

ACTUALIZACION

EDEMA AGUDO PULMONAR DE ALTURA

Hilde Spielvogel *

CLINICA

El Edema Agudo Pulmonar de Altura (EPA), en inglés High Altitude Pulmonary Edema (HAPE), es una complicación del Mal Agudo de Altura (MAA), que afecta a personas sanas. Se presenta en alturas por encima de 2700 m dentro de los primeros 4 días después de la llegada. Si bien es raro en alturas menores, fueron descritos algunos casos en alturas tan bajas como 2000 m.

El EPA se caracteriza por la presencia de taquipnea, taquicardia, tos que no cede con antitusígenos, y cianosis debida a la severa desaturación de la sangre. Si la tos persiste, aparece una expectoración típica espumosa sanguinolenta. A la auscultación de los pulmones, y a veces sin auscultar, se perciben estertores gruesos y finos. La radiografía de tórax muestra imágenes de manchas blancas ("patchy lesions") diseminadas en forma de pequeños parches redondos en uno o ambos pulmones. Estas manchas son denominadas "manchas algodonzas" en español, o al describir la radiografía en los casos de EPA, se habla de "patrón algodonzoso". La Figura 1 muestra una imagen radiográfica típica de edema agudo pulmonar de altura.



Figura 1. Imagen radiográfica típica de edema agudo pulmonar.

El EPA se debe a extravasación de fluido del espacio intravascular al espacio extravascular en el pulmón⁵², razón por la cual puede ser confundido con cualquier proceso de llenado de los alveolos como en la neumonía, el edema pulmonar cardiogénico u otros edemas pulmonares no cardiogénicos. La anamnesis y el examen físico permiten establecer el diagnóstico correcto. La radiografía de tórax eliminará cualquier duda.

El EPA representa una emergencia médica, puesto que puede ser mortal si no recibe tratamiento oportuno, pero con oxigenoterapia o descenso de la altura, el proceso generalmente se resuelve dentro de pocas horas o días.

HISTORIA.

El EPA fue descrito por primera vez por Mosso en 1898³⁷ y en Sudamerica por Ravenhill en 1913. Ravenhill interpretó al EPA como forma cardiaca de la "puna"⁴¹. En años posteriores fue descrito por médicos peruanos, entre ellos Crane en 1927, en el Hospital de Chulec (La Oroya, Peru, 3726 m)⁸, Bardalez en 1955⁴ y Lizarraga también en 1955³².

Al Dr. Herb Hultgren, uno de los investigadores norteamericanos pioneros en medicina de altura, fue presentado el "Síndrome de edema pulmonar producido a gran altura" por colegas peruanos en una de sus visitas al Hospital de Chulec en 1959, donde observó que este síndrome era frecuente y bien conocido por los médicos peruanos. Al Dr. Hultgren le llamó la atención que no existía cardiomegalia en ninguna de las radiografías de EPA, y en visitas posteriores al Peru, Hultgren demostró en estudios hemodinámicos de estos pacientes, que este trastorno está asociado a hipertensión arterial pulmonar (HAP) debido a vasoconstricción pulmonar hipóxica y no debido a insuficiencia cardiaca. Los resultados de estos trabajos fueron publicados en 1961 y 1962^{21,22}.

* Docente Investigador, Instituto Boliviano de Biología de Altura, IBBA

También en nuestro medio fueron realizados estudios hemodinámicos en pacientes con EPA por Antezana y col. (1982)³ y Coudert y

col. (1987)⁷, en los cuales fue demostrada la presencia de HAP con presión capilar pulmonar en cuña baja o normal.

TABLA 1

Parámetros circulatorios de 5 pacientes estudiados mediante cateterismo cardiaco por Antezana y col. durante EPA (3)

Caso	Edad	FC	VS	IC	Presiones (mmHg)										
					AD	VD		AP			Pw	AS			
					M	S	D1	D2	S	D	M	M	S	D	M
1	19	120	-	-	2	82	0	1	82	53	62	2	110	65	80
2	35	110	29	1.21	3	72	0	3	72	43	60	7	110	67	80
3	17	130	86	3.34	4	80	0	4	80	50	64	9	138	84	100
4	22	100	68	2.86	6	87	1	5	87	56	70	2	98	80	87
5	19	115	30	1.33	10	83	0	7	83	45	54	-	113	70	86

AD aurícula derecha ; VD ventrículo derecho ; AP arteria pulmonar ; Pw presión en cuña; AS arteria sistémica;

FC frecuencia cardiaca (lat.min); VS volumen sistólico (ml); IC índice cardiaco (l/min/m²); M media; S sistólica; D diastólica.

Otro estudio en La Paz fue realizado por Vera y col. (1996)⁵⁶ en el Instituto Nacional del Tórax (INT). En este trabajo están descritos los aspectos clínicos, radiológicos, hemodinámicos, gasométricos y del medio interno, de 112 casos de EPA, que fueron atendidos en la unidad de terapia intensiva del INT entre el 1 de enero de 1979 y el 31 de diciembre de 1989.

En los últimos 20 años, la investigación relativa al EPA fue conducida principalmente con el fin de establecer la etiología y la fisiopatología de este mal, así como su tratamiento y prevención.

SUSCEPTIBILIDAD AL EDEMA AGUDO PULMONAR DE ALTURA.

La HAP es un marcador del EPA que conduce a una fuga de líquido de los capilares por sobreperfusión^{53,23} o falla por estrés⁵⁸. Por lo tanto, muchos autores coinciden que la HAP juega un papel importante en la formación del EPA^{42,27,26,59,57,20,55,23,43,54}.

Las observaciones de que existen personas susceptibles y personas resistentes al EPA, hacen pensar que deben existir otros factores fuera de la HAP para que se produzca un edema agudo pulmonar^{50,43}. Por esta razón, en los últimos años se ha efectuado numerosos trabajos para dilucidar

los mecanismos subyacentes a la exagerada vasoconstricción pulmonar hipóxica en sujetos susceptibles a EPA.

Las personas susceptibles a desarrollar EPA son denominadas HAPes en la literatura. Se trata de personas que tienen un incremento de la presión arterial pulmonar en reposo, la que se intensifica durante el ejercicio y el sueño. Estas observaciones fueron hechas tanto en residentes de gran altura como en residentes de altura baja. En personas de nivel del mar que habían presentado EPA, fue descrita una presión arterial pulmonar más elevada que en personas resistentes al EPA. Dicho incremento de la presión pulmonar fue registrado tanto en Eco-Doppler como también en el cateterismo cardiaco¹⁹. Además se encontró una buena correlación entre las pruebas no-invasivas, como el Eco-Doppler, y las invasivas (cateterismo cardiaco), tanto en la altura como en el llano¹.

En nuestro medio se presenta el EPA de re-entrada o re-ascenso a la altura³³. En muchos casos se trata de niños o jóvenes cuyas madres tuvieron preeclampsia cuando estaban embarazadas de ellos²⁵. También fue descrito que niños con Síndrome de Down son HAPes¹⁵. Por otra lado, se debe tener en cuenta que no todas las personas con HAP se enferman con EPA cuando se exponen a hipoxia aguda⁴⁷.

Es conocido que hipoxia perinatal transitoria predispone a HAP pero no a EPA⁴³. Algunos autores sugieren que una disfunción endotelial vascular pulmonar e incremento de la actividad simpática inducida por la hipoxia, podrían ser mecanismos que contribuyen a la vasoconstricción pulmonar exagerada en el EPA^{44,13}. Observaciones in vitro e in vivo sugieren que un defecto alveolar del transporte transepitelial de sodio podría actuar como factor de sensibilización⁴⁵. Existen estudios que demuestran que el endotelio vascular pulmonar juega un papel importante y que tanto un trastorno de liberación de factores relajantes como un incremento de liberación de sustancias vasoconstrictores contribuyen a vasoconstricción pulmonar hipóxica exagerada y EPA, y que además existe un trastorno del recambio de sodio y fluido en los alveolos pulmonares^{18,50,40,2,31,34,46,14,38,5,12,9}.

EL ÓXIDO NÍTRICO (NO)

En años recientes fue estudiado en especial el efecto del óxido nítrico (NO), un factor relajante liberado por el endotelio y sintetizado localmente a partir del aminoácido L-arginina. NO atenúa la vasoconstricción pulmonar inducida por hipoxia a corto plazo^{16,17}. Scherrer y col.⁵⁰ examinaron los efectos de inhalación de NO sobre la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial en un grupo de montañistas susceptibles a EPA y en otro grupo de sujetos resistentes. Los autores encontraron que los sujetos HAPes tuvieron una vasoconstricción pulmonar más pronunciada que los sujetos resistentes. Durante la inhalación de NO, sin embargo, la presión arterial pulmonar estuvo similar en ambos grupos debido a que la caída de la presión arterial pulmonar inducida por el NO fue mucho mayor en sujetos susceptibles a EPA. Esta observación concuerda con la hipótesis que un defecto en la vasodilatación pulmonar mediada por NO - un mecanismo que podría actuar como freno de la vasoconstricción - contribuye a la susceptibilidad al EPA.

ENDOTELINA-1 (ET-1)

Fuera de los factores relajantes, el endotelio pulmonar también sintetiza factores de vasoconstricción. La endotelina-1 (ET-1) es la sustancia más potente entre ellos⁶⁰ y tiene importancia en la regulación del tono vascular pulmonar durante el estrés hipóxico. Ensayos en

ratas y humanos mostraron que el bloqueo de receptores de endotelina atenúa la respuesta vasoconstrictora pulmonar a la hipoxia⁶¹.

Está descrito que la exposición a gran altitud aumenta la concentración plasmática de ET-1 en sujetos sanos¹⁸. Sartori y col.⁴⁴ midieron niveles plasmáticos de ET-1 y presión arterial pulmonar en altura baja (580 m) y a gran altura (4559 m) en montañistas HAPes y HAPE resistentes. Los autores encontraron que a gran altitud los niveles de ET-1 fueron por aproximadamente 33% mayores en los montañistas HAPes que en los HAPE resistentes. Además constataron una relación directa entre los cambios de baja a gran altura con los niveles plasmáticos de ET-1 y la presión arterial pulmonar medida a gran altitud.

Estos hallazgos de Sartori y col. concuerdan con la hipótesis que una liberación incrementada del péptido pulmonar vasoconstrictor ET-1 y/o una reducción de su recambio pulmonar podrían representar uno de los mecanismos que contribuyen a la exagerada HAP a gran altura. Además fue encontrado que en células endoteliales humanas, NO inhibe el estímulo inducido por hipoxia de la expresión del gen ET-1 y de la síntesis²⁸. De estos hallazgos se puede deducir una posible relación causal entre la falla en la síntesis de NO y el incremento de la síntesis de ET-1⁵¹.

IMPORTANCIA DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

El sistema nervioso simpático tiene influencia, por lo menos parcial, en los ajustes cardiovasculares durante la exposición aguda a hipoxia. En experimentos con animales, el estímulo simpático produce vasoconstricción pulmonar e inundación con fluido alveolar^{10,29}. Para confirmar estos datos, Duplain y col.¹³ midieron la actividad nerviosa simpática y la presión arterial pulmonar en montañistas HAPes y HAPE resistentes, mediante microelectrodos intraneurales dirigidos a la vasculatura esquelética durante la respiración hipóxica a corto plazo a baja altura, y durante la exposición a gran altura en el laboratorio de investigación Capanna Regina Margarita (4559 m). Los autores encontraron en los sujetos HAPes una hipoxemia comparable durante la respiración hipóxica a corto plazo en altura baja, pero un incremento de más del doble de descargas del

nervio simpático en comparación con los sujetos HAPE resistentes. De manera similar, a gran altura, las descargas nerviosas simpáticas estuvieron marcadamente aumentadas en sujetos HAPes, y la sobre-activación simpática precedió a la formación de EPA. Los autores además observaron una relación directa entre la actividad nerviosa simpática y la presión arterial pulmonar, medidas tanto en altura baja como alta, en ambos grupos. Estos hallazgos evidencian una activación nerviosa simpática exagerada en personas HAPes tanto durante la respiración hipóxica a corto plazo en baja altura como durante la exposición aguda a hipoxia hipobárica.

TRANSPORTE TRANSEPITELIAL DE SODIO

El sodio es captado por las células alveolares en la superficie apical, principalmente a través del canal de sodio amiloride sensible (ENaC). Una vez captado, el sodio después es transportado fuera de la célula por la Na-K-ATPasa localizada en la membrana basolateral^{49,36}. Se piensa que el ENaC es el paso limitante del transporte transepitelial de sodio. En pulmones aislados de animales y en animales vivos se ha determinado que el transporte de sodio amiloride sensible es responsable de 40-60% del recambio de fluido alveolar³⁶. Se ha comprobado que este transporte tiene un papel clave al mantener el espacio de aire libre de fluido. Ratonés transgénicos con deficiencia de una subunidad alpha del ENaC desarrollaron falla respiratoria y murieron rápidamente después del nacimiento porque no pudieron eliminar el fluido de sus pulmones²⁴. Estos hallazgos hacen pensar que en condiciones de incremento de inundación alveolar con fluido, una disfunción de ENaC podría conducir a edema pulmonar.

En base a los trabajos mencionados se puede concluir que el Edema Agudo Pulmonar de Altura es un proceso multifactorial, en el cual el endotelio de la arteria pulmonar juega un papel determinante en la vasoconstricción exagerada y la consecuente HAP como marcador, con factores desencadenantes como un desequilibrio de la biodisponibilidad de Oxido Nítrico y Endotelina-1, trastorno del transporte transepitelial de sodio e incremento exagerado de la función simpática a la exposición aguda a condiciones hipóxicas como las que existen a gran altitud.

El EPA de re-entrada que se presenta en personas previamente aclimatadas a la altura cuando regresan de una estadía en altura baja, parece ser algo diferente del EPA descrito en la literatura. El EPA de re-entrada por lo general comienza inmediatamente al llegar a la altura, frecuentemente sin síntomas previos de MAA. El NO medido en personas que habían tenido EPA de re-entrada no varía en comparación con el NO de personas resistentes al EPA, residentes de gran altitud. Se requieren más estudios para establecer las diferencias entre estas dos formas de EPA.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

A lo largo de los años se buscó medicamentos para la prevención y el tratamiento del EPA. Hasta el presente está bien establecido que para el montañista que se encuentra en alta montaña, aunque esté llevando oxígeno consigo, el inmediato descenso, con la ayuda de otros, es absolutamente necesario.

En un ambiente hospitalario es administrado oxígeno medicinal húmedo de uno a 4 litros por minuto de acuerdo a edad y tamaño del paciente. Esto es suficiente en la gran mayoría de casos. Frecuentemente también se da medicamentos utilizados en el mal agudo de altura como acetazolamida (Diamox), 250 mg cada 8 a 12 horas, y dexametasona (Decadron) en dosis altas de 4 mg cada 6 horas. En los enfermos con EPA no se debe restringir la ingesta de líquidos puesto que a gran altura el requerimiento de fluido es incrementado por la baja humedad relativa y el incremento de la ventilación. El uso de furosemida (Lasix) está contraindicado, más todavía como tratamiento preventivo del EPA³⁰.

En Europa y EE.UU. administran medicamentos que reducen la HAP como Nifedipina o Sildenafil (Viagra) y últimamente también Tadalafil.

Para la prevención del EPA de re-entrada en personas susceptibles, de acuerdo a nuestra experiencia, el medicamento más efectivo es la acetazolamida que se debe tomar en dosis de 250 mg dos veces al día durante los dos días previos al viaje a la altura, en el día del viaje y en los 2 a 3 primeros días de estadía en la altura. Al mismo tiempo se debe ingerir suficiente líquido. La acetazolamida es una sulfa no-bacteriostática

con estructura y actividad farmacológica muy diferente de las sulfas bacteriostáticas. Sin embargo, su uso es contraindicado en personas alérgicas a sulfonamidas. Acetazolamida es un inhibidor potente de la anhidrasa carbónica, enzima que cataliza la reacción reversible que involucra la hidratación de dióxido de carbono y la deshidratación de ácido carbónico. La acetazolamida es efectiva en el control de secreción de fluido y en la promoción de diuresis en casos de retención patológica de líquido.

Como efectos colaterales fueron descritas parestésias en las extremidades, también sabor y sensación desagradable en la boca al consumir bebidas gaseosas. En casos raros se presentó miopía transitoria³⁹. Sin embargo, se debe destacar que no existen trabajos de investigación sobre el uso preventivo de acetazolamida en el EPA, sino solamente sobre su uso preventivo en el mal agudo de altura (MAA).

Por otra parte, Maggiorini y col. publicaron recientemente un trabajo de doble ciego controlado mediante placebo en 29 montañistas que habían tenido EPA previamente³⁵. Tadalafil de 10 mg y dexametasona de 8 mg fueron administrados dos veces al día comenzando en la mañana antes del ascenso a gran altitud y terminando al final del estudio. Los autores observaron que Tadalafil no evita el MAA pero reduce la incidencia de EPA (uno solo de 8 montañistas que recibieron Tadalafil desarrollo EPA a 4559 m). Ninguno de los 10 sujetos que recibieron dexametasona tuvo EPA, mientras que de los 9 participantes que recibieron

placebo, 7 desarrollaron EPA. Tanto Tadalafil como Dexametasona tuvieron como efecto un menor incremento de la presión arterial pulmonar en alta montaña.

Otro medicamento que se ha usado con éxito en la prevención del EPA es el broncodilatador Salmeterol⁴⁸ que es inhalado durante el ascenso a la montaña.

EFFECTOS INDESEABLES DE LOS MEDICAMENTOS

La mayoría de los medicamentos arriba mencionados tiene efectos colaterales indeseables, que son descritos a continuación:

- | | |
|--------------|--|
| Furosemida | - diuresis excesiva - hipovolemia
- pérdida de potasio
- hipopotasemia |
| Dexametasona | - (adrenocorticosteroide) - en la administración aguda: reducción de la respuesta ventilatoria a la hipoxia que podría ser contraproducente. |
| Nifedipina | - (antagonista de calcio) - mareos
- cefalea - enrojecimiento - acúfenos - náuseas - congestión nasal |
| Sildenafil | - (efecto vasodilatador) - si bien no fueron descritos efectos colaterales indeseables en el uso contra la HAP, es conocido que durante el uso de Viagra se produjeron infartos agudos de miocardio. |

REFERENCIAS

1. Allemann Y, Sartori C., Lepori M., Pierre S., Mélot C., Naeije R., Scherrer U., and Maggiorini M., 2000. Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279 :H2013-16.
2. Anand I.S., Prasad B.A., Chugh S.S., Rao K.R., Cornfield D.N., Milla C.E., Singh N., Singh S., and Selvamurthy W., 1998 . Effects of inhaled nitric oxide and oxygen in high altitude pulmonary edema. *Circulation* 98:2441-50.
3. Antezana G., Leguía G., Morales Guzman A., Coudert J., Spielvogel H., 1982 Hemodynamic study of high altitude pulmonary edema (12,200 ft). En: *Topics in Environmental Physiology and Medicine, High Altitude Physiology and Medicine*, edited by W. Brendel and R.A. Zink, Springer Verlag, New York, Chapter 35:232-42.
4. Bardalez A., 1955. Algunos casos de edema pulmonar agudo por soroche grave. *An Fac Med Lima* 38:232-43.
5. Busch T., Bärtsch P., Pappert D., Grunig E., Hildebrandt W., Elser H., Falke K., and Swenson E.R., 2001. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 163:368-73.
6. Chen S.-J., Chen Y.-F., Meng Q.C., and Oparil S., 1994. The endothelin receptor antagonist Bosentan prevents short term hypoxia induced pulmonary hypertension in the rats. (Abstract). *Circulation* 90:l-151.
7. Coudert J., Antezana G., Bedu M., 1987. Edema agudo pulmonar de altura. *Anuario del Instituto Boliviano de Biología de Altura 1986-1987, La Paz, Bolivia*, 15-23.
8. Crane H.L.I., 1927. Soroche - Mountain Sickness - Anoxemia. *An Fac Med Lima* 11:306-8.
9. Dada L.A., Chandel L.S., Ridge K.M., Pedemonte C., Bertorello A.M., and Sznajder J.I., 2003. Hypoxia-induced endocytosis of Na,K-ATPase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and PKC- α . *J Clin Invest* 111:1057-64.
10. Dauber I.M., and Weil J.V., 1983. Lung injury edema in dogs. Influence of sympathetic ablation. *J Clin Invest* 72:1977-86.
11. DiCarlo V.S., Chen S.-J., Meng Q.C., Durand J., Yano M., Chen Y.-F., and Oparil S., 1995. ETA-receptor antagonist prevents and reverses chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in rat. *Am J Physiol* 269:L690-97.
12. Droma Y., Hanaoka M., Ota M., Katsuyama Y., Koizumi T., Fujimoto K., Kobayashi T., and Kubo K., 2002. Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 106:826-30.
13. Duplain H., Vollenweider L., Delabays A., Nicod P., Bärtsch P., and Scherrer U., 1999. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 99:1713-18.
14. Duplain H., Sartori C., Lepori M., Egli M., Allemann Y., Nicod P., and Scherrer U., 2000. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 162:221-24.
15. Durmowicz A.G., 2001. Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. *Pediatrics* 108(2):443-47.
16. Frostell C., Fratacci M.-D., Wain J.C., Jones R., and Zapol W.M., 1991. Inhaled nitric oxide. A selected pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 83:2038-47.
17. Frostell C., Blomqvist H., Hedenstierna G., Lundberg J., and Zapol W.M., 1993. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 78:427-35.
18. Goerre S., Wenk M., Bärtsch P., Luscher T.F., Niroomand F., Hohenhaus E., Oelz O., and Reinhard W.H., 1995. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation* 90:359-64.
19. Grunig E., Mereles D., Hildebrandt W., Swenson E.R., Kubler W., Kuecherer H., and Bärtsch P., 2000. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high-altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 35:980-87.
20. Hohenhaus E., Paul A., McCullough R.E., Kuecherer H., and Bärtsch P., 1995. Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary edema. *Eur Respir J* 8:1825-33.
21. Hultgren H.N., Spickard W.B., Hellriegel K., and Houston C.S., 1961. High altitude pulmonary edema. *Medicine* 40:289-313.
22. Hultgren H.N., Spickard W.B., and Lopez C., 1962. Further studies of high altitude pulmonary edema. *Br Heart J* 24:95-102.
23. Hultgren H.N., 1996. High-altitude pulmonary edema: current concepts. *Annu Rev Med* 47:267-84.
24. Hummler E., Barker P., Gatzky J., Beermann F., Verdumo C., Schmidt A., Boucher R. and Rossier B.C., 1996. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 12:325-28.
25. Jayet P.Y., Thalmann S., Stuber T., Hutter D., Salinas C., Cucchia C., Rodriguez A., Riveros L., Spielvogel H., Allemann Y., Villena M., Sartori C, and Scherrer U., 2005. Offspring of preeclamptic mother are predisposed to hypoxic pulmonary hypertension. *FASEB J* 19 (5):A1330.
26. Kawashima A., Kubo K., Kobayashi T., and Sekiguchi M., 1989. Hemodynamic response to acute hypoxia, hypobaria and exercise in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 67:1982-89.
27. Kobayashi T., Koyana S., Kubo K., Fukushima M., and Kusama S., 1987. Clinical features of patients with high altitude pulmonary edema in Japan. *Chest* 92:814-21.
28. Kourembanas S., Mc Quillan L.P., Leung G.K., and Faller D., 1993. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J Clin Inv* 92:99-104.
29. Krasney J.A., 1994. A neurogenic basis for acute altitude illness. *Med Sci Sports Exerc* 26:195-208.
30. Kwatra S.K., and Viswanathan R., 1982. Use of Furosemide in prevention of HAPE. En: *Topics in Environmental Physiology and Medicine, High Altitude Physiology and Medicine*, edited by W. Brendel and R.A. Zink, Springer Verlag, New York, Chapter 42, 268.
31. Lepori M., Hummler E., Feihl F, Sartori C., Nicod P., Rossier B., and Scherrer U., 1999. Amiloride-sensitive sodium transport

- dysfunction augments susceptibility to hypoxia-induced lung edema. En: *Hypoxia Into the Next Millenium*, edited by R. Roach, P. Wagner and P. Hackett, Kluwer Academic/Plenum, New York, p.403.
32. Lizarraga L. and Soroche A., 1955. Edema agudo de pulmón. *An Fac Med Lima* 38:244.
 33. Lobenhoffer H.P., Zink R.A., and Brendel W., 1982. High Altitude Pulmonary Edema: Analysis of 166 cases. En: *Topics in Environmental Physiology and Medicine, High Altitude Physiology and Medicine*, edited by W. Brendel and R.A. Zink, Springer Verlag, New York, Chapter 34:219-31.
 34. Maggiorini M., Mélot C., Pierre S. Hauser M., Greve I., Sartori C., Lepori M., Scherrer U., Naeije R., 1999. Effects of inhaled nitric oxide and prostaglandin on pulmonary hemodynamics in high altitude pulmonary edema resistant and susceptible climbers. En: *Hypoxia Into the Next Millennium*, edited by R. Roach, P. Wagner and P. Hackett, Kluwer Academic/Plenum, New York, p.408.
 35. Maggiorini M. Brunner-LaRocca H.-P., Peth S., Fischler M., Boehm T., Bernheim A., Kiencke S., Bloch KE, Dehnert C., Naeije R., Lehman T., Baertsch P., Mairbaeurl H., 2006. Both Tadalafil and Dexamethasone may reduce the incidence of High-Altitude Pulmonary Edema. *Annals of Internal Medicine* 145(7):497-506.
 36. Matthay M.A., Folkesson H.G., and Verkman A.S., 1996. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *Am J Physiol* 270:L487-503.
 37. Mosso A., 1898. *Life of Man in the High Alp*. T.F. Unwin, London.
 38. Omura A., Roy R., and Jennings T., 2000. Inhaled nitric oxide improves survival in the rat model of high-altitude pulmonary edema. *Wilderness Environ Med* 11:251-56.
 39. *Physicians Desk Reference (PDR)*, 40st Edition, 1986. Medical Economics Company Inc., USA, p.1008.
 40. Planes C., Escoubet B., Blot-Chabaud M., Friedlander G., Farman N., and Clerici C., 1997. Hypoxia downregulates expression and activity of epithelial sodium channels in rat alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17:508-18.
 41. Ravenhill T., 1913. Some experiences of mountain sickness in the Andes. *J Trop Med Hyg* 1620:313-20.
 42. Roy S., Guleria J., Khanna P. y col., 1969. Haemodynamic studies in high altitude pulmonary edema. *Br Heart J* 31:52-58.
 43. Sartori C., Trueb L., and Scherrer U., 1997. High altitude pulmonary edema. Mechanisms and management. *Cardiología* 42:559-67.
 44. Sartori C., Allemann Y., Trueb L., Delabays A., Nicod P., and Scherrer U., 1999. Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult. *Lancet* 353:2205-7.
 45. Sartori C., Lepori M., Maggiorini M., Allemann Y., Nicod P., and Scherrer U., 1999a. Impairment of amiloride-sensitive sodium transport in individuals susceptible to HAPE. In: *Hypoxia Into the Next Millennium*, edited by R. Roach, P. Wagner and P. Hackett, Kluwer Academic/Plenum, New York; p.426.
 46. Sartori C., Vollenweider L., Löffler B.-M., Delabays A., Nicod P., Bärtsch P., and Scherrer U., 1999b. Exaggerated endothelin release in high altitude pulmonary edema. *Circulation* 99:2665-68.
 47. Sartori C., Allemann Y., Trueb L., Lepori M., Maggiorini M., Nicod P., and Scherrer U., 2000. Exaggerated pulmonary hypertension is not sufficient to trigger high-altitude pulmonary edema in humans. *Schweiz Med Wochenschr* 130(11):385-89.
 48. Sartori C., Allemann Y., Duplain H., Lepori M., Egli M., Lipp E., Hutter D., Turini P., Hugli O., Cook S., Nicod P., and Scherrer U., 2002. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 346:1631-36.
 49. Saumon G. and Basset G., 1993. Electrolyte and fluid transport across the mature alveolar epithelium. *J Appl Physiol* 74:1-15.
 50. Scherrer U., Vollenweider L., Delabays A., Savcic M., Eichenberger U., Kleger G.R., Fikrle A., Ballmer P.E., Nicod P., and Bärtsch P., 1996. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 334:624-29.
 51. Scherrer U., Sartori C., Lepori M. y col., 1999. High altitude pulmonary edema: from exaggerated pulmonary hypertension to a defect in transepithelial sodium transport. *Adv Exp Med Biol* 474:93-107.
 52. Schoene R.B., 2004. Unraveling the mechanism of high altitude pulmonary edema. *High Alt Med & Biol* 5:125-35.
 53. Staub N.C., 1980. Pulmonary edema - hypoxia and overperfusion. (Editorial). *N Engl J Med* 302:1085-86.
 54. Swenson E.R., Maggiorini M., Mongovin S., Gibbs J.S.R., Greve I., Maibäurl H., and Bärtsch P., 2002. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA* 287:2228-35.
 55. Vachieri J.L., McDonagh T., Moraine J.J., Berre J., Naeije R., Dargie H., and Peacock A.J., 1995. Doppler assessment of pulmonary vasoconstriction and susceptibility to high altitude pulmonary edema. *Thorax* 50:22-27.
 56. Vera O., Fernandez J., Farfan J., Quiroga A., 1996. Edema agudo pulmonar de altura, aspectos clínicos, radiológicos, hemodinámicos, gasométricos, y del medio interno. *Revista Médica* 3(1):272-81, La Paz, Bolivia.
 57. Welling K.K., Sanchez R., Ravn J.B., Larsen B., and Amtorp O., 1993. Effect of prolonged alveolar hypoxia on pulmonary arterial pressure and segmental vascular resistance. *J Appl Physiol* 75:1194-200.
 58. West J.B. and Mathieu Costello O., 1992. High altitude pulmonary edema is caused by stress failure of pulmonary capillaries. *Int J Sports Med* 13:554-58.
 59. Yagi H., Yamada H., Kobayashi T., and Sekiguchi M., 1990. Doppler assessment of pulmonary hypertension induced by hypoxic breathing in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 142:796-801.
 60. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., and Masaki T., 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411-15.