

HEMODINÁMICA CARDIOPULMONAR EN NIÑOS NATIVOS DE GRANDES ALTURAS

Dante Peñaloza*, Francisco Sime*, Luis Ruiz*

RESUMEN

Existen numerosas publicaciones sobre adultos que sufren enfermedades relacionadas con la vida en grandes alturas. En el año 2001 se publicó un Consenso Internacional sobre enfermedades relacionadas con la altitud que ocurren en niños residentes de lugares bajos cuando viajan a grandes alturas. Dicho Consenso no se refiere a los millones de niños que nacen y viven permanentemente a gran altitud alrededor del mundo. Son escasas las publicaciones sobre la hemodinámica cardiopulmonar en el niño normal de la altura y en el niño con enfermedades relacionadas con la vida en grandes alturas. En este capítulo se revisa la literatura publicada sobre este tópico. En primer lugar se revisa la hemodinámica cardiopulmonar en niños normales (recién nacidos, niños y adolescentes) que residen por encima de los 4000 m de altitud. En estos niños existe hipertensión pulmonar asintomática, que disminuye lentamente con la edad. Luego, se describe el cierre funcional del conducto arterioso en el período postnatal, lo cual ocurre en forma tardía en grandes alturas. Este retardo está asociado con hipertensión pulmonar lo cual explica la elevada preponderancia del conducto arterioso persistente (CAP) en la altura, así como las características peculiares de la hemodinámica cardiopulmonar en estos pacientes pediátricos. A continuación, se describe la hemodinámica cardiopulmonar en niños de grandes alturas que presentan edema pulmonar luego de breve estadía a nivel del mar y re-ascensión a la altura. Se discuten las posibles razones de la susceptibilidad al EPAA en esta población pediátrica. Posteriormente, se describe la hemodinámica cardiopulmonar en el mal de montaña subagudo infantil (MMSI). En estas

enfermedades relacionadas con la altura es frecuente el hallazgo de moderada o severa hipertensión pulmonar. Finalmente, se esboza el tratamiento de de estas condiciones clínicas.

Palabras clave: Niños nativos de grandes alturas, enfermedades relacionadas con la altura, conducto arterioso persistente (CAP) en la altura, edema pulmonar agudo por ascensión a la altura (EPAA), mal de altura subagudo infantil (MMSI), hipertensión pulmonar, hipoxia.

ABSTRACT

There are numerous publications on altitude-related diseases in adults. In addition, an International Consensus Statement published in 2001 deals with altitude-related illnesses occurring in lowland children who travel to high altitudes. However, despite the millions of children living permanently at high altitudes around the world, there are few publications on altitude-related diseases and cardiopulmonary hemodynamics in this pediatric population. In this paper we review the published literature on this subject. First, the cardiopulmonary hemodynamics of healthy children (newborns, infants, children and adolescents) residing at altitudes above 4000 meters are summarized. Asymptomatic pulmonary hypertension, which slowly declines with increasing age, is found in these children. This is followed by a discussion of the functional closure of ductus arteriosus, which is delayed at high altitude. Then, the high prevalence of patent ductus arteriosus (PDA) in highland children and the cardiopulmonary hemodynamics in these patients are described. Next, the cardiopulmonary hemodynamics in highland children who suffer high altitude pulmonary edema (HAPE) after a short stay at lower levels is discussed, and the possible reasons for susceptibility to reentry HAPE in this pediatric population are postulated. The cardiopulmonary hemodynamics in children with

(*): Laboratorio Cardiovascular del Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Versión traducida y actualizada del artículo: "Pulmonary Hemodynamics in Children Living at High Altitudes" publicado en High Altitude Medicine & Biology, Vol.9: 199-207, 2008.

subacute mountain sickness (SMS) are then described. Moderate to severe pulmonary hypertension is a common finding in all these altitude-related diseases. Finally, the management of these clinical conditions is outlined.

Key Words: highland children, altitude-related diseases, PDA, HAPE, SMS, pulmonary hypertension, hypoxia.

INTRODUCCIÓN

En el año 2001 se publicó un Consenso Internacional sobre niños en grandes alturas (1). El Consenso se refiere a enfermedades que ocurren en niños nacidos en la costa cuando ascienden con sus familias a grandes alturas por turismo, para practicar esquí de nieve ó por razones de trabajo de los padres. Esta publicación no se refiere a niños nativos de grandes alturas.

Son millones los niños que viven permanentemente en ciudades localizadas en las regiones montañosas de Suramérica, Asia y África. En los Andes hay una gran densidad de poblacional infantil que vive por encima de los 3500 m. En estos niños, que habitan en un ambiente hipóxico crónico, se ha realizado estudios fisiológicos y antropológicos. Sin embargo, son escasos los estudios específicos sobre la hemodinámica cardiopulmonar en esta población pediátrica.

Los estudios pioneros con cateterismo cardiaco que fueron realizados en niños nativos de los Andes peruanos no han sido repetidos en la era contemporánea. En este capítulo se revisarán estos estudios así como otros realizados posteriormente con metodología no invasiva en otras regiones geográficas. El objetivo primario es la

revisión de la hemodinámica cardiopulmonar en niños nativos de grandes alturas, incluyendo niños sanos y pacientes con conducto arterial persistente (CAP), edema pulmonar por ascensión a la altura (EPAA) y mal de montaña subagudo infantil (MMSI). Un hallazgo común en estos grupos de población pediátrica es la presencia de hipertensión pulmonar de grado variable.

NIÑOS NORMALES NATIVOS DE GRANDES ALTURAS

Hipertensión pulmonar postnatal asintomática

Investigadores peruanos realizaron estudios pioneros con cateterismo cardiaco en niños sanos, nativos de las grandes alturas andinas. Estos estudios fueron realizados en la población de Morococha, Perú, ubicada a una altura de 4540 m, con una presión barométrica (PB) de 445 mmHg y una presión parcial de oxígeno inspirado (PiO₂) de 70 mmHg.

La presión arterial pulmonar media (PAPm) en neonatos se halló en ~60 mmHg, valor aproximado al descrito en los neonatos al nivel del mar (2). En grandes alturas, después del nacimiento, la PAPm disminuye gradualmente por lo cual se observa hipertensión pulmonar persistente de grado moderado en neonatos, niños y adolescentes (3). Esta evolución postnatal contrasta con el descenso rápido de la PAPm reportado en el periodo postnatal a nivel del mar (Fig. 1). La Tabla 1 muestra los valores de la hemodinámica cardiopulmonar en niños, de 1 a 14 años, que nacen y viven a gran altitud.

El principal factor responsable de la hipertensión pulmonar en niños sanos de grandes alturas es la remodelación postnatal tardía de las arterias pulmonares distales lo que implica persistencia de una gruesa capa media de células musculares lisas (CML) y, como consecuencia, elevada resistencia vascular pulmonar (RVP) e incremento de la presión arterial pulmonar (PAP) (3, 4, 5). El retardo en la transición cardiopulmonar en neonatos y niños de grandes alturas ha sido confirmado posteriormente por metodología no invasiva (6, 7). La patogénesis de la hipertensión pulmonar de grandes alturas ha sido recientemente revisada (8, 9).

Influencia combinada de la edad y la altura sobre la presión arterial pulmonar

La influencia combinada de la edad y la altura sobre la PAPm, evaluada por ecocardiografía Doppler, ha sido recientemente estudiada en niños por autores chinos. Estos estudios fueron realizados en 1061 niños sanos de edades entre los 0 y 14 años, en tres diferentes alturas: Shangai a nivel de mar, Xining a 2.260 m y una población ubicada a 3700 m en la meseta del Qinghai-Tibet. El valor de la PAPm fue considerablemente

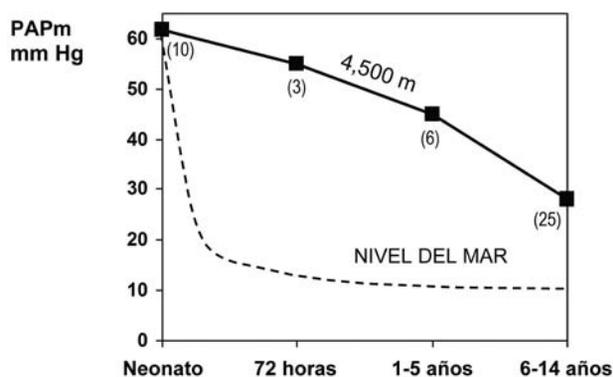


Figura 1. Presión arterial pulmonar en neonatos, lactantes y niños nativos de grandes alturas (4.500 metros), en comparación con datos reportados a nivel de mar. Después del nacimiento, la presión arterial pulmonar media (PAPm) muestra una reducción rápida a nivel de mar y se torna normal entre las 24 y 48 horas. En contraste, en grandes alturas la disminución de la PAPm es gradual y lenta, lo cual explica la persistencia de hipertensión pulmonar en niños sanos, nativos de grandes alturas. (Datos adaptados de Sime y col, 1963 y Gamboa y Marticorena, 1971).

TABLA 1. VALORES HEMATOLÓGICOS Y HEMODINÁMICOS EN NIÑOS SANOS DE GRANDES ALTURAS ESTUDIADOS EN EL LUGAR DE RESIDENCIA (4500 m DE ALTITUD)

	Niños de Altura 1-5 años (n=7)	Niños de Altura 6-14 años (n=32)
Hct, %	43.9 ± 3.87	48.0 ± 3.25
Hb, g/dL	14.1 ± 0.66	15.7 ± 1.07
SaO ₂ , %	78.2 ± 2.76	77.3 ± 5.76
IC, L • min • m ⁻²	4.4 ± 0.60	4.5 ± 1.39
PAD, mm Hg	2.8 ± 1.57	1.8 ± 1.46
PAPm, mm Hg	45 ± 16.6	28 ± 10.2
PPw, mm Hg	6.7 ± 2.21	5.0 ± 1.00
RPV, dyne • s • cm ⁻⁵	-	459 ± 273.7

Valores medios ± DS; CI indica Índice Cardíaco; PAD, Presión en Aurícula Derecha; PAPm, Presión Media en Arteria Pulmonar; PPw, Presión Pulmonar Wedge; RPV, Resistencia Pulmonar Vascular. Datos derivados de Sime y col., 1963.

más alto a 3700 m que en las otras dos altitudes. Adicionalmente se observó que en la altura mayor el grado de hipertensión pulmonar disminuía con el incremento de la edad (10).

El efecto combinado de la edad y la altura fue también estudiado por investigadores peruanos analizando el grado de hipertrofia ventricular derecha (HVD) que es un parámetro marcador de hipertensión pulmonar. Se registró electrocardiogramas en 1500 individuos divididos en 8 grupos de edad: neonatos, dos grupos de lactantes, dos grupos de niños, un grupo de adolescentes y dos grupos de adultos. En cada grupo de edad, se hizo una división en seis grupos de acuerdo con la altitud de residencia (Tabla 2). Se consideró como indicio de HVD

TABLA 2. EFECTO COMBINADO DE LA EDAD Y EL NIVEL DE ALTITUD SOBRE EL ELECTROCARDIOGRAMA VALORES RESALTADOS INDICAN $\hat{A}QRS > 90^\circ$ COMO INDICIO DE HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHA

ALTITUD	RECIÉN NACIDO	1 SEMANA 3 MESES	4-11 MESES	1-5 AÑOS	6-14 AÑOS	15-20 AÑOS	21-40 AÑOS	41-60 AÑOS
LIMA (nivel del mar)	145 ± 20.1	110 ± 27.2	65 ± 22.3	51 ± 27.4	57 ± 27.7	55 ± 22.3	45 ± 32.4	30 ± 32.7
AREQUIPA (2400 m)	149 ± 25.2	124 ± 23.1	88 ± 34.1**	52 ± 26.3	64 ± 18.9	56 ± 31.1	47 ± 9.8	44 ± 29.2*
HUANCAYO (3200 m)	148 ± 28.5	145 ± 29.3**	129 ± 47.1**	74 ± 37.3*	73 ± 18.8**	75 ± 34.5**	54 ± 36.8	52 ± 29.8*
LA OROYA (3700 m)	150 ± 22.3	147 ± 31.0**	141 ± 34.1**	97 ± 31.2**	85 ± 33.4**	68 ± 35.3*	45 ± 40.2	49 ± 39.0*
CERRO DE PASCO (4300 m)	142 ± 24.1	147 ± 30.3**	156 ± 41.3**	132 ± 39.7**	102 ± 21.3**	97 ± 36.8**	81 ± 39.1**	79 ± 69.1**
MOROCOCHA (4540 m)	133 ± 28.5	152 ± 32.1**	155 ± 38.1**	155 ± 44.9**	137 ± 46.2**	125 ± 46.1**	105 ± 70.2**	108 ± 78.5**

Valores medios $\hat{A}QRS^\circ \pm DS$. Valores resaltados indican $\hat{A}QRS > 90^\circ$. Para cada grupo de edad se muestra el significado estadístico entre los valores de altitud vs nivel del mar.

* p < 0.01; ** p < 0.001. Lima (nivel del mar) n = 550. Morococha (4540 m) n = 400. Otros niveles, n = 550. Datos de Peñaloza y col., 1960; Peñaloza, 2003

el vector $\hat{A}QRS$ con una orientación $> 90^\circ$. En neonatos, a cualquier altura, el vector $\hat{A}QRS$ está orientado definitivamente a la derecha, con un promedio de $+145^\circ$. Posteriormente, el grado de HVD ($\hat{A}QRS > 90^\circ$) es el resultado del efecto combinado de edad y altura. En cada grupo de edad, el grado de HVD aumenta a medida que incrementa la altitud de residencia. Por otro lado, en cada nivel de altitud, el grado de HVD disminuye con el incremento en la edad. En consecuencia, la evidencia de HVD se encuentra hasta 1 año de edad en Huancayo (3200 m), hasta los 5 años en la Oroya (3700 m), hasta la adolescencia en Cerro de Pasco (4300 m) y hasta la edad adulta en Morococha (4540 m) (11, 12).

Influencia del factor ancestral sobre la presión arterial pulmonar

Adicionalmente a la edad y a la altura, el factor ancestral es otro factor que influye en el grado de hipertensión pulmonar. La población que habita en el Tibet tiene el más antiguo ancestro de vida en grandes alturas y por milenios los tibetanos permanecieron aislados. En los niños de esta población ocurre una rápida remodelación de las arterias pequeñas arterias pulmonares, similar a lo observado en los niños que viven a nivel de mar (13). Esto explica la ausencia de hipertensión pulmonar en tibetanos adultos (14).

En contraste, la población de Leadville, Colorado (3.100 m), tiene el más joven ancestro de vida en la altura ya que esta ciudad fue fundada en 1980 por migrantes europeos y desde entonces han transcurrido escasas generaciones. Esta población es considerada como "recién llegada a la altura" y sus habitantes tienen un grado de hipertensión pulmonar mayor de lo esperado (15).

Finalmente, un estudio reciente muestra que niños que residen en algunas comunidades desarrolladas de los Andes peruanos siguen un patrón de evolución similar

al observado en niños de nivel de mar sin evidencia de hipertensión pulmonar y HVD. Este hallazgo ha sido atribuido a una mezcla ancestral de razas, a frecuentes migraciones a la costa o niveles bajos de altura y al elevado nivel socio-económico de dichas comunidades (16, 17).

CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE (CAP) EN NIÑOS NATIVOS DE GRANDES ALTURAS

Cierre funcional del conducto arterioso en grandes alturas

Once recién nacidos en la población de Morococha (4500 m) fueron sometidos a un cateterismo arterial umbilical con el fin de cruzar el conducto arterioso y seguir la evolución de las presiones en la aorta y en la arteria pulmonar durante 72 horas (2). Los autores estudiaron la presión sistólica y diastólica en ambas arterias, la SaO₂ en la aorta ascendente y descendente y la dirección del flujo a través del conducto arterioso. Se encontró un flujo de derecha a izquierda en el conducto arterioso hasta 5 y 10 horas después del nacimiento en contraste con 1 hora descrita a nivel del mar. Posteriormente, se encontró un flujo bidireccional o de izquierda a derecha entre 10 a 72 horas de vida en comparación \leq 24 horas a nivel de mar. Estos hallazgos se muestran en la Fig. 2 (18). Como consecuencia de la hipertensión pulmonar y la hipoxia el cierre funcional del conducto arterioso se retrasa en grandes alturas hasta el tercer o cuarto día después del nacimiento, en lugar de las 24 horas descritas a nivel de mar.

Prevalencia del conducto arterioso persistente en grandes alturas

La persistencia postnatal de la hipertensión pulmonar en un ambiente hipóxico y el cierre retardado del conducto arterioso son factores que contribuyen a la alta prevalencia del CAP en grandes alturas. La prevalencia incrementada del CAP en una población de altura fue descrita por primera vez en la ciudad de México, a 2200 m de altura (19). En Lima, Perú, a nivel del mar, se observó frecuentes casos de CAP provenientes de las poblaciones andinas (20). Un hallazgo similar se observó en La Oroya, Perú, a 3700 m (21) y en La Paz, Bolivia, a 3600 m (22, 23).

Estas observaciones fueron confirmadas en un estudio epidemiológico realizado en 5000 niños escolares nacidos y residentes entre los 3500 y 5000 m en los Andes del Perú. Este estudio demostró una relación directa entre el nivel de altura y la prevalencia del CAP, de tal modo que por encima de los 4500 metros la prevalencia del CAP fue \sim 1,0%, es decir 30-40 veces la prevalencia descrita a nivel del mar (Fig. 3) (24, 25). Hallazgos similares han sido descritos también en 1100

niños escolares que viven entre los 2200 m y 4500 m en la meseta del Tibet (26).

Hemodinámica cardiopulmonar del conducto arterioso persistente en grandes alturas

Se realizó cateterismo cardiaco en 12 niños con CAP, de 6 a 14 años de edad, nacidos y residentes en Cerro de Pasco, Perú, a 4340 m. Estudios similares se hicieron en niños con CAP a nivel del mar y en niños sanos a nivel del mar (27). Los resultados obtenidos fueron comparados con las observaciones hemodinámicas realizadas en niños sanos residentes en grandes alturas (3). La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos en los cuatro grupos.

La PAPm de los pacientes con CAP de grandes alturas fue en promedio dos veces el valor encontrado en niños sanos de altura similar, debido al incremento del flujo sanguíneo pulmonar (FSP), equivalente al doble del índice QP/QS. La RVP se encontró elevada en proporción similar en ambos grupos de altitud. La PAPm en los pacientes con CAP de la altura fue más del triple del valor encontrado en los pacientes con CAP de

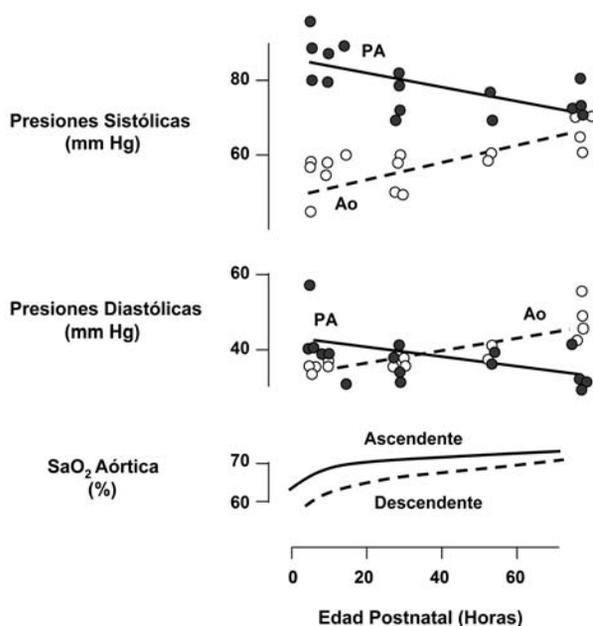


Figura 2. Cambios postnatales de las presiones aórtica y pulmonar en neonatos que viven en grandes alturas (4.500 m), desde los 30 minutos hasta las 72 horas de edad. Se muestra también la SaO₂ en la aorta ascendente y descendente durante el mismo período. Estos hallazgos explican el flujo de derecha a izquierda a través del conducto arterioso en el período postnatal inmediato, así como los periodos subsiguientes de flujo bidireccional o de izquierda a derecha. La duración de estos periodos es más prolongada en los niños de grandes alturas en comparación con los niños nacidos a nivel del mar. Presiones sistólicas y diastólicas pulmonares (círculos cerrados, líneas continuas). Presiones sistólicas y diastólicas aórticas (círculos abiertos, líneas discontinuas). (Datos derivados de Gamboa y Marticorena, 1971. Figura reproducida con el permiso de Reeves y Grover, 1975).

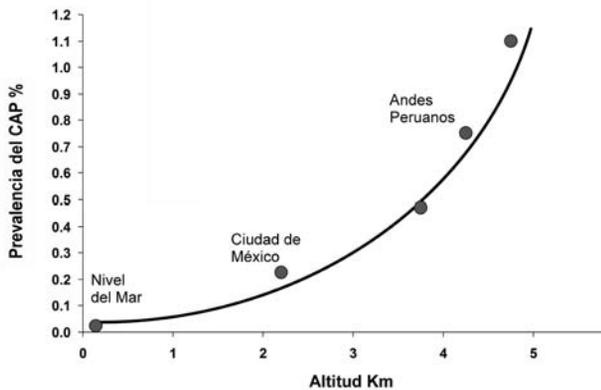


Figura 3. Prevalencia del conducto arterial persistente (CAP) en niños con relación a la altitud. Un estudio epidemiológico en los Andes peruanos demostró una relación directa entre el nivel de altitud y la prevalencia del CAP en niños de la altura. Esta relación es representada por una curva parabólica, de tal modo que la prevalencia del CAP por encima de los 4.500 metros es de 30-40 veces mayor que a nivel de mar (Datos adaptados de Marticorena y col, 1964. La figura es reproducida con el permiso de Peñaloza y col., 1964).

nivel de mar debido a mayores valores del FSP y de la RVP. La PAPm de pacientes con CAP de nivel de mar fue casi el doble del valor encontrado en niños sanos de nivel de mar, debido al incremento del FSP y un leve aumento de la RVP.

En resumen, los niños con CAP de grandes alturas mostraron los más altos valores de PAPm debido al efecto combinado del aumento de la RVP hipóxica y del flujo de izquierda a derecha a través del CAP. Este hallazgo concuerda con observaciones clínicas y experimentales que muestran los efectos sinérgicos de la hipoxia y el aumento del flujo sanguíneo sobre la circulación pulmonar en la altura (28).

Cuadro clínico atípico del conducto arterioso persistente en grandes alturas

Se estudió el cuadro clínico en 100 pacientes nativos de grandes alturas con CAP, de los cuales 82% eran

menores de 15 años. Se revisó las historias clínicas en centros médicos situados en La Oroya (3600 m) y en Cerro de Pasco (4340 m). (24, 25). El diagnóstico de CAP fue confirmado por medio de cateterismo cardiaco en 18 pacientes (27) y en la mayoría de los casos durante el tratamiento quirúrgico (21).

La hemodinámica cardiopulmonar descrita en el CAP de grandes alturas explica los hallazgos clínicos atípicos en estos pacientes pediátricos. El característico soplo continuo “en maquinaria”, descrito en el CAP de nivel del mar, se encontró solamente en 63% de los pacientes con CAP de la altura. En contraste, el soplo sistólico-diastólico, o soplo sistólico, fue más frecuente a gran altitud que a nivel de mar, en una proporción de casi 3:1. El electrocardiograma mostró una posición normal de $\hat{A}QRS$ solamente en 33% de los casos de la altura en contraste con más del 90% reportado a nivel de mar, mientras que la desviación derecha de $\hat{A}QRS$ se encontró en 55% de los casos de gran altitud en comparación con 4% a nivel de mar. Los patrones electrocardiográficos de HVD y de hipertrofia biventricular fueron 6 veces más frecuentes en pacientes con CAP de grandes alturas que a nivel de mar. Las radiografías del tórax en los niños con CAP de la altura mostraron con mayor frecuencia crecimiento biventricular y gran prominencia de la arteria pulmonar. Finalmente, los niños con CAP de grandes alturas fueron más sintomáticos y mostraron reducida tolerancia al ejercicio y en ocasiones cianosis (24, 25, 29).

Tratamiento del conducto arterioso persistente en grandes alturas

El tratamiento tradicional del CAP en grandes alturas ha sido mediante el cierre quirúrgico del ductus arterioso (21). Recientemente se ha realizado el cierre transcáteter en niños nativos de grandes alturas, residentes de La Paz, Bolivia (30). Es de interés señalar que en ambos procedimientos, se ha descrito un mayor diámetro del CAP en niños nativos de grandes alturas, en comparación con el CAP a nivel del mar.

TABLA 3. HEMODINÁMICA PULMONAR (VALORES MEDIOS) EN NIÑOS DE 6-14 AÑOS CON CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN GRANDES ALTURAS Y A NIVEL DE MAR. VALORES COMPARADOS CON LOS DE NIÑOS NORMALES EN AMBOS NIVELES

ALTITUD	Casos (n)	PAPm mmHg	FSP L/min/m2	Indice QP/QS	RPT dynes. sec. cm5	RVP
CAP en grandes altitudes *	12	57	10.0	2.3	538	462
Niños Normales de GA **	25	28	4.5	1.0	558	459
CAP a nivel del mar *	15	17	7.0	1.5	197	120
Niños Normales de NM *	16	10	4.7	1.0	180	91

PAPm indica valor medio de PAP; FSP, flujo sanguíneo pulmonar; QP/QS, índice flujo pulmonar/flujo sistémico; RPT, resistencia pulmonar total; RVP, resistencia vascular pulmonar. Datos derivados de Ruiz y Tapia, 1967*; y Sime y col., 1963**.

EDEMA PULMONAR AGUDO POR ASCENSIÓN A LA ALTURA (EPAA)

Entre las personas que viven a nivel del mar y ascienden a grandes alturas, hay una incidencia importante del mal de montaña agudo benigno (soroche), de grado variable. Sin embargo, solo una pequeña proporción desarrolla edema pulmonar de las alturas (EPAA), un cuadro clínico grave que puede ser potencialmente fatal. A pesar del número creciente de niños de la costa que viajan a grandes alturas, son pocos los ejemplos documentados de EPAA en dicha población pediátrica. Casos de EPAA en niños con condiciones clínicas subyacentes han sido descritos en observaciones anecdóticas (1) y en algunas publicaciones (31, 32). Por el contrario, hay muchas observaciones publicadas sobre niños de grandes alturas que desarrollan EPAA al regresar a la altura, luego de una corta estadía en la costa. Esta condición clínica ha sido denominado edema pulmonar agudo por re-ascensión o re-entrada. En algunos de estos niños se ha descrito episodios recurrentes.

Frecuencia del EPAA en niños que viven a grandes alturas

Las primeras observaciones sobre EPAA, incluyendo niños nativos de grandes alturas, se realizaron en la ciudad de La Oroya, Perú, a 3700 m (33, 34). Médicos peruanos trabajando en un hospital de Lima, en la costa peruana, recolectaron 27 expedientes clínicos de residentes de la altura, incluyendo 10 niños, quienes sufrieron EPAA al retornar a la altura y que de inmediato regresaron a la costa para su recuperación (35). Investigadores clínicos de nuestro grupo, trabajando en Cerro de Pasco, Perú (4340 m) describieron 36 casos de nativos de la altura que desarrollaron EPAA por re-ascensión a la altura, la mayoría de ellos menores de 20 años de edad (36). Observaciones epidemiológicas en La Oroya, Perú (3700 m) encontraron una prevalencia de EPAA cuatro veces mayor en niños que en adultos (37).

Investigadores de Leadville, Colorado (3100 m), reportaron EPAA por re-ascensión a la altura en 32 casos, 29 de los cuales eran niños y adolescentes con un promedio de 12 años de edad (38). En la meseta de Qinghai-Tibet (3000-5000 m) se ha descrito EPAA por re-ascensión a la altura en niños tibetanos con una incidencia baja del 0,7% en comparación con el 1,5% en niños de la etnia Han, nacidos en lugares bajos de China, que sufrieron EPAA al llegar a la altura (39).

Hemodinámica cardiopulmonar en niños de grandes alturas con EPAA

Una revisión de la literatura mundial indica que el cateterismo cardíaco ha sido realizado solo en 23 pacientes durante el episodio de de EPAA. De estos pacientes, seis fueron estudiados en Perú (40, 41), cinco

en Bolivia (42), seis en India (43), cinco en Japón (44) y uno en América del Norte (45), siendo Cerro de Pasco (4300 m) la mayor altura en que se ha realizado este procedimiento. Los estudios con cateterismo cardíaco realizados en Perú y Bolivia se llevaron a cabo en la misma altura en la que ocurrió el episodio de EPAA, en tanto que los pacientes estudiados en Japón, India y América del Norte fueron trasladados a niveles bajos para realizar el cateterismo cardíaco. En algunos pacientes los estudios fueron repetidos después de la recuperación en el mismo lugar o al descender a niveles inferiores.

De los 23 casos estudiados durante el EPAA, nueve fueron niños o adolescentes. Los resultados hemodinámicos obtenidos en estos 9 casos se muestran en la Tabla 4. Todos eran residentes permanentes de grandes alturas y sufrieron el episodio de EPAA por re-ascensión a la altura después de una corta estadía a nivel de mar. Los principales hallazgos fueron excesiva hipertensión pulmonar e hipoxemia exagerada. Los cambios en la PAPm y en la SaO₂ estuvieron relacionados con la severidad del EPAA, el momento del estudio, la edad del paciente y la altura del lugar en donde se realizó el cateterismo cardíaco. En estos estudios hemodinámicos se describió una presión pulmonar "wedge" (cuña) dentro de límites normales. Posteriormente, un estudio hemodinámico experimental durante EPAA inducido por ascensión a 4500 m en pacientes susceptibles, demostró definido aumento de la presión capilar pulmonar en tanto que la presión pulmonar "wedge" permaneció normal (46).

Actualmente, la patogénesis del EPAA se concibe como la combinación de dos procesos concurrentes: 1) Vasoconstricción pulmonar hipóxica exagerada y no homogénea que induce excesiva hipertensión pulmonar y presión pulmonar capilar incrementada y, como consecuencia, daño de la membrana alveolo-capilar y pasaje en exceso de fluido a nivel alveolar. 2) Deficiencia en el drenaje del fluido alveolar debido a un defecto en el transporte de sodio transepitelial (47, 48, 49, 50, 51).

Susceptibilidad al EPAA en niños de grandes alturas

Estudios pioneros sobre susceptibilidad al EPAA en adultos se realizaron hace cuatro décadas (47). La susceptibilidad al EPAA ha sido motivo de extensa investigación, comparando sujetos susceptibles (EPAA-s) con sujetos resistentes (EPAA-r). Se estudió el efecto de la hipoxia sobre la PAP siguiendo diversas estrategias: rápido ascenso a grandes alturas (46) o experimentación a nivel del mar utilizando ejercicio, hipoxia o hipobaría (52). La excesiva hipertensión pulmonar de los individuos susceptibles se ha atribuido a una reducida síntesis de óxido nítrico a nivel endotelial y epitelial pulmonar (49, 50, 51).

TABLA 4. HEMODINÁMICA PULMONAR (VALORES MEDIOS) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DURANTE EPISODIOS DE EDEMA PULMONAR AGUDO DE LA ALTURA

Autores Localidad Altitud (m)	Edad años	SaO ₂ %	PAPm mmHg	PPw mmHg	Indice Cardiaco L/min/m ²
Hultgren y col., 1964	8*	76	117	4	2.6
La Oroya, Perú	6**	-	37	5	-
3700	8***	-	33	3	-
Penaloza y Sime, 1969	17	55	62	11	2.3
Cerro de Pasco, Perú	21	66	63	2	2.7
4340					
Antezana y col., 1982	19	-	62	2	1.3
La Paz, Bolivia	17	86	64	9	3.3
3600	19	74	54	-	1.3
Roy y col., 1969	20	54	24	3	3.0
Himalayas, India					
4000-5000 (3658)†					

Los pacientes estudiados en Cerro de Pasco (Perú) y La Paz (Bolivia) fueron nativos de grandes alturas

El paciente estudiado en India fue un nativo Tibetano.

Los pacientes estudiados en el Hospital Americano de La Oroya (Perú) fueron:

* Niño de origen Americano nacido en La Oroya

** Niña de origen Alemán nacida a nivel del mar y viviendo en La Oroya desde 2 semanas de edad

*** Niño de origen Argentino, nacido a nivel del mar y viviendo en la Oroya desde un año de edad

† Altitud donde fue realizado el cateterismo en el paciente de India.

Son escasos los estudios sobre susceptibilidad al EPAA en los niños nativos de grandes alturas. Sin embargo, desde las investigaciones iniciales se señaló mayor frecuencia de episodios recurrentes en niños y una posible tendencia familiar de este síndrome (36, 38, 40). En Leadville, Colorado (3100 m), niños que habían sufrido uno o más episodios de EPAA por re-ascenso, fueron sometidos semanas después a un cateterismo cardiaco en Denver, Colorado (1610 m). En estos pacientes la respuesta de la presión pulmonar a la hipoxia aguda fue tres veces mayor, comparada con los niños de la altura que nunca sufrieron EPAA de re-ascenso. Este resultado ha sido atribuido a un incremento de la reactividad arterial pulmonar en niños susceptibles al EPAA (53).

Otro estudio sobre niños de grandes alturas susceptibles al EPAA se llevó a cabo en la misma zona geográfica y un hallazgo significativo fue la demostración de hipertensión pulmonar y HVD en condiciones basales, lo cual es expresión de un retardo en la maduración postnatal de las arterias pulmonares distales. De acuerdo con los autores, la persistencia postnatal de pequeños vasos pulmonares con engrosamiento de la media muscular ("patrón fetal") es la base de la vasorreactividad exagerada a la hipoxia y de la susceptibilidad de los niños de altura al EPAA de re-ascenso (32). Este peculiar cuadro clínico se ha observado tanto en los Andes como en las Montañas Rocosas de Colorado. Por otro lado, la escasa incidencia de EPAA de re-ascenso en

niños tibetanos se ha relacionado con las características normales de las arterias pulmonares distales (54).

Prevención y tratamiento del EPAA en niños de grandes alturas

Las medidas de prevención para evitar el EPAA durante el ascenso de niños residentes en la costa han sido bien detalladas en el Consenso Internacional sobre niños que viajan a grandes alturas (1). Estas recomendaciones son también aplicables para la prevención del EPAA de re-ascenso en niños de la altura. El consejo básico es un ascenso gradual o por etapas y evitar ejercicios indebidos al llegar a la altura. La nifedipina no se ha utilizado para prevención de rutina en pacientes pediátricos susceptibles al EPAA.

La ocurrencia de un episodio de EPAA en niños es una condición clínica grave y requiere tratamiento médico urgente. El oxígeno y el descenso a niveles inferiores permanecen como el tratamiento "estándar de oro" para el EPAA a cualquier edad. Teniendo en cuenta que la hipertensión pulmonar exagerada es una característica del EPAA, se ha ensayado con éxito varias estrategias vasodilatadoras en pacientes con EPAA espontáneo o inducido. Con este propósito se ha usado bloqueadores de los canales de calcio, óxido nítrico, inhibidores de la fosfodiesterase-5, y análogos de la prostaciclina. Sin embargo, ninguna de estas estrategias ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados durante el EPAA por re-ascenso en niños.

TABLA 5. PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR EN LACTANTES CON MAL DE MONTAÑA SUBAGUDO ESTUDIADOS DURANTE SU RECUPERACIÓN EN LUGARES BAJOS

Autores	Localidad	Altitud de Residencia, m	Altitud del Estudio, m	PAPm, mm Hg (n)
Khoury y Hawes, 1963	Leadville Colorado ‡	3100	1500	44 (5)
Wu y Miao, 2002	Qinghai-Tibetan Plateau, China †	3000-4200	2260	33 ± 11 (8)
Ma Ru-Yan y col., 2004	Qinghai-Tibetan Plateau, China †	2440-3700	2260	72 ± 17 (55)

Los valores de PAPm son: media o media ± DS.

† Doppler ecocardiografía en Xining, 2260 m

‡ Cateterismo cardiaco en Denver, 1500 m

MAL DE MONTAÑA SUBAGUDO INFANTIL (MMSI)

Definición y patogénesis

Hace cinco décadas, investigadores chinos describieron en niños de la altura un cuadro clínico que se puede considerar como la contraparte del mal de montaña del ganado bovino, (“brisket disease”). A esta condición clínica se le denominó “enfermedad cardiaca de grandes alturas” (ECGA) de tipo pediátrico (54). Este cuadro clínico se observa en niños menores de 2 años de origen chino de la etnia Han, que nacen a baja altura y luego son llevados a ciudades de altura donde desarrollan hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca en el curso de algunas semanas o meses, con consecuencias fatales si los niños no son trasladados a lugares bajos.

Ocasionalmente, este cuadro clínico puede ocurrir en lactantes nacidos en la altura, pero con ancestro de vida en la costa. Con menor frecuencia este cuadro clínico puede ocurrir en niños entre los 2 y 14 años de edad. La prevalencia de ECGA es mayor en los niños Han que en los niños tibetanos (39). El mecanismo de este cuadro clínico se ha atribuido a la exagerada reactividad pulmonar hipóxica de las pequeñas arterias pulmonares y de las arteriolas pulmonares, las cuales están excesivamente muscularizadas en estos niños.

Hemodinámica cardiopulmonar y patología en el MMSI

En 1963, Khoury y Hawes publicaron sus hallazgos en 11 lactantes de 6 a 23 meses de edad que vivían en Leadville, Colorado (3100 m), con un cuadro clínico diagnosticado como “hipertensión pulmonar primaria”. Cinco de los lactantes fueron trasladados a Denver, Colorado (1500 m) donde se les practicó un cateterismo cardiaco encontrándose una PAPm promedio de 44 mm Hg con rango de 28-72 mm Hg (Tabla 5). Los estudios post mortem en dos pacientes mostraron severa HVD y arterias pulmonares distales con marcada hipertrofia de la media muscular y proliferación de la íntima, pero

sin lesiones oclusivas (55).

Tres años después, investigadores tibetanos describieron hallazgos patológicos similares en 57 lactantes que murieron con el diagnóstico de ECGA (56) y años después estos autores ampliaron sus observaciones patológicas a 100 lactantes con ECGA (57). Por otra parte, Lin y Wu publicaron observaciones clínicas en 286 casos de ECGA pediátrico (58).

La primera descripción en inglés de esta enfermedad pediátrica de grandes alturas fue hecha por investigadores asiáticos e ingleses en 1988 y se le denominó “Subacute infantile mountain sickness” (SIMS), en español Mal de Montaña Subagudo Infantil (MMSI). En ésta publicación se puso énfasis en la evolución subclínica de la enfermedad y se describió los hallazgos post-mortem en 15 lactantes que murieron con este diagnóstico. Los hallazgos principales fueron una hipertrofia extrema de la capa media de las pequeñas arterias pulmonares e hipertrofia masiva y dilatación del ventrículo derecho (13).

Se han hecho algunos estudios sobre la hemodinámica cardiopulmonar en lactantes con MMSI. Wu y Miao reportaron una PAPm promedio de 33 mmHg en 8 lactantes que vivían a 3.000-4.000 metros de altura y que fueron trasladados a Xining (2260 m) para su estudio y recuperación (59). Posteriormente, se evaluó en China por eco-Doppler a 55 lactantes procedentes de grandes alturas con el diagnóstico de MMSI. Los pacientes fueron trasladados a Xining (2260 m) donde fueron sometidos a un cateterismo cardiaco. Se encontró moderada a severa hipertensión pulmonar con una PAPm promedio de 72 mmHg (60). (Tabla 5). En el año 2004 se publicó una revisión del MMSI (61). Recientemente se ha publicado un estudio sobre la estructura y función del corazón en el MMSI usando resonancia magnética y Doppler ecocardiografía (62). El MMSI no es frecuente en la región de los Andes; sin embargo, se han publicado algunos casos en Perú y Bolivia (9, 12, 63, 64).

CONCLUSIONES

En este capítulo se ha hecho una descripción de la hemodinámica cardiopulmonar en niños nativos de grandes alturas, tanto en niños sanos como en niños con enfermedades relacionadas con la altura. Esta información complementa la descripción realizada en el Consenso Internacional sobre niños en grandes alturas (1), el cual trata de niños nacidos en la costa que viajan a grandes alturas. La revisión actual ha sido enfocada principalmente en la hemodinámica cardiopulmonar y es una contribución al conocimiento de la fase postnatal del ciclo de vida en la población de grandes alturas.

La remodelación postnatal retardada de las ramas distales arteriales pulmonares es la causa principal de la leve a moderada hipertensión pulmonar asintomática que se encuentra en lactantes sanos y niños nativos de grandes alturas. A su vez, la hipertensión pulmonar postnatal en un ambiente hipóxico es la razón principal del cierre funcional tardío del ductus arterioso en neonatos de grandes alturas. Como consecuencia, se observa un incremento en la prevalencia del CAP en grandes alturas. El CAP en los niños de grandes alturas tiene un cuadro clínico atípico debido al efecto combinado de la exagerada hipertensión pulmonar y del flujo sanguíneo pulmonar incrementado. El EPAA de re-ascenso es un cuadro clínico peculiar descrito en niños de grandes alturas cuya susceptibilidad se ha atribuido a la gruesa capa muscular de las arterias pulmonares distales y arteriolas. Se ha tabulado los casos publicados en la literatura mundial de niños de grandes alturas que han sido sometidos a cateterismo cardíaco durante un episodio de EPAA. Otra enfermedad pediátrica relacionada con la altura es el MMSI que ocurre en algunos lactantes que nacen en lugares bajos y luego son llevados a grandes alturas. Se caracteriza por hipertensión pulmonar severa e insuficiencia cardíaca. Se presentan los casos de MMSI publicados en la literatura mundial que han sido sometidos a cateterismo cardíaco. Finalmente se resalta el variable cuadro clínico que puede ocurrir en los niños de la altura como consecuencia de una exagerada hipertensión pulmonar hipóxica, dependiendo de la edad y del tiempo de exposición a la altura. Algunos niños desarrollan EPAA, cuadro clínico agudo asociado a hipertensión pulmonar severa y sobrecarga transitoria del ventrículo derecho sin insuficiencia cardíaca. Otros niños, menores de 2 años de edad, desarrollan MMSI, cuadro clínico subagudo asociado con hipertensión pulmonar severa, sobrecarga del ventrículo derecho y subsecuente insuficiencia cardíaca.

RECONOCIMIENTOS

Los autores expresan su gratitud a quienes fueron nuestros colaboradores en el Laboratorio Cardiovascular

del Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Expresamos también nuestro agradecimiento al BSc. Héctor Villagarcía, por su diligencia en la diagramación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores Peñaloza, Sime y Ruiz no tienen conflicto de interés ni vínculos financieros que reportar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pollard A.J., Niermeyer S., Barry P., Bärtsch P., Berghold F., Bishop R.A., Clarke Ch., Dhillon S., Dietz T.E., Durmowicz A., Durrer B., Eldridge M., Hackett P., Jean D., Kriemler S., Litch J.A., Murdoch D., Nickol A., Richalet J-P, Roach R., Shlim D.R., Wiget U., Yaron M., Zubieta-Castillo G. Sr., Zubieta-Calleja G.R. Jr. Children at High Altitude: An International Consensus Statement by an Ad Hoc Committee of the International Society for Mountain Medicine, March 12, High Alt. Med. Biol. 2001; 2:389-403.
- Gamboa R., Marticorena E. Presión arterial pulmonar en el recién nacido en las grandes alturas. Arch. Inst. Biol. Andina. 1971; 4:55-66.
- Sime F., Bancharo N., Penaloza D., Gamboa R., Cruz J., Marticorena E. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. Am. J. Cardiol. 1963; 11:143-149.
- Penaloza D., Sime F., Bancharo N., Gamboa R., Cruz J., Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. Am. J. Cardiol. 1963; 11:150-157.
- Arias Stella J., Saldaña M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. Circulation. 1963; 28:915-925.
- Aparicio O., Romero F., Harris P., Anand I. Echocardiography shows persistent thickness of the wall of the right ventricle in infants at high altitude. Cardioscience. 1991; 2:63-69.
- Niermeyer S. Cardiopulmonary transition in the high altitude infant. High Alt. Med. Biol. 2003; 4:225-239.
- Reeves J.T., Grover T.F. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension. J. Appl. Physiol. 2005; 98:384-389.
- Penaloza D., Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitude. Healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation. 2007; 115:1132-1146.
- Pang Y., Ma R.Y., Qi H.Y., Sun K. Comparative study of the indexes of pulmonary arterial pressure of healthy children at different altitudes by Doppler echocardiography. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2004; 42:595-599.
- Penaloza D., Gamboa R., Dyer J., Echevarría M., Marticorena E. The influence of high altitudes on the electrical activity of the heart. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in the newborn, infants and children. Am. Heart J. 1960; 59:111-128.
- Peñaloza D. Mal de montaña subagudo. En: El Reto de Vivir en los Andes. Monge C., León-Velarde F., eds. IFEA-UPCH, Lima, Perú; 2003: 399-408.
- Sui G.J., Liu Y.H., Cheng X.S., Anand I.S., Harris E., Harris P., Heath D. Subacute infantile mountain sickness. J. Pathol. 1988; 155:161-170.
- Groves B.M., Droma T., Sutton J.R., McCullough R.G., McCullough R.E., Zhuang J., Rapmund G., Sun S., Janes C., Moore L.G. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658m. J. Appl. Physiol. 1993; 74:312-318.
- Grover R.F. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. In: The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal. Fishman A.P., ed. University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa.; 1990; 283-299.
- Huicho L., Niermeyer S. Cardiopulmonary pathology among children resident at high altitude in Tintaya, Peru: A cross-sectional study. High Alt. Med. Biol. 2006; 7:168-179.
- Huicho L. Postnatal cardiopulmonary adaptations at high altitude. Respir. Physiol. Neurobiol. 2007; 158:190-203.

18. Reeves J.T., Grover R.F. High-altitude pulmonary hypertension and pulmonary edema. In: *Progress in Cardiology*. P.N. Yu and J.F. Goodwin, eds. Lea & Febiger, Philadelphia; 1975: 99-118.
19. Chavez I., Espino-Vela J., Limon R., Dorbecker N. La persistencia del conducto arterial. Estudio de 200 casos. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 1953; 23:687.
20. Alzamora-Castro V., Battilana G., Abugattas R., Sialer S. Patent ductus arteriosus and high altitude. *Am. J. Cardiol.* 1960; 5: 761-763.
21. Hellriegel K.O., Marticorena E. Heart and vascular surgery at high altitudes. (Report of 175 surgical cases at altitudes of 3750 and 4330m above sea level). *Z. Kreislaufforsch.* 1968; 57:939-949.
22. Spielvogel H., Otero-Calderón L., Calderón G., Hartmann R., Cutkowitz L. The effects of high altitude on pulmonary hypertension of cardiopathies, at La Paz, Bolivia. *Respiration.* 1969; 26: 369-386.
23. Ponce-Caballero G., Loma-Rodriguez F., Villegas P.J., Laura G.M. Persistencia del conducto arterial hipertenso en la altura. *Anthropologie des Populations Andines.* INSERM. 1976; 63:333-344.
24. Marticorena E., Penaloza D., Severino J., Hellriegel J. Frequency of patent ductus arteriosus at high altitude. In: *Proceedings of the IV World Congress of Cardiology*, Vol. IB, Mexico D.F; 1963: 155-162.
25. Penaloza D., Arias-Stella J., Sime F., Recavarren S., Marticorena E. The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes: Physiological, anatomical and clinical observations. *Pediatrics.* 1964; 34:568-582.
26. Miao C.Y., Zuberbuhler J.S., Zuberbuhler J.R. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12:224-228.
27. Ruiz L., Tapia F. Estudios hemodinámicos en nativos de las grandes alturas con persistencia del conducto arterioso. *An. Fac. Med., Lima, Perú.* 1967; 50:258-278.
28. Grover R.F. Pulmonary hypertension: The price of high living. In: *The Pulmonary Circulation and Gas Exchange*. WW Wagner and EK Weir, eds. Armonk, NY: Futura Publishing Company Inc., 1994: 317-341.
29. Peñaloza D., Gamboa R. Hipertensión pulmonar. En: *Cardiología Pediátrica Vol 2*. Sanchez P, ed. Salvat, Barcelona, Spain; 1986: 1216-1238.
30. Szkutnik M., Menacho-Delgadillo R., Palmero-Zilveti E., Bialkowski J. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus among native high-altitude inhabitants. *Pediatr. Cardiol.* 2007; 29: 624-627.
31. Durmowicz A.G.. Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. *Pediatrics.* 2001; 108:443-447.
32. Das B.B., Wolfe R.R., Kak-Chen Chan., Larsen G.L., Reeves J.T., Ivy D. High altitude pulmonary edema in children with underlying cardiopulmonary disorders and pulmonary hypertension living at altitude. *Arch. Pediatr. Adolesc.* 2004; 158:1170-1176.
33. Lizarraga L. Soroche agudo: edema agudo del pulmón. *An. Fac. Med., Lima, Peru.* 1955; 38:244-274.
34. Bardales A. Algunos casos de edema pulmonar agudo por soroche grave. *An. Fac. Med., Lima, Peru.* 1955; 38: 232-243.
35. Alzamora-Castro V., Garrido-Lecca G., Battilana G. Pulmonary edema of high altitudes. *Am. J. Cardiol.* 1961; 7:769-778.
36. Marticorena E., Tapia F., Dyer J., Severino J., Bancharo N., Gamboa R., Krüger H., Penaloza D. Pulmonary edema by ascending to high altitudes. *Chest.* 1964; 45:273-283.
37. Hultgren H.N., Marticorena E. High altitude pulmonary edema: epidemiologic observations in Peru. *Chest.* 1978; 74:372-376.
38. Scoggin C.H., Hyers T.M., Reeves J.T., Grover R.F. High altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado. *N. Engl. J. Med.* 297:1269-1272.
39. Wu T.Y., Miao C.Y., Lin C., Ma Ru-Yan., Yao R., Lian T. Altitude illness in children on the Tibetan Plateau. In: *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology*. H. Ohno, T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, eds. Matsumoto, Japan; 1998; 195-200.
40. Hultgren H.N., Lopez C.E., Lundberg E. Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude. *Circulation.* 1964; 29: 393-408.
41. Penaloza D., Sime F. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am. J. Cardiol.* 1969; 23:369-378.
42. Antezana G., Leguia G., Morales-Guzman A., Coudert J., Spielvogel H. Hemodynamic study of high altitude pulmonary edema (12,200 ft). In: *High Altitude Physiology and Medicine*. W. Brendel and R. Zinc, eds. New York, Springer Verlag; 1982: 232-241.
43. Roy S.B., Guleria J.S., Khanna P.K., Manchanda S.C., Pande J.N., Subba P.S. Hemodynamic studies in high altitude pulmonary edema. *Brit Heart J.* 1969; 31:52-58.
44. Kobayashi T., Koyama S., Kubo K., Fukushima M., Kusama S. Clinical features of patients with high-altitude pulmonary edema. *Chest.* 1987; 92:814-821.
45. Fred H.L., Schmidt A.M., Bates T., Hecht A.M. Acute pulmonary edema of altitude. Clinical and physiological observations. *Circulation.* 1962; 25:929-939.
46. Maggiorini M., Mélot Ch., Pierre S., Pfeiffer F., Greve I., Sartori C., Lepori M., Hauser M., Cherrer U., Naeije R. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation.* 2001; 103:2078-2083.
47. Hultgren H.N., Grover R.F., Hartley L.H. Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1971; 44:759-770.
48. West J.B., Colice G.L., Lee Y.J., Kurdak S.S., Fu Z., Ou L.C., Mathieu-Costello O. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: direct evidence of stress failure of pulmonary capillaries. *Eur. Respir. J.* 1995; 8:523-529.
49. Bärtscht P., Mairböuri H., Maggiorini M., Swenson E.R. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98:1101-1110.
50. Maggiorini M. High altitude-induced pulmonary edema. *Cardiovasc. Res.* 2006; 72:41-50.
51. Scherrer U., Turini P., Thalmann S., Hutter D., Salmon C.S., Stuber T., Shaw D., Jayet P.Y., Sartori-Cuccial C., Villena N., Allemann Y., Sartori C.. Pulmonary hypertension in highaltitude dwellers: Novel mechanisms, unsuspected predisposing factors. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006; 588: 277-291.
52. Kawashima A., Kubo K., Kobayashi T., Sekiguchi M. Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria and exercise in subjects susceptible to high-pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67: 1982-1989.
53. Fasules J.W., Wiggins J.W. Wolfe R.R. Increased lung vasoreactivity in children from Leadville, Colorado, after recovery from high-altitude pulmonary edema. *Circulation.* 1985; 72:957-962.
54. Wu D.C., Liu Y.R. High altitude heart disease. *Chin. J. Pediatr.* 1955; 6:348-350.
55. Khoury G.H., Hawes C.R. Primary pulmonary hypertension in children living at high altitude. *J. Pediatrics.* 1963; 62:177-185.
56. Li J.B., Wang I.Y. Infantile malacclimatized to high altitude. A pathologic observation. *Chin. J. Pathol.* 1966; 10:98-99.
57. Li J.B., Sui G.J. Pathological findings in high altitude heart disease. In: *Applied High Altitude Medicine*. Tibet Press, Lhasa, Tibet; 1984: 288-305.
58. Lin C.P., Wu T.Y. Clinical analysis of 286 cases of pediatric high altitude heart disease. *Chin. Med. J.* 1974; 54:99-100.
59. Wu T.Y., Miao C.Y. High altitude heart disease in children in Tibet. *High Alt Med Biol* 2002; 3:323-325.
60. Ma Ru-Ya., Pang Y., Ge Ri-Li. Clinical study of 55 cases of high altitude heart disease in children in Qinghai. (Abstract). *High Alt. Med. Biol.* 2004; 5:259.
61. Anand I.S., Wu T.Y. Syndromes of subacute mountain sickness. *High Alt. Med. Biol.* 2004; 5:156-170.
62. Ri-Li Ge, Ma Ru-yan, Bao Hai-hua, Zhao Xi-peng, Qi Hai-ning. Changes of cardiac structure and function in pediatric patients with high altitude pulmonary hypertension in Tibet. *High Alt. Med. Biol.* 2009; 10:247-252.
63. Hurtado G.L., Calderon R.G. Hipoxia de altura en la insuficiencia cardiaca del lactante. *Bol. Soc. Boliv. Pediatr.* 1965; 9:11-23.
64. Peñaloza, D., Ruiz L., Arias-Stella J., Scavino Y., Hurtado A. Mal de montaña crónico: Formas vascular y respiratoria. En: *Libro de Resúmenes de las Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (XV Aniversario)*. UPCH, Lima, Peru. 1977. Resumen No. 95, p 52.