

**LOS EFECTOS DE HIPOXIA E HIPEROXIA DE CORTA DURACION
SOBRE LA CIRCULACION PULMONAR DE NATIVOS DE GRANDES
ALTURAS (HL) Y DEL NIVEL DEL MAR (LL) RESIDENTES
A 3.600 Mts.**

J. COUDERT, M; G. ANTEZANA; PAZ ZAMORA y E. VARGAS

Instituto Boliviano de Biología de Altura, La Paz.

Actualmente está bien establecido que las presiones arteriales pulmonares (PAP) están permanentemente elevadas en personas nacidas y residentes en alturas por encima de los 3.000 mts. (12, 17). El mismo grado de hipertensión arterial pulmonar (HAP) aparece desde el primer día de aclimatación en personas que llegan del nivel del mar a grandes alturas (13).

La vasoconstricción arteriolar pulmonar es el mecanismo que generalmente se utiliza para explicar el incremento de PAP durante condiciones hipóxicas. Desde los primeros estudios hechos por Beyne (5) en 1942 y por Von Euler y Liljestrand (8) se efectuaron muchos estudios adicionales cuyos resultados en su mayoría fueron contradictorios. De acuerdo a Mc Gregor (15), la causa de estas contradicciones en los resultados está relacionada a variaciones en el pH sanguíneo. Se ha encontrado que la acidosis por lo general es un factor que potencializa la vasoconstricción. La alcalosis, por otra parte, tiende a disminuir esta respuesta y a producir el efecto opuesto (20). La PCO₂ en la sangre arterial también se debe tomar en cuenta cuando se consideran los efectos de la hipoxia (7).

El segundo mecanismo que se considera para la explicación de la PAP elevada en nativos de grandes alturas es el hecho de que existen modificaciones en la estructura de las arterias pulmonares en su origen (11) y en la porción terminal. Específicamente se encontró un incremento relativo en la "túnica muscularis" de las arterias pulmonares (1).

El presente estudio se efectuó para determinar el grado en que los mecanismos arriba mencionados, funcional y estructural, mantienen el incremento de PAP en personas que residen en grandes alturas.

METODOS.—

Hemos elegido un método que permitió una variación rápida de la presión parcial de oxígeno (PO₂) y que a la vez limitó los efectos secundarios de una inhalación prolongada de oxígeno. Se sabe que la

inhalación prolongada de O₂ puro produce variaciones en la PCO₂ y el pH de la sangre que puede interferir con la circulación pulmonar.

El método de hiperoxia e hipoxia corta utilizado durante muchos años por los fisiólogos respiratorios (6) pareció muy apropiado para el estudio de vasomotricidad pulmonar que está producida solamente por variaciones de la PO₂.

Dos volúmenes corrientes de oxígeno puro (test de O₂) o nitrógeno puro (test de N₂) fueron inhalados por el sujeto que estaba acostado en posición supina conectado mediante una boquilla a una válvula, de un espacio muerto pequeño, comunica en su lado inspiratorio con una llave de paso de tres vías. La presión pulmonar media (PAP), medida mediante un cateter flotante puesto en el tronco de la arteria pulmonar, fue registrada antes, durante, y 2 minutos después del test de inhalación de gas. La frecuencia cardíaca (FC) fue registrada al mismo tiempo y medida mediante conteo del número de ciclos en intervalos de 10 segundos. No se dió premedicación. El test fue repetido cada tres minutos. Este periodo de tiempo fue suficiente para que las variantes estudiadas regresaran a la línea base.

En cada sujeto se hicieron 6 test los sujetos no se dejaron recolectar muestras de sangre razón por la cual no fue posible medir débito (QC), PO₂ sanguíneo, PCO₂ y pH.

Los estudios se realizaron en La Paz (3.600 m. PB = 495 mm. Hg.) en dos grupos de soldados del mismo grupo étnico (Aymara), de la misma edad (19—21 años) y que se consideraron normales después de un examen clínico rutinario.

Once habían nacido y residido en una altura de menos de 500 m. y después han venido a La Paz 9 meses antes del estudio (grupo LL). 13 habían nacido y residido en grandes alturas (3.800 m.) (grupo HL). Un estudio complementario se hizo en 7 sujetos del grupo HL: se realizaron test de O₂ mientras que el sujeto inhalaba un gas hipóxico para por lo menos 30 min (FIO₂ = 0.168).

RESULTADOS.—

Es de importancia que la PAP media antes del estímulo no era significativamente diferente entre los dos grupos ($P > 0.50$): 20.4 + — 5.3 mm. de Hg. para el grupo LL; 21.0 + — 3.0 mm. de Hg para el grupo HL.

Resultados de los tests de O₂.

En los dos grupos existe una disminución significativa ($P > 0.01$) y rápida de PAP (en un promedio de 10 seg. después del comienzo del test de inhalación de gas). La amplitud del cambio es máxima después de 40 segundos.

La disminución de PAP, producida por el grande en el grupo LL (disminución del 13.7%) que en grupo HL (disminución del 6.2% $P > 0.001$). Figs. 1 y 2.

El aumento de PAP que tiene su valor máximo después del cuadragésimo segundo siguiendo el test de la inhalación de gas es significativo en todos los tests ($p > 0.01$); siendo aproximadamente 2 veces

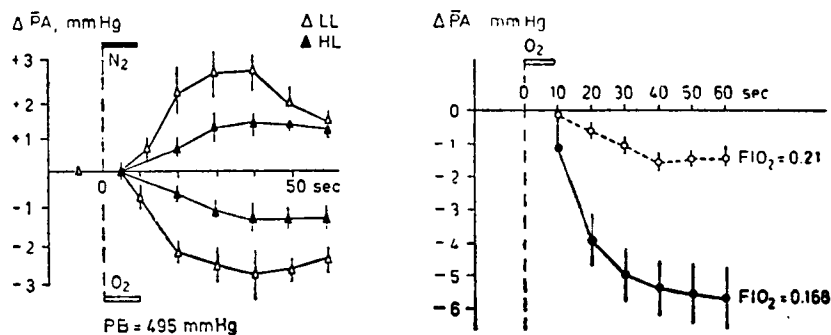


Fig. 1 Changes of the mean pulmonary artery pressure ($\Delta \bar{P}_A \pm SE$) observed

Fig. 1.— Cambios de la presión arterial pulmonar media ($\Delta \bar{P}_A \pm SE$) observados en los tests de O_2 y N_2 en 11 sujetos nacidos en bajas alturas y transferidos a 3.750 mts. (LL), y en 13 sujetos nacidos en grandes alturas (HL).

Para los 7 sujetos del grupo HL que habían inhalado previamente una mezcla de gas con 16.8% de O_2 la amplitud de la caída de PAP después del test de O_2 está significativamente aumentada ($p > 0.005$) (Fig. 2).

más grande en el grupo LL (aumento del 13.9%) que en el grupo HL (aumento del 6.7%) ($p > 0.005$).

Discusión.—

A. Puede la vasoconstricción del lecho capilar pulmonar ser considerada como el único mecanismo responsable de las variaciones de PAP inducidas por hipoxia e hiperoxia corta, o juegan otros mecanismos tales como variaciones del débito cardíaco un papel en las variaciones de PAP?

Se anota que las variaciones de la frecuencia cardíaca siguen las variaciones de PAP (Fig. 3). En condiciones hiperóxicas, la frecuencia cardíaca disminuye 13, 1% en el grupo LL y 6.8% en el grupo HL ($p > 0.03$), pero los tests de O_2 no modifican la amplitud de la respuesta de la frecuencia cardíaca en los 7 sujetos HL sometidos previamente a inhalación de mezclas hipóxicas ($p > 0.05$). (Fig. 3).

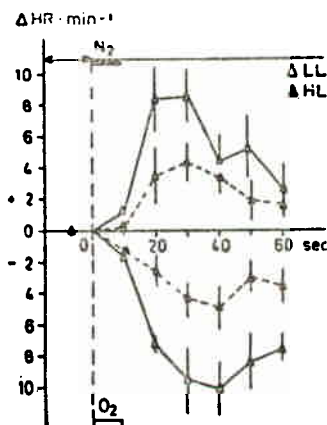


Fig. 2.— Cambios de la frecuencia cardíaca (HR— SE) observados a 3.750 mst. en los tests de O_2 N_2 en 11 sujetos nacidos en baja altura (LL) y en 13 sujetos nacidos en grandes alturas (HL).

En condiciones hipóxicas durante el test de N₂, aumenta 10,2% en el grupo LL y 7,0% en el grupo HL, pero la diferencia no es significativa estadísticamente ($p > 0.05$).

Fue posible de separar la respuesta de PAP al test de O₂ de la respuesta de HR en un sujeto de bajas alturas y en un sujeto de grandes alturas mediante aislamiento farmacológico del corazón (figura 3).

Este aislamiento farmacológico fue obtenido mediante perfusión i.v. de propanolol durante un periodo de 40 min. en una dosificación de 0.15 mg./kg; 3 mg. de sulfato de atropina fueron perfundidos al mismo tiempo. El aislamiento farmacológico satisfactorio fue verificado mediante inyección i.v. de isoproterenol (4ug./min. durante un periodo de 3 min.) y la segunda serie de tests se hizo cuando no se observó ninguna modificación de HR durante la inyección.

- 1.— En el primer caso (LL) durante los tests de O₂ PAP disminuyó 15.6% antes del bloqueo farmacológico y 13.0% después del bloqueo. HR disminuyó 11.1% antes del bloqueo y aumentó 7.9% después del bloqueo.
- 2.— En el segundo caso (HL) PAP disminuyó 9.7% y HR disminuyó 8.3% antes del bloqueo y PAP disminuyó 25% pero HR no cambio después del bloqueo.

Parece cierto que las variaciones de PAP, independiente de las variaciones ocasionales de HR; no se deben a variaciones del débito cardíaco.

Otros investigadores no observaron ninguna correlación entre las variaciones del flujo sanguíneo pulmonar (2) o volumen (10) y las variaciones de PAP durante hipoxia. (Fig. 4).

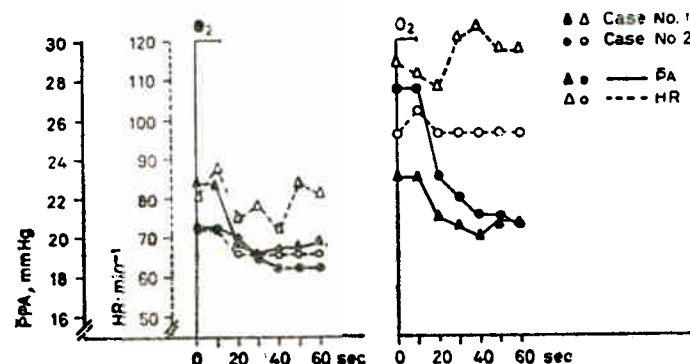


Fig. 3.— Variaciones de la presión arterial pulmonar media (PAP) y de la frecuencia cardíaca (HR) en dos casos después de inhalación de dos volúmenes corrientes de oxígeno puro (test de O₂), A antes del bloqueo farmacológico del corazón; B después del bloqueo farmacológico del corazón.

Así se puede sacar la conclusión que las variaciones de PAP, inducidas por hipoxia o hiperoxia corta (obtenidas mediante inhalación de dos volúmenes corrientes de N₂ puro y de O₂ puro) corresponden en realidad a variaciones de la vasomotricidad pulmonar. Los trabajos que fueron publicados sobre este tema muestran la localización de esta vasomotricidad en la parte distal del árbol arterial (9) más preciso al nivel precapilar intra-alveolar (3,4).

B. Cómo se debe interpretar la diferencia entre personas de grandes alturas y de bajas alturas?

Al igual como en LL, el lecho vascular pulmonar de HL reacciona a variaciones cortas de la PO₂ pero el rango de la curva de respuesta está reducido en los HL en comparación con el rango de la respuesta de las personas de bajas alturas (Fig. 1). Se puede aumentar el rango mediante inhalación de mezclas hipóxicas (Fig. 2).

Esta disminución de la sensibilidad a variaciones de la PO₂ de la circulación pulmonar se puede comparar con la disminución de la sensibilidad quimiorrefleja ventilatoria ya descrita en HL (14, 16, 18).

La vasoconstricción funcional parece secundaria para la determinación de la PAP en los HL y modificaciones estructurales de la arteria pulmonar son el factor determinante. Esto explica por qué se observa una disminución moderada y progresiva de la PAP en los HL transferidos al nivel del mar.

En realidad se necesitan 2 años para que los valores de la PAP de HL se vuelvan idénticos a los valores observados en personas nacidas y residentes al nivel del mar. Este período parece ser necesario para completar la involución estructural del lecho vascular pulmonar (19).

En los LL, la vasoconstricción es el mecanismo esencial para mantener la PAP aumentada en grandes alturas.

Resumen.—

Hemos realizado inhalaciones cortas de O₂ y N₂ con el fin de analizar el mecanismo responsable para la hipertensión arterial pulmonar que se observa en grandes alturas en los residentes normales y los recién llegados. La reactividad del lecho vascular pulmonar es aproximadamente dos veces menos en personas nativas de grandes alturas.

Sacamos la conclusión que la reactividad vascular funcional es el factor predominante en personas de bajas alturas siendo esta reactividad secundaria en los nativos de grandes alturas. En estos últimos los cambios estructurales parecen ser el factor principal.

B I B L I O G R A F I A

- 1.— ARIAS—STELLA, J. and SALDAÑA, M.: The terminal of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. *Circulation* 28.: 915—925 (1963).
- 2.— AVIADO, D. M., LING, J. S., and SCHMIDT, C. F.: Effects of anoxia on pulmonary circulation. Pulmonary reflex vasoconstriction. *Am. J. Physiol.* 189: 253—262 (1957).

- 3.—BERGOFISKY, E. H.; BASS, B. G.; FERRETTI, R. and FISHMAN, A. P.: Pulmonary vasoconstriction in response to precapillary hypoxemia. *J. clin. Invest.* 42: 1201 — 1215 (1963).
- 4.—BERGOFISKY, E. H. and HAAS, F.: An investigation of the site of pulmonary vascular response to hypoxia. *Bull. Physio-path. resp.* 4: 91 — 103 (1968).
- 5.—BEYNE, J.: Influence de l'anoxémie sur la grande circulation et sur la circulation pulmonaire. *C. r. Soc. Biol.* 136: 399 — 400 (1942).
- 6.—DEJOURS, P.: Intérêt méthodologique de l'étude d'un organisme vivant à la phase initiale de rupture d'un équilibre physiologique. *C. r. Acad. Sci.* 245: 1946 — 1948 (1957).
- 7.—DURAND, J.; LEROY LADURIE, M. and RADSON—BITKER B.: Effects of hypoxia and hypercapnia on the repartition of pulmonary blood flow in supine subjects. *Prog. Resp. Res.*, vol. 5 pp. 156 — 165 (Karger, Basel New York 1970).
- 8.—EULER, V. S. von and LILJESTRAND, G.: Observations on the pulmonary blood pressure in the cat. *Acta physiol. scand.* 12: 301—320 (1946).
- 9.—FISHMAN, A. P.: Respiratory gases in the regulation of the pulmonary circulation. *Physiol. Rev.* 41: 214 — 280 (1961).
- 10.—FITTS, H. W.; ODELL, J. E.; HARRIS, P.; BRAUNWALD, E. W. and FISHMAN, A. P.: High Altitude Pulmonary Hypertension in Normal Man. Effects of acute hypoxia on the volumen of blood in the thorax. *Circulation* 22: 216 — 219 (1960).
- 11.—HEATH, D. A.: Morphological patterns. The structure, composition and extensibility of the pulmonary trunk at sea level and high altitude in Peru; in life at high altitude, pp. 13—20 (Pan Am. Hlth Org. Washington 1966).
- 12.—HULTGREN, H. N. and GROVER, R. F.: Circulatory adaptation of high altitude. *Ann. Rev. Med.* 19: 119—152 (1968).
- 13.—KRONENBERG, R. S.; SAFAR, P.; LEE, J.; WRIGHT, F.; NOBLE, W.; WAHREN BROCK, E.; HICKEY, R.; NEMOTO, E. and SEVERINGHAUS, J. W.: Pulmonary artery pressure and alveolar gas exchange in man during acclimatization to high altitude 12, 470 ft. *J. clin. Invest.* 50: 827—837 (1971).
- 14.—LEFRANCOIS, R.; GAUTIER, H. and PAQUIS, P.: Ventilatory oxygen drive in acute and chronic hypoxia. *Resp. Physiol.* 4: 217 — 228 (1968).
- 15.—MCGREGOR, M. The effects of hypoxia on the pulmonary circulation. *Bull. Physio-path resp.* 4: 135 — 192 (1968).
- 16.—MILLEDGE, J. S. and LAHIRI, S.: Respiratory control in lowlanders and Sherpa highlanders at altitude. *Resp. Physiol.* 2: 310 — 322 (1967).
- 17.—PEÑALOZA, D.; SIME, F.; BANCHERO, N.; GAMBOA, R.; CRUZ, J. and MARTICORENA, E.: Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitude. *Am. J. Cardiol.* 11: 150 — 157 (1963).
- 18.—SEVERINGHAUS, J. W.; BAINTON, C. R.; and CARCELLEN, A.: Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Resp. Physiol.* 1: 308 — 344 (1966).
- 19.—SIME, F.; PEÑALOZA, D. and RUIZ, L.: Bradycardia, increased cardiac output and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives at sea level. *Br. Heart J.* 33: 647 — 657 (1971).
- 20.—VILES, P. H. and SHEPHERD, J. T.: Relation between hypoxia and pH in the pulmonary vascular bed of the cat (abstr.) (*Physiologist, Lond* 10: 344 (1967)).