente hipertensión arterial pulmonar con áreas de perfusión regional diferentes, es decir que unas son abundantemente perfundidas y otras no (9). La hipertensión arterial pulmonar determinaría contracción de las arteriolas perpendiculares, oclusiones intraluminales distales a las arteriolas espasmodizadas y aumento de la permeabilidad capilar. Aparentemente la lucha perivascular representa una forma prematura de edema (10), el edema puede proceder al aveolo o ser el resultado de una trasudación transarterial (9) al espacio perivascular que son los puntos de más baja presión, el exceso de su depósito y la incapacidad de desague a través de los linfáticos pulmonares determinaría la progresión del edema. Pero todo esto no está comprobado y hasta el tiempo actual solamente podemos decir que para las poblaciones que viven en la altura es sumamente importante conocer el porcentaje de personas que desarrollan HAPE y después se quedarán definitivamente con hipertensión arterial y pulmonar y cuantos viven en condiciones de riesgo.

Desafortunadamente hasta ahora el cateterismo cardíaco es el único método para medir la presión arterial y siendo un método invasivo no se puede utilizar en estudios que comprenden un número de elevado de personas. Empero la aclaración de los interrogantes que el HAPE presenta todavía hoy en día, está plenamente justificada por la historia de un niño de 11 años, a quien se le diagnosticó hipertensión arterial pulmonar de altura. A consecuencia de eso el niño fue remitido a nivel del mar. Los síntomas que mostraba eran fatiga fácil y a veces malestar no bien definido. Como signos presentaba segundo ruido pulmonar importantemente reforzado, radiografía y electrocardiograma típicos. Después de seis meses de permanencia a nivel del mar consultó con un facultativo allá, quien no encontró dato anormal en el niño y le aconsejó de volver a la altura. Al llegar a una altura de 3000 m. el niño falleció con HAPE severo e irreversible.

Debería seguir fascinando el estudio del HAPE como ofrenda dedicada a nuestros enfermos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALZAMORA-CASTRO V; GARRIDO-LECA; BATTILANA G. (1961): Pulmonary edema of high altitude. *Amer. J. Cardiol.* 7: 769.
- 2.- BARCROFT J. (1925): The respiration of the blood - Lesson from high altitude. The University Press, Cambridge.
- 3.- FRED H., SCHMIDT A., BATES T.; NEECHT H.: Acute Pulmonary edema of high altitude. Clinical and physiologic observations.
- 4.- HELTGREN H.N., LOPEZ C.E., LUNDBERG E. (1964). Physiologic Studies of pulmonary edema at high altitude. *Circulation* 29: 393.
- 5.- MONGE M.C. (1937); High altitude disease. *Arch. Int. Med.* 59 32.
- 6.- PEÑALOZA D., SIME F. (1969): Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Amer J. Cardiol.* 23: 369.
- 7.- HULTGREN H.N., GROVER R., HOWARD H. (1971). Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high altitude pulmonary edema. *Circulation* Vol XLIV.
- 8.- VISWANATHAN R., JAIN S.K., SUBRAMANIAN S. (1969). Pulmonary edema high altitude Pathogenesis. *Amer. Rev. Rep. Dis.*
- 9.- SEVERINGHAUS J.W. (1970) Ciba Foundation 1970, London.
- 10.- WEST J.B. Citado por Severinghaus en Ciba Fondation London, 1970. Rimac Lima.
- 11.- HURTADO A. (1937): Aspectos fisiológicos y patológicos de la vida en la altura. Rimac Lima 1937.
- 12.- ROY S.B., GULERIA J.S., KHANNA P.K. 1969. Hemodynamic studies in high altitude pulmonary edema. *Brit. Heart J.* 31: 52.