

## EDEMA PULMONAR DE ALTURA

MODELO DE ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGIA DEL EDEMA PULMONAR  
Y DE LA HIPERTENSION PULMONAR HIPOXICA EN HUMANOSMARCOS SCHWAB<sup>1</sup>, PIERRE-YVES JAYET<sup>1</sup>, YVES ALLEMANN<sup>2</sup>,  
CLAUDIO SARTORI<sup>1</sup>, URS SCHERRER<sup>1</sup><sup>1</sup>Département de Médecine Interne, Centre Botnar de Médecine Extrême, Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois, Lausanne; <sup>2</sup>Cardiological Center, Inselspital, Bern, Suiza

**Resumen** La altura, fascinante laboratorio natural de investigación médica, provee resultados con importantes implicancias para la comprensión de enfermedades que afectan a millones de personas que viven en ella, así como para el tratamiento de enfermedades ligadas a la hipoxemia en pacientes que viven en baja altitud. El edema pulmonar de altura (EPA) es una entidad que pone en peligro la vida y que ocurre en sujetos predispuestos pero sanos. Esto permite estudiar los mecanismos subyacentes del edema pulmonar en humanos, sin la presencia de factores que presten a la confusión como enfermedades concomitantes. El EPA resulta de la conjunción de dos defectos mayores: acumulación de líquido en el espacio alveolar debido a una hipertensión pulmonar hipóxica exagerada, y alteración en la eliminación del mismo por un defecto en el transporte transepitelial alveolar de sodio. En esta revisión, describimos brevemente las características clínicas y revisaremos este novedoso concepto. Proveemos evidencia experimental de como la síntesis alterada de óxido nítrico y/o la disminución de su biodisponibilidad representan el defecto central que predispone a la vasoconstricción pulmonar hipóxica exagerada y a la acumulación de líquido en el espacio alveolar. Mostramos que la hipertensión pulmonar hipóxica exagerada, *per se*, no es suficiente para producir un EPA, y que una alteración en la eliminación del fluido del espacio alveolar representa un segundo mecanismo fisiopatológico importante. Finalmente, describimos cómo los nuevos aportes obtenidos de los estudios del EPA pueden ser trasladados al manejo de otros estados patológicos ligados a la hipoxemia.

**Palabras clave:** edema pulmonar agudo por ascensión a la altura, hipertensión pulmonar, óxido nítrico exhalado, disfunción endotelial, transporte transepitelial alveolar de sodio, sistema nervioso simpático

**Abstract** *High altitude pulmonary edema. An experiment of Nature to study the underlying mechanisms of hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary edema in humans.* High altitude constitutes an exciting natural laboratory for medical research. Over the past decade, it has become clear that the results of high-altitude research may have important implications not only for the understanding of diseases in the millions of people living permanently at high altitude, but also for the treatment of hypoxemia-related disease states in patients living at low altitude. High-altitude pulmonary edema (HAPE) is a life-threatening condition occurring in predisposed, but otherwise healthy subjects, and, therefore, allows to study underlying mechanisms of pulmonary edema in humans, in the absence of confounding factors. Over the past decade, evidence has accumulated that HAPE results from the conjunction of two major defects, augmented alveolar fluid flooding resulting from exaggerated hypoxic pulmonary hypertension, and impaired alveolar fluid clearance related to defective respiratory transepithelial sodium transport. Here, after a brief presentation of the clinical features of HAPE, we review this novel concept. We provide experimental evidence for the novel concept that impaired pulmonary endothelial and epithelial nitric oxide synthesis and/or bioavailability may represent the central underlying defect predisposing to exaggerated hypoxic pulmonary vasoconstriction and alveolar fluid flooding. We demonstrate that exaggerated pulmonary hypertension, while possibly a condition *sine qua non*, may not be sufficient to cause HAPE, and how defective alveolar fluid clearance may represent a second important pathogenic mechanism. Finally, we outline how this insight gained from studies in HAPE may be translated into the management of hypoxemia related disease states in general.

**Key words:** high altitude pulmonary edema, pulmonary hypertension, exhaled nitric oxide, endothelial dysfunction, transepithelial respiratory sodium transport, sympathetic nervous system

La altura, aparte de su natural belleza, constituye un fascinante laboratorio natural para la realización de investigación médica. Durante la última década, la investigación en la altura ha crecido considerablemente dado que sus resultados pueden tener implicancias fundamentales, no sólo para la mejor comprensión de las enfermedades que afectan a millones de personas que viven permanentemente en ella, sino también para la mejor comprensión y tratamiento de los estados patológicos ligados a la hipoxemia que afectan a personas que viven en baja altitud. Los estudios realizados en subgrupos de sujetos maladaptados a la altura han hecho avanzar enormemente nuestro conocimiento con respecto a los mecanismos subyacentes que predisponen a estas patologías. El edema pulmonar de altura (EPA) es el modelo mejor estudiado de esta maladaptación.

Probablemente la primera descripción del EPA fue la realizada en los comienzos del siglo V por un monje chino en un viaje por Afghanistan<sup>1</sup>. Luego, en 1913, Ravenhill describió detalladamente casos de EPA (puna cardíaca) y de edema cerebral de ascensión a la altura (puna cerebral) en los Andes<sup>2</sup>. Sin embargo, este reporte, así como observaciones similares hechas en los Andes Peruanos y descritas en varias publicaciones latinoamericanas<sup>3-6</sup>, no recibieron la atención merecida. Fue sólo en los años 60, cuando un caso reportado en la literatura anglófona atrajo largamente la atención de la comunidad médica sobre el EPA<sup>7</sup>. Desde ese momento, el marcado aumento en la incidencia del EPA relacionado con las facilidades para acceder a las alturas, y su descubrimiento como modelo de estudio de los mecanismos subyacentes del edema pulmonar en humanos, han generado un número cada vez mayor de publicaciones sobre el tema.

En poblaciones residentes en la altura, existe una forma particular de EPA que ocurre cuando sus habitantes retornan a la altura luego de haber permanecido un tiempo en baja altitud (edema pulmonar de re-entrada o de re-ascenso<sup>8-11</sup>), que fue descrito por primera vez en un reporte realizado en los Andes Peruanos<sup>8</sup>. Mientras que aparentemente el EPA de re-entrada puede compartir ciertas características con el EPA clásico (hipertensión pulmonar exagerada luego de la exposición a la hipoxia, predisposición individual), esta entidad no ha sido el objeto de demasiada investigación, y su fisiopatología permanece aún escasamente comprendida.

En este trabajo, revisaremos brevemente los hechos salientes del cuadro clínico (extensas revisiones del tema han sido publicadas recientemente<sup>12, 13</sup>), para luego focalizarnos en los mayores y más recientes progresos en la comprensión de los mecanismos subyacentes del EPA así como en las nuevas posibilidades terapéuticas y preventivas. Mostraremos cómo estos nuevos conceptos pueden ser utilizados para la mejor comprensión y/o tratamiento de otros estados patológicos ligados a la hipoxemia, como la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC) o el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), entre otros.

## Presentación clínica

El EPA es una condición que pone en riesgo la vida y que ocurre en sujetos susceptibles que, sin embargo, gozan de buena salud. Permite, por lo tanto, estudiar los mecanismos subyacentes del edema pulmonar en ausencia de factores que presten a confusión, como enfermedades pulmonares o cardiovasculares coexistentes y/o el uso concomitante de medicamentos. Existen, asimismo, sujetos susceptibles al EPA y sujetos resistentes al EPA, lo que sugiere la presencia de una predisposición genética y/o adquirida<sup>14</sup>. Desafortunadamente, no existe ninguna prueba que se pueda hacer en baja altitud que permita discriminar entre sujetos susceptibles y resistentes al EPA. Finalmente, es importante destacar que no existe la resistencia completa al EPA, ya que se ha visto que montañistas experimentados han desarrollado un EPA al escalar demasiado rápido y demasiado alto.

Es importante aclarar que el EPA raramente se desarrolla en el primer día de exposición a la altura sino que, en la gran mayoría de los casos, ocurre entre las 36 y las 72 horas posteriores al arribo a la altura (>2 500 metros)<sup>15</sup>. Contrariamente, en residentes de altura, el edema pulmonar de re-entrada se desarrolla frecuentemente dentro de las primeras 24 horas posteriores al regreso a la altura.

Los síntomas principales del EPA son disnea, tos seca (que puede evolucionar eventualmente a una tos productiva con expectoración hemoptoica), fiebre, marcada disminución de la tolerancia al esfuerzo, debilidad y letargo. Los signos son inespecíficos e incluyen taquipnea, taquicardia y cianosis. La auscultación pulmonar puede revelar la presencia de rales crepitantes en el sitio del edema; sin embargo, lo característico es la presencia de una clara discrepancia entre la severidad de los hallazgos radiológicos y la escasez de signos auscultatorios<sup>16</sup>. Si no es tratado, el cuadro clínico puede evolucionar dramáticamente en pocas horas alcanzando una mortalidad superior al 50%<sup>17</sup>.

## Hallazgos radiológicos

La dilatación central de las arterias pulmonares es un hallazgo que se observa en prácticamente todos los sujetos luego de su arribo a la altura. Por lo tanto, este signo no puede ser usado para predecir qué sujetos desarrollarán un EPA y cuáles no lo harán. Los signos radiográficos característicos del EPA son los infiltrados parcheados periféricos (con menor frecuencia periféricos y centrales) que pueden estar limitados a determinados campos pulmonares (Fig. 1A) o ser generalizados<sup>16</sup>.

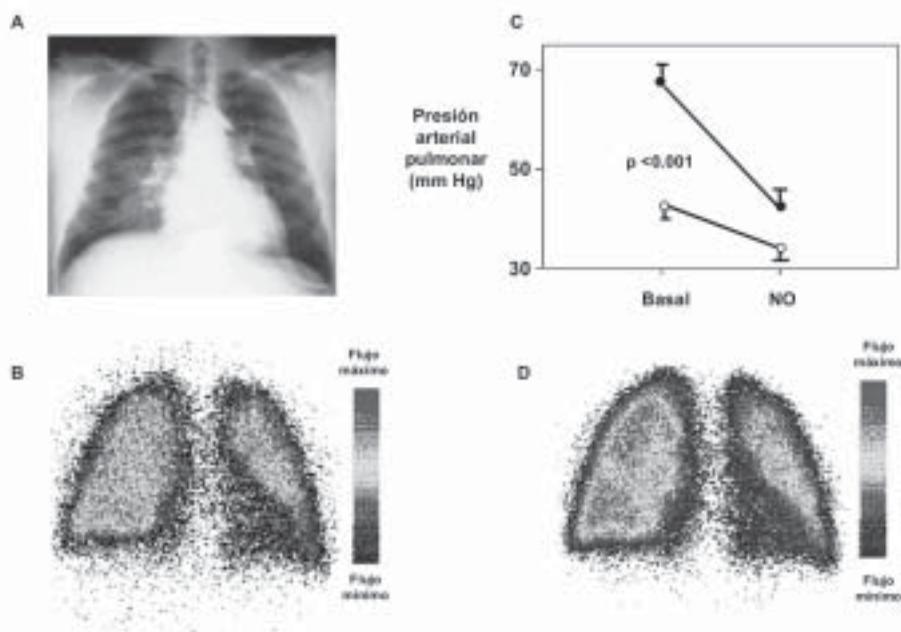


Fig. 1.— Efectos de la inhalación de óxido nítrico sobre la perfusión pulmonar y la presión arterial pulmonar en el EPA. La radiografía de tórax (panel A) muestra el característico infiltrado parcheado del EPA en el lóbulo pulmonar inferior derecho. Fue obtenida inmediatamente antes de realizar el primer *scan* de perfusión pulmonar (panel B) que demuestra la marcada hiperperfluación de las regiones pulmonares con edema. El panel C muestra los efectos de la inhalación de óxido nítrico (40 ppm durante 20 minutos) en la altura (4559 m) sobre la presión arterial pulmonar sistólica en 17 sujetos resistentes al EPA (*círculos blancos*) y en 18 sujetos susceptibles al EPA (*círculos negros*). La presión arterial pulmonar fue mucho más elevada ( $P < 0.001$ ) en los sujetos susceptibles al EPA que en los sujetos control. Durante la inhalación de NO esta diferencia desaparece, dado que la inhalación de NO produce un efecto mucho más marcado ( $P < 0.001$ ) sobre la presión arterial pulmonar en sujetos susceptibles al EPA que en sujetos control. La disminución de la presión arterial pulmonar mediante la inhalación de NO en el EPA genera una redistribución del flujo sanguíneo desde las regiones pulmonares con edema hacia las regiones sin edema, como se muestra en el segundo *scan* de perfusión pulmonar (Panel D), obtenido durante la inhalación de NO en este paciente. Por lo tanto, la inhalación de NO mejora marcadamente el intercambio gaseoso y la oxigenación arterial en pacientes con EPA (Adaptada de Scherrer y col.<sup>14</sup>). La imagen en color de esta figura podrá encontrarse en la edición electrónica de la revista ([www.medicinabuenaosaires.com](http://www.medicinabuenaosaires.com))

## Fisiopatología

Hay evidencia que indica que la acumulación de fluido intraalveolar puede representar un fenómeno normal en personas sanas luego de su arribo a la altura<sup>18</sup>. Existen dos mecanismos fundamentales que determinarán si la acumulación de ese fluido será contrarrestada o si progresará hacia un EPA. Esto dependerá de la cantidad de líquido que pase de los vasos pulmonares hacia el espacio alveolar y, por otro lado, de la tasa de reabsorción de ese líquido por el epitelio alveolar. Se sabe que la acumulación de líquido en el espacio alveolar está directamente relacionada con el grado de hipertensión pulmonar inducido por la hipoxia, mientras que la reabsorción de ese fluido está determinada por el transporte de sodio en el epitelio alveolar. Dichas evidencias serán revisadas más adelante.

## Hipertensión pulmonar exagerada

La hipertensión pulmonar exagerada es la característica fundamental del EPA y contribuye claramente a su patogénesis dado que:

- El EPA se asocia indefectiblemente a una hipertensión pulmonar exagerada<sup>14, 15, 19-23</sup>.
- Anormalidades anatómicas (ausencia congénita de la arteria pulmonar derecha<sup>24, 25</sup>, oclusión arterial pulmonar por mediastinitis granulomatosa<sup>26</sup>) o funcionales (síndrome de Down<sup>27</sup>) que predisponen a la hipertensión pulmonar son un factor de riesgo para el desarrollo del EPA a una altura relativamente baja (1 500-2 500 m).
- La reducción de la presión arterial pulmonar con agentes farmacológicos de diferentes clases tiene efectos benéficos sobre el EPA<sup>28, 29</sup>.

- La prevención de la hipertensión pulmonar en sujetos susceptibles al EPA reduce la incidencia de edema pulmonar durante la exposición a la altura<sup>19</sup>.

### ¿De qué modo la hipertensión pulmonar conduce al edema pulmonar?

Un paso clave es la transmisión de ese aumento de la presión arterial pulmonar hacia los capilares. Para que esto suceda, deben existir regiones donde los capilares no estén protegidos por la contracción de las arteriolas pulmonares<sup>13</sup>. La prueba que efectivamente esto es lo que ocurre en el desarrollo del EPA es que la perfusión de las regiones pulmonares con evidencias radiológicas de edema pulmonar es mucho más marcada que en las regiones sin edema (Fig. 1B)<sup>14</sup>. En concordancia con estos hallazgos, hemos demostrado que la presión capilar pulmonar es considerablemente mayor en sujetos con EPA que en sujetos sin esa condición<sup>30</sup>. Finalmente, un estudio en el que se realizó un lavado broncoalveolar en pacientes con un EPA incipiente, mostró la presencia de eritrocitos y de proteínas de alto peso molecular, hallazgos compatibles con un edema pulmonar inducido por el *shear stress* y no por inflamación<sup>31</sup>.

### Mecanismos de respuesta vasoconstrictora pulmonar exagerada a la altura en sujetos susceptibles al EPA

#### *Rol de la disminución de la síntesis y/o biodisponibilidad endotelial pulmonar de óxido nítrico*

El óxido nítrico (NO) endotelial juega un rol muy importante en la regulación del tono vascular pulmonar en humanos, ya que la inhibición de su síntesis mediante la infusión de L-NMMA potencia la respuesta vasoconstrictora que genera en agudo la respiración en hipoxia<sup>32</sup>. Además, al administrarlo en forma inhalada, el NO atenúa la respuesta vasoconstrictora pulmonar generada por la exposición a la hipoxia. En un estudio reciente, hemos examinado los efectos de la inhalación de NO sobre la presión arterial pulmonar en un grupo de sujetos susceptibles al EPA, y en un grupo de sujetos resistentes a esta condición<sup>14</sup>. De acuerdo con lo esperado, los sujetos susceptibles al EPA presentaban una vasoconstricción pulmonar mucho más pronunciada que aquellos resistentes a dicha entidad. Durante la inhalación de NO, sin embargo, la presión arterial pulmonar fue similar en ambos grupos, debido a que el descenso de la presión arterial inducido por el NO fue mucho más marcado en los sujetos susceptibles al EPA que en los resistentes (Fig. 1C). Esta observación sugiere que un defecto en la síntesis de NO por el endotelio pulmonar es uno de los mecanismos que contribuye a la hipertensión pulmonar

hipóxica exagerada en los humanos. En concordancia con estos datos, se ha visto en algunas poblaciones de sujetos susceptibles al EPA la presencia de un polimorfismo en el gen que codifica la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), generando una disminución de la síntesis vascular de NO<sup>33, 34</sup>. Asimismo, en otras poblaciones que se caracterizan por una respuesta vasoconstrictora pulmonar atenuada frente a la hipoxia (y presumiblemente con relativa resistencia al EPA) dicho polimorfismo se ha reportado asociado a un aumento de la síntesis vascular de NO<sup>35</sup>.

#### *Rol de la disminución de la síntesis epitelial alveolar de óxido nítrico*

En el sistema respiratorio, el NO no es producido solamente por el endotelio vascular pulmonar, sino también por el epitelio respiratorio. Existe evidencia que este último también interviene en la regulación de la presión arterial pulmonar<sup>36-38</sup>. La síntesis de NO por el epitelio respiratorio, y no así la del endotelio pulmonar, puede ser evaluada mediante la medición del NO en el aire exhalado<sup>39</sup>. En sujetos susceptibles al EPA, la exposición aguda a la hipoxia genera una disminución en la concentración de NO exhalado<sup>40</sup>. Asimismo, en la altura, la concentración de NO exhalado es menor en sujetos susceptibles al EPA que en sujetos control (y no se incrementa durante los primeros días de exposición a la altura), existiendo por lo tanto una relación inversa entre la presión arterial pulmonar y la concentración de NO<sup>41</sup> (Fig. 2).

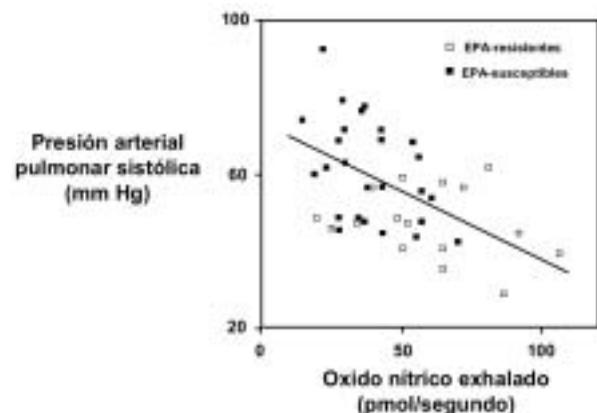


Fig. 2.- Relación entre la concentración de NO exhalado y la presión arterial pulmonar sistólica en la altura en sujetos susceptibles y sujetos resistentes al EPA. Esta relación muestra que durante la exposición aguda a la altura, un defecto en la síntesis de NO respiratorio se asocia con un aumento de la vasoconstricción pulmonar hipóxica ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$ ) (Adaptada de Duplain y col.<sup>41</sup>).

Es interesante notar que a concentraciones fisiológicas, el NO atenúa el stress oxidativo, un mecanismo que ha sido implicado en la patogénesis de la hipertensión pulmonar hipóxica<sup>36-38</sup>. En situaciones en que existe un déficit en la producción de NO, la pérdida de la inhibición del stress oxidativo representaría un mecanismo adicional facilitador del desarrollo de la hipertensión pulmonar.

Tomados juntos, estos hallazgos indican que un defecto en la síntesis de NO por el endotelio pulmonar y por el epitelio respiratorio contribuye a una hipertensión pulmonar exagerada durante la exposición aguda a la altura en personas susceptibles al EPA.

#### *Rol de la síntesis exagerada de endotelina-1*

Además de factores vasorrelajantes, el endotelio pulmonar sintetiza factores vasoconstrictores. El más potente de ellos, la endotelina-1 (ET-1), juega un rol importante en la regulación del tono vascular pulmonar durante el stress hipóxico. En sujetos sanos, la exposición a la altura aumenta la concentración plasmática de ET-1<sup>42</sup>. Para examinar si la ET-1 contribuye a una vasoconstricción pulmonar exagerada en los sujetos susceptibles al EPA hemos medido, en un estudio reciente, los niveles plasmáticos de ET-1 y la presión arterial pulmonar a baja altitud (580 m) y en la altura (4559 m), en sujetos susceptibles y resistentes al EPA<sup>43</sup>. En la altura, los niveles plasmáticos de ET-1 eran significativamente más elevados en sujetos susceptibles al EPA que en aquellos resistentes. Asimismo, vimos una relación directa entre los cambios de ET-1 plasmática y de presión arterial pulmonar medidos entre la baja y la alta altitud.

Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis que la liberación aumentada del potente péptido vasoconstrictor ET-1, y/o la disminución de su eliminación, representan un mecanismo adicional que contribuye a la hipertensión pulmonar exagerada en la altura. Finalmente, y aún más interesante, es el hecho que en células endoteliales humanas el NO inhibe el estímulo para la expresión genética y la síntesis de ET-1 inducida por la hipoxia<sup>44</sup>, lo que sugiere la presencia de una relación causa-efecto entre el déficit en la síntesis de NO y el aumento de la síntesis de ET-1.

#### *Rol de la hiperactividad del sistema nervioso simpático*

La regulación cardiovascular frente a la hipoxia es mediada, al menos en parte, por el sistema nervioso simpático, dado que la activación del mismo promueve la vasoconstricción pulmonar y la acumulación de líquido en el espacio alveolar en animales de experimentación<sup>45</sup>. Por lo tanto, es posible que el sistema nervioso simpático pueda contribuir a la hipertensión pulmonar exagerada de los sujetos susceptibles al EPA. Para evaluar esta

hipótesis hemos medido, en sujetos susceptibles y resistentes al EPA, la actividad nerviosa simpática (usando microelectrodos intraneurales) en la vasculatura muscular esquelética, y la presión arterial pulmonar durante la exposición a la altura<sup>46</sup>. En sujetos susceptibles al edema pulmonar, la activación del sistema nervioso simpático fue mucho más marcada. Más importante aún, esta hiperactividad del sistema nervioso simpático precede al desarrollo del edema pulmonar y se relaciona directamente con la presión arterial pulmonar.

Estos datos proporcionan la primera evidencia que los sujetos susceptibles al EPA presentan una activación exagerada del sistema nervioso simpático durante la exposición a la altura, sugiriendo que la misma puede contribuir a la hipertensión pulmonar exagerada inducida por la hipoxia observada en estos sujetos. En concordancia con esta hipótesis, se ha demostrado que en sujetos que sufren de EPA, la infusión del agente bloqueante alfa-adrenérgico fentolamina genera una disminución mucho más marcada de la presión arterial pulmonar que otros vasodilatadores no específicos<sup>29</sup>. Finalmente, existe evidencia en animales de experimentación y en humanos que el NO limita la activación del sistema nervioso simpático<sup>47,48</sup>. Es posible, por lo tanto, que en sujetos susceptibles al EPA el déficit en la síntesis de NO pueda contribuir a la activación simpática exagerada inducida por la altura.

En resumen, los sujetos susceptibles al EPA se caracterizan por la presencia de una hipertensión pulmonar exagerada, la cual está relacionada a una disfunción del endotelio pulmonar y del epitelio respiratorio y a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. Un defecto en la síntesis del NO, y/o una disminución de su biodisponibilidad, representarían por lo tanto el mecanismo central subyacente en la patogénesis de la hipertensión pulmonar exagerada inducida por la hipoxia.

Mientras que estas observaciones demuestran el rol clave jugado por el NO en la patogénesis del EPA, los factores predisponentes individuales a esta vasoconstricción exagerada inducida por la hipoxia son aún desconocidos.

### **Hipoxia perinatal transitoria, una causa epigenética que predispone a la hipertensión pulmonar hipóxica en humanos**

Estudios epidemiológicos sugieren que determinados eventos adversos que ocurren en la vida intrauterina pueden predisponer a enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la adultez<sup>49</sup>. En humanos y otros mamíferos se produce, al momento del nacimiento, una transición entre el intercambio gaseoso por la placenta y el intercambio gaseoso por los pulmones que requiere cambios dramáticos en los vasos sanguíneos pulmonares,

los cuales durante este período son particularmente vulnerables a noxas como la hipoxia<sup>50</sup>. En ratas de laboratorio, la exposición a la hipoxia durante los primeros días de vida induce un aumento transitorio de la presión arterial pulmonar y predispone a una respuesta vasoconstrictora pulmonar exagerada tanto a la hipoxia como a la monocrotalina en la vida adulta<sup>51</sup>. Durante los estudios realizados en el laboratorio de investigación de altura en la Capanna Regina Margherita en los Alpes (4559 m), hemos demostrado un fenómeno similar en adultos jóvenes sanos que habían sufrido una falta de oxígeno transitoria durante los primeros días después del nacimiento<sup>52</sup> (Fig. 3). El mecanismo subyacente de esta respuesta vasoconstrictora exagerada a la hipoxia es aún desconocido, pero existe evidencia que esta respuesta patológica se relaciona principalmente con un defecto funcional y no estructural. Los datos obtenidos en ratas demuestran que una hipoxia transitoria durante los primeros días después del nacimiento genera una disminución de la expresión de la eNOS en los pulmones<sup>53</sup>. Por lo tanto, la síntesis alterada de NO podría representar un potencial mecanismo. En línea con esta hipótesis, la inhalación de NO produjo una disminución mucho más marcada de la presión arterial pulmonar en sujetos con una hipoxia perinatal transitoria que en sujetos control<sup>52</sup> (Fig. 3). Estos hallazgos demuestran que, en humanos, una afección transitoria de la circulación pulmonar durante el período perinatal deja una impronta persistente y potencialmente fatal (posiblemente relacionada a un defecto en la síntesis de NO) que, de activarse en la vida adulta, predispone a una hipertensión pulmonar exagerada.

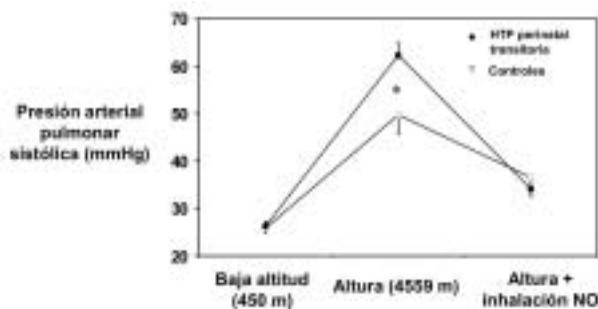


Fig. 3.— Efectos de la exposición a la altura (4559 m) y de la inhalación de NO sobre la presión arterial pulmonar sistólica en adultos sanos con antecedentes de hipertensión pulmonar hipóxica transitoria en el período perinatal y en sujetos control. El incremento de la presión arterial pulmonar inducido por la altura fue significativamente más grande ( $P < 0.001$ ) en el grupo de pacientes con afección perinatal (*círculos negros*) que en el grupo control (*círculos blancos*). Durante la inhalación de NO la presión arterial pulmonar fue comparable en ambos grupos, dado que el descenso de la presión fue mayor ( $P < 0.001$ ) en los pacientes que sufrieron de hipertensión pulmonar hipóxica perinatal que en el grupo control (Adaptada de Sartori y col.<sup>52, 65</sup>).

## La hipertensión pulmonar exagerada, *per se*, no es suficiente para desencadenar un EPA

Más interesante aún con respecto a la patogénesis del EPA, es que la hipertensión pulmonar exagerada observada en estos jóvenes, a pesar de ser de similar magnitud a la encontrada en sujetos susceptibles al EPA, no ha causado edema pulmonar en ninguno de ellos<sup>54</sup>. Esta importante observación sugiere que la hipertensión pulmonar exagerada, *per se*, no es suficiente para desencadenar un EPA, y que mecanismos adicionales juegan un rol. En estudios subsecuentes, hemos demostrado que una alteración en la eliminación del fluido alveolar debido a un defecto en el transporte transepitelial alveolar de sodio representa uno de esos mecanismos<sup>55, 56</sup> (Fig. 4).

## Un defecto en el transporte transepitelial alveolar de sodio predispone al EPA

El edema pulmonar resulta de un desbalance entre la acumulación y la eliminación del fluido del espacio aéreo. Mientras que por muchos años se ha sostenido que las fuerzas de Starling y el sistema linfático eran los únicos responsables del drenaje del líquido intraalveolar, actualmente se sabe que el transporte transepitelial alveolar de sodio, tanto activo como facilitado, juega también un rol importante. El sodio es tomado en la parte apical de las células alveolares, principalmente a través de un canal de sodio sensible a la amiloride (ENaC). Luego de haber sido captado, el sodio es bombeado fuera de la célula por la bomba Na-K-ATPasa ubicada en la membrana basolateral<sup>57</sup> (Fig. 5). El agua sigue pasivamente este gradiente osmótico. Se piensa que el ENaC representa el paso limitante en el transporte transepitelial alveolar de sodio y agua, dado que ratas transgénicas

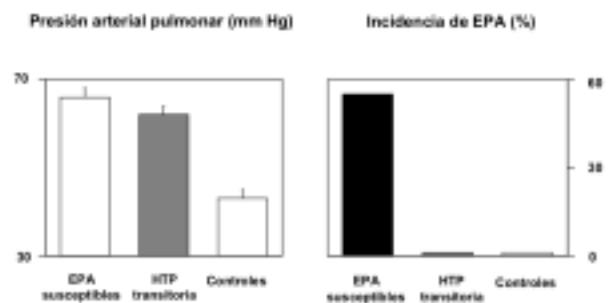


Fig. 4.— Efecto de la exposición a la altura (4559 m) sobre la presión arterial pulmonar y la incidencia de EPA. A pesar que la hipertensión pulmonar fue comparable a la observada en los sujetos susceptibles al EPA, ninguno de los sujetos con hipertensión pulmonar hipóxica perinatal desarrolló un EPA, indicando que la hipertensión arterial pulmonar, *per se*, no es suficiente para desencadenar esta patología (Adaptada de Sartori y col.<sup>52, 65</sup>).

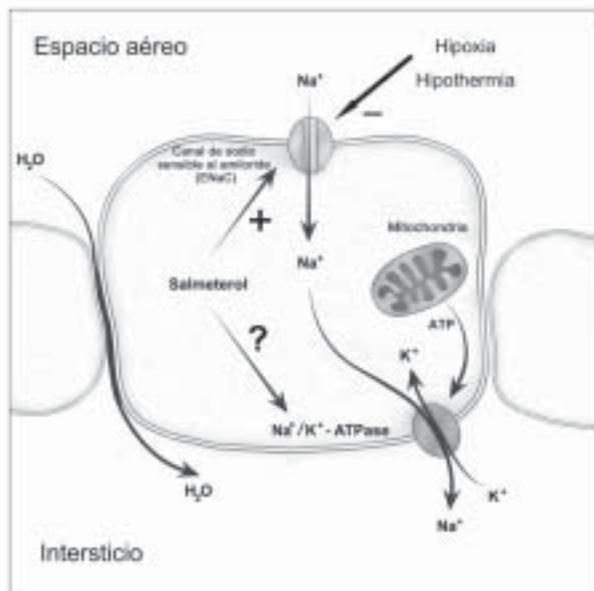


Fig. 5.— Mecanismos implicados en el transporte transepitelial alveolar de sodio (y agua). El sodio es tomado en la superficie apical de la célula alveolar, principalmente a través del canal de sodio sensible al amiloride (ENaC). Luego es bombeado fuera de la célula hacia el intersticio pulmonar mediante la bomba Na-K-ATPasa, localizada en la membrana basolateral. El agua sigue pasivamente el gradiente osmótico. Los agonistas beta-adrenérgicos estimulan este transporte, mientras que las temperaturas frías y la hipoxia generan el efecto contrario.

deficientes en la subunidad  $\alpha$  del ENaC desarrollan distrés respiratorio y mueren rápidamente luego del nacimiento debido a la imposibilidad de reabsorber el líquido de sus pulmones<sup>58</sup>. Todavía más relevante para la fisiopatología humana, es el hecho que cuando a estas mismas ratas carentes del  $\alpha$ ENaC se les transfiere el gen correspondiente, éstas sobreviven hasta la vida adulta. Estas ratas, sin embargo, presentan una disminución sustancial en el transporte alveolar de sodio y agua. En condiciones normales, este defecto no tiene ninguna consecuencia dado que el contenido alveolar de agua es normal. Sin embargo, bajo condiciones experimentales que estimulan la formación de edema, la condición cambia dramáticamente aumentando la acumulación de fluido y retardando su eliminación<sup>55</sup>. Estos datos demuestran que un defecto en el transporte transepitelial alveolar de sodio facilita la formación de edema pulmonar.

Frente a la pregunta si un efecto similar podría predisponer al EPA, hemos encontrado que en sujetos susceptibles, el transporte transepitelial alveolar de sodio es defectuoso<sup>56</sup> (Fig. 6), y que este defecto se agrava durante la exposición a la altura<sup>59</sup>. Los agonistas beta-adrenérgicos estimulan el transporte transepitelial alveolar de sodio y la eliminación del fluido alveolar en modelos de experimen-

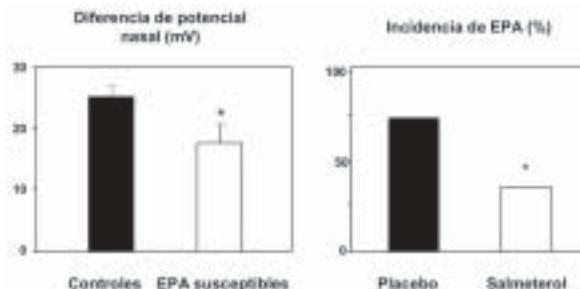


Fig. 6.— Capacidad de transporte alveolar de sodio en baja altitud y efectos de la estimulación beta-adrenérgica de este transporte sobre la incidencia de EPA. En baja altitud, la diferencia de potencial nasal (marcador de la eliminación de fluido alveolar) es un 30% más baja en sujetos susceptibles al EPA que en sujetos control ( $P < 0.005$ ), sugiriendo un defecto genético en el transporte transepitelial alveolar de sodio y agua. La estimulación profiláctica de este transporte con un agonista beta-adrenérgico, disminuye la incidencia de edema pulmonar durante la exposición a la altura en más de un 50% ( $P < 0.002$ ) (Adaptada de Sartori y col.<sup>59</sup>).

tación animal<sup>60</sup>. Para examinar la importancia de este defecto en la patogénesis del EPA, hemos estudiado si la estimulación farmacológica de este transporte transepitelial alveolar disminuía la incidencia de EPA en sujetos susceptibles. Hemos encontrado, efectivamente, que la estimulación profiláctica del mismo con un agonista beta-adrenérgico disminuyó la incidencia de EPA en sujetos susceptibles en más de un 50%<sup>56</sup> (Fig. 6).

Tomados juntos, estos importantes nuevos hallazgos indican que la hipertensión pulmonar exagerada en sí misma, a pesar de ser una condición *sine qua non*, no es suficiente para desencadenar un EPA. Estas observaciones establecen el novedoso concepto que en sujetos susceptibles al EPA existe un defecto adicional (alteración en el transporte transepitelial alveolar de sodio y agua) que contribuye a la patogénesis del edema pulmonar, como lo evidencia la posibilidad de prevenir el EPA mediante la estimulación farmacológica de este transporte con un agonista beta-adrenérgico.

### Importancia de los resultados obtenidos de la investigación del EPA para la comprensión y el tratamiento de otros estados patológicos ligados a la hipoxemia

Sorprendentemente, sólo en este último tiempo se ha notado la importancia de la investigación del EPA como un modo para mejorar la comprensión y el tratamiento de los estados patológicos ligados a la hipoxemia. Proveremos ejemplos de cómo el conocimiento obtenido en el laboratorio de altura puede ser, o incluso ya ha sido, trasladado a la cama del paciente que se encuentra en baja altitud.

### *Eventos perinatales como factores predisponentes para el desarrollo de hipertensión pulmonar en la vida adulta*

Las implicancias del estudio que demuestra que los pacientes que han sufrido de vasoconstricción pulmonar hipóxica transitoria en el período perinatal desarrollan hipertensión pulmonar exagerada al exponerse a la altura, exceden ampliamente el campo de la medicina de altura. Este estudio ha mostrado que una afección transitoria a la circulación pulmonar durante el período perinatal deja una impronta persistente y potencialmente fatal, que, de activarse en la vida adulta, predispone a una respuesta patológica. Durante las últimas dos décadas, las probabilidades de sobrevivir de los neonatos con hipertensión pulmonar transitoria se han incrementado considerablemente. La vida en la altura, así como las enfermedades que conducen a la hipoxemia, constituyen ejemplos de situaciones que pueden desencadenar una evolución desfavorable en estos pacientes. En línea con esta especulación, los sujetos nacidos de madres con preeclampsia (otro ejemplo de afección que puede generar una impronta patológica en la circulación pulmonar) desarrollan una hipertensión pulmonar exagerada cuando viven en la altura<sup>61</sup>.

### *La estimulación del transporte transepitelial alveolar de sodio como un nuevo tratamiento del edema pulmonar*

Las investigaciones del EPA han provisto la primera evidencia de la importancia que tiene el transporte transepitelial alveolar de sodio en la patogénesis de una forma de edema pulmonar en humanos. Conjuntamente con los resultados sobre el mecanismo obtenidos recientemente de modelos animales transgénicos<sup>55</sup>, esta observación demuestra la importancia fundamental del transporte activo de sodio para prevenir la acumulación de fluido y para la eliminación del mismo del espacio aéreo pulmonar. La estimulación farmacológica de este transporte alveolar de sodio puede ser una novedosa e importante herramienta para el tratamiento del edema pulmonar en general y/o para su prevención en situaciones clínicas que pueden inducir al mismo (SDRA).

### *Mecanismos subyacentes de hipertensión pulmonar*

En la última década, las investigaciones del EPA han permitido acumular evidencia sobre cómo un defecto en la síntesis de NO (respiratorio y endotelial), o una disminución en su biodisponibilidad, constituyen el evento central en la patogénesis de la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia. Aparentemente, defectos similares serían importantes para la patogénesis de la hipertensión pulmonar crónica observada en algunas subpo-



Fig. 7.– Mecanismos involucrados en la patogénesis del EPA.

blaciones de sujetos que viven crónicamente en la altura<sup>62</sup>. Finalmente, es tentador especular que estos defectos también pueden estar presentes en otras entidades que producen hipertensión pulmonar asociada a la hipoxemia en sujetos que viven en baja altitud. De acuerdo con estos conceptos, las intervenciones farmacológicas desarrolladas para aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico podrían ser útiles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia. De hecho, los resultados de estudios realizados en montañistas con inhibidores de la fosfodiesterasa<sup>63</sup>, y con antioxidantes<sup>64</sup> en subgrupos de habitantes de la altura con hipertensión pulmonar, así lo sugieren.

Basado en estos resultados, surge el siguiente nuevo concepto en la patogénesis del EPA (Fig. 7). El edema pulmonar de altura resulta de un desequilibrio persistente entre las fuerzas que conducen el líquido hacia el espacio alveolar, y los mecanismos biológicos encargados de su reabsorción. En sujetos susceptibles al EPA, la acumulación de fluido en el espacio alveolar está aumentada debido a la presencia de una hipertensión pulmonar exagerada, la cual está relacionada, al menos en parte, a un defecto genético o adquirido en la síntesis de NO y/o a una disminución de su biodisponibilidad. Este déficit conlleva, a su vez, a una disfunción endotelial y a una hiperactividad del sistema nervioso simpático. La hipertensión pulmonar en sí misma, sin embargo, no es suficiente para desencadenar un EPA, como lo evidencian estudios realizados en adultos jóvenes con hipertensión pulmonar perinatal transitoria. Por lo tanto, existen otros mecanismos adicionales que juegan un rol. Nuestros hallazgos indican que los sujetos susceptibles al EPA se caracterizan también por presentar un defecto, probablemente genético, en el transporte transepitelial alveolar de sodio (y agua). Este defecto, durante la exposición a la altura, puede agravarse aún más debido a factores ambientales como la hipoxia y las frías tempe-

TABLA 1.– Prevención y tratamiento de la enfermedad aguda de las montañas, del edema cerebral de altura y del edema pulmonar de altura

Enfermedad aguda de las montañas	Edema cerebral de altura	Edema pulmonar de altura
<b>Prevención</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– aclimatación, evitar esfuerzos intensos durante los primeros 2 a 5 días</li> <li>– ascenso progresivo (máximo 400 metros/día)</li> <li>– asegurar buena hidratación y alimentación rica en hidratos de carbono</li> <li>– acetazolamida (250 mg/8-12 horas del día 1 al día 5), y/o</li> <li>– dexametasona (2-4 mg/6 horas del día 0 al día 3, luego dosis decrecientes durante 5 días)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– aclimatación, evitar esfuerzos intensos durante los primeros 2 a 5 días</li> <li>– ascenso progresivo (máximo 400 metros/día)</li> <li>– asegurar buena hidratación y alimentación rica en hidratos de carbono</li> <li>– ¿dexametasona ? (2-4 mg/6 horas del día 0 al día 3, luego dosis decrecientes durante 5 días)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– aclimatación, evitar esfuerzos intensos durante los primeros 2 a 5 días</li> <li>– ascenso progresivo (máximo 400 metros/día)</li> <li>– asegurar buena hidratación y alimentación rica en hidratos de carbono</li> <li>– nifedipina (CR 20 mg/día del día -3 al día 0, luego 20 mg/8 horas durante 5 a 7 días</li> <li>– salmeterol aerosol (125 µg/12 horas desde el día -2)</li> </ul>
<b>Tratamiento</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– reposo en el lugar</li> <li>– descenso por etapas de 500 a 1000 metros</li> <li>– acetazolamida (250 mg/8 horas)</li> <li>– dexametasona (4 mg/6 horas)</li> <li>– tratamiento sintomático: analgésicos, antieméticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– evacuación rápida hacia baja altitud</li> <li>– oxígeno</li> <li>– cámara hiperbárica</li> <li>– dexametasona (8 mg/6 horas, vía oral o intramuscular)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– evacuación rápida hacia baja altitud</li> <li>– oxígeno</li> <li>– cámara hiperbárica</li> <li>– nifedipina (CR 20 mg/8 horas)</li> <li>– dexametasona en caso de signos de edema cerebral de altura (8 mg/6 horas)</li> </ul>

raturas. La conjunción de estas alteraciones en el endotelio pulmonar y en el epitelio respiratorio conducen en última instancia al edema pulmonar de altura. Asimismo, y basados en los conceptos aquí descritos, sugerimos el siguiente manejo para la prevención y el tratamiento del EPA (Tabla 1).

Para concluir, debemos decir que las investigaciones del EPA han aportado una nueva luz para la mejor comprensión de los estados patológicos ligados a la hipoxemia en general. Estas investigaciones han demostrado por primera vez la importancia de un evento epigenético (hipertensión pulmonar perinatal transitoria) en una forma de hipertensión pulmonar en humanos. Han demostrado también el rol clave jugado por el transporte de sodio alveolar en la eliminación del fluido alveolar en la patogénesis del edema pulmonar, y han establecido que la estimulación farmacológica del mismo podría ser una nueva herramienta para la prevención y el tratamiento del edema pulmonar. Finalmente, se ha demostrado que la síntesis defectuosa de NO por el endotelio pulmonar y el epitelio alveolar constituye el evento central en la

patogénesis de la vasoconstricción pulmonar hipóxica exagerada.

**Agradecimientos:** Agradecemos al Dr. Andrés Pascual por la lectura crítica del manuscrito. Las investigaciones realizadas por los autores fueron sostenidas gracias a subvenciones de la Fundación Nacional Suiza de Investigación Científica, la Fundación Dr. Max Clöetta, la Fundación Novartis, y la Fundación Placide Nicod.

## Bibliografía

1. Acosta de J. Historia natural y moral de las Indias. Sevilla, 1590.
2. Ravenhill T. Some experiences of mountain sickness in the Andes. *J Trip Med Hyg* 1913; 20: 313-20.
3. Hurtado A. Aspectos físicos y patológicos de la vida en las alturas. *Lima: Imprenta Rímac* 1937.
4. Hurtado A. Respiratory adaptation in the Indian natives of the Peruvian Andes: studies at high altitude. *Am J Phys Anthropol* 1932; 17: 137-65.
5. Mori-Chaves P. Contribución al estudio del soroche experimental. Manifestaciones pulmonares en el soroche agudo. *Anal Fac Med (Lima)* 1935: 126-72.

6. Bardalez AV. Algunos casos de edema pulmonar agudo por soroche grave. *Anal Fac Med (Lima)* 1955; 33: 232-43.
7. Houston C. Acute pulmonary edema of high altitude. *N Engl J Med* 1960; 263: 478-80.
8. Antezana G, Leguía G, Morales GA, Coudet J, Spielvogel H. Hemodynamic study of high-altitude pulmonary edema (12,200 ft). In: W. Brendel and R.A. Zink (eds.). *Topics in Environmental Physiology and Medicine, High altitude physiology and medicine*. New York, NY: Springer-Verlag, 1982: 232-42.
9. Hultgren HN, Lopez CE, Lundberg E, Miller H. Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude. *Circulation* 1964; 29: 393-408.
10. Martcorena E, Tapia FA, Dyer J, et al. Pulmonary edema by ascending to high altitudes. *J Dis Chest* 1964; 45: 273-83.
11. Peñaloza D, Sime F. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1969; 23: 369-78.
12. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001; 345: 107-14.
13. Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: current concepts. *Ann Rev Med* 1996; 47: 267-84.
14. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996; 334: 624-9.
15. Hackett PH, Roach RC. High altitude pulmonary edema. *J Wilderness Med* 1990; 1: 3-26.
16. Vock P, Fretz C, Francioli M, Bärtsch P. High-altitude pulmonary edema: findings at high-altitude chest radiography and physical examination. *Radiology* 1989; 170: 661-6.
17. Lobenhoffer HP, Zink RA, Brendel W. High altitude pulmonary edema: analysis of 166 cases. In: W. Brendel and R.A. Zink (eds.). *Topics in Environmental Physiology and Medicine, High altitude physiology and medicine*. New York, NY: Springer-Verlag, 1982: 219-31.
18. Cremona G, Asnaghi R, Baderna P, et al. Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 303-9.
19. Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1284-9.
20. Hultgren HN, Martcorena EA. High altitude pulmonary edema: epidemiologic observations in Peru. *Chest* 1978; 74: 372-6.
21. Schoene RB. Pulmonary edema at high altitude: review, pathophysiology, and update. *Clin Chest Med* 1985; 6: 491-507.
22. Staub NC. Pulmonary edema - hypoxia and overperfusion. *N Engl J Med* 1980; 302: 1085-7.
23. Scherrer U, Sartori C, Lepori M, et al. High-altitude pulmonary edema: from exaggerated pulmonary hypertension to a defect in transepithelial sodium transport. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474: 93-107.
24. Hackett PH, Creagh CE, Grover RF, Hinigman B, Houston CS. High altitude pulmonary edema in persons without the right pulmonary artery. *N Engl J Med* 1980; 302: 1070-3.
25. Rios B, Driscoll D, McNamara DG. High altitude pulmonary edema with absent pulmonary artery. *Pediatrics* 1985; 75: 314-7.
26. Torrington KG. Recurrent high-altitude illness associated with right pulmonary artery occlusion from granulomatous mediastinitis. *Chest* 1989; 96: 1422-3.
27. Durmowicz AG. Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. *Pediatrics* 2001; 108: 443-7.
28. Oelz O, Maggiorini M, Ritter M, et al. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. *Lancet* 1989; 2: 1241-4.
29. Hackett PH, Roach RC, Hartig GS, Green ER, Levine BD. The effect of vasodilators on pulmonary hemodynamics in high-altitude pulmonary edema - a comparison. *Int J Sports Med* 1992; 13: 68-74.
30. Maggiorini M, Melot C, Pierre S, et al. High-Altitude Pulmonary Edema Is Initially Caused by an Increase in Capillary Pressure. *Circulation* 2001; 103: 2078-83.
31. Bartsch P, Maggiorini M, Mairbaurl H, Vock P, Swenson ER. Pulmonary extravascular fluid accumulation in climbers. *Lancet* 2002; 360: 571; author reply 571-2.
32. Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, Stamler JS, Creager MA. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 591-6.
33. Ahsan A, Charu R, Pasha MA, Norboo T, Afrin F, Baig MA. eNOS allelic variants at the same locus associate with HAPE and adaptation. *Thorax* 2004; 59: 1000-2.
34. Droma Y, Hanaoka M, Ota M, et al. Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 2002; 106: 826-30.
35. Ahsan A, Norboo T, Baig MA, Qadar Pasha MA. Simultaneous selection of the wild-type genotypes of the G894T and 4B/ 4A polymorphisms of NOS3 associate with high-altitude adaptation. *Ann Hum Genet* 2005; 69: 260-7.
36. Bowers R, Cool C, Murphy RC, et al. Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 764-9.
37. Hoshikawa Y, Ono S, Suzuki S, et al. Generation of oxidative stress contributes to the development of pulmonary hypertension induced by hypoxia. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1299-306.
38. Irodova NL, Lankin VZ, Konovalova GK, Kochetov AG, Chazova IE. Oxidative stress in patients with primary pulmonary hypertension. *Bull Exp Biol Med* 2002; 133: 580-2.
39. Sartori C, Lepori M, Busch T, et al. Exhaled nitric oxide does not provide a marker of vascular endothelial function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 879-82.
40. Busch T, Bartsch P, Pappert D, et al. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 368-73.
41. Duplain H, Sartori C, Lepori M, et al. 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* 2000; 162: 221-4.
42. Goerre S, Wenk M, Bärtsch P, et al. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high altitude exposure. *Circulation* 1995; 91: 359-64.
43. Sartori C, Vollenweider L, Loffler BM, et al. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 2665-8.
44. Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller DV. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J Clin Invest* 1993; 92: 99-104.
45. Krasney JA. A neurogenic basis for acute altitude illness. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 195-208.
46. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 1713-8.
47. Owlya R, Vollenweider L, Trueb L, et al. Cardiovascular and sympathetic effects of nitric oxide inhibition at rest

- and during exercise in humans. *Circulation* 1997; 96: 3897-903.
48. Sartori C, Lepori M, Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans. *Pharmacol Ther* 2005; 106: 209-20.
  49. Barker DJP. Mothers, babies, and disease in later life. London: BMJ Books, 1994.
  50. Morin FC, Stenmark KR. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2010-32.
  51. Hakim TS, Mortola JP. Pulmonary vascular resistance in adult rats exposed to hypoxia in the neonatal period. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 419-24.
  52. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, Delabays A, Nicod P, Scherrer U. Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult. *Lancet* 1999; 353: 2205-7.
  53. Smith APL, Emery CJ, Higenbottam TW. Perinatal chronic hypoxia decreases endothelial nitric oxide synthase (NOS III) and increases preproendothelin-1 (ppET-1) mRNA levels in rat. *Eur Respir J* 1997; 10 (Suppl 25): 433s.
  54. Sartori C, Allemann Y, Trueb L, et al. Exaggerated pulmonary hypertension is not sufficient to trigger high-altitude pulmonary oedema in humans. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 385-9.
  55. Egli M, Duplain H, Lepori M, et al. Defective respiratory amiloride-sensitive sodium transport predisposes to pulmonary oedema and delays its resolution in mice. *J Physiol* 2004; 560: 857-65.
  56. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002; 346: 1631-6.
  57. Sartori C, Matthay MA, Scherrer U. Transepithelial sodium and water transport in the lung. Major player and novel therapeutic target in pulmonary edema. *Adv Exp Med Biol* 2001; 502: 315-38.
  58. Hummler E, Barker P, Gatz J, et al. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in aENaC-deficient mice. *Nature Genet* 1996; 12: 325-8.
  59. Sartori C, Duplain H, Lepori M, et al. High altitude impairs nasal transepithelial sodium transport in HAPE-prone subjects. *Eur Respir J* 2004; 23: 916-20.
  60. Berthiaume Y, Staub NC, Matthay MA. Beta-adrenergic agonists increase lung liquid clearance in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1987; 79: 335-43.
  61. Jayet PY, Thalmann S, Stuber T, et al. Offspring of preeclamptic mother are predisposed to hypoxic pulmonary hypertension. *FASEB J* 2005; 19: A1330.
  62. Beall CM, Laskowski D, Strohl KP, et al. Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers. *Nature* 2001; 414: 411-2.
  63. Richalet JP, Gratadour P, Robach P, et al. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 275-81.
  64. Thalmann S, Allemann Y, Jayet PY, et al. Oxidative stress mediated chronic pulmonary hypertension in re-entry pulmonary edema-prone high altitude dwellers. *FASEB J* 2005; 19: A1333.
  65. Sartori C, Trueb L, Allemann Y, Nicod P, Scherrer U. Transient perinatal hypoxic pulmonary hypertension predisposes to exaggerated pulmonary vasoconstriction in young adults exposed to high altitude. *FASEB J* 1997; 11: A135.

-----

**SOCRATES.** Pues eso es, Fedro, lo terrible que tiene la escritura y que es en verdad igual a lo que ocurre con la pintura. En efecto, los productos de ésta se yerguen como si estuvieran vivos, pero si se les pregunta algo, se callan con gran solemnidad. Lo mismo les pasa a las palabras escritas. Se creería que hablan como si pensarán, pero si se les pregunta con el afán de informarse sobre algo de lo dicho, expresan tan sólo una cosa que es siempre la misma. Por otra parte, basta con que algo se haya escrito una sola vez, para que el escrito circule por todas partes lo mismo entre los entendidos que entre aquellos a los que no les concierne en absoluto, sin que sepa decir a quiénes debe interesar y a quiénes no. Y cuando es maltratado, o reprobado injustamente, constantemente necesita de la ayuda de su padre, pues por sí solo no es capaz de defenderse ni de socorrerse a sí mismo.

Platón (427-347 a.C.)

Fedro. Traducción de Luis Gil. Buenos Aires: Orbis, 1983, p 366