

## CASO CLÍNICO

# *Edema pulmonar de gran altura*

FELIPE UNDURRAGA M.\* y ALVARO UNDURRAGA P.\*\*

### HIGH ALTITUDE PULMONARY EDEMA

*High altitude diseases are originated from brain and lung. The first are Acute Mountain Sickness and Brain edema and the second is High Altitude Pulmonary Edema (HAPE). Current evidence shows that brain edema is an universal event of the people who are exposed to high altitude. By other hand 3 out of 4 healthy subjects exposed to high altitude will present a subclinical HAPE. Hypoxia of altitude is the responsible for this condition. The susceptible subjects would be those who genetically have a low ventilatory response to hypoxia and an exaggerated increase of vascular pulmonary pressure during exercise. A clinical case of acute pulmonary edema in a young sportman who participated in an expedition to Cerro El Plomo (5.280 m) in Chilean Central Andes Mountains is presented. Pathophysiology and treatment of these conditions are discussed.*

**Key words:** High altitude diseases; pulmonary edema.

### RESUMEN

*Las enfermedades de altura son de causa cerebral y pulmonar. Las primeras se refieren fundamentalmente al mal agudo de montaña y al edema cerebral de altura y las segundas al edema pulmonar agudo de montaña. Actuales evidencias señalan que el edema cerebral sería un fenómeno universal de los que ascienden a altura y que tres de cada cuatro individuos sanos que se expongan a altura desarrollarán un edema pulmonar agudo de montaña subclínico. La hipoxia de altura es la responsable de estos cuadros y los sujetos susceptibles serían aquellos que genéticamente tienen una respuesta ventilatoria reducida a la hipoxia y una exagerada respuesta vasopresora pulmonar al ejercicio. Se presenta un caso de edema pulmonar agudo de montaña en un deportista previamente sano que participó en una expedición al cerro El Plomo (5.280 msnm) en la Cordillera de los Andes central. Posteriormente, se comenta la fisiopatología y tratamiento de esta condición.*

Se presenta el caso de un varón de 21 años de edad deportista entrenado, previamente sano.

En Diciembre del año 1996 participó en una expedición de cuatro días al cerro el Plomo (5.280 metros sobre el nivel del mar (msnm)). Durante la primera noche de expedición, estando a 3.800 msnm y luego de una hidratación adecuada, refiere insomnio de conciliación y un leve dolor de tipo opresivo retroesternal. Al día siguiente continuó el ascenso llegando a los 4.200 msnm. Durante el ascenso manifestó cefalea holocranea de comienzo progresivo, que no ce-

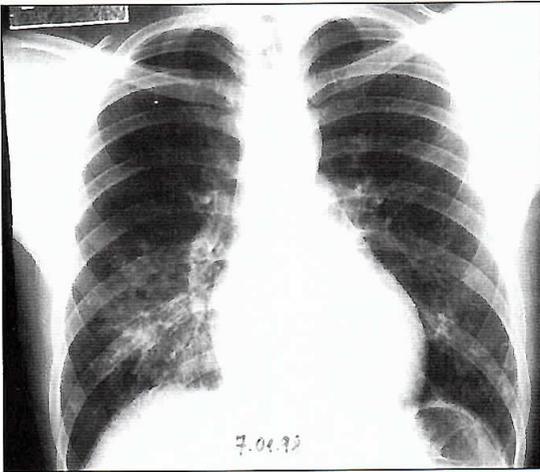
dió a analgésicos comunes; al llegar a esa altura la cefalea se intensificó y reapareció dolor retroesternal de tipo opresivo y disnea a medianos esfuerzos. Esa noche el cuadro se agudizó aumentando especialmente el dolor retroesternal. No presentó tos.

Esta sintomatología le impidió realizar el ataque a la cumbre desde el campamento base, permaneciendo allí con igual sintomatología un día completo.

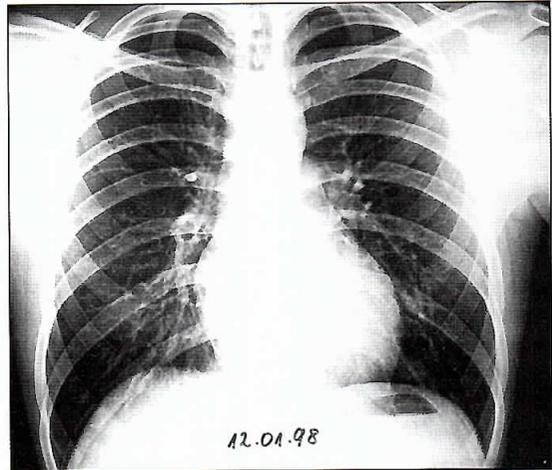
Durante el descenso se mantuvo su disnea frente a medianos esfuerzos.

\* Alumno 6º año Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

\*\* Médico, Servicio de Medicina, Instituto Nacional del Tórax, Santiago, Chile.



**Figura 1.** Radiografía de tórax en proyección pósterio-anterior. Se observan infiltrados alveolares en ambos campos pulmonares, especialmente en la base derecha. Silueta cardiovascular dentro de límites normales.



**Figura 2.** Radiografía de tórax en proyección pósterio-anterior, efectuada 5 días después de la primera. Se consideró de aspecto normal.

Cuando regresó a Santiago, continuó con sintomatología durante dos días que decreció notablemente al tercer día. Ese día el paciente consultó a médico quien diagnosticó Neumonía. La sintomatología desapareció al quinto día.

En Enero del año 1998, estando asintomático desde el episodio anterior, participó nuevamente en una expedición de tres días al cerro El Plomo. En la primera noche de expedición, estando a 4.200 msnm y habiéndose hidratado adecuadamente, repitió el cuadro descrito anteriormente pese a lo cual, continuó el ascenso hasta 4.600 msnm con progresiva intensificación de sus síntomas que le impidió seguir el ascenso. Esta sintomatología se mantuvo durante el descenso y en Santiago consultó médico al segundo día de su llegada por persistencia de la disnea. Al examen se apreciaba normotenso, afebril con frecuencia respiratoria de 22 por minuto y leves crepitaciones en base de hemitórax derecho, resto del examen normal. Se tomó una radiografía de tórax (Figura 1). El paciente alivió espontáneamente su sintomatología y la Rx de tórax de control cinco días después (Figura 2) se consideró normal. No recibió ninguna terapia.

#### COMENTARIO

El caso que presentamos constituye un ejemplo bastante típico de un edema pulmonar de gran altura (HAPE), la causa más frecuente de muerte dentro de las enfermedades de la altura. Antiguamente muchas muertes de montañistas

se atribuían a "Neumonía" que muy posiblemente correspondieron a HAPE. Las enfermedades de altura son cerebrales y pulmonar. Las primeras son el mal agudo de montaña y el edema cerebral de altura; la pulmonar es el HAPE. El mal agudo de montaña es un síndrome autolimitado cuyos síntomas son cefalea en persona no aclimatizada que recientemente asciende a altura de 2.500 m o más, lo cual se acompaña de síntomas gastrointestinales (anorexia náuseas y vómitos) insomnio, mareos, decaimiento y fatiga<sup>1</sup>. Los síntomas pueden desarrollarse desde 1 hora de llegar a la altura, generalmente a las 6-10 horas, llegando a su máximo al 2° ó 3er día y desaparecen al 5° día. Algunos casos progresan al edema cerebral que es la etapa avanzada del cuadro anterior con aparición de ataxia y alteraciones de conciencia. Puede aparecer papiledema, hemorragia retinal y parálisis de nervios craneales. El cuadro suele progresar en horas o días y la muerte es por herniación cerebral. La hipoxia es el factor patogénico fundamental de las enfermedades de altura. Induce vasodilatación a través posiblemente de óxido nítrico y produciría cefalea a través de activación del sistema trigémino vascular; la cefalea induciría síntomas generales de tipo digestivo

Aparentemente cierto grado de edema cerebral sería un fenómeno universal de quienes ascienden a altura y se ha planteado que la enfermedad aguda de montaña estaría relacionada con la capacidad personal de compensar el edema cerebral.

El caso que presentamos, uno más en la literatura nacional<sup>2-4</sup>, acusó síntomas de mal agudo de montaña con cefalea marcada y posteriormente síntomas claros de edema pulmonar que se demostró radiológicamente. Este último cuadro generalmente se presenta el tercer día del ascenso y raramente ocurre después de 4 días en altura. Los síntomas se inician en un 50% de los casos con signos cerebrales de mal agudo de montaña y en un 14% por edema cerebral<sup>1</sup>. La disnea es universal en el HAPE y en la mitad de los casos hay tos seca. Puede haber dolor torácico y fiebre. Más infrecuente es la ortopnea y la hemoptisis. En el examen físico se encuentra crepitaciones pulmonares bilaterales progresivas y la radiografía de tórax demuestra un corazón pequeño e infiltrados alveolares bilaterales<sup>1</sup>, como los que se apreciaron en nuestro paciente (Figura 1).

Es difícil precisar con exactitud la incidencia de esta patología ya que la población en riesgo es desconocida. Se han hecho muchas estimaciones al respecto. Las evidencias actuales señalan que tres de cada cuatro individuos sanos que se expongan a la altura presentan un HAPE subclínico<sup>5</sup>.

Es importante recordar que ambos sexos y todas las edades son susceptibles. Existe la impresión que individuos más jóvenes y niños serían más propensos al HAPE.

Los sujetos susceptibles tienen una respuesta ventilatoria a la hipoxia reducida y una exagerada respuesta presora vascular pulmonar al ejercicio. Se ha comunicado que en estos individuos la función del endotelio estaría comprometida con una sobreexpresión de vasoconstrictores (endotelina 1) y una subexpresión de vasodilatadores (óxido nítrico) en respuesta a la hipoxia. Existen estudios que han encontrado cierta asociación con el complejo HLA<sup>6</sup> y se ha comunicado una alta incidencia del alelo D del gen ACE en sujetos que viven en altura y tienen hipertensión pulmonar<sup>7</sup>. Este estudio otorga una mayor sustentación a la susceptibilidad genética de los pacientes que sufren HAPE. También se ha determinado que los sujetos susceptibles tienen una diferencia genética en los canales de sodio sensibles a amiloride que reducen la habilidad de transportar sodio y agua desde el espacio alveolar. Por último, los susceptibles tienen mayor incidencia de antígenos HLA-DRG y HLA-DQ4 lo que sugiere una base inmunogenética a su susceptibilidad.

Actualmente la teoría más aceptada para explicar la etiología de los pacientes que sufren HAPE es el aumento de la presión arterial

pulmonar en respuesta a la hipoxia. Los mecanismos para esta respuesta incluyen sobreactividad simpática, disfunción endotelial y mayor hipoxemia resultante de la pobre respuesta ventilatoria a la hipoxia. Por el aumento de la actividad simpática hay constricción venosa pulmonar lo cual apoyaría la acción beneficiosa de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. Se ha planteado que la presión capilar es irregular en las ramas de las arterias pulmonares, creándose con esto zonas hiperperfundidas y otras hipoperfundidas en el lecho pulmonar, dependiendo si la arteria que irriga la zona en cuestión se encuentra más o menos contraída respectivamente. Las zonas hiperperfundidas aumentan sustancialmente su presión capilar (presión transmural) lo cual produce a corto plazo un daño en la pared capilar<sup>8,9</sup>. Estudios recientes han mostrado que el aumento en la presión transmural capilar crea daños de considerable gravedad a las paredes capilares pudiendo incluso perforarlas posibilitando con ello la formación del edema. Además, la ruptura de las paredes capilares expone las membranas basales, las cuales están eléctricamente cargadas, lo cual puede activar a leucocitos y plaquetas produciendo formación de trombos de fibrina, elementos encontrados en el lecho pulmonar de pacientes fallecidos por HAPE.

Un hecho esencial es que el daño por estrés en los capilares pulmonares es rápidamente reparado cuando la presión capilar disminuye<sup>8</sup>.

Frente al diagnóstico de HAPE o ante la sospecha de él, el tratamiento más factible y efectivo es el inmediato descenso del paciente a alturas menores. Los tratamientos farmacológicos que se presentan a continuación son sólo coadyuvantes y prestan utilidad si el descenso del paciente se retrasa o no es posible hacerlo de inmediato. Se ha comunicado que incluso descensos de sólo 300 m<sup>10</sup> mejoran significativamente la condición del paciente.

La administración de oxígeno disminuye la hipoxia y reduce la presión de la arteria pulmonar un 30 a 50%. Las dosis de éste dependerá de la altura y su administración se recomienda inicialmente un flujo de 6 a 10 L/min. Muchas veces la administración de O<sub>2</sub> y el descenso bastan como terapia.

El tratamiento farmacológico se basa en reducir el alza de la presión de la arteria pulmonar. Actualmente lo más recomendado y factible de usar en terreno es la combinación de oxígeno con bloqueadores de los canales de calcio.

De los bloqueadores de los canales de calcio el con mayor evidencia experimental es Nifedipino<sup>11</sup>. Se ha recomendado 10 mg de Nifedipino

sublingual y seis horas después 20 mg oral. Con esta combinación se ha visto que los pacientes presentan una significativa mejoría clínica, mejor oxigenación y reducción del gradiente alvéolo-arterial de O<sub>2</sub>, de la presión de la arteria pulmonar y "limpieza" del edema a pesar que se continúe el ejercicio. Cabe mencionar que el Nifedipino sublingual es rápidamente absorbido pudiendo ocasionar hipotensión y es por esto que muchos profesionales no lo utilizan. Es importante mencionar que algunos estudios clínicos han comunicado reducción de la presión de arteria pulmonar hasta de un 30% con mínima alza de la presión de oxígeno con esta droga

Se ha demostrado que administrar presión positiva en la espiración es beneficioso en HAPE y en otros tipos de edema. Este tipo de presión positiva se puede crear por diversos instrumentos o bien por la sola oclusión labial durante la espiración, similar a lo que realizan los pacientes con enfisema pulmonar<sup>12</sup>.

Por último se ha planteado que la inhalación de agonistas  $\beta$  adrenérgicos podrían ser útiles en la prevención y el tratamiento del HAPE. Recientemente se ha comunicado que la inhalación profiláctica de Salmeterol disminuye la incidencia del edema pulmonar de gran altura en más del 50% en sujetos susceptibles<sup>13</sup>. Se han propuesto varios mecanismos que explicarían este efecto. La mejoría del "clearance" del líquido alveolar sería uno de estos mecanismos ya que los agonistas  $\beta$  adrenérgicos estimulan el transporte de sodio transepitelial y atenúan la inundación de líquido alveolar, como se ha demostrado experimentalmente<sup>14</sup>. Por otro lado, el Salmeterol mejora la ventilación alveolar y reduce la hipoxia alveolar de gran altura, disminuyendo el daño inducido por hipoxia en la absorción alveolar de sodio y de líquidos y así podría proteger contra el desarrollo del edema. La inhalación de Salmeterol en cambio no disminuyó la hipertensión pulmonar inducida por la altura, lo cual también tiene una demostración experimental. Se ha propuesto un efecto hemodinámico en la microcirculación favoreciendo la permeabilidad que contribuya al efecto positivo del Salmeterol. La inhalación de esta droga no sólo

disminuye la incidencia del edema pulmonar sino que también disminuye los síntomas del mal agudo de montaña lo cual parece relacionado al alivio de la hipoxia. Estos hallazgos son de extremo interés ya que representa una fácil medida terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- HACKETT P H, ROACH R C. High-altitude illness N Engl J Med 2001 12; 345: 107-14.
- 2.- CASANOVA E, MARÍN C, HEYERMAN M. Enfermedad por altura. Rev Méd Chile 1980; 108: 243-6.
- 3.- DONOSO H. Edema pulmonar de las grandes alturas. Paciente crítico 1989; 5: 21-9.
- 4.- BAEHR F, GIL R. Edema pulmonar de gran altura Caso Clínico. Enf Resp Cir Torác 1990; 6 (supl): 23-4.
- 5.- BASNYAT B. High-altitude emergency medicine Lancet 2000; 356 Suppl: s1.
- 6.- HANAOKA M, KUBO K, YAMAZAKI Y, MIYAHARA T, MATSUZAWA Y, KOBAYASHI T et al. Association of high-altitude pulmonary edema with the major histocompatibility complex. Circulation 1998; 97: 1124-8
- 7.- MORRELL N W, SARYBAEV A S, ALIKHAN A, MIRRAKHIMOV M M, ALDASHEV A A. ACE genotype and risk of high altitude pulmonary hypertension in Kyrgyz Highlanders. Lancet 1999; 353 (9155): 814.
- 8.- WEST J B, TSUKIMOTO K, MATHIEU-COSTELLO O, PREDILETTO R. Stress failure in pulmonary capillaries J Appl Physiol 1991; 70: 1731-42.
- 9.- TSUKIMOTO K, YOSHIMURA N, ICHIOKA M, TOJO N, MIYAZATO I, MARUMO F et al. Protein, cell, and LTB<sub>4</sub> concentrations of lung edema fluid produced by high capillary pressures in rabbit. J Appl Physiol 1994; 345: 107-14.
- 10.- WARD M, MILLEDGE J, WEST J. High Altitude Pulmonary Edema, en: Arnold P. High Altitude Medicine and Physiology, 3<sup>rd</sup> edition, Oxford University Press 2000; 232-46.
- 11.- OELZ O, MAGGIORINI M, RITTER M, WABER U, JENNI R, VOCK P et al. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. Lancet 1989; 25: 2: 1241-4.
- 12.- FELDMAN K W, HERNDON S P. Positive expiratory pressure for the treatment of high-altitude pulmonary oedema. Lancet 1977; 1: 1036-7.
- 13.- SARTORI C, ALLEMAN Y, DUPLAIN H, LEPORI M, EGLI M, LIPP E et al. Salmeterol for the prevention of High-Altitude Pulmonary Edema. N Engl J Med 2002; 364: 1631-6.
- 14.- SALDÍAS F J, SZNAJDER. Mecanismos de aclaración del edema pulmonar mediado por agonistas beta-adrenérgicos. Rev Chil Enf Respir 1998; 14: 148-56.