

Efecto de la hipoxia en la circulación cerebral y en el consumo cerebral de oxígeno

Nielsen A. Lassen

Departamento de Fisiopatología

Bispebjerg Hospital — Copenhagen — Dinamarca

(En misión ante el Instituto Boliviano de Biología de la Altura)

Al subir a grandes alturas, todos los individuos que habitan a nivel del mar se enfrentan al llegar con el problema de la hipoxia aguda. Los residentes de las grandes alturas pueden también estar expuestos a la hipoxia aguda debido a cierto número de razones, siendo que la hipoxia aguda se superpone a la hipoxia crónica característica de la región. En vista de que los síntomas cerebrales son prominentes y decisivos en la hipoxia aguda, no es sorprendente que se hayan publicado cierto número de estudios pertinentes a la circulación cerebral y al metabolismo del oxígeno en este estado. Este informe discutirá brevemente la literatura de este tópico poniendo énfasis especial en los datos cuantitativos concernientes a grados moderados de hipoxia que no impliquen graves daños al cerebro. Como veremos, los datos disponibles pueden hasta oscurecer un poco la claridad sobre el efecto de la hipoxia crónica de la altura sobre la oxigenación del cerebro.

Para interpretar los efectos de la hipoxia y como conocimiento previo, se hará una reseña de los conocimientos actuales sobre la regulación del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo del oxígeno. En adultos sanos a nivel del mar, el flujo sanguíneo cerebral es alrededor de 50 mililitros de sangre por 100 gramos de tejido cerebral y por minuto. Esto significa que por un peso cerebral de 1.400 gramos, el flujo sanguíneo cerebral total es de unos 700 mililitros por minuto. Por cada mililitro de sangre que atraviesa el cerebro, unos 0,06 mililitros de oxígeno son absorbidos y metabolizados, esto significa que la diferencia de oxígeno arterio-venoso sobre el cerebro es normalmente de unos 6 mililitros de oxígeno por 100 mililitros de sangre. De esta manera la absorción cerebral de oxígeno —el producto del flujo y la diferencia de oxígeno a-v— es de unos 3.0 mililitros por 100 gramos de cerebro y por minuto o de unos 40 mililitros por minuto, para todo el cerebro. Estos datos fueron obtenidos primeramente por los métodos de depuración de los gases inertes el cual fue introducido por Kety y Schmidt (1,2) y más tarde desarrollado por el uso de gases inertes radioactivos tales como el Xenon-133 que permite determinaciones de flujos sanguíneos regionales por recuento externo sobre la cabeza (fig. 1, ref. 3,4,5). No discutiremos estos métodos aquí únicamente queremos señalar que los

métodos de depuración del gas inerte proporcionan datos para el flujo de sangre por unidad de peso del tejido directamente sin que sea necesario —por supuesto sin que sea posible— medir el peso del cerebro.

La absorción de oxígeno prácticamente se usa solamente para la combustión glucósica aeróbica en la que se produce una molécula de dióxido de carbono por cada molécula de carbón utilizada. Una característica básica es el grado regular de constancia de la absorción cerebral de oxígeno (CMRO₂) este valor sufre sólo un pequeño cambio durante el sueño, durante la actividad mental o durante el ejercicio muscular en comparación al resto del tiempo en que no está despierto (6). Por lo tanto, el flujo sanguíneo cerebral (CBF) es normalmente, inversamente proporcional a la diferencia de oxígeno arterio-venoso cerebral (a-v) O₂:

Si $CBF \times (a-v)O_2 = CMRO_2$ una constante
= 3.0 ml/100g/min (1) por lo tanto

$$CBF = \frac{3.0}{(2-V)O_2} \quad (2)$$

Dentro de los límites de aplicabilidad o sea bajo condiciones en las que tenemos derecho a asumir constancia de la absorción de oxígeno cerebral —CMRO₂— la ecuación (2) tiene un valor práctico considerable, porque simplemente podemos calcular cambios en el flujo sanguíneo cerebral partiendo de cambios en $1/(a-v)O_2$. En este contexto, es interesante notar que se ha descubierto que los cambios en la presión sanguínea o en la tensión sanguínea de gas (pO₂ y/o pCO₂) dentro de los límites que no involucran un cambio masivo de la función del cerebro hasta el grado de producir un estado de coma, no tienen ninguna influencia en la CMRO₂. Por lo tanto, en todos estos casos podemos calcular el flujo sanguíneo cerebral por medio de la ecuación (2).

El flujo sanguíneo cerebral (CBF) permanece constante a pesar de existir grandes variaciones en la presión sanguínea arterial. Lo que denominamos la "auto-regulación" del CBF se debe a una vasoconstricción activa de las arteriolas cerebrales en hipertensión arterial y a una vasodilatación activa en hipotensión arterial. El mecanismo de este proceso de regulación es desconocido. En mu-

Fig. I

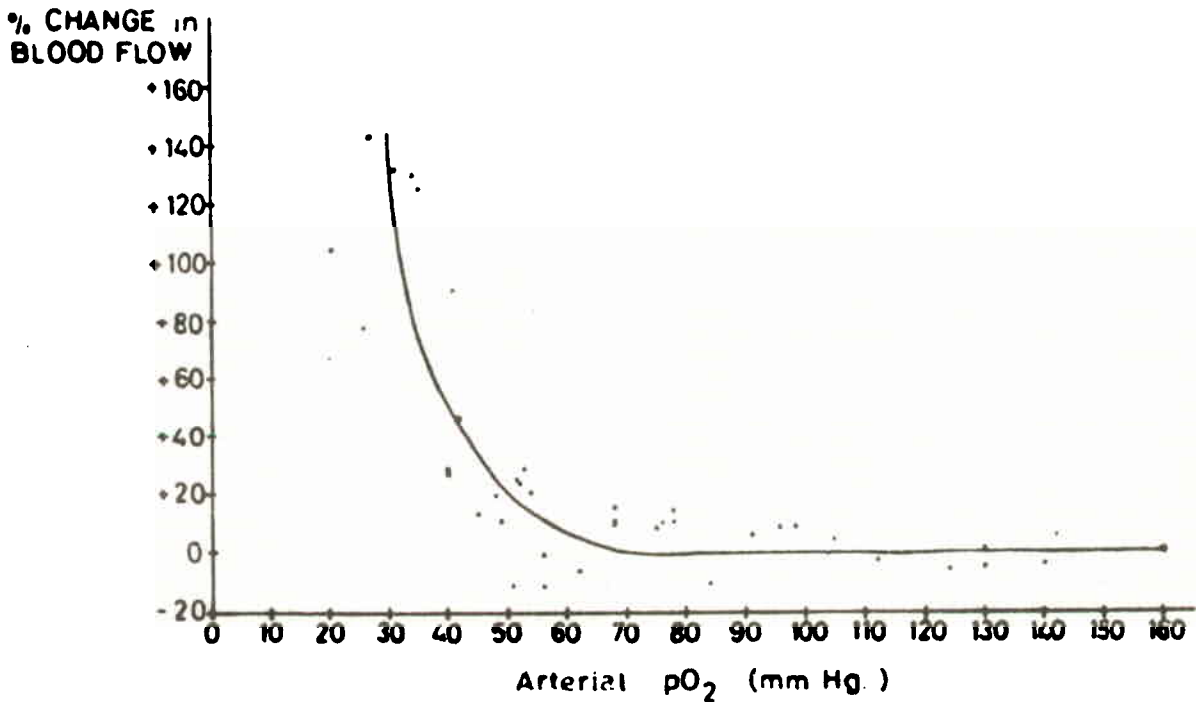
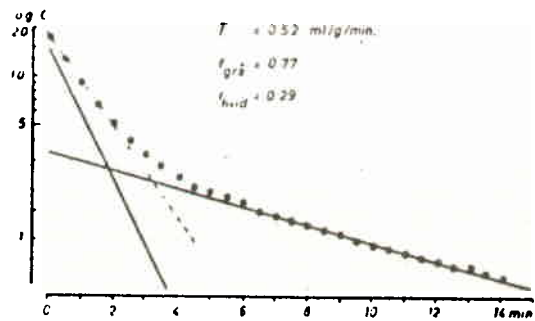
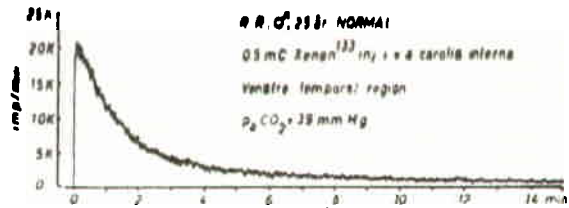
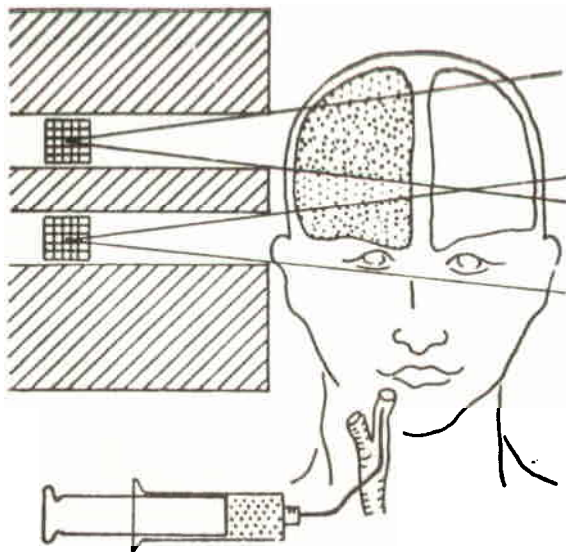


Figura 1.— El método de inyección de Xenon 133 para determinar el flujo sanguíneo en el hombre.

Fig. 1: The Xenon—133 injection method for determining cerebral flow in man.

Figura 2.— La falta de aumento de CBF con respecto a una reducción moderada de aPO_2 : el nivel debajo del cual los aumentos de CBF son de aproximadamente 50 mm Hg (Mc Dowall, (28).

Fig. 2: The lack of increase of CBF upon moderate reduction in aPO_2 : the level below which the CBF increases is of appr. 50 mm. Hg. (Mc Dowall.) (28).

chas enfermedades agudas del cerebro tales como en fermedades cerebro—vasculares, tumores cerebrales o lesiones traumáticas cerebrales, se pierde la autoregulación; en tal estado el flujo sanguíneo cerebral sigue pasivamente ciertos cambios en el impulso de la presión. Una característica de éstas condiciones es que el flujo tiende a ser excesivo para el metabolismo del tejido cerebral, de tal manera que la sangre roja venosa se escurre por dichas áreas de tejido dañado. Este estado de relativa (a demanda metabólica) hiperemia se ha denominado "síndrome de perfusión excesiva" (7).

La tensión del dióxido de carbono de la sangre arterial, influencia masivamente el flujo cerebral. La hipercapnia produce vasodilatación y la hipocapnia vasoconstricción. A un nivel normal de $aPCO_2$ (40 mm Hg. para individuos adultos del sexo masculino a nivel del mar) el flujo sanguíneo cerebral aumenta a más o menos un 4% por cada 1 mm. Hg de aumento de PCO_2 (8). Como los cambios agudos del pH de la sangre arterial no están influenciando el flujo sanguíneo cerebral, el efecto del dióxido de carbono se mide por cambios de pH en el tejido cerebral. Esto fue demostrado de manera concluyente en una cantidad de estudios recientes en los que se mostró que el PH en el fluido (cerebroespinal) extravascular que rodea las arteriolas cerebrales es el que determina el tono de los vasos (9,10.) La circulación cerebral se adapta a cambios crónicos en pCO_2 arterial y esta adaptación es paralela al retorno del pH del fluido cerebroespinal a la normalidad. Encontramos esta adaptación del flujo sanguíneo cerebral y del pH del CBF en individuos normales agudamente expuestos a tensiones de oxígeno bajas en alturas de unos 3.800 metros (11). La adaptación de ambos fenómenos frente a la hipocapnia sostenida de la altura, está casi medianamente completa después de 5 horas y prácticamente completa después de 24 horas. La adaptación a la hipercapnia sostenida ha sido también demostrada de manera clara (12, 13).

En la policitemia primaria el CBF es muy reducido (14,15), mientras que en la anemia seria, el CBF está marcadamente en aumento (16, 17, 18). Estos cambios que son proporcionales a las alteraciones de la capacidad del acarreamiento de oxígeno, insinúan que los cambios activos en el diámetro de los vasos de resistencia cerebral (arteriolas) se llevan a cabo en adición a los cambios de viscosidad (ver también los estudios de Haggendal y al. (19). Pero en la policitemia secundaria causada por insuficiencia respiratoria crónica y con pO_2 arterial bajo y pCO_2 arterial elevado, el CBF tiende a ser normal o elevado, estando relacionado con el $aPCO_2$ y el pH. del fluido cerebroespinal (20, 21).

Una tensión arterial de oxígeno acrecentada, inducida por inhalación de O_2 no causa ningún cambio del CBF o tan sólo una vasoconstricción muy leve. En hombres normales, una inhalación de 85 a 100% de oxígeno en una atmósfera dio como resultado una reducción del CBF a un 12 a 15% (8,22). En estos estudios se observó en gota de pCO_2 arterial de unos 2 mm. Hg. Un cambio que puede estimarse en una disminución del flujo de unos 8% (8), de tal manera que la disminución del flujo puede en gran parte ser descontada por la leve concomitancia de hiperventilación y de la hipercapnia. Aún cuando el pO_2 arterial aumentó a 2100 mm. Hg. por respirar oxígeno puro a una presión atmosférica de 3.5 atmósferas, la reducción del flujo sanguíneo cerebral

fue pequeña y en su mayor parte pudo ser descontada por la hipocapnia asociada (22). En pacientes con anemias serias, se notó una disminución más precisa del CBF en el curso de la respiración de oxígeno (17), mientras que en pacientes con serias insuficiencias pulmonares y con hipoxias e hipercapnias crónicas, la inhalación del oxígeno realizó la hipercapnia y aumentó el CBF (23).

HIPOXIA.— Kety y Schmidt notaron que en individuos normales la hipoxia inducida agudamente por una rebaja de un 10% de la concentración de oxígeno respirado (a presión atmosférica), causaba un aumento marcado de unos 35 ml/100g/min de flujo sanguíneo cerebral. Esto ocurría a pesar de una moderada hiperventilación, causando una disminución en $aPCO_2$ de 40 a 36 mm. Hg. El efecto de la hipoxia a un $aPCO_2$ constante de 43 mm. Hg. fue estudiado por Turner y sus colaboradores (24), los que concedieron 8% O_2 (a una presión atmosférica, a individuos normales. En estos estudios se notó también un marcado aumento en el flujo sanguíneo cerebral.

El flujo aumentado durante la hipoxia aguda tiende a prevenir el descenso del tejido cerebral en pO_2 . Sin embargo, el hecho de que el pO_2 venoso cerebral disminuye aún durante una hipoxia relativamente moderada, nos demuestra que el aumento del flujo es inadecuadamente compensado por la hipoxemia.

Se proporcionará una argumentación más detallada de éstos umbrales de fenómenos relacionados con la tensión de oxígeno venosa—cerebral. Noell y Schneider (25, 26) que estudiaron perros con leves hipocapnias, encontraron la siguiente norma de flujo sanguíneo cerebral y de reacción de absorción de oxígeno:

- 1.— Umbral de reacción, debajo del cual el flujo sanguíneo cerebral aumenta: vPO_2 25—28 mm Hg.
- 2.— Umbral Crítico: debajo del cual la función del cerebro se altera masivamente con pérdida de conocimiento, la presión sanguínea disminuye, la absorción cerebral de oxígeno se reduce: vPO_2 19 mm. Hg.
- 3.— Umbral bajo el cual una rápida e irreversible hipoxia provoca trastornos cerebrales: vPO_2 de unos 12 mm. Hg. (27).

El modelo general descrito anteriormente fue descubierto por varios autores. De esta manera la constancia del flujo sanguíneo cerebral en hipoxia leve (antes de que el vPO_2 alcance el "Umbral de reacción") fue ampliamente confirmado (ver también McDowell) (28). Grote y sus colaboradores informaron un CBF sin cambios en perros, cuando el PO_2 arterial disminuía de unos 100 mm. Hg. a unos 50 mm. Hg. Pero ellos también descubrieron que los varios umbrales de Opitz y Schneider eran una función del pCO_2 arterial: Cuando más alto el pCO_2 , más altos los umbrales. Este fue también el resultado obtenido por Winsor (29).

En cuanto a los estudios de hipoxia aguda en individuos, el más completo hasta el momento es el de Cohen y sus colaboradores (30). Conservando la normocapnia ($aPCO_2$ a unos 40 mm. Hg.), ellos estudiaron el efecto de la inhalación de 6.9 a 7.5% de O_2 a presión atmosférica en individuos normales. El

PO₂ arterial fue reducido a 35 mm. Hg., mientras que el promedio de la sangre venosa arterial era de 27 mm. Hg. Se descubrió un aumento marcado en el flujo sanguíneo cerebral de 45 a 77 ml/100g/min, mientras que la absorción cerebral de oxígeno permanece sin cambio. Se descubrió un aumento significativo en el desprendimiento de lactato, un aumento que insinúa lactacidosis del tejido cerebral como causa de la marcada hiperemia ya observada. En relación con los datos de Opitz Schneider arriba discutidos (27) se puede acentuar el hecho de que durante la normocapnia sostenida, parecería que el "umbral de reacción" fue cruzado bastante notablemente en el pO₂ venoso cerebral de 27 mm. Hg., probablemente un principio de aumento de flujo ocurrió a un vPO₂ más alto. Esta interpretación está de acuerdo con los descubrimientos de Grobe y al. (31) y de Winsa (29) arriba mencionados.

Betz (12) estudió en los ratos, la hipoxia crónica causada por períodos de 4 a 6 horas diarias de inhalación de 10 a 8% O₂. Se notó una evidencia clara de la adaptación de la circulación cerebral en forma de respuesta de flujo decreciente a la hipoxia crónica.

En. Por lo tanto se puede asumir que los umbrales de niveles arriba mencionados cambian de manera descendente en individuos expuestos habitualmente a tensiones bajas de oxígeno tal como los residentes de grandes alturas.

ARGUMENTOS.— El informe anterior enfocó uno de los nuevos aspectos más fascinantes sobre la provisión cerebral de oxígeno: El modelo "clásico" de Opitz y Schmeier con valores de umbrales fijos ya no puede ser mantenido, ya que durante la hipercapnia ocurre la falta de oxigenación adecuada cuando los valores PO₂ venosos cerebrales son más altos que en hipocapnia. Esto significa que los intentos para calcular la difusión de oxígeno en el Krogh individual "cilindro tejido" del capilar cerebral con tejido circundante, deberán ser críticamente revisados. Tal vez la hipercapnia tiende a una microcirculación despareja de manera que el PO₂ venoso cerebral es elevado, mientras que en varias partes del cerebro no obstante el PO₂ es bajo. Puede ser también que la microcirculación permanece homogénea durante la hipercapnia, pero el sistema de enzimas "pide" un PO₂ más elevado durante la acidosis de los tejidos para poder mantener el reparto de energía. En cualquiera de los casos, ahora está bien claro que uno no puede descuidar, cuando se analiza la hipoxia aguda, como lo hicieron previos autores, el pCO₂ y los efectos asociados de pH en la circulación y en el metabolismo oxidativo.

En relación con el flujo sanguíneo cerebral, en la hipoxia arterial crónica pero moderada de las grandes alturas de unos 4.000 metros sobre el nivel del mar donde se encuentran típicamente un aPO₂ de 55 a 60 mm. Hg. no podemos esperar encontrar ningún "impulso" hipóxico en el CBF por extrapolación de los datos revisados en este estudio: El PO₂ arterial está encima de los valores que en experimentos agudos aumenta el CBF. Podemos también esperar, por lo tanto, que la inhalación de tensiones de oxígeno acrecentadas resultantes en valores de pO₂ arterial de 100 a 300 mm. Hg. no reducirán el flujo sanguíneo cerebral. Por otra parte, precisamente a causa del umbral de reacción del CBF a un aPO₂ de unos 50 mm. Hg. o a un vPO₂ de unos 25—28 mm.

Hg. podríamos esperar que a grandes alturas del indicado nivel del mar la respiración de poco oxígeno podría fácilmente influenciar (mejorar) el flujo sanguíneo cerebral. Estas extrapolaciones de estudios agudos, se estudian corrientemente tomando en cuenta especialmente la influencia de los hematocritos y de la tensión arterial de dióxido de carbono.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Kety S. S. & Schmidt, C.F.: Amer J. Physiol. 143:53, 1945.
- 2.— Kety, S. S. & Schmidt, C.F.: Clin. Invest 27: 476, 1948.
- 3.— Hoedt Rasmussen, K., Sveinsdottir, E. & Lassen, N. A.: Circulat. Res. 18:237 — 247, — 1966.
- 4.— Lassen, N. A. & Ingvar, D. H.: Progr. nucl. Med. 1: 376 — 409 (Karger, Basel & University Park Press, Baltimore) 1972.
- 5.— Olesen, J., Paulson, O. B. & Lassen, N. A.: Stroke 2: 519—540, 1971.
- 6.— Lassen, N. A.: Physiol. Rev. 39: 183 — 238, 1959.
- 7.— Lassen, N. A.: The Lancet ii: 1113 — 1115, 1966.
- 8.— Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: J. Clin. Invest. 27: 484 — 492, 1948.
- 9.— Lassen, N. A.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., Editorial 22: 247 251, 1968.
- 10.— Wahl, M., Dejtjen, P., Thurau, K., Ingvar, D. H. & Lassen, N. A. Pflügers Archiv 316: 152—163, 1970.
- 11.— Severinghaus, J. W.: In "Regional Cerebral Blood Flow". Int. Symposium. Lund 1965. Acta Neurol. Scand., Suppl. 14, 115 — 120, 1965.
- 12.— Betz, E.: In "Regional Cerebral Blood Flow". Int. Symposium, Lund, 1965. Acta Neurol. Scand., suppl. 14, 121 — 128, 1965.
- 13.— Agnoli, A. Bozzoa L., Nardini, M., Battistini N. & Fieschi C.: Boll. Soc. Ital. Bol. Sper. 44: 709 — 712, 1968.
- 14.— Kety, S. S.: Amer J. Med. 9:205 — 217, — 1950.
- 15.— Nelson, D. & Fazekas, J. F.: Archs. Inter. Med. 98: 328 — 331 1956.
- 16.— Scheinberg, P.: Blood 6: 213 — 227, 1951.

- 17.— Heyman, A., Patterson, J. L. & Duke, T. W. *J. Clin. Invest.* 31: 824 — 428, 1952.
- 18.— Bodechtel, G.: *Munch. Med. Wochr.* 96: 552 554, 1954.
- 19.— Haggendal, E., Nilsson, N. J. & Nordback B.: *Acta Chirurg. Scand.*, Suppl. 364, 8, 1966.
- 20.— Feruglio, F. S., Migheli, B., Campus S., Pandolfo, G., Dessy, P., Gaynu, C. & Uslerghi, E. *Minerva Cardioangiol.* 12: 256 — 260, 1964.
- 21.— Skinhoj, E.: *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, Suppl. 102: VIII: A, 1968.
- 22.— Lambertsen, C. J., Kough, R. H., Cooper, D. Y., Emmel, G. L., Loeschke, H. H. & Schmidt, C. F.: *J. appl. Physiol.* 5: 471 — 486, 1953.
- 23.— Patterson, J. L., Heyman, A. & Duke, T. W.: *Amer. J. Med.* 12: 383 — 387, 1952.
- 24.— Turner, J., Lambertsen, C. J., Owen, S. G., Wendel, H. & Chiodi, H.: *Fed. Proc.* 16: 180, 1957.
- 25.— Noell, W. & Schneider, M.: *Pflügers Archiv* 246: 207, 1942.
- 26.— Noell, W.: *Pflügers Archiv* 247: 553, 1944.
- 27.— Opitz, E. & Schneider, M., *Ergebn. Physiol.* 46: 137, 1950.
- 28.— Mc. Dowall, D. G., In "Oxygen Measurements in Blood and Tissues" (Eds. J. P. Payne & D. W. Hill), London, Churchill, p. 205, 1966.
- 29.— Winso, I.: Thesis, Gooteborg University 1971.
- 30.— Cohen, P. J., Alexander, S. C., Smith, T. C. Reivich, M. & Wollman H.: *J. appl. Physiol.* 23: 183 — 189, 1967.
- 31.— Grote, J., Kreischer, H., Schubert, R. & Russ, H. J.: In *Brain and Blood Flow. Proc. of Int. Symposium, London 1970.* Pitman Med. & Scient. Pub. Co. Ltd. London, p. p. 200. 204, 1970.
- 32.— Sorensen, S. C., Coudert, J., Paz—Zamora, M. Severinghaus, J. W. & Lassen, N. A.: *Studies in progress.*