

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

Charles Huamani,¹ Víctor Oré-Montalvo,² William Bayona-Pancorbo,¹ Carlos Pérez-Alviz,² Juan C. Acuña-Mamani,² Golda Córdova-Heredia,³ Renzo Herrera-Aedo,⁴ Raúl Marmanillo-Valenza,⁴ Franklin Miranda-Solis,⁴ Luis Pacheco-Otárola⁵

Resumen

Introducción: Los factores de riesgo de ictus isquémico han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, se han realizado pocos estudios en poblaciones que residen en ciudades de gran altitud. Nuestro objetivo es evaluar la asociación entre la viscosidad sanguínea y el ictus isquémico en pacientes residentes en altura e identificar el subtipo de ictus isquémico más frecuente entre estos pacientes.

Métodos: Estudio observacional y analítico que se realizó en un hospital en Cusco, Perú (3399 m) e incluyó pacientes con y sin ictus. La viscosidad de la sangre (en centipoises [cP]) se midió utilizando un viscosímetro de cono/placa.

Resultados: Se incluyeron un total de 386 pacientes, de los cuales 141 (36,5%) presentaron ictus. La mediana de edad fue de 67 años (RIC 52-80), y 165 (42,7%) pacientes eran mujeres. La viscosidad sanguínea fue significativamente mayor en el grupo de ictus isquémico (5,9 cP; RIC, 5,2–6,8) que en el grupo sin ictus (5,5 cP; RIC, 4,9–6,1; $p < 0,001$). Un aumento de la viscosidad de la sangre se asoció con un mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico (OR 1,40; intervalo de confianza del 95%, 1,16–1,69; $p < 0,001$). Los pacientes con ictus por oclusión de vasos pequeños tenían la mayor viscosidad sanguínea (6,1 cP; RIC, 5,8-6,3).

Conclusiones: Los pacientes con ictus isquémico que residen en grandes alturas tienen una mayor viscosidad sanguínea que los pacientes sin ictus, aunque el subtipo de oclusión de pequeño vaso se corresponde con la mayor viscosidad sanguínea.

Palabras clave: Viscosidad sanguínea, infarto cerebral, altitud

Abstract

Introduction: Risk factors for ischemic stroke have been extensively studied. However, few studies have been conducted in populations residing in high-altitude cities, where acclimatization processes cause elevations in blood viscosity. Our objective is to evaluate the association between blood viscosity and ischemic stroke in patients residing at altitude and to identify the most frequent subtype of ischemic stroke among these patients.

Methods: This case-control study was conducted in a hospital in Cusco, Peru (3,399 m) and included patients with and without ischemic stroke. Patients were included in the ischemic stroke group (cases) after having had up to three days of confirmed illness. The control group comprised patients hospitalized for other causes. Blood viscosity (in centipoise [cP]) was measured using a cone/plate viscometer. Viscosity data are reported as medians with interquartile ranges (IQR), and associations were evaluated using logistic regression with odds ratios (OR).

Results: A total of 386 patients were included, of which 141 (36.5%) had ischemic stroke. The median age was 67 years (IQR 52-80), and 165 (42.7%) patients were women. Blood viscosity was significantly higher in the ischemic stroke group (5.9 cP; IQR, 5.2–6.8) than in the control group (5.5 cP; IQR, 4.9–6.1; $p < 0.001$). An increase in blood viscosity (in 1 cP increments) was associated with an increased risk of developing ischemic stroke (OR 1.40; 95% confidence interval, 1.16–1.69; $p < 0.001$). Patients with the small-vessel occlusion subtype had the highest blood viscosity (6.1 cP; IQR, 5.8–6.3), which was significantly higher than in patients without stroke ($p = 0.002$) or with other ischemic stroke subtypes ($p = 0.03$).

Conclusions: Patients with ischemic stroke residing at high altitudes have higher blood viscosity than control patients regardless of ischemic stroke subtype, although the small-vessel occlusion subtype corresponded with the highest blood viscosity.

Keywords: Blood Viscosity, stroke, altitude

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

¹Neurólogo. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

²Neurólogo. Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco. Cusco, Perú

³Enfermera. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

⁴Médico cirujano. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

⁵Biólogo, doctor en Ciencias. Universidad Andina del Cusco. Cusco, Perú.

Correspondencia:

Charles Huamani, MD, Mg

Teléfono: +511-9928714710

E-mail: huamani.ca@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2090-6531>

Introducción

El ictus isquémico es causado por una reducción total o parcial del flujo sanguíneo al cerebro, que a su vez daña el tejido cerebral.¹ Aunque las causas más frecuentes y los factores de riesgo de estas oclusiones han sido ampliamente estudiados, los efectos de la viscosidad sanguínea (VIS) están poco explorados. La VIS se refiere a la magnitud de la resistencia contra el flujo sanguíneo normal. Si la VIS aumenta, el flujo de sangre necesario para una perfusión cerebral adecuada podría verse comprometido. Algunos estudios han demostrado que el aumento de la VIS es un factor de riesgo de enfermedades cerebrovasculares o cardíacas,^{2,3} incluido el ictus isquémico, en especial los causados por oclusiones de vasos pequeños.^{4,5} Sin embargo, la mayoría de los estudios que evaluaron la asociación entre VIS e ictus se realizaron a nivel del mar, donde la VIS solo puede estar elevada en pacientes con enfermedades raras. Por otro lado, los niveles elevados de VIS son comunes en poblaciones que residen a gran altitud debido a procesos naturales de aclimatación e hipoxia crónica.⁶ De hecho, los habitantes de lugares de gran altitud pueden experimentar un aumento del doble en la VIS en comparación con los habitantes que viven al nivel del mar.^{7,8} Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar si la VIS elevada es un factor de riesgo para el desarrollo de ictus en personas que residen a gran altitud.

Métodos

Diseño y población

Este estudio se realizó entre enero de 2020 y enero de 2022, en pacientes del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (HNAGV), hospital regional de referencia en Cusco, Perú, que se encuentra a 3.399m y es una ciudad de gran altitud.⁶ Todos los participantes del estudio habían sido residentes en Cusco durante al menos seis meses (60% nació ahí), período adecuado para aclimatarse fisiológicamente a vivir en la altura.⁹

Incluimos pacientes con y sin ictus isquémico. El grupo de ictus fueron pacientes adultos que acudieron al Servicio de Urgencias del HNAGV con síntomas sospechosos de ictus agudo, dentro de las primeras 72 horas de presentación. El diagnóstico fue realizado por el neurólogo de turno en base a datos clínicos y de neuroimagen (tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral). Los pacientes sin ictus provenían de otros servicios hospitalarios, que habían ingresado por otras razones médicas (ej. meningitis, neumonía, etc.) y que no tenían evidencia clínica compatible con ictus o accidente isquémico transitorio, ni hallazgos de neuroimagen. Se excluyeron pacientes con cáncer, enfermedades hematológicas, inestabilidad hemodinámica o a los que se les hubiera administrado manitol o soluciones hipertónicas.

Adquisición de datos

Los datos recopilados de los registros médicos incluyeron sexo, edad, subtipo de ictus según la clasificación

TOAST,¹⁰ puntuación de la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS), puntuación de tomografía temprana del programa de accidentes cerebrovasculares de Alberta (ASPECT), presencia de comorbilidades (incluyendo presión arterial alta, diabetes mellitus, fibrilación auricular [FA] y antecedentes de infarto agudo de miocardio [IAM]) y resultados de pruebas auxiliares (incluyendo hemoglobina, nivel de glucosa, perfil de coagulación y perfil de lípidos).

Medición de VIS

En pacientes con ictus se tomó una muestra de 5 mL de sangre venosa en un vial con ácido etilendiaminotetraacético para determinar la VIS. En los pacientes sin ictus las muestras se tomaron en sus respectivos ambientes de hospitalización. La atención de los pacientes no incluyó terapias de hemodilución, solo la ingesta de líquidos con soluciones isotónicas para mantener un balance hídrico adecuado. La toma de muestra se realizó al mismo tiempo que el muestreo de pruebas de rutina.

Las mediciones de VIS se llevaron a cabo utilizando un viscosímetro de cono/placa para fluidos de baja viscosidad (Brookfield Engineering Labs., AMETEK), comenzando a 10 RPM con un spindle de 7,5 N, que proporcionó una velocidad de corte de 75 s-1. Para simular el proceso dinámico de las variaciones del VIS en la diástole o la sístole, en el que el flujo sanguíneo se somete a diferentes niveles de estrés, las muestras se procesaron utilizando niveles de RPM variables. Así, se obtuvieron velocidades de corte de 150, 225 y 300 s-1. Todos los valores de viscosidad se expresan en centipoises (cP).

El plasma se obtuvo de sangre completa mediante centrifugación a 14.000 RPM durante 7 min. Las mediciones de la viscosidad del plasma (PV) se realizaron con una velocidad de corte de 750 s-1. El protocolo que se siguió para los exámenes de hemorreología estuvieron de acuerdo con los procedimientos estándar de la Sociedad Internacional de Hemorreología Clínica.¹¹

Análisis estadístico

Las medidas de viscosidad no satisficieron el supuesto de distribución normal, por lo que se presentan como medianas y rangos intercuartílicos (RIC), y las categóricas como frecuencias absolutas y relativas. Las diferencias entre grupos en las medianas de las variables cuantitativas se evaluaron mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, y las proporciones mediante Chi-cuadrado. Se generó un modelo de regresión logística siendo la variable de respuesta la probabilidad de tener ictus, calculando odds ratio (OR) crudos y luego se ajustaron (ORa) para las variables identificadas como significativas en el análisis bivariado.

Se realizó un análisis de subgrupos en el grupo ictus, en el que se evaluaron las medidas de VIS y PV a diferentes

tasas de cizallamiento según el subtipo ictus en la clasificación TOAST.¹⁰ Finalmente, comparamos la mediana de VIS del subtipo de oclusión de vasos pequeños frente a los otros subtipos, y la mediana de la VIS de cada subtipo se comparó con la del grupo sin ictus. Los cálculos se realizaron utilizando STATA 16 para Windows. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o de su tutor legal. Se obtuvo consentimiento para el uso de datos de sus registros médicos y para la recolección de muestras para pruebas de viscosidad, considerando que la recolección de muestras se realizó al mismo tiempo que los exámenes de rutina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco, EsSalud, Cusco (Resolución N° 37-GRACU-ESSALUD-2019).

Resultados

Pacientes

En este estudio se incluyeron un total de 386 pacientes, de los cuales 141 (36,5%) tenían ictus isquémico y 245 (63,5%) no lo tenían. La mediana de edad fue de 67 años (RIC 52-80 años), y 165 (42,7%) pacientes eran mujeres. La mediana de la concentración de hemoglobina fue de 15,6 mg/dl (RIC 14,4-16,8 mg/dl). Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	Total	Con ictus isquémico	Sin ictus isquémico	P
Edad (años)*	67 (52-80)	70 (60-82)	65 (51-78)	0.07
Mujeres	165 (42.7%)	65 (46.1%)	100 (40.8%)	0.44
Hemoglobina (mg/dl)*	15.6 (14.4-16.8)	15.6 (14.3-16.7)	15.5 (14.4-16.8)	0.71
Hipertensión	176 (45.6%)	82 (58.2%)	94 (38.4%)	0.002
Diabetes	66 (17.1%)	26 (18.4%)	40 (16.3%)	0.80
Infarto de miocardio previo	21 (5.4%)	19 (13.5%)	2 (0.8%)	<0.001
Fibrilación auricular	42 (10.9%)	27 (19.1%)	15 (6.1%)	<0.001
Nivel de colesterol (mmol/UL)*	4.0 (3.2-4.4)	3.3 (3.0-4.1)	4.4 (3.9-4.7)	0.002
Nivel de triglicéridos (mmol/UL)*	1.3 (1.0-1.5)	1.1 (0.9-1.3)	1.4 (1.1-1.5)	0.006

* Mediana (rangos intercuartílicos)

Comparaciones entre pacientes con y sin ictus

Se identificaron diferencias significativas entre grupos en comorbilidades y medidas clínicas (Tabla 1), incluyendo hipertensión arterial (58,2% vs 38,4%; $p=0,002$), antecedentes de IAM (13,5% vs 0,8%, $p<0,001$), FA (19,1 % vs 6,1%, $p<0,001$), y niveles de colesterol ($p=0,002$) y triglicéridos ($p=0,006$).

La VIS fue mayor en el grupo de ictus (5,86 cP; RIC 5,15-6,81cP) en comparación con el grupo control (5,46 cP; RIC 4,94-6,13 cP; $p<0,001$). Se observaron diferencias significativas en VIS para todas las velocidades de corte (150 s-1, $p<0,001$; 225 s-1, $p<0,001$; 300 s-1, $p=0,001$).

La PV fue significativamente menor en el grupo con ictus que en el grupo control (mediana 1,40 cP frente a 1,45 cP; $p=0,03$). Los resultados de las comparaciones entre grupos para VIS y PV se resumen en la Tabla 2.

El incremento por unidad en la VIS se asoció con una mayor probabilidad de presentar ictus (OR, 1,39; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,15–1,67; $p<0,001$) en un modelo crudo. En el modelo ajustado por antecedente de hipertensión, IAM, FA, la asociación seguía siendo significativa (ORa, 1,40; IC95 %, 1,16–1,69; $p<0,001$).

Etiología del ictus y VIS

La puntuación ASPECT fue <7 en el 26,3% de los pacientes con ictus. La mediana de la puntuación NIHSS en pacientes con ictus fue de 8 (RIC, 4-18). El subtipo de ictus más frecuente fue el cardioembólico ($n=51$, 36,2%). Los datos sobre los subtipos de ictus y los niveles de viscosidad se presentan en la Tabla 3.

Tabla 2. Comparaciones de viscosidades sanguíneas y plasmáticas entre pacientes con y sin ictus isquémico y residentes a gran altitud.

Viscosidad	Con ictus isquémico	Sin ictus isquémico	P
Viscosidad sanguínea (cP)*			
75 sec-1	5.86 (5.15-6.81)	5.46 (4.94-6.13)	<0.001
150 sec-1	5.15 (4.54-5.98)	4.81 (4.25-5.30)	<0.001
225 sec-1	4.88 (4.35-5.61)	4.58 (4.04-5.23)	<0.001
300 sec-1	4.76 (4.22-5.43)	4.54 (3.87-5.07)	0.001
Viscosidad de Plasma (cP)*	1.40 (1.33-1.52)	1.45 (1.34-1.61)	0.03

* Mediana (rangos intercuartílicos)

Tabla 3. Evaluación de viscosidades sanguíneas a diferentes velocidades de cizallamiento según el subtipo de ictus

Subtipo	N (%)	Viscosidad Sanguínea*				Viscosidad Plasmática*
		75 sec-1	150 sec-1	225 sec-1	300 sec-1	
Aterotrombótico	47 (33%)	5.7 (4.8-6.7)	5.0 (4.3-5.9)	4.8 (4.1-5.5)	4.6 (4.0-5.4)	1.4 (1.3-1.5)
Cardioembólico	51 (36%)	5.7 (5.0-7.3)	5.1 (4.5-6.6)	4.9 (4.4-6.4)	4.7 (4.2-6.0)	1.4 (1.3-1.5)
Otros subtipos	19 (13%)	5.6 (5.5-6.1)	5.1 (4.9-5.5)	4.8 (4.7-5.3)	4.8 (4.6-5.2)	1.4 (1.4-1.5)
Oclusión de pequeños vasos	24 (17%)	6.1 (5.8-6.3)	5.4 (5.1-5.6)	5.1 (4.9-5.3)	5.1 (4.8-5.2)	1.4 (1.3-1.6)

* Mediana (rangos intercuartílicos)

A los 75 s-1 se identificaron diferencias significativas al comparar la mediana de la VIS del subtipo de oclusión de pequeño vaso (6,1 cP; RIC 5,8-6,3) con la VIS de otros subtipos (5,6 cP; RIC 4,9-6,7; $p=0,03$). De manera similar, cuando se evaluaron otras velocidades de corte, se obtuvieron diferencias significativas entre subtipos (150 s-1, $p=0,04$; 225 s-1, $p=0,03$; 300 s-1, $p=0,01$).

Se utilizó un análisis post hoc para comparar la mediana de VIS a 75 s-1 de cada subtipo con la del grupo control. Se obtuvieron diferencias significativas para cardioembólico ($p=0,0027$), oclusión de pequeño vaso ($p=0,0024$) y otros subtipos ($p=0,032$). No se identificaron diferencias significativas al comparar la mediana de VIS a 75 s-1 del subtipo aterotrombótico con la del grupo control ($p=0,365$).

Discusión

Nuestros resultados son consistentes con los hallazgos de otros estudios que muestran que un aumento en VIS se acompaña de un aumento en la probabilidad de desarrollar ictus, particularmente por oclusión de vasos pequeños.^{4,5} Las fortalezas de nuestro estudio radican en el tamaño de la muestra, las comparaciones realizadas con pacientes sin ictus y la particularidad de nuestra población de estudio, que reside a gran altitud. Los participantes en este estudio estuvieron expuestos crónicamente a la hipoxia y desarrollaron niveles elevados de VIS debido a la aclimatación, así como un aumento en el recuento de glóbulos rojos.⁷

La sangre se comporta como un fluido no newtoniano, es decir, la viscosidad diferirá según el nivel de estrés al que esté expuesto el fluido, y el impacto de la viscosidad a nivel vascular variará en consecuencia.^{3,12} La sangre también es un fluido tixotrópico,¹³ por lo que la viscosidad disminuirá durante períodos prolongados de exposición al estrés, así que se espera que la VIS sea mayor durante la diástole. En un estudio realizado por Song et al.,¹¹ el subtipo de oclusión de vasos pequeños se asoció con niveles más altos de VIS en diástole. Los investigadores plantearon la hipótesis de que esto podría deberse a la agregación de glóbulos rojos en los lúmenes de los vasos pequeños. Aunque observamos un resultado similar, esta explicación aún puede estar incompleta porque contradice parcialmente el efecto Fåhræus-Lindqvist, que plantea que la viscosidad relativa aparente en los vasos sanguíneos con diámetros $<0,3$ mm se reduce progresivamente,¹⁴ y requeriría un análisis mayor para poder entenderlo. Furukawa et al.⁴ también identificaron una asociación entre la VIS elevada y el ictus causado por la oclusión de pequeños vasos, pero propusieron que el inicio del ictus fue desencadenado por una deshidratación transitoria. Sin embargo, las terapias de hemodilución en la fase aguda no arrojaron resultados significativos y el postulado de deshidratación transitoria no pudo demostrarse mediante pruebas terapéuticas.¹⁵

La correlación entre el VIS y el recuento de glóbulos rojos hace plausible la teoría de la oclusión por agregación,⁵ aunque no sería el único mecanismo por el cual la VIS podría causar daño vascular. También es probable que la aclimatación a la hipoxia crónica modifique el flujo sanguíneo. Además, una mayor producción de radicales libres como consecuencia de la destrucción de glóbulos rojos puede desencadenar daño endotelial y procesos inflamatorios.³ Actuando en combinación, estos cambios podrían traducirse en una autorregulación suprimida del flujo sanguíneo cerebral y la consiguiente oclusión. Estudios realizados por Brown and Marshall¹⁶ y Cardoso¹⁷ identificaron aumentos en los índices de resistencia y otros parámetros del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia de la elevación de la VIS, lo que implica que los mecanismos de autorregulación podrían verse comprometidos en situaciones de aclimatación fisiológica.

Los pacientes con ictus cardioembólico también mostraron VIS altos, aunque fue menos notable que la asociación entre VIS con oclusiones de vasos pequeños. Cecchi et al.¹⁸ demostraron que los pacientes con FA tienen más probabilidades de desarrollar ictus si su VIS estaba por encima del percentil 95 (OR, 3.19; $p<0.05$). Lee et al.¹⁹ demostraron que los pacientes que toman warfarina tienen VIS más bajos que los que toman aspirina, en consecuencia, recomendaron la VIS como marcador de riesgo trombótico. En general, el aumento del VIS durante la FA o la insuficiencia cardíaca podría deberse a procesos inflamatorios fisiopatológicos.²⁰

El impacto real de la VIS en el desarrollo de ictus en poblaciones de gran altitud no ha sido demostrado en estudios epidemiológicos, principalmente porque se han realizado pocos, se han incluido estudios ecológicos o las ciudades eran a baja altitud,²¹ y los resultados fueron contradictorios. Por ejemplo, en un gran estudio realizado en Suiza, un aumento de 1000 m en la altitud se asoció con una disminución del 12% en el riesgo de accidente cerebrovascular.²² Sin embargo, la ciudad más alta se encontraba a 1960m, tal altitud es insuficiente para observar todos los cambios fisiológicos que ocurren en las grandes altitudes.⁶ De igual manera, en otro estudio ecológico realizado en los EE.UU.,²³ los investigadores encontraron que el riesgo de ictus disminuyó a mayores altitudes. Sin embargo, la asociación en el estudio de EE.UU. puede haber estado influenciada por factores de confusión relacionados con el estilo de vida. En un estudio exploratorio realizado en Puno, Perú (3835 m), la población residente parecía tener un menor riesgo de desarrollar un ictus. Sin embargo, los investigadores reconocieron que el número de casos en Puno probablemente fue subestimado debido al menor acceso a los servicios de salud.²⁴ Por el contrario, un estudio reciente realizado en China en el que participaron aldeanos que vivían a 4200 m demostró que el ictus tiene un mayor impacto y ocurre con mayor frecuencia

en el subconjunto de población relativamente joven.²⁵ Teniendo en cuenta toda la evidencia, el impacto clínico de VIS en los residentes que viven a grandes altitudes sigue siendo un tema de controversia y debate.

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, las mediciones de la VIS no son necesariamente representativas de la VIS dentro de vasos pequeños. Las VIS en los vasos pequeños pueden verse más influenciados por otros fenómenos físicos (p. ej., el límite de estrés elástico), que están dominados por los efectos del esfuerzo cortante.³ Sin embargo, este efecto es teórico y no es posible medir directamente la VIS en vasos pequeños.¹⁴ En segundo lugar, el grupo de control solo representó un pequeño grado de la verdadera variabilidad de la VIS en poblaciones que viven a gran altura. En residentes sin comorbilidades, las diferencias en VIS pueden ser aún mayores. Finalmente, aunque identificamos a la VIS como un factor asociado con el desarrollo de ictus, nuestros hallazgos son de asociación más que de causalidad, ya que no medimos la viscosidad prospectivamente, y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que impulsan esta asociación requieren más investigación.

Conclusiones

Los pacientes con ictus que residen en altitudes elevadas tienen VIS elevadas independientemente del subtipo. Sin embargo, los pacientes con el subtipo de oclusión de vasos pequeños tenían la VIS más alta de todos los pacientes incluidos en este estudio. El mecanismo fisiopatológico de la asociación entre VIS e ictus no está claro, pero una mayor comprensión de esta asociación podría orientar futuros objetivos terapéuticos y contribuir al desarrollo de medidas preventivas específicas para los habitantes que viven en altitudes elevadas.

Referencias

1. Abanto C, et al. Challenges of Thrombolysis in a Developing Country: Characteristics and Outcomes in Peru. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020; 29: 104819. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104819>
2. Celik T, Balta S, Ozturk C, Iyisoy A. Whole Blood Viscosity and Cardiovascular Diseases: A Forgotten Old Player of the Game. *Medical Principles and Practice*. 2016; 25: 499-500. <https://doi.org/10.1159/000446916>
3. Cho YI, Cho DJ. Hemorheology and Microvascular Disorders. *Korean Circ J*. 2011; 41: 287-295. <https://doi.org/10.4070/kcj.2011.41.6.287>
4. Furukawa K, 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: 2762-2769. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.031>
5. Song SH, et al. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2017; 17: 20. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0808-3>
6. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurology*. 2009; 8: 175-191. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70014-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70014-6)
7. Stauffer E, et al. Blood viscosity and its determinants in the highest city in the world. *J Physiol*. 2020; 598: 4121-4130. <https://doi.org/10.1113/jp279694>
8. Cabrales P, Govender K, Williams AT. What determines blood viscosity at the highest city in the world? *The Journal of Physiology*. 2020; 598: 3817-3818. <https://doi.org/10.1113/JP280206>
9. Monge Cassinelli C, León Velarde F, Lerner de Bigio D. *El reto fisiológico de vivir en los Andes*. 1ra Ed, Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. 2003.
10. Adams HP, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke*. 1993; 24: 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
11. Baskurt OK, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009; 42: 75-97. <https://doi.org/10.3233/ch-2009-1202>
12. Frolov SV, 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: 1850043. <https://doi.org/10.1142/s0219519418500434>
13. Armstrong M, Scully M, Clark M, Corrigan T, James C. A simple approach for adding thixotropy to an elasto-visco-plastic rheological model to facilitate structural interrogation of human blood. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. 2021; 290: 104503. <https://doi.org/10.1016/j.jnnfm.2021.104503>
14. Ascolese M, Farina A, Fasano A. The Fährræus-Lindqvist effect in small blood vessels: how does it help the heart? *J Biol Phys*. 2019; 45: 379-394. <https://doi.org/10.1007/s10867-019-09534-4>
15. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: Cd000103. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000103.pub2>
16. Brown M, Marshall J. Regulation of cerebral blood flow in response to changes in blood viscosity. *Lancet*. 1985; 325: 604-609. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92145-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92145-2)
17. Valadão Cardoso, A. An experimental erythrocyte rigidity index (Ri) and its correlations with Transcranial Doppler velocities (TAMMV), Gosling Pulsatility Index PI, hematocrit, hemoglobin concentration and red cell distribution width (RDW). *PLoS One*. 2020; 15: e0229105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229105>

18. Cecchi E, et al. Hyperviscosity as a Possible Risk Factor for Cerebral Ischemic Complications in Atrial Fibrillation Patients. *American Journal of Cardiology*. 2006; 97: 1745-1748. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.034>
19. Lee CH, Jung KH, Cho DJ, Jeong SK. Effect of warfarin versus aspirin on blood viscosity in cardioembolic stroke with atrial fibrillation: a prospective clinical trial. *BMC Neurology*. 2019; 19: 82 . <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1315-5>
20. Korantzopoulos P, et al. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *Journal of Arrhythmia*. 2018; 34: 394-401. <https://doi.org/10.1002/joa3.12077>
21. Syed MJ, Khatri IA, Alamgir W, Wasay M. Stroke at Moderate and High Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2021; 23(1): 1-7. <https://doi.org/10.1089/ham.2021.0043>
22. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M. Lower Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke at Higher Altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009; 120: 495-501. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819250>
23. Ezzati M, et al. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012; 66: e17-e17. <https://doi.org/10.1136/jech.2010.112938>
24. Lazo-Porras M, et al. Population-based stroke incidence estimates in Peru: Exploratory results from the CRONICAS cohort study. *The Lancet Regional Health*. 2022: 100083. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100083>
25. Liu M, et al. Acute Ischemic Stroke at High Altitudes in China: Early Onset and Severe Manifestations. *Cells*. 2021; 10:809. <https://doi.org/10.3390/cells10040809>