



Efecto de la viscosidad sanguínea sobre el flujo sanguíneo cerebral en una población residente a gran altitud

Effect of blood viscosity on cerebral blood flow in a high-altitude living population

Charles Huamani^{1,a}, William Bayona-Pancorbo^{2,b}, Golda Córdova-Heredia^{1,c}, Luz Cruz-Huanca^{1,d}, Paulina Damián-Saavedra^{1,d}, Nathalie Requena^{3,c}, Víctor Oré-Montalvo^{1,2,b}, Carlos Pérez-Alviz^{1,2,b}, Juan C. Acuña-Mamani^{1,2,b}, William Sarmiento^{1,e}

¹ Universidad Andina del Cusco, Cusco, Perú.

² Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, Cusco, Perú.

³ Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

^a Neurólogo con alta especialidad en enfermedad vascular cerebral

^b Neurólogo

^c Enfermera

^d Médico cirujano

^e Cirujano general, doctor en ciencias

Correspondencia

Charles Augusto Huamani Saldaña
huamani.ca@gmail.com

Recibido: 17/07/2024

Arbitrado por pares

Aprobado: 04/12/2024

Citar como: Huamani C, Bayona-Pancorbo W, Córdova-Heredia G, Cruz-Huanca L, Damián-Saavedra P, Requena N, et al. Efecto de la viscosidad sanguínea sobre el flujo sanguíneo cerebral en una población residente a gran altitud. *Acta Med Peru.* 2024;41(4):242-9. doi: 10.35663/amp.2024.414.3156.

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons

Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

Objetivo: Determinar el nivel de correlación entre la viscosidad sanguínea y el flujo sanguíneo cerebral en personas aclimatadas a hipoxia crónica que tienen niveles altos de viscosidad sanguínea. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo en adultos jóvenes asintomáticos residentes en la ciudad del Cusco (3399 m de altitud). Todos los participantes fueron examinados a velocidades de cizallamiento bajas y altas (75 y 300 s⁻¹) para simular el componente dinámico de la viscosidad de la sangre. Se realizó un estudio Doppler transcraneal de la arteria cerebral media para medir las velocidades de flujo (VF) sistólica, diastólica y media, y el índice de resistencia y pulsatilidad (IP). **Resultados:** Se incluyeron un total de 131 participantes. La mediana de los niveles de viscosidad fue de 5,01 cP (rango intercuartílico [RIC]: 4,45-5,73 cP) a los 300 s⁻¹ y de 6,16 cP (RIC: 5,58-7,20 cP) a los 75 s⁻¹, la VF media fue de 57 cm/s (RIC: 50-65 cm/s) y el IP fue de 0,91 (0,86-1,02). La viscosidad sanguínea se correlacionó negativamente con la VF media (r: -0,17; p=0,007), mientras que no mostró correlación con otros valores de flujo sanguíneo, resistencia o IP. Los valores del coeficiente de determinación R² fueron inferiores a 0,1 en todos los casos. **Conclusiones:** Se observó una correlación débil entre los niveles de viscosidad sanguínea con la velocidad media del flujo sanguíneo cerebral, y la ausencia de correlación de otros parámetros entre estas dos variables. Este hallazgo sugiere que, en individuos jóvenes y clínicamente sanos, existen mecanismos de autorregulación que compensan las variaciones de viscosidad sanguínea.

Palabras clave: Viscosidad sanguínea; Circulación cerebrovascular; Gran altitud (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the correlation between blood viscosity and cerebral blood flow in people acclimated to chronic hypoxia who have high blood viscosity levels. **Materials and methods:** A Prospective observational study was conducted in asymptomatic young adults living in Cusco (3399 m altitude). All participants were examined at low and high shear rates (75 and 300 s⁻¹) for simulating the dynamic component of blood viscosity. A transcranial Doppler study of the middle cerebral artery was performed to measure systolic, diastolic, and mean flow velocities (FVs), as well as resistance and pulsatility indexes (PIs). **Results:** One hundred and thirty-one participants were included. Median viscosity levels were 5.01cP (interquartile range [IQR]: 4.45–5.73cP) at 300 s⁻¹ and 6.16 cP (IQR: 5.58–7.20 cP) at 75 s⁻¹, mean FV was 57 cm/s (IQR: 50–65 cm/s), and the PI was 0.91 (0.86–1.02). Blood viscosity was negatively correlated with mean FV ($r: -0.17$; $p=0.007$), while it showed no correlation with other values of blood flow, resistance, or PI. R² determination quotient values were less than 0.1 in all cases. **Conclusions:** A weak correlation was observed between blood viscosity levels and mean cerebral blood flow velocity, and there was no correlation of other parameters between these two variables. This finding suggests that in young and clinically healthy individuals, there are autoregulation mechanisms that compensate for blood viscosity variations.

Keywords: Blood viscosity; Cerebrovascular circulation; High altitude (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

La viscosidad sanguínea indica la resistencia de la sangre cuando se mueve, por lo tanto, ha sido estudiada como un factor que podría modificar el flujo sanguíneo cerebral (FSC), aunque los resultados no han sido consistentes en estudios realizados con personas sanas^[1]. Esto podría deberse a las metodologías utilizadas para medir el FSC o la viscosidad sanguínea, las poblaciones seleccionadas o la presencia de mecanismos autorreguladores que permiten que el FSC permanezca estable, a pesar de las variaciones en la viscosidad de la sangre. Por lo contrario, los estudios clínicos indicaron que el infarto cerebral de pequeños vasos se correlaciona con un nivel elevado de viscosidad en sangre, lo que sugiere que la viscosidad sanguínea alta es un factor de riesgo para desarrollar infarto cerebral^[2-4], hallazgo que sugiere su posible influencia negativa en el FSC, probablemente cuando se descompensan los mecanismos autorreguladores.

Estos resultados inconsistentes también podrían deberse a la física y dinámica de la sangre como fluido. La sangre está compuesta por varios componentes heterogéneos, como glóbulos rojos, plaquetas, proteínas, etc., lo que significa que su comportamiento como fluido no obedece a las leyes newtonianas^[5-7]. A diferentes tensiones, la viscosidad sanguínea cambia; por lo tanto, durante la sístole o diástole o al pasar a través de un vaso grande o capilar, el nivel de viscosidad sanguínea varía, lo que lo hace diferente de otros parámetros hematológicos que suelen ser estables. Este aspecto, que ha sido ampliamente estudiado desde el punto de vista de la reología y la física, no ha sido completa y plenamente integrado en el campo de la investigación clínica^[8-10].

En las personas que viven a altitudes encima de los 2500 m de altitud se comienzan a producir los cambios fisiológicos señalados y eventualmente, si los mecanismos autorreguladores se descompensan, podrían desarrollar eventos isquémicos^[11,12], pero el estado basal o impacto de la viscosidad sanguínea sobre

el FSC en personas que aún no presentan eventos isquémicos es limitada. Por ello, planteamos evaluar a jóvenes asintomáticos, en quienes se espera que muestren preservación en sus mecanismos de autorregulación, pero que viven en una ciudad a gran altitud y están expuestos a desafíos fisiológicos, aclimatación e hipoxia crónica^[13], siendo nuestro objetivo evaluar las variaciones en los niveles de viscosidad sanguínea y determinar su correlación con algunos parámetros de FSC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio y población

Se realizó un estudio observacional, analítico y prospectivo en la ciudad del Cusco, ubicada a 3399 msnm^[12]. Se invitó a participar en el estudio a adultos clínicamente sanos de entre 18 y 40 años. Para ello se realizó una invitación abierta a personas que cumplan con los criterios de inclusión; esta convocatoria fue publicitada por redes sociales, grupos de estudio, entre otros sectores. Aproximadamente el 70% de los participantes indicaron que habían vivido en Cusco toda su vida, mientras que el resto había vivido en la ciudad de Cusco por más de seis meses. Este fue un criterio para su inclusión en el estudio porque era un período apropiado para evaluar cualquier cambio fisiológico que pudiera ocurrir debido a la exposición a una gran altitud^[13]. Se excluyeron las personas con enfermedades crónico-degenerativas o que consumieron antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes, alcohol o tabaco durante las últimas 72 h previas a las evaluaciones. El estudio se realizó en el año 2021, cuando se normalizaron las actividades pospandemia por coronavirus 2019 (COVID-19), y forma parte de un estudio mayor con el que se evalúa a la cohorte de voluntarios sanos y aspectos fisiológicos como FSC y viscosidad sanguínea^[14].

El estudio de Grotta, *et al.*^[15] evaluó la correlación de la viscosidad sanguínea y el FSC, tuvo un tamaño muestral de 53 pacientes y

obtuvo una correlación de $-0,35$ ($p=0,01$). A partir de estos datos y con un nivel de significancia de $0,01$ y un poder estadístico del 90% , se requeriría un tamaño muestral de 118 participantes. Dado que la ventana temporal (acceso para realizar un adecuado abordaje Doppler transcraneal) es inadecuada en el 10% de la población, se incluyeron en el estudio a 130 participantes^[16]. El cálculo se realizó en el programa PASS 11.

Medición de la viscosidad de la sangre

Después de obtener el consentimiento informado, se recolectaron 3 mL de sangre venosa de todos los pacientes elegibles, muestra que se mezcló con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Este procedimiento se realizó siguiendo los respectivos lineamientos de bioseguridad para el manejo de especímenes para evitar la propagación de la enfermedad por COVID-19.

Aproximadamente $0,5$ mL de la muestra de sangre fue procesada a temperatura controlada de 37 °C, en el viscosímetro marca Brookfield AMETEK, modelo DV2T LV CP (cono-plato). Los valores de viscosidad sanguínea se expresaron en poises (P). La medición se realizó de acuerdo con la normativa vigente^[17,18].

Las mediciones de viscosidad en fluidos, como la sangre, deben evaluarse en diferentes escenarios debido a su comportamiento como fluido no newtoniano^[5,6]. En el estudio de Kim, *et al.*^[19] se propuso el uso de mediciones diferenciales para calcular el nivel de viscosidad sanguínea utilizando 1 y 300 s^{-1} como tasa de participación a través de un viscosímetro de tubo capilar de barrido. Para que el proceso sea replicable en un viscosímetro rotacional, las revoluciones por minuto (RPM) y su normalización se ajustaron de acuerdo con la tasa de participación del husillo utilizado. Por lo tanto, después de realizar las pruebas de estandarización en muestras de sangre total, las mediciones se realizaron a 10 , 20 , 30 y 40 RPM, que equivalen a 75 , 150 , 225 y 300 s^{-1} , dado que el comportamiento de la viscosidad sanguínea cambia según el estrés al que está expuesto. La propuesta de Kim, *et al.*^[19] es que estas mediciones expresen la variabilidad fisiológica de la viscosidad, donde se represente la más alta y la más baja viscosidad sanguínea, respectivamente; mientras que los valores intermedios determinan la fiabilidad de las mediciones mediante la evaluación de una variación decreciente. Los cambios de la viscosidad en fluidos no newtonianos varían según la fuerza a la que se someten, y en los humanos ello podría deberse a cambios en la presión arterial (sistólica o diastólica) o al calibre de los vasos (arterias o capilares)^[20].

Estudio Doppler transcraneal

La ecografía Doppler transcraneal con insonación se realizó el mismo día de la toma de muestras, siguiendo los procedimientos establecidos para la evaluación e identificación de la arteria cerebral media, con una diferencia de tiempo de hasta tres horas. La ecografía Doppler transcraneal no es invasiva, proporciona resultados rápidos y obtiene VF que son consistentes con las mediciones de flujo medidas de forma invasiva o directa^[21].

La ecografía Doppler transcraneal con insonación se realizó utilizando una sonda de 2 MHz colocada a través de la ventana temporal; la insonación se avanzó a 50 mm de profundidad hasta identificar el flujo arterial cuya dirección está cerca de la sonda^[22]. Cada arteria cerebral media (izquierda y derecha) fue insonada y se consideró válida una diferencia de velocidad en los flujos sistólicos no mayor de 10 cm/s. En cada arteria se obtuvieron las velocidades de flujo (VF) sistólica, diastólica y media, así como el índice de resistencia y el índice de pulsatilidad (IP)^[23]. Dado que la ecografía Doppler transcraneal es un estudio dinámico, que presenta fluctuaciones debido a diversas condiciones o maniobras, el estudio se realizó en pacientes estables y en reposo por no menos de 10 min, por un solo examinador con certificación en neurosonología otorgada por la SIECV (Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular).

Procesamiento de datos

La variable viscosidad sanguínea se presenta como una variable numérica, cuya unidad de medida son los cP, obtenida a mediciones de 75 , 150 , 225 y 300 s^{-1} , mientras que la variable de desenlace, el flujo sanguíneo cerebral, se presenta a velocidades media, sistólica y diastólica en cm/s como una variable cuantitativa.

Los datos obtenidos fueron ingresados y exportados al programa estadístico Stata/IC 16, y las variables fueron codificadas, revisadas y analizadas. El análisis estadístico incluyó la descripción de las variables de estudio, utilizando frecuencias absolutas y relativas, así como medianas con rangos intercuartílicos (RIC).

La correlación entre los valores de viscosidad sanguínea y los parámetros de FSC fue evaluada mediante los coeficientes de correlación de Spearman (valor R), ya que estos parámetros no siguen una distribución normal. Se consideró significativo un valor de p de $<0,05$. Además, se calculó el valor del coeficiente de determinación o R^2 para todas las correlaciones.

Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo en una población adulta clínicamente sana y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes; el estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, EsSalud Cusco (resolución No. 419-GRACU-ESSALUD-2020). Debido a la contingencia de la pandemia de COVID-19, se requirió que todos los participantes usaran mascarillas y protectores faciales y cumplieran con el distanciamiento social y otras medidas de bioseguridad estándar, minimizando el tiempo de exposición durante las citas programadas.

RESULTADOS

Se incluyeron 131 voluntarios, 78 ($59,5\%$) eran mujeres, y la mediana de edad fue de 24 (RIC: 22 - 29) años. La mediana de hemoglobina fue de $16,1$ mg/dL (RIC: $14,8$ - $17,9$), con variaciones

entre hombres (18,1 mg/dL, RIC: 17,5-18,7 mg/dL) y mujeres (15,3 mg/dL, RIC: 14,1-16,0 mg/dL). Los demás parámetros hematológicos medidos se presentan en la Tabla 1.

Los niveles de viscosidad sanguínea oscilaron entre 5,01 cP (RIC 4,45-5,73 cP) a 300 s^{-1} y 6,16 cP (5,58 - 7,20 cP) a 75 s^{-1} (Tabla 2). Por su parte, la velocidad media del FSC fue de 57 cm/s (RIC: 50-65) y el IP fue de 0,9 (0,86-1,02).

Los niveles de viscosidad sanguínea tuvieron una correlación débil y negativa con la velocidad media del FSC, pero no con los demás parámetros evaluados, con pequeñas variaciones según la medición de la viscosidad, que oscilaron entre un valor de $r = -0,132$ a 75 s^{-1} y un valor de $r = -0,170$ a 300 s^{-1} (Tabla 3). Los valores del coeficiente de determinación R^2 fueron inferiores a 0,1 en todos los casos.

Tabla 1. Características de los residentes sanos que viven a gran altitud incluidos en el estudio

Variable	Total	Varones	Mujeres
	n=131 (100%)	n= 53 (40,5%)	n= 78 (59,5%)
Edad (años)	24 [22-29]	25 [23-30]	24 [21-28]
Hemoglobina (g/dL)	16,1 [14,8-17,9]	18,1 [17,5-18,7]	15,3 [14,1-16,0]
Hematocrito (%)	47,9 [44,0-52,8]	53,1 [51,3-54,9]	45,2 [42,4-47,8]
Triglicéridos (mg/dL)	100 [78 - 167]	131 [87 - 209]	96 [67 - 137]
Colesterol total (mg/dL)	185 [161 - 212]	192 [170 - 214]	180 [157 - 208]
HDL (mg/dL)*	53 [47 - 58]	53 [46 - 58]	53 [48 - 59]
LDL (mg/dL)*	105 [86 - 136]	112 [88 - 142]	99 [84 - 131]
Proteínas totales (g/dL)	7,69 [7,36-8,06]	7,91 [7,61-8,18]	7,56 [7,27-7,87]
Albumina (g/dL)	4,59 [4,39-4,80]	4,75 [4,59-4,87]	4,50 [4,33-4,69]
Globulina (g/dL)	3,10 [2,89-3,37]	3,17 [2,93-3,45]	3,07 [2,87-3,28]
Glóbulos rojos (10^6 /uL)	5,29 [4,93-5,74]	5,77 [5,58-6,05]	5,01 [4,74-5,29]
Glóbulos blancos (10^3 /uL)	6,11 [5,15-6,89]	5,90 [5,18-6,63]	6,42 [5,14-7,14]
Plaquetas (10^3 /uL)	291 [259 - 330]	274 [246 - 301]	302 [259 - 355]
Glucosa (mg/dL)	89 [85 - 95]	93 [86 - 100]	87 [84 - 94]

* HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad. Valores expresados en medianas [rango intercuartílico]

Tabla 2. Valores de viscosidad sanguínea y flujo sanguíneo cerebral en residentes sanos que viven a gran altitud

Variable	Total	Varones	Mujeres
	n=131 (100%)	n=53 (40,5%)	n=78 (59,5%)
Viscosidad de la sangre (cP)			
75 s^{-1}	6,16 [5,58-7,20]	7,24 [6,87-7,89]	5,70 [5,27-6,10]
150 s^{-1}	5,41 [4,89-6,32]	6,33 [5,89-6,87]	4,97 [4,69-5,41]
225 s^{-1}	5,14 [4,60-5,92]	6,09 [5,57-6,46]	4,72 [4,40-5,12]
300 s^{-1}	5,01 [4,45-5,73]	6,02 [5,44-6,33]	4,58 [4,32-4,99]
Flujo sanguíneo cerebral			
Velocidad sistólica (cm/s)	89 [80-100]	87 [74-98]	89 [81-101]
Velocidad diastólica (cm/s)	37 [31-42]	35 [29-41]	38 [32-43]
Velocidad media (cm/s)	57 [50-65]	55 [47-62]	59 [53-65]
Índice de resistencia	0,85 [0,55-0,63]	0,59 [0,55-0,65]	0,58 [0,55-0,62]
Índice de pulsatilidad	0,91 [0,86-1,02]	0,94 [0,86-1,08]	0,89 [0,82-0,98]

Valores expresados en medianas [rango intercuartílico]

Tabla 3. Correlación entre la viscosidad de la sangre y el flujo sanguíneo cerebral en residentes sanos que viven a gran altitud

Variable	Viscosidad de la sangre			
	75 s ⁻¹	150 s ⁻¹	225 s ⁻¹	300 s ⁻¹
Velocidad media	r: -0,132 (-0,251 a -0,008) p: 0,037	r: -0,124 (-0,244 a -0,001) p: 0,049	r: -0,147 (-0,266 a -0,024) p: 0,019	r: -0,170 (-0,288 a -0,048) p: 0,007
Velocidad sistólica	r: -0,092 (-0,213 a 0,032) p: 0,148	r: -0,094 (-0,215 a 0,030) p: 0,136	r: -0,119 (-0,239 a 0,004) p: 0,059	r: -0,136 (-0,255 a -0,013) p: 0,031
Velocidad diastólica	r: -0,065 (-0,187 a 0,059) p: 0,302	r: -0,048 (-0,170 a 0,076) p: 0,449	r: -0,063 (-0,185 a 0,061) p: 0,322	r: -0,079 (-0,201 a 0,045) p: 0,212
Índice de pulsatilidad	r: 0,065 (-0,059 a 0,187) p: 0,304	r: 0,032 (-0,092 a 0,155) p: 0,613	r: 0,031 (-0,093 a 0,154) p: 0,626	r: 0,035 (-0,089 a 0,158) p: 0,581
Índice de resistencia	r: 0,028 (-0,096 a 0,151) p: 0,662	r: -0,002 (-0,125 a 0,122) p: 0,981	r: -0,004 (-0,127 a 0,120) p: 0,950	r: -0,003 (-0,126 a 0,121) p: 0,963

Entre paréntesis se presentan los intervalos de confianza al 95% del coeficiente de correlación (r)

DISCUSIÓN

La asociación encontrada entre VS y FSC fue pequeña y solo para la VF media; ello sugiere que la viscosidad sanguínea podría tener un impacto en el FSC, pero sería compensada por los mecanismos de autorregulación presentes en una población joven [24]. Para comprender mejor ello, tenemos que analizar que las VF sistólica y diastólica son componentes pulsátiles de la FSC, mientras que la velocidad media del flujo es un componente continuo y se calcula en base a los valores de velocidad de flujo sistólica y diastólica [25].

Estos aspectos deben interpretarse con cautela por la ausencia de asociación entre la viscosidad sanguínea y los valores sistólicos y diastólicos, pero la presencia de asociación entre la viscosidad sanguínea y los valores de flujo medio, sugiere una regulación para los valores continuos, mas no para los valores pulsátiles, pudiendo deberse a que las variaciones de la viscosidad sanguínea a este nivel son relativamente pequeñas y a que los mecanismos de autorreactividad o vasorreactividad también permanecen constantes cuando la perfusión cerebral es adecuada [26,27]. Por tanto, nuestro hallazgo, aunque impresione por mostrar un resultado negativo, podría estar explicando la respuesta fisiológica ante cambios de VS importantes en una población con adecuados mecanismos de autorregulación al tratarse de población joven y aclimatada.

Los estudios en individuos que ascienden rápidamente a grandes altitudes muestran que el FSC se ve alterado por la exposición aguda; en contraste, en los individuos que progresivamente lograron la aclimatación a la hipoxia en zonas de gran altitud, se observó un proceso de autorregulación cerebral, caracterizada por respuestas miogénicas, neurológicas y metabólicas dinámicas que permiten mantener la dinámica del FSC y valores de perfusión

adecuados [28,29]. Sin embargo, aunque la perfusión cerebral sea adecuada, es posible que no se logre una aclimatación completa del FSC en condiciones de hipoxia crónica, ya que los valores vistos por Doppler transcraneal son normales, pero no dejan de ser inferiores a los vistos al retornar a ciudades a menor nivel de altitud [30,31]. Aunque en estos estudios se evaluó el comportamiento dinámico del FSC y la hipoxia, no así el efecto de la viscosidad de la sangre que, según nuestros resultados, tiene un pequeño impacto en la dinámica del FSC, pero si los incorporamos a los obtenidos en entornos clínicos, podríamos sugerir que la viscosidad sanguínea sí cumple una función en las alteraciones de los niveles de FSC y podría manifestarse cuando se superan los mecanismos de autorregulación cerebral, que podría tener una menor expresión en personas jóvenes y sanas [2-4].

Aunque el efecto de la viscosidad sanguínea sobre el FSC no se ha estudiado más a fondo, otras investigaciones han evaluado el impacto del hematocrito en la autorregulación cerebral, encontrando una asociación entre niveles más altos de hematocrito y alteraciones en los niveles de FSC [32,33] e incluso han modelado estos fenómenos [34,35]. Nuestra población tiene mayor viscosidad sanguínea y niveles de hematocrito que los que viven a nivel del mar, pero sin demostrar eritrocitosis excesiva (hombres: Hb \geq 20 mg/dL, mujeres: Hb \geq 18 mg/dL) [36]. Nuestros resultados son consistentes con las evaluaciones de hemoglobina y hematocrito realizadas en poblaciones que viven en áreas de gran altitud, donde intentan explicar por qué algunos logran una mejor aclimatación y otros desarrollan mal de montaña crónico [37]. El inconveniente de evaluar la viscosidad sanguínea a partir de la hemoglobina es que la viscosidad es un fenómeno dinámico; por lo tanto, aunque mantengamos un hematocrito constante, el nivel de viscosidad sanguínea cambiará, y el impacto de la viscosidad sanguínea probablemente no sea significativo.

El bajo impacto identificado en nuestro estudio podría atribuirse al método utilizado, ya que estudios previos desarrollaron varios métodos para medir el FSC y algunos procesos para medir la viscosidad sanguínea no estaban estandarizados^[27]. Se realizó una ecografía Doppler transcraneal, que es un estudio de perfusión cerebral y mide algunos componentes del flujo sanguíneo^[1,38]. Mide algunos componentes del FSC y tiene una buena correlación con estudios directos o invasivos^[21]. La asociación entre la viscosidad sanguínea y el FSC se ha investigado desde los estudios de Grotta, *et al.*^[15] y Brown and Marshall^[39]. A pesar de que informaron que estos dos factores tenían una correlación positiva, presentaron limitaciones técnicas tanto para las mediciones de viscosidad sanguínea como para las de FSC debido al desarrollo tecnológico que se produjo durante ese tiempo. Grotta, *et al.*^[15] no midieron directamente los niveles de viscosidad en sangre, sino que estimó su valor utilizando una fórmula basada en los niveles de hematocrito y fibrinógeno; mientras tanto Brown and Marshall^[39] midieron el FSC con xenón-133. Estas variaciones, además del uso de un tamaño muestral pequeño, pueden explicar por qué otros estudios han mostrado datos inconsistentes^[1].

Además, los niveles de viscosidad sanguínea son variables según el estrés al que se someten, y esto puede estar condicionado por el calibre del vaso por el que transita la sangre; sin embargo, parece que este impacto es menor, donde las variaciones pueden verse limitadas a vasos con menos de 0,3 mm de diámetro (arteriolas y capilares), lo que se conoce como efecto Fåhræus-Lindqvist^[20,40]. En nuestro caso, evaluamos la arteria cerebral media, cuyo diámetro medio es teóricamente de 3,2 mm, aunque este puede variar ligeramente en pacientes con hipocapnia o hipercapnia^[41]. Para intentar controlar los resultados de estas variaciones empleamos mediciones a diferentes niveles de estrés y aunque nuestros resultados solo se limitan a las arterias grandes y no proporcionan detalles sobre los eventos que pueden ocurrir a nivel de la arteriola o los capilares, el impacto fisiológico de la viscosidad sanguínea en los vasos pequeños sigue siendo controvertido^[40].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Si bien consideramos a nuestro estudio como uno de ciencias básicas y fisiología, al incluir solo pacientes jóvenes se sesga la interpretación hacia pobladores de mayor edad. Por lo tanto, se requiere la ampliación del estudio donde se debe evaluar la pérdida progresiva de los mecanismos de autorregulación. Además, para la medición de la FSC se utilizó la ecografía Doppler transcraneal, aunque se pueden utilizar varias técnicas adicionales para determinar otros parámetros de mayor utilidad (estudios de perfusión cerebral por tomografía o resonancia); aún no existe un método estandarizado para medir el FSC pues cada técnica tiene sus propias ventajas y desventajas y no es objetivo describirlas aquí^[42-45]. Nuestro estudio solo permite la valoración de arterias de mediano a gran calibre; en arterias de pequeño calibre, la física de la viscosidad tiene un comportamiento diferente, y estas variaciones podrían ser la causa de las variaciones en FSC^[40]. Además, estas variaciones podrían ser la causa del impacto clínico negativo.

Por último, solo evaluamos esta correlación a una sola altitud (3300 msnm) y su correlación podría ser mayor a mayores altitudes; no obstante, son pocas las poblaciones en el mundo que radican encima de esta altitud. Existen otras limitaciones propias del diseño utilizado, la interacción o confusión por variables no medidas, así como por el tipo de análisis realizado.

Del mismo modo, nuestro estudio tiene algunas fortalezas. Incluyó una población poco estudiada, amplió el tamaño de la muestra de estudios anteriores y utilizó varios niveles de viscosidad sanguínea siguiendo las recomendaciones actuales para su medición^[18]. Aunque nuestros resultados presentan una baja correlación, la información debe ser evaluada en el contexto en el que se presenta. En primer lugar, el estudio se realizó en una población joven y en aquellos sin síntomas o sin enfermedades descritas; por lo tanto, sus mecanismos autorreguladores podrían manejar adecuadamente las alteraciones hemodinámicas a las que han estado expuestos al vivir crónicamente a grandes altitudes. En segundo lugar, han estado expuestos crónicamente a la hipoxia, como lo demuestran sus niveles elevados de hemoglobina, mientras que deben haber sufrido otros cambios fisiológicos para aclimatarse, tales como cambios en la reserva pulmonar, incremento de la vascularización cerebral y en otros órganos, entre otros. En tercer lugar, el tamaño de la muestra fue grande, de acuerdo con las estimaciones, el poder estadístico fue superior al reportado en estudios previos. Por todo ello, se estaría presentando que el FSC no se vería afectada por variaciones de VS en población sana a esta altitud, siendo ello un aporte para entender la fisiología de pobladores a grandes altitudes.

Se concluye que se observó una correlación débil entre los niveles de viscosidad sanguínea con la velocidad media del flujo sanguíneo cerebral, y la ausencia de correlación de otros parámetros entre estas dos variables. Esto sugiere que, en individuos jóvenes y clínicamente sanos, que residen en una ciudad a gran altitud por más de seis meses, existen mecanismos autorreguladores que compensan las variaciones de viscosidad de la sangre, aunque no se comprende completamente.

Contribuciones de autoría: CHS y WBP concibieron y diseñaron la investigación, todos los autores recolectaron los datos y redactaron y aprobaron la versión final del artículo. CHS analizó los datos y redactó las tablas y gráficos; todos revisaron críticamente el artículo y se responsabilizan por el contenido del artículo y se comprometen a responder adecuadamente las preguntas que pudieran ser necesarias para garantizar la precisión de los datos e integridad de cualquier parte de su investigación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener intereses contrapuestos

Fuente de financiamiento: Este trabajo contó con el apoyo del Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (FONDECYT-Perú), código 378-2019, y la Universidad Andina del Cusco.

ORCID

Charles Huamani: <https://orcid.org/0000-0003-2090-6531>
 William Bayona-Pancorbo: <https://orcid.org/0009-0009-4378-7337>
 Golda Córdova-Heredia: <https://orcid.org/0000-0001-6315-1787>
 Luz Cruz-Huanca: <https://orcid.org/0000-0001-9567-9922>
 Paulina Damián-Saavedra: <https://orcid.org/0000-0002-8424-8526>
 Nathalie Requena: <https://orcid.org/0000-0003-4780-9379>
 Víctor Oré-Montalvo: <https://orcid.org/0000-0002-8794-7779>
 Carlos Pérez-Alviz: <http://orcid.org/0000-0003-2436-5912>
 Juan C. Acuña-Mamani: <http://orcid.org/0009-0003-4424-7451>
 William Sarmiento: <https://orcid.org/0000-0001-7895-3280>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Clement P, Mutsaerts HJ, Václavů L, Ghariq E, Pizzini FB, Smits M, et al. Variability of physiological brain perfusion in healthy subjects - A systematic review of modifiers. Considerations for multi-center ASL studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(9):1418-1437. doi: 10.1177/0271678X17702156.
- Furukawa K, Abumiya T, Sakai K, Hirano M, Osanai T, Shichinohe H, et al. Increased Blood Viscosity in Ischemic Stroke Patients with Small Artery Occlusion Measured by an Electromagnetic Spinning Sphere Viscometer. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(11):2762-2769. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.031.
- Song SH, Kim JH, Lee JH, Yun YM, Choi DH, Kim HY. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2017;17(1):20. doi: 10.1186/s12883-017-0808-3.
- Huamani C, Oré-Montalvo V, Bayona-Pancorbo W, Pérez-Alviz C, Acuña-Mamani JC, Córdova-Heredia G, et al. Alta viscosidad sanguínea en pacientes con ictus isquémico que residen a gran altitud High blood viscosity in patients with ischemic stroke residing at high altitude. *Rev Ecuat Neurol.* 2024;33(1):41-46. doi: 10.46997/revuecuatneurol33100041.
- Frolov SV, Sindeev SV, Liepsch D, Balasso A, Arnold P, Kirschke JS, et al. Newtonian and non-newtonian blood flow at a 90°-bifurcation of the cerebral artery: a comparative study of fluid viscosity models. *J Mech Med Biol.* 2018;18(5):1850043. doi: 10.1142/s0219519418500434.
- Franco JM, Partal P. The Newtonian fluid. *Rheology.* 2010;1:74-95.
- Huamani C, Cruz-Huanca L, Herrera-Aedo R, Damian-Saavedra P, Marmanillo-Valenz R, Antonio D, et al. Importancia de la medición de la Viscosidad sanguínea: retos y limitaciones. *Acta Med Peru.* 2023;40(2):161-6. doi: 10.35663/amp.2023.402.239.
- Mehri R, Mavriplis C, Fenech M. Red blood cell aggregates and their effect on non-Newtonian blood viscosity at low hematocrit in a two-fluid low shear rate microfluidic system. *PLoS One.* 2018;13(7):e0199911. doi: 10.1371/journal.pone.0199911.
- Abbasian M, Shams M, Valizadeh Z, Moshfegh A, Javazadegan A, Cheng S. Effects of different non-Newtonian models on unsteady blood flow hemodynamics in patient-specific arterial models with in-vivo validation. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020;186:105185. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.105185.
- Cho YI, Cho DJ. Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circ J.* 2011;41(6):287-95. doi: 10.4070/kcj.2011.41.6.287.
- Nair V, Singh S, Ashraf MZ, Yanamandra U, Sharma V, Prabhakar A, et al. Epidemiology and pathophysiology of vascular thrombosis in acclimatized lowlanders at high altitude: A prospective longitudinal study. *Lancet Reg Health Southeast Asia.* 2022;3:100016. doi: 10.1016/j.lansea.2022.05.005.
- Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):175-91. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70014-6
- Monge Cassinelli C, León Velarde F, Lerner de Bigio D. El reto fisiológico de vivir en los Andes. *IFEA, Instituto Francés de Estudios Andinos;* 2003.
- Huamani C, Sarmiento W, Cordova-Heredia G, Cruz-Huanca L, Damian-Saavedra P, Antonio D. Prediction of Blood Viscosity Based on Usual Hematological Parameters in a Clinically Healthy Population Living in a High-Altitude City. *High Alt Med Biol.* 2022;23(1):78-84. doi: 10.1089/ham.2021.0165.
- Grotta J, Ackerman R, Correia J, Fallick G, Chang J. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke.* 1982;13(3):296-301. doi: 10.1161/01.str.13.3.296.
- Marinoni M, Ginanneschi A, Forleo P, Amaducci L. Technical limits in transcranial Doppler recording: inadequate acoustic windows. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(8):1275-7. doi: 10.1016/s0301-5629(97)00077-x.
- Kovacs D, Totsimon K, Biro K, Kenyeres P, Juricskay I, Kesmarky G, Toth K, et al. Viscometer validation studies for routine and experimental hemorheological measurements. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(3):383-392. doi: 10.3233/CH-170301
- Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;42(2):75-97. doi: 10.3233/CH-2009-1202.
- Kim H, Cho YI, Lee DH, Park CM, Moon HW, Hur M, et al. Analytical performance evaluation of the scanning capillary tube viscometer for measurement of whole blood viscosity. *Clin Biochem.* 2013;46(1-2):139-42. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.015.
- Box FM, van der Geest RJ, Rutten MC, Reiber JH. The influence of flow, vessel diameter, and non-newtonian blood viscosity on the wall shear stress in a carotid bifurcation model for unsteady flow. *Invest Radiol.* 2005;40(5):277-94. doi: 10.1097/O1.rli.0000160550.95547.22.
- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
- Irimia P, Segura T, Serena J, Moltó JM. *Neurosonología: Aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica.* Editorial Médica Panamericana SA; 2011.
- Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med.* 1974;67(6 Pt 1):447-9.
- Santos-Galduróz RF, Bueno OF, Yamaga LI, Armani F, Galduróz JC. Influence of blood viscosity to cerebral blood flow in older humans compared to young subjects. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):117-20. doi: 10.1016/j.clinph.2011.05.025.
- Czosnyka M, Richards H, Kirkpatrick P, Pickard J. Assessment of cerebral autoregulation with ultrasound and laser Doppler wave forms--an experimental study in anesthetized rabbits. *Neurosurgery.* 1994;35(2):287-92; discussion 292-3. doi: 10.1227/00006123-199408000-00015.
- Manno EM, Sorond F. Monitoring the Neurological Impact of the Critical Pathology. In: Rodríguez CN (eds). *Neurosonology in Critical Care.* Springer International Publishing; 2022. p. 147-159.
- Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications

- of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1487-1559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020.
28. Feddersen B, Neupane P, Thanbichler F, Hadolt I, Sattelmeyer V, Pfefferkorn T, et al. Regional differences in the cerebral blood flow velocity response to hypobaric hypoxia at high altitudes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(11):1846-51. doi: 10.1038/jcbfm.2015.142.
29. Subudhi AW, Fan JL, Evero O, Bourdillon N, Kayser B, Julian CG, et al. AltitudeOmics: cerebral autoregulation during ascent, acclimatization, and re-exposure to high altitude and its relation with acute mountain sickness. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(7):724-9. doi: 10.1152/jappphysiol.00880.2013.
30. wasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Ogawa Y, Hansen LH, Levine BD. Impaired dynamic cerebral autoregulation at extreme high altitude even after acclimatization. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(1):283-92. doi: 10.1038/jcbfm.2010.88.
31. Smirl JD, Lucas SJ, Lewis NC, duManoir GR, Smith KJ, Bakker A, et al. Cerebral pressure-flow relationship in lowlanders and natives at high altitude. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):248-57. doi: 10.1038/jcbfm.2013.178.
32. Smith LA, Melbourne A, Owen D, Cardoso MJ, Sudre CH, Tillin T, et al. Cortical cerebral blood flow in ageing: effects of haematocrit, sex, ethnicity and diabetes. *Eur Radiol.* 2019;29(10):5549-5558. doi: 10.1007/s00330-019-06096-w.
33. Henriksen L, Paulson OB, Smith RJ. Cerebral blood flow following normovolemic hemodilution in patients with high hematocrit. *Ann Neurol.* 1981;9(5):454-7. doi: 10.1002/ana.410090507.
34. Hartung G, Vesel C, Morley R, Alaraj A, Sled J, Kleinfeld D, et al. Simulations of blood as a suspension predicts a depth dependent hematocrit in the circulation throughout the cerebral cortex. *PLoS Comput Biol.* 2018;14(11):e1006549. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006549.
35. Lücker A, Secomb TW, Weber B, Jenny P. The relative influence of hematocrit and red blood cell velocity on oxygen transport from capillaries to tissue. *Microcirculation.* 2017;24(3):10.1111/micc.12337. doi: 10.1111/micc.12337.
36. Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Alt Med Biol.* 2016;17(2):61-9. doi: 10.1089/ham.2016.0031.
37. Stauffer E, Loyrion E, Hancoo I, Waltz X, Ulliel-Roche M, Oberholzer L, et al. Blood viscosity and its determinants in the highest city in the world. *J Physiol.* 2020;598(18):4121-4130. doi: 10.1113/JP279694.
38. Scherle Matamoros CE, Rivero Rodríguez D. Transcranial Doppler ultrasound measurements of cerebral hemodynamic parameters in healthy volunteers at 2850 meters altitude. *Radiologia (Engl Ed).* 2019;61(5):405-411. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2019.04.003.
39. Brown MM, Marshall J. Regulation of cerebral blood flow in response to changes in blood viscosity. *Lancet.* 1985;1(8429):604-9. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92145-2.
40. Ascolese M, Farina A, Fasano A. The Fåhræus-Lindqvist effect in small blood vessels: how does it help the heart? *J Biol Phys.* 2019;45(4):379-394. doi: 10.1007/s10867-019-09534-4.
41. Verbree J, Bronzwaer AS, Ghariq E, Versluis MJ, Daemen MJ, van Buchem MA, et al. Assessment of middle cerebral artery diameter during hypocapnia and hypercapnia in humans using ultra-high-field MRI. *J Appl Physiol* (1985). 2014;117(10):1084-9. doi: 10.1152/jappphysiol.00651.2014.
42. Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, Ziai W, Hogue C, Geocadin R, et al. Determining the Upper and Lower Limits of Cerebral Autoregulation With Cerebral Oximetry Autoregulation Curves: A Case Series. *Crit Care Med.* 2018;46(5):e473-e477. doi: 10.1097/CCM.0000000000003012.
43. Puig O, Henriksen OM, Vestergaard MB, Hansen AE, Andersen FL, Ladefoged CN, et al. Comparison of simultaneous arterial spin labeling MRI and 15O-H2O PET measurements of regional cerebral blood flow in rest and altered perfusion states. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(8):1621-1633. doi: 10.1177/0271678X19874643.
44. Morgan AG, Thrippleton MJ, Wardlaw JM, Marshall I. 4D flow MRI for non-invasive measurement of blood flow in the brain: A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41(2):206-218. doi: 10.1177/0271678X20952014.
45. Polinder-Bos HA, Elting JWJ, Aries MJ, García DV, Willemsen AT, van Laar PJ, et al. Changes in cerebral oxygenation and cerebral blood flow during hemodialysis - A simultaneous near-infrared spectroscopy and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(2):328-340. doi: 10.1177/0271678X18818652.