IBBA

METABOLISMO DE LA GLUCOSA CEREBRAL Y DEBITO SANGUINEO CEREBRAL EN LOS RESIDENTES DE LAS GRANDES ALTTURAS

Soren C. Sorensen, Niels A. Lassen, John W. Severinghaus, Jean Coudert y Mario Paz - Zamora

INSTITUTO DE FISIOLOGIA MEDICA, DEPARTAMENTO A,,
UNIVERSIDAD DE COPANHAGUE

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA CLINICA HOSPITAL DE BISPBIERG, COPENHAGUE, DINAMARCA

INSTITUTO DE INVESTIGACION CARDIOVASCULAR, SAN FRANCISCO, U.S.A.

INSTITUTO BOLVIANO DE BIOLOGIA DE LA ALTURA, LA PAZ, BOLIVIA

Con la ayuda financiera parcial de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, de la Fundación para el Progreso de la Ciencia Médica, Dinamarca, Proyecto de Ayuda Nº HE-06285 y Ayuda para la Carrera de Investigación Nº 5-K6-HE19412 del Instituto Nacional del Corazón.

Cuando el hombre se halla expuesto a la hipoxia, en la mayoría de los casos, se presenta un aumento en la ventilación, por mediación de los quemoreceptores periféricos y de los cuerpos carotideos y aórticos. Sin embargo, cuando la exposición a la hipoxia se prolonga, la ventilación va en aumento. A este último aumento en la ventilación se le ha dado el nombre de aclimatización ventilatoria a la hipoxia y se ha demostrado que es el resultado de una disminución de la concentración de bicarbonatos del flúido extra-celular cerebral (18, 19, 23). Se han propuesto varios mecanismos para explicar la disminución de la concentración de bicarbonatos del flúido extra-celular cerebral. Severinghaus y al. (19) sugirieron que la concentración de bicarbonatos disminuye debido a un mecanismo transporte activo, que sirve para compensar la alcalosis respiratoria del flúido cerebral extra- celular. Según ésta hipótesis, el aumento persistente de la ventilación en las grandes alturas se mantiene gracias a la respuesta de los quemoreceptores periféricos al PO2 arterial bajo. Se descubrió luego que los nativos de las grandes alturas presentan muy poca y a veces ninguna respuesta detectable de los quemoreceptores periféricos a la hipoxia, si bien hiperventilan cuando se mantiene su PCO2 arterial por debajo de 40 torr (17, 22). Sorensen y Milledge (23) descubrieron que el pH en el líquido cerebroespinal lumbar era mas bajo que lo normal en los nativos de las grandes alturas y sugirieron por lo tanto que la disminución de la concentración de bicarbonatos del flúido extra-celular cerebral podría ser el resultado de una glicolisis anaeróbica incrementada, en los habitantes de las grandes alturas.

El objetivo del presente estudio es el de cuantificar el grado metabolismo anaeróbico en el cerebro de los habitantes de las grandes alturas, midiendo el débito sanguíneo cerebral y las diferencias de glucosa, oxígeno y concentraciones de lactato entre la arteria y la vena yugular interna.

MATERIAL Y METODOS:

Estudiamos a 23 desidentes de La Paz, Bolivia (altura 3.800 m. = 12.700 pies). Todos ellos, salvo dos BC y BM eran de sexo masculino. Su edad oscilaba entre los 15 y los 47 años (Cuadro 1). Algunos individuos, que habían vivido en las altas selvas (alturas entre 1.500 y 2.000 m.) estaban relativamente anémicos, debido generalmente a infestaciones crónicas con anquilostoma. Otros eran inmigrantes del altiplano situado sobre La Paz (altura entre 4.000 y 4.500 m.). Todos ellos vivían en La Paz o en sus suburbios desde hacían varios años. Los individuos fueron elegidos en forma deliberada para obtener un amplio grado de valores hamatocríticos.

Los individuos fueron estudiados tanto por la mañana como por la tarde y no se sometieron a ayuno. Se colocó un cateter en el bulbo yugular, introduciéndole a través de la vena cubital, con la ayuda de fluoroscopia. Se colocó otro cateter en la arteria braquial.

Para medir las diferencias arterio-venosas de glucosa, lactato y oxígeno se tomaron muestras en forma simultánea del bulbo arterial y yugular. De cada ejemplo, aproximadamente 1cc. de sangre fue precipitado inmediatamente en cada una de las dos ampollas conteniendo 10 m1. con 6% de ácido perclórico. Las ampollas fueron pesadas antes y después de adicionar la sangre y fueron centrifugadas; los sobrenadantes fueron trasladados a ampollas de vidrio, selladas luego al fuego. Los sobrenadantes de ácido Abril — Diciembre 1973

fueron almacenados a aproximadamente 4°C hasta el momento de ser analizados, varios meses después. Antes del estudio se aseguró que las concentraciones de glucosa y de la tato así almacenados durantes tres ceses, no sufrieran ningún cambio. Las concentraciones de lactato, de glucosa y de ácido didroxibutírico fueron determinadas enzimáticamente (5, 21, 24,). Cada muestra fue analizada en duplicado o triplicado. El contenido de oxígeno en la sangre venosa y arterial fue determinado tanto por el método de Van-Slyke como por el método modificado de Lingemmaier (1),. LAS PCO2, PO2 y pH de las muestras de sangre fueron medidas con electrodos convencionales. El hematocrito arterial fue determinado por sedimentación de sangre arterial durante 30 min. en tubos de Wintrobe.

El flujo sanguineo cerebral (CBF) fue determinado por medio de una técnica modificada de Kety, durante un lavado alveolar de 15 min. Después de un "equilibrio" de 15 min. con 85Kr gaseoso fueron introducidos intravenosamente, disueltos en solución salina o administrados en forma de gas por medio de un sistema circular semicerrado de absorción, a una frecuencia de unos 2 mCi/, durante 2 minutos y luego a una frecuencia de 0.6 mCi/min durante 13 minutos. Esta técnica a egura un mejor equilibrio de los compartimentos de intercambio lento del cerebro que el obtenido con la técnica convencional. La PCO2 y PO2 arterial fueron medidas frecuentemente, lo que permitió el mantenimiento de valores estables de los gases en sangre por medio del ajuste de la composición del gas inspirado. Se presumió que el equilibrio de la concentración de 85Kr en el cerebro, Vo, era igual a una muestra de concentración venosa-yugular, obtenida después de 14 minutos de equilibrio. Después del período de 15 minutos de "equilibrio", comenzó el lavado a to y se tomaron muestras de sangre venosa-yugular a una velocidad de 1.5 ml/min, utilizando jeringas automáticas de 20 ml. Los espacios muertos de la jeringa y los cateteres fueron llenados previamente con una solución salina heparinizada. Después de 6 minutos de lavado a 11, ambos jeringas fueron llenadas manualmente lo más rápidamente posible con sangre hasta 15.0 ml. Pocos minutos después, a t2, se tomaron muestras venosas arteriales y yugulares. Otro par de muestras arteriales y venosas fueron tomadas después de 15 min. de lavado a t3. Entre t2 y t3 se tomaron muestras arteriales y venosas para determinar los gases en sangre, y las concentraciones de glucosa y de

Las muestras tomadas para la determinación de 85Kr, fueron transferidas a cubetas de 5 cm. de diámetro y 2 mm. de espesor, cubiertas con un velo de mylar fresco y el recuento se hizo entre dos tubos Geiger (8). Los indices de recuento en las muestras fueron corregidos en lo que se refiere a las dilusiones de espacio muerto de la jeringa y del cateter. Para las muestras "integradas" obtenidas entre tO y t1 las correcciones también incluyeron dilusiones con sangre cuya concentración fue computada a t1 (ver continuación) y cuyo volumen es de [15 — (Q + AD)] m1 y [15 — Q + VD)] m1, donde Q representa el volumen de la muestra integrada i.e. 9 m1 y AD y VD los volúmenes de espacio muerto de los cateteres arterial y venoso y de la jeringa. Los índices de recuento de las muestras "integradas", Ain y Vin, fueron:

Ain =
$$\frac{15A' - (15-Q-Ad) A1)}{Q}$$

y Vin = $\frac{15V' - (15-Q-Vd) V1}{Q}$

dónde A' y V' fueron los índices de recuento de las muestras 15 m1 y A1 y V1 fueron los índices de recuento de la sangre a t1,. Este valor fue calculado por extrapolación, partiendo de los índices de recuento de sangre a t2 y t3, asumiendo que el deslave de 85Kr entre t1 y t2 siguió la misma función exponencial que la del deslave entre t2 y t3. Las inclinaciones ka y kv, fueron:

$$ka = [1n(A2/A3)]/(t3 - t2)$$

y $kv = [1n(V2/V3)]/(t3 - t2)$

Por lo tanto:

A1 = A2 exp [(ka t2
$$-$$
t1)]
y V1 = V2 exp [(kv (t2 $-$ t1)]

El aérea entre las curvas de deslave arteriales y venosas, durante la "integración" fue t1 (Vin — Ain), y el área entre las curvas de deslave arteriales y venosas de t1 a infinito fue tomada así:

$$CBF = \frac{\lambda \text{ Vo}}{\text{t1 (Vin - Ain)} + (Vk/kv - A1/ka)}$$

el coeficiente de separación (λ) para 85KR entre cerebro y sangre y fue computado así 2.834/ (2175 + Hct), donde Hct es el hematocrito fraccional. Esto es una simplificación de la relación propuesta por Lassen y Munk (8).

RESULTADOS:

En el cuadro 1 se puede ver la edad, los valores hematocríticos y las PCO2, PO2 y pH en la sangre arterial. También pueden verse en el cuadro 1 las diferencias arterio-venosas para la glucosa y el oxígeAbril — Diciembre 1973

no respectivamente y la diferencia veno-arterial para el lactato.

1. Las diferencias arterio-venosas fueron determinadas mientras los individuos respiraban aire ambiente y en algunos experimentos después de que los individuos respiraron oxígeno durante ½ o 1 hora con una máscara. En el último caso fue generalmente necesario aumentar 1 — 2% de CO2 al aire inspirado para mantener el PCO2 arterial al mismo nivel que durante la inhalación del aire ambiente. En algunos experimentos las diferencias (a — v) fueron determinadas también después de rebajar el PO2 arterial por debajo del valor de aire ambiente durante 1 hora, aumentando nitrógeno al aire inspirado. En estos experimentos también se añadió CO2 al aire inspirado.

En el cuadro 1 también se puede ver el índice glucosa-oxígeno (GOI) y el índice lactato-glucosa (LGI) para cada par de muestras arteriales y venosas. Se define el índice glucosa-oxígeno:

GOI =
$$\frac{6 \times (a - v) \text{ glucosa}}{(a - v) \text{ oxígeno}} \times 100\%$$

Si toda la glucosa recibida por el cerebro es metabolizada a CO2 y H2O y si el oxígeno es utilizado únicamente para el metabalismo de la glucosa el GOI será de 100%, puesto que se requieren seis moléculas de O2 para metabolizar cada molécula de glucosa a CO2 y H2O. Un valor superior en una situación de condiciones fijas, indica que una parte de la glucosa es metabolizada anaeróbicamente. Un valor inferior al 100% indica que el oxígeno es utilizado también para algo diferente que el consumo de glucosa. El índice lactato-glucosa se define:

$$LGI = \frac{(a - v) | lactato}{2 \times (a - v) | glucosa} \times 100\%$$

El indice lactato-glucosa es, en condiciones fijas, el porcentaje de la glucosa metabolizada excretada del cerebro en forma de lactato. Si el cerebro metaboliza solamente glucosa, el grado de metabolismo anaeróbico con el que contribuye el GOI deberá concordar con el que se ha calculado del LGI. Es evidente, según el Cuadro 1, que en nuestros sujetos, no concuerda. Es aún mas evidente por el hecho que el GOI es inferior al 100% en varios de los individuos, lo que podría indicar que sus cerebros metabolizan algo diferente a la glucosa p. ej. cuerpos cetónicos. Por lo tanto, no se puede utilizar el GOI para fijar el grado de metabolismo anaeróbico en éste estudio, por lo que hemos utilizado únicamente las diferencias de lactato veno-arterial y el LGI para fijar el grado de metabolismo anaeróbico.

Las diferencias medias del lactato veno-arterial y el LGI medio al respirar aire ambiente fueron de C.037 mM/ litro ± (sem) y 3.66% ± 0.76 (sem) respectivamente. El valor medio de LGI en los sujetos que habían respirado oxígeno durante 1/2 a 1 hora, no fue diferente, tanto en el estudio total como en el análisis comparado de sujetos estudiados bajo PO2 arterial bajo y alto. Por lo tanto, al respirar oxigeno no disminuyó el grado de metabolismo anaeróbico en el cerebro de dichos sujetos. En estos experimentos de notoria hipoxia, el 202 arterial disminuyó por debajo del PO2 arterial durante condiciones de aire ambiente. El PO2 eventual no fue el mismo en todos los individuos y se promediaron los resultados, por lo tanto, podrían tener poco significado. Sin embargo, parecería que el grado de hipoxia que se ha super-impuesto a dichos sujetos, ya hipóxicos, no causó ningún incremento significativo en la producción de lactato por el cerebro.

Los valores medios de lactato arterial durante las tres condiciones fueron: aire ambiente: 0.712 ± 0.056 mM/litro, hipoxia: 0.900 ± 0.129 mM/litro, exigeno: 0.699 ± 0.044 mM/litro. Las variaciones se halian expresadas como errores standard de los términos medios (sem).

La concentración de ácido d-hidroxibutírico medido en la sangre arterial durante la inhalación de aire-ambiente puede verse en el Cuadro 2. En varios de los individuos la concentración fue tan baja que no pudo ser medida debido a la dilución de la sangre durante la precipitación. En el cuadro 2. pueden verse también los valores de GOI en dichos individuos.

Los valores del débito sanguíneo, tal como fueron medidos en algunos de dichos individuos pueden verse también en el cuadro 1. Los valores medias del consumo cerebral de oxígeno (CMRO2) fueron normales en estos individuos, tanto durante la hiperoxia como durante la hipoxia. La diferencia (a—v) para el oxígeno puede, por lo tanto, ser utilizada como una medida indire ta del débito sanguíneo cerebral, porque:

$$CBF = \frac{CMRO2}{(\alpha - v) O2}$$

Por lo tanto, hemos obtenido la relación entre (CBF y hematocrito, y también en los que no se midió el CBF por medio del trazado de la diferencia (a—v) para el oxígeno como función del hematocrito. (7). La disminución de las diferencias de oxígeno arterio--venoso durante la inhalación de aire ambiente fue mayor en los individuos con valores hematocriticos más altos, pero dichos individuos presentaron también el PO2 arterial más bajo durante inhalación de aire ambiente. Debido a que el PCO2 arterial fue el misy cuando respiraban oxígeno (ver Cuadro 1), la diferenica en (a—v) O2 en ambas condiciones puede ser

			CUADRO	H				
HENDGLOBINA (g/100 ml)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	pH _a	(a-v)glucosa (mM/litro)	(v-a)lactato (mM/litro)	(a-v)0 ₂ (mM/litro)	100	197
12.6 11.6 13.8	66.6 53.2 53.6	30.8 33.4 52.2	7.375	0.55	0.059			5.36
18.5	44.9 51.5 48.5	29.9* 29.0 36.6	7.401 7.435 7.397	0.74	600.0-	3,34	133	-0.61
19.0 18.9 9.0	38.0 52.7 56.3	37.6 30.4 29.4	7.362	0.56	0.007	3.20	105	0.63
13.8 13.6	58.8 59.0 55.0	31.7	7.413	0.59	0.112	4.21 3.73 3.30	84 76 116	9.49
15.5 17.5 14.0	55.6 57.2 53.0	33.4 35.0 29.3	7.404 7.400 7.389	0.63	0.047	3.33 2.82 3.00	114 77 60	3.73
12.0 12.6 14.0	57.0 55.8 55.3	34.6 35.0 32.7	7.408	0.47	-0.002 0.011 0.037	2.52	112	1.17
9.6	46.0 61.0 54.7 53.0 37.0	33.0* 32.4 34.5 35.7 43.7	7.431 7.384 7.384 7.373 7.341	0.32 0.46 0.49 0.52 0.47	0.047 0.005 0.025 0.029 0.061	2.68 3.25 3.46	110 96 82	7.34 0.54 2.55 2.79 6.49
	53.6	33.5	7.396	0.50	0.037	3.16		3.66

* Estos valores medidos en mujeres no están incluídos en los valores medios.

IBBA

atribuída únicamente a la diferencia en PO2 arterial. Los valores de PO2 arterial son normales para individuos de sexo masculino, nativos de las grandes alturas viviendo a estas altura (18).

COMENTARIOS:

El objeto del presente estudio es el de evaluar si el metabolismo de glucosa del cerebro es mas anaeróbico en el hombre que vive a grandes alturas que en el que vive a nivel del mar. Este estudio solamente proporciona datos de hombres que viven a grandes alturas, y por lo tanto debemos comparar los datos obtenidos en éste estudio con aquellos obtenidos precedentemente en el hombre que vive a nivel del mar (2). Como lo mencionamos previamente el indice glucosa-oxigeno no puede ser utilizado como medida del grado de metabolismo anaeróbico del cerebro en este estudio. Esto puede deberse en parte a la inexactitud de nuestras medidas de contenido de oxígeno arterial y venoso, pero puede también deberse a que el cerebro metaboliza otros substrato aparte de la glucosa e. g. cuerpos cetónicos. En varios de los sujetos, la concentración de ácido d-hidroxibutírico en la sangre arterial aumentó (Cuadro 2), pero no hemos medido la diferencia arterio-venosa para estos substratos. Por lo tanto, no podemos evaluar el rol cuantitativo del metabolismo de cuerpos cetónicos.

El índice lactato-glucosa tuvo un valor de 4.46% cuando los individuos respiraban aire ambiente indicando que un 4.46% de la glucosa consumida era excretada como lactato. Este valor es el mismo que Cohen y al. (2) hallaron en el hombre que a nivel del mar respiraba aire ambiente, donde el valor medio de 9 sujetos fue de 4.49% ± 1.86 (sem). Así pues el grado de metabolismo anaeróbico en estos residentes de las grandes alturas no fue mayor que en los residentes de nivel del mar cuando ambos grupos respiraban aire ambiente. Además, el grado de metabolismo anaeróbico disminuyó cuando los residentes de las grandes alturas respiraban oxigeno durante 1/2 a I hora. El hecho de que el cerebro produce lactato aún cuando el PO2 arterial aumenta encima del PO2 normal a nivel del mer concuerda con descubrimientos anteriores (8,13) sugiriendo que el cerebro no presenta un efecto Pasteur.

Los resultados no excluyen la posibilidad que el grado de metabolismo anaeróbico puede aumentar en algunas áreas del cerebro en los residentes de las grandes alturas, debido a que las medidas de las diferencias arteorio-venosas a través de todo el cerebro están dominadas por las diferencias arterio-venosas a través de dichas áreas, las cuales presentan el mayor débito sanguíneo. En consecuencia, pueden existir áreas en el cerebro que tienen un débito sanguíneo

bajo y que por lo tanto son mas susceptibles a la hipoxia. Recientemente ha sido obtenida por Hausen y Sorensen una indi ación de diferencias regionales en los cambio metabólicos durante la hipoxía prolongada (3) examinando el efecto de la hipoxia prolongada mas alto que durante la respiración de oxígeno en los individuos que presentaban mayor hematocrito, pero estos individuos también presentaron los valores de Po2 arterial mas bajos. Estos descubrimientos concuerdan con descubrimientos anteriores que indican que el Po2 arterial tiene que disminuir por debajo de 50 mmHg aproximadamente para provocar dilatación de los vasos cerebrales (9) y este es también el nivel de Po2 arterial debajo del cual la producción de lactato aumenta en el cerebro de la rata y del perro (6,20). El hematocrito arterial está normalmente incrementado en residentes de las grandes alturas y ésto podría explicar la leve reducción del débito sanguíneo cerebral descubierta por Marc-Vergnes y al. (10) quien también estudió residentes de La Paz. Encontramos que el en los modelos de isoenzimas de LDH en varias partes del cerebro. Las concentraciones relativas de las cinco isoenzimas LDH en un tejido, probablemente reflejen el molde metabólico en el tejido aeróbico versus glicolisis aneróbica (15). Cuando se expusieon conejos a la hipoxia, equivalente a una altura de 6.000 m., durante siete dias, el molde de isoenzimas LDH no sufrió ningún cambio en materia gris cortical y en corpues calloso, pero cambió significativamente hacia un molde mas anaeróbico en corteza cerebral y colículo inferior (8) sugiriendo una glicolisis anaeróbica incrementado únicamente en las últimas áreas, durante hipoxia prolongada. Sin embargo, cuando comparamos el molde esoenzimático de LDH en el cerebro del material humano para autopsia en La Paz y en Lima (nivel del mar), encontramos una concentración bastante alta de subunidades-M tanto en materia gris cortical, corpus calloso como en corteza cerebral en los residentes de las grandes alturas, sugiriendo una glicolisis anaeróbica incrementada en todas estas áreas (4). No sabemos cómo estos últimos descubrimientos podrán reconciliarse con los descubrimientos del presente estudio, excepto que podríamos haber examinado dos poblaciones diferentes. Los individuos del presente estudio eran jóvenes y generalmente sanos. Los individuos que fueran examinados después de autopsia eran viejos y probablemente estaban enfermos antes de morir y pueden por lo tanto haber sido mas hipóxicos que los individuos del presente estudio.

La principal conclusión del presente estudio, es sin embargo que no aporta ningún apoyo a la sugerencia que la glicolisis es más anaeróbica en el cerebro en residentes normales de las grandes alturas que viven a 3.800 m., que en los habitantes de nivel del mar. Así pues, este estudio no brinda apoyo a la sugerencia que una glicolisis anaeróbica incrementada en el cerebro juega un papel en la disminución

	CMR0 ₂ (m1/100g x min)	2.39 3.16 3.69 3.69 2.01 2.55	2.84
	Débito sanguineo cerebral (ml/100g x min)	28 27 38 44 40 40	
	1 191	2.2.2. 2.2.2.2. 2.2.2.2. 2.2.2.2. 2.2.2.2.	3.33
	109	132 98 99 92 122 122 122 123 123 123 123 123 123 12	
CXIGENO	$(a-v)0_2$ (mM/litros)	82.8 82.8 82.8 82.8 82.8 83.8 83.8 84.8 84.8 84.8 85.8 86.8	3.50
כיואטאס זו כ	(v-a)lactato (mN/litros)	0.042 0.032 0.003 0.003 0.003 0.009 0.009 0.009 0.009 0.009 0.001 0.001 0.001 0.001 0.003 0.	0.034
	(a-v)gluccsa (ml/litros)	0.65 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	0.61
	PacU ₂ (mm Hg)	55.2 25.2 25.2 25.2 25.2 35.2 35.2 35.3 35.3	34.0
	PaO ₂ (mm Hg)	110 131 131 131 131 131 131 131 131 131	255
	NOVIBRE	LG A WAS REPARENCE CO. C.	Media ES medio

* Estos valores medidos en mujeres no están incluídos en los valores medios.

NOMBRE	PaO2 (mm Hg)	(mm Hg)	PaCO2 (a·v) glucosa (mm Hg) (mM/litros)	(mM/litros)	(mM/litros)		5	cerebral (m1/100g x min) (m1/100g	cerebral (ml/100g x min) (ml/100g x min)
E al	43.0		0.38	0.024	3.00	76	3.16		
BC 0								(4)	
7 <u>0</u> 1									
D Z									
WS	40.6	29.4	0.41	0.088	2.14	115	10.73		
DA	48.2	29.8	0.55	0.102	3.69	68	9.27	49	4.05
00	43.7	32.9	0.62	0.074	3.83	26	2.97		
200	36.8	30.5	09.0	0.038	2.22	162	3.17	49	2.44
A P.C.	49.4	32.8	0.47	0.044	2.93	96	4.68	47	3.08
WW	33.3	32.9	0.43	0.034	2.62	66	3.95	37	2.17
유									1
CMB	35.3	33.6	0.52	-0.092	1.57	199	-8.85	06	3.17
JCC	32.8	32.0	0.32	0.014	1.96	159	2.26	69	3.03
S									
8M O							1	1	0
AJ	40.8	32.2	0.61	0.083	2.60	141	6.80	2/	3.32
8	42.0	35.0	0.45	0.104	2.50	108	11.56		•
LP.									
Madio	40.5	32.1	0.49	0.047	2.68		4.79		3.04
S medio	1.7	9.0	0.03	210.0	2.68		1.67		0.23

Abril — Diciembre 1973

de la concentración de bicarbonato en el flujo extracelular cerebral (23), pero como lo mencionamos anteriarmente no podemos excluir que el grado de glicolisis anaeróbica aumenta en ciertas áreas del cerebro, y que dicho incremento de glicolisis anaeróbica puede explicar parcialmente la aclimatización ventilatoria a la hipoxia crónica.

La relación que existe entre débito sanguíneo cerebral y hematocrito durante la respiración de oxígeno concuerda con un estudio preferente en residentes del altiplano peruano (12). En dicho estudio también se encontró una relación linear entre hematocrito y diferencias de oxígeno arterio-venoso, pero la serie de hematocritos no fue tan amplia como en el presente estudio. En este estudio durante respiración de aire ambiente, la diferencia de oxígeno arterio-venoso fue menor y por lo tanto el débito sanguíneo cerebral fue más alto que durante la respiración de oxígeno en los individuos que presentaban mayor hematocrito, pero estos individuos también presentaron los valores de Po2 arterial más bajos. Estos descubrimientos concuerdan con descubrimientos anteriores que indican que el Po2 arterial tiene que dismunuir por de bajo de 50 mmHg aproximadamente para provocar dilatación de los vasos cerebrales (9) y este es también nivel de Po2 arterial de bajo del cual la producción de lactato aumenta en el cerebro de la rata y del perro (6,20). El hematocrito arterial está normalmente incrementado en residentes de las grandes alturas y esto podría explicar la leve reducción del débito sanguíneo cerebral descubierta por Carc-Vergnes y al (10) quien también estudió residentes de La Paz. CBF es normal en los residentes de las grandes alturas cuando se toma en cuenta el valor hematocrítico (ver Fig. 1). Por consiguiente, no hay un incremento "compensatorio" en el débito sanguineo cerebral de los nativos normales de las grandes alturas que viven a 3.800 m., pero más bien una disminución que puede ser atribuída al hematocrito más alto, en residentes normales de estas alturas.

BIBLIOGRAFIA

 Behan, M. J. and J. W. Severinghaus. Calibration and a correction of blood O2 content measured by PO2 after CO saturation. J. appl. Physiol. 24:413, 1970.

 Cohen, P. J., S. C. Alexander, T. C. Smith, M. Reivich, and H. Wollman. Effects of of hypoxia and normocapnia on cerebral bloord flow and metabolism in conscious man, J. appl. Physiol. 23: 183-189, 1967.

 Hansen, A. J., and S. C. Sorensen. Changes in the LDH-isoenzym pattern in the rabbit brain during prolonged hypoxia. Acta physiol. scand. Suppl. 396: 115, 1973.

- Hellung-Larsen, P., M. A. Jensen and S. C. Sorensen. Changes in the lactate dehydrogenase isoenzyme pattern of human brains following exposure to hypoxia. Acta physiol, scand. 87: 154 — 16A, 1973.
- Hohorst, H. J. L—(+) lactate determination with lactate dehydrogenase and DPN. In: Methods of enzymatic analysis, edited by H. U. Bergmeyer, New York: Academic, 1965, p. 266 — 270.

 Kogure, K., P. Scheinberg, O. M. Reinmuth, M. Fujishima, and R. Busto. Mechanisms cerebral vasodilation in hypoxia. J. appl. Physiol. 29: 223 — 229, 1970.

- Lassen, N. A., I. Feinberg, and M. H. Lane, Bilateral studies of cerebral oxygen uptake in young and aged normal subjects and in patients with organic dementia. J. Clin. Invest. 39: 491 — 500, 1960.
- Lassen, N. A. and O. Munck. The cerebral blood flow in man determined by use of radioactive kryton. Acta physiol. scand. 33: 30 — 49, 1955.
- McDowall, D. G. Interrelationschips between blood oxygen tensions and cerebral blood flow. In: Axygen measurements in blood and tissues, edited by I. P. Payne and D. W. Hill, London: Churchill, 1966, p. 205 — 215.
- Marc-Vergnes, J. P., M. C. Blavo, J. Coudert, G. Antezana, P. Dedieu and J. Durand. Cerebral blood flow and metabolism in high altitude residents. Stroke. 4: 345, 1973.
- Milledge, J. S., and S. Lahiri. Respiratory control in lowlanders and Sherpa highlanders at altitude. Respir. Physiol. 2: 310 — 322, 1967.
- Milledge, J. S. and S. C. Sorense. Cerebral arteriovenous oxygen difference in man native to high altitude. J. appl. Physiol. 32: 687 — 689, 1972.
- Olson, R. E. "Excess lactate" and anaerobiosis (Editorial) Ann. Internat Med. 59: 960 — 963, 1963.
- Patterson, J. L., A. Heyman, and T. Duke. Cerebral circulation and metabolism inchronic pulmonary emphysema with observations on the affect of inhalation of oxygen. A. J. Med. 12: 383 — 390, 1952.

Pfleiderar, G., and E. D. Wachsmuth. Alturs — und funktionsab — haegige Differenzierung der Lactatdehydrogenase menschlicher Organe. Biochem. Zeitschr. 334: 185 — 198, 1961.

 Scheinberg, P., J. Blanckburn, M. Saslaw, M. Rich, and G. Baum. Cerebral circulaiton and metabolism in pulmonary emphysema and fibrosis with observations on the effect of mild exercise. J. clin. Invest. 32: 720 — 728, 1953.

Severinghaus, J. W., C. R. Baintom, and A. Carcelen. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic mand. Respir. Physiol. 1: 308 — 334, 1966.

 Severinghaus, J. W., and A. Carcelen. Cerebrospinal fluid in man native to high altitude. J appl. Physiol. 19: 319 — 321, 1964.

 Siesjoe, B. K. and L. Nilsson. The influence of arterial hypoxemia uponlabile phosphaten and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentration in the rat brain. Scand. J. clin. lab. Invest. 27: 83 — 96, 197.

 Slein, M. W. D-glucose. Determination with hexokinase and glucose-6-phosphate deshydrogenase. In: Methods of enzymatic analysis, edited by H. U. Bergmeyer, New York: Academic, 1965 p. 116 — 123.

 Sorensen, S. C. and J. W. Severinghaus. Irreversible insestivity to acute hypoxia in man born at high altitude. J. appl Physiol. 25: 217 — 220, 1968.

 Sorensen, S. C. and J. S. Millege. Cerebrospinal fluid acidbase composition at high altitude. J. app. Physiol. 31: 28 — 30, 1971.

Williamson, D. H., and J. Mellanby. D-B-hydroxybuturate. In: Methods of enzymatic analysis, edited by H. U. Bergmayer, New York: Academic, p. 459 — 461.

