

Reactividad Vasomotora Cerebral en un Grupo de Voluntarios Sanos a Más de 2000 Metros de Altura. Estudio con Doppler Transcraneal

Cerebral Vasomotor Reactivity In A Group Of Healthy Volunteers At An Altitude Of More Than 2000 Meters. Transcranial Doppler Study

Claudio Scherlé-Matamoras MD¹, Dannys Rivero-Rodríguez MD²

Resumen

Introducción. La vasoreactividad cerebral (RVC) es el mecanismo que mantiene el flujo sanguíneo cerebral estable en respuesta a variaciones metabólicas cerebrales o de la tensión arterial sistémica. El método de referencia para el estudio de la RVC es el Doppler transcraneal (DTC) empleando un estímulo vasodilatador. Una alternativa sencilla de realizar es el test de apnea, pero su resultado puede estar influenciados por variables fisiológicas.

Objetivo. Determinar valores de normalidad de la RVC en un grupo de personas residentes a mas de 2000 metros de altura.

Material y Métodos. Se examinaron 48 personas sin antecedente de enfermedad. Se registraron los parámetros de flujos en las arterias cerebral media y basilar. Con los resultados del test de apnea se calculó el porcentaje de incremento de la velocidad de flujo y el índice de apnea voluntaria. Los datos anteriores se analizaron por sexo y según el grupo de edad.

Resultados. La edad media fue de 34,8 años, con predominio de menores de 40 años y mujeres (70,8%). Se registraron mayores Vmf en las mujeres. La RVC fue significativamente mayor en la ACM (p 0,000) y menor en las mujeres. Con la edad, los parámetros de flujo y resultado del test de apnea no demostraron diferencias significativas.

Conclusiones. En la cohorte examinada los parámetros hemodinámicos registrados durante el test de apnea ofrecen resultados diferentes a los publicados en otras series. La menor RVC parece estar influenciada por la altura sobre el nivel del mar y el sexo.

Palabras clave: Doppler transcraneal, ultrasonido, test apnea, altura, reactividad vasomotora cerebral.

Summary

Introduction. Cerebral vasoreactivity (CVR) is the mechanism that maintains stable cerebral blood flow in response to cerebral metabolic variations or systemic blood pressure. The reference method for studying CVR is transcranial Doppler (TCD) using a vasodilator stimulus. A simple alternative to perform is the apnea test, but its results can be influenced by physiological variables and the height at which the subject is.

The objective of this study was to determine normal CVR values in a group of people residing in Quito.

Material and Methods. 48 people without a history of disease were examined. Flow parameters in the middle cerebral and basilar arteries were recorded. With the results of the apnea test, the percentage increase in flow velocity and the Breath Holding Index were calculated. This data was analyzed by sex and the age group.

Results. The average age was 34.8 years, with a predominance of those under 40 years of age and women (70.8%). Higher Vmf were recorded in women. CVR was significantly higher in the MCA (p 0.000) and lower in women. With age, flow parameters and apnea test results did not demonstrate significant differences.

Conclusions. In the cohort examined, the hemodynamic parameters recorded during the apnea test offer different results than those published in other series. The lower RVC appears to be influenced by altitude and sex.

Keywords: Transcranial Doppler, ultrasound, apnea test, altitude, cerebral vasoreactivity.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 34, N° 1, 2025

¹Centro Salud Picassent. Consorcio Hospital General Universitario Valencia. España.

²Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Servicio de Neurología. Toledo. Castilla La Mancha. España.

Correspondencia:

Dr. Claudio E. Scherle Matamoras.

Centro Salud Picassent. Consorcio Hospital General Universitario Valencia. Carrer Major 100, 46220. Picassent, Valencia, España.

E-mail: cscherle62@gmail.com

Introducción

En un sujeto sano el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se autorregula entre 50-150 mm Hg.¹ Si la tensión arterial (TA) desciende de ese rango o si aumenta el metabolismo cerebral, para que el flujo sanguíneo y la presión de perfusión cerebral se mantengan estables es necesario que las arteriolas de <1 mm se dilaten. La disminución de la resistencia distal se expresa en el registro Doppler con aumento de la velocidad de flujo en la arteria principal que nutre esa red de arteriolas. Este mecanismo se denomina reactividad vasomotora cerebral (RVC) y las variaciones que determina sobre el volumen del FSC se definen como la reserva hemodinámica cerebral (RHC).²

La RHC puede ser cuantificada de forma indirecta midiendo los cambios que se produce en el FSC en respuesta a estímulos vasodilatadores. Los estímulos más utilizados son la inyección de acetazolamida por vía endovenosa, la inhalación de CO₂ y la respuesta a un período de apnea voluntaria. Independientemente del método, lo que se busca es mensurar los cambios que ocurren en la velocidad de flujo en respuesta a la vasodilatación de las arteriolas.² La apnea voluntaria, Breath-Holding Test (BHT) en la literatura anglosajona, estima la RVC como resultado de la vasodilatación producida por el aumento de hidrogeniones en el espacio extracelular a consecuencia de la hipercapnia; permite calcular el porcentaje de incremento de la velocidad de flujo arterial en relación con el tiempo de duración de la apnea lo que se conoce como índice de apnea voluntaria (IAV) o Breath-Holding Index (BHI).²

De acuerdo con los resultados de investigaciones clínicas y experimentales, los cambios en la velocidad de flujo registrados mediante Doppler transcraneal (DTC) tienen buena correlación con los estudios de FSC realizados con SPECT;³ aclaración de Xenón-133 o la PET.^{4,5}

El estudio de la RHC está indicado fundamentalmente en la estenosis de las arterias carótidas internas con la finalidad de determinar la necesidad y el momento en que realizar algún proceder de revascularización;⁶⁻⁸ en estos pacientes el riesgo de padecer de un ictus no solo depende de la caída de FSC, también del grado de compensación que logran los sistemas de colaterales. En el caso de que el sistema de colaterales es anatómicamente insuficiente y/o las arteriolas se encuentran en un grado de máxima dilatación, la RVC será nula o escasa, la RHC estará exhausta y el riesgo de ictus aumenta.⁸ Este estudio también es útil en la fase aguda del ictus isquémico de grandes vasos; en esta condición la disminución de la RVC en las primeras 24 horas está asociada a deterioro neurológico precoz y peor evolución.^{1,9}

En Latinoamérica y en particular en poblaciones situadas a más de 2500 metros, las descripciones de los parámetros hemodinámicos cerebrales determinados con DTC son escasos.¹⁰⁻¹² El objetivo de nuestro estudio es determinar valores de normalidad de la RVC determinada

mediante test de apnea con DTC en un grupo de personas residentes en Quito sin antecedente y/o evidencia clínica de enfermedad.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó entre los meses de enero-abril del 2018. Los participantes fueron seleccionados entre el personal sanitario y familiares de pacientes, a los que se les explicó el propósito de la investigación y accedieron a participar de forma voluntaria.

Criterios de inclusión

Se seleccionaron personas residentes en Quito por más de seis meses, con más de 15 años de edad, de ambos sexos. Sin antecedente y/o evidencia clínica de enfermedad.

Criterios de exclusión

Antecedente de ictus, hipertensión arterial, enfermedades metabólicas, hematológicas, enfermedad pulmonar obstructiva, asma bronquial, hábito de fumar y ansiedad.

Colaboración insuficiente durante el estudio de DTC o la apnea.

Cifras de tensión arterial superiores a 140/90 mm Hg antes de iniciar la exploración.

Ventanas temporales no útiles para el ultrasonido.

Procedimiento con DTC

Antes de iniciar la exploración se le explicó a cada persona en qué consistía el estudio y la prueba de apnea. Se empleó un sistema digital de DTC (ST3, fabricado en Seattle, Washington, Estados Unidos de América). Previo a iniciar el estudio, se colocó a la persona en posición supina. Después de 5 minutos de reposo, se examinaron las carótidas extracraneales a través de la ventana submandibular colocando la sonda de 4 mHz por dentro del músculo esternocleidomastoideo en la modalidad de Doppler continuo, con la finalidad de excluir estenosis con repercusión hemodinámica o sea estenosis significativas (mayores de un 50%).

Luego de aplicar suficiente gel en las ventanas temporales, se colocó el casco con las sondas Doppler de 2 mHz sobre el borde superior del arco cigomático y por delante del trago, imprimiéndole una leve angulación anterior al transductor. Entre 30-60 mm de profundidad se localizó la porción proximal (M1) de la arteria cerebral media (ACM), con señal de flujo en dirección a la sonda. El volumen muestra fue ajustado en 10 mm y la velocidad de barrido en 3 segundos. Los parámetros hemodinámicos de las ACM se complementaron con la insonación manual de la arteria Basilar (AB), entre 70 y 90 mm de profundidad a través de la ventana transforaminal. La ventana temporal se calificó como no útil cuando, a pesar de situar los parámetros del equipo en los límites máximos permisibles de potencia y ganancia no se obtuvieron los sonogramas de los vasos intracraneales.

Test de apnea.

Después de 5 minutos de reposo, sin hacer una inspiración profunda, le indicamos al paciente detener la respiración durante 30 segundos. Cada 5 segundos se informó del tiempo restante para concluir. Tras finalizar la apnea, se mantuvo insonada la arteria 30 segundos más, periodo en el que se recogió el máximo valor de velocidad de flujo. La apnea en la arteria basilar se realizó 10 minutos después siguiendo el mismo procedimiento.

Todos los estudios fueron realizados por el mismo explorador con experiencia previa en el diagnóstico neurológico con ultrasonidos.

Análisis estadístico

Variables analizadas

En todos los casos se recogió la edad y el sexo, y los siguientes parámetros de flujo: Velocidad de pico sistólico (Vps), la velocidad al final de la diástole (Vfd), la velocidad media de flujo (Vmf) y el índice de pulsatilidad (IP) de las dos arterias evaluadas; en el caso de la ACM se consideró como un único vaso, independientemente del hemisferio. En la fase de test de apnea, se registraron las Vmf antes de iniciar la apnea, y la mayor Vmf registrada tras finalizar la apnea. A partir de los datos anteriores se calculó el porcentaje de incremento de la velocidad de flujo (PIV) y el IAV o Breath-Holding Index¹³ utilizando las fórmulas siguientes.

$$PIV = \frac{Vmf \text{ al final de la apnea} - Vmf \text{ basal}}{Vmf \text{ basal}} \times 100$$

$$IAV = \frac{PIV}{\text{segundos de apnea}} \times 100$$

Los datos se recogieron de forma prospectiva en una base diseñada en Excel 2016. La distribución normal de

los resultados del IAV y el PIV derivados de la ACM y la AB se calculó mediante el test de Shapiro-Wilk. Para el análisis estadístico de las variables numéricas se utilizó la prueba t de Student. Los parámetros hemodinámicos se analizaron por género y por grupo de edad, dicotomizada en menores de 40 años y 40 años y más. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa SPSS (v. 20.0), los valores de $p < 0,05$ se consideraron como significativos.

Aspectos éticos.

La investigación fue realizada bajo la aprobación del departamento de investigaciones del hospital y la jefatura del departamento de neurología. Los estudios fueron realizados después de explicarle a cada voluntario la finalidad y las características del examen, y de obtener su consentimiento. En la investigación no se muestran datos personales referentes a la identidad de cada sujeto.

Resultados

Se reunieron 50 voluntarios, dos fueron excluidos por no tener ventanas acústicas craneales óptimas (4%). En el resto se consiguió examinar los tres segmentos arteriales propuestos (M1 de las cerebrales medias y la AB). La edad media de las 48 personas examinadas fue de 34,8 años, con predominio de los menores de 40 años y mujeres (70,8%) (Tabla 1).

Los parámetros hemodinámicos y los resultados del test de apnea se muestran en la tabla 2. El promedio de la Vmf en las ACM fue de $47,1 \pm 14,4$ cm/s; en la AB $33,9 \pm 9,3$ cm/s. El IP fue similar en los dos vasos. La RVC fue superior en la ACM; la diferencia entre el PIV y el IAV entre la ACM y la Basilar fue significativa ($p = 0,000$).

En las mujeres se registraron Vmf mayores en los dos vasos examinados, solo en la AB la diferencia fue significativa. El IP no demostró diferencia entre sexos y en el test de apnea, tanto el PIV como el IAV fue menor en las mujeres, la diferencia fue significativa solo en la AB. (Tabla 3).

Tabla 1. Características generales (n. 48 voluntarios)

Edad x DE (rango)	34,8 ± 9,3 (22-52)	
Grupo de edad n (%)	< 40 años	34 (70,8)
	40 años y más	14 (29,2)
Sexo n (%)	Femenino	34 (70,8)
	Masculino	14 (29,2)

DE, desviación estándar

Tabla 2. Resultados generales de los parámetros de flujo y test de apnea

Parámetro x DE	Vps	Vfd	Vmf	IP	PIV	IAV
ACM	72,1 ± 19,9	34,4 ± 9,3	47,1 ± 14,4	0,8 ± 0,15	30,5 ± 12,3	1,01 ± 0,4
Basilar	51,9 ± 14,3	25,4 ± 7,1	33,9 ± 9,3	0,8 ± 0,14	24,9 ± 19,6	0,83 ± 0,6

*Valores en cm/s excepto porcentaje de incremento de la velocidad de flujo (PIV) e índice de apnea voluntario (IAV). DTC, Doppler transcraneal. Vmf, velocidad media de flujo. Vps, velocidad de pico sistólico. Vfd, velocidad al final de la diástole. ACM, arteria cerebral media. DE, desviación estándar.

Tabla 3. Parámetros hemodinámicos y test de apnea según el sexo

Vaso	Vmf (cm/s) DE			IP			PIV			IAV		
	Masculino	Femenino	p	Masculino	Femenino	p	Masculino	Femenino	p	Masculino	Femenino	p
ACM	45,8 ± 10,8	50 ± 15,6	0,491	0,8 ± 0,04	0,75 ± 0,14	0,511	28,9 ± 14,5	26,5 ± 10,5	0,585	0,96 ± 0,5	0,88 ± 0,3	0,590
Basilar	27,5 ± 6,1	36,6 ± 9,1	0,000	0,8 ± 0,12	0,8 ± 0,15	0,751	39,3 ± 28,4	19,0 ± 10,4	0,001	1,3 ± 0,9	0,6 ± 0,3	0,001

* Valores en cm/s, excepto porcentaje de incremento de la velocidad de flujo (PIV) e índice de apnea voluntario (IAV). Vmf, velocidad media de flujo. ACM, arteria cerebral media. DE, desviación estándar. DTC, Doppler transcraneal.

Con relación a la edad, las Vmf, el IP y los resultados del test de apnea no demostraron diferencias significativas en los dos vasos (tabla 4).

Discusión

El DTC además de ser un método inocuo, rápido y económico para estudiar la hemodinamia cerebral, ofrece la posibilidad de obtener una secuencia completa de las RVC mediante la realización del test de apnea.^{6,13,14} A partir del año 1990, en que se comunicó la utilidad del test para evaluar la RVC,¹⁴ se han publicado investigaciones que proporcionan valores de normalidad con resultados variados.^{6,13,15-18}

En la tabla 5, comparamos nuestros resultados con los de investigaciones realizadas en poblaciones situadas a diferentes alturas, ninguna a más de 1000 metros sobre el nivel del mar (snm).^{13,16-19} Solo en el trabajo de Jiménez-Caballero y Segura¹⁹ se describe el PIV y el IAV en la ACM y AB, en el resto se muestra uno de los dos parámetros, principalmente para la ACM. Destaca que el IAV varía en un rango que va desde 1,01 a 1,80 sin una clara relación con la altura. En los casos que examinamos tanto

el IAV como el PIV muestran valores inferiores. Una posible explicación reside en que, por encima de los 2500 metros snm, la presión barométrica y la presión parcial de oxígeno disminuyen.^{20,21} Si la estancia es prolongada, los cambios que comprometen la eritropoyesis y el metabolismo del hierro facilitan la adaptación a la hipoxia.²¹⁻²⁴ Como resultado aumenta la concentración de hemoglobina, disminuye el volumen plasmático y aumenta la viscosidad sanguínea.^{20,23,25-28} Si consideramos que la velocidad del FSC se correlaciona inversamente con el nivel del hematocrito y la viscosidad sanguínea,^{12,29,30} independientemente del grado de vasodilatación que ocurra durante la apnea, la VFS a registrar debe ser menor. Conociendo que existen mecanismos de adaptación a la altura y que en un estudio previo¹² encontramos velocidades de VFS inferiores a los valores tomados como de referencia (Aaslid R et al)³¹ se justifica que la RVC exhiba resultados diferentes a los publicados.

En la serie que presentamos, la RVC entre la circulación hemisférica y posterior es diferente, con una menor respuesta en la AB (p 0,000). Resultados similares describe Garbin L et al³² en la ciudad de Sesto San Giovanni,

Tabla 4. Resultados del DTC y test de apnea según grupo de edad

Vaso	Vmf (cm/s) DE			IP			PIV			IAV		
	< 40 años	40 años y más	p	< 40 años	40 años y más	p	< 40 años	40 años y más	p	< 40 años	40 años y más	p
ACM	48,2 ± 9,4	50 ± 22,8	0,780	0,7 ± 0,11	0,8 ± 0,18	0,945	27,7 ± 11,7	26,2 ± 12,1	0,703	0,9 ± 0,39	0,87 ± 0,4	0,694
Basilar	34,8 ± 9,4	31,8 ± 8,9	0,319	0,74 ± 0,11	0,86 ± 0,19	0,046	22,1 ± 9,5	31,9 ± 32,9	0,116	0,7 ± 0,31	1,06 ± 1,1	0,114

*Valores en cm/s excepto porcentaje de incremento de la velocidad de flujo (PIV) e índice de apnea voluntario (IAV). Vmf, velocidad media de flujo. ACM, arteria cerebral media. DE, derivación estándar.

Tabla 5. Parámetros del test de apnea, comparación con los resultados de otros estudios

Vaso	Parámetro	Estudio					
		Nuestro (2850 mts) n.48	Toledo (599 mts) Albacete (686 mts) Jiménez-Caballero P.E, Segura T. ¹⁹ n.113	Boston (14 mts) Barrett KM, et al ¹⁶ n.11, controles	Zagreb, Croacia (150 mts) Zavoreo I, Demarin V ¹⁷ n. 360	Londres, Inglaterra (24 mts) Markus HS, et al ¹³ n.23	Suwon, Korea (66 mts) Man Hong I, et al ¹⁸ n. 30
ACM	PIV	30,5 ± 12,3	31,6 ± 12,3	-	-	-	46,2 ± 14,8
	IAV	1,01 ± 0,4	1,45 ± 0,50	1,80 ± 1,28	Rango 1,03 - 1,65	1,42 ± 0,13	-
Basilar	PIV	24,9 ± 19,6	32,8 ± 16,1	-	-	-	44,1 ± 18,6
	IAV	0,83 ± 0,6	1,61 ± 0,60	1,87 ± 0,24	-	-	-

*Porcentaje de incremento de la velocidad de flujo (PIV) e índice de apnea voluntario (IAV), altura sobre el nivel del mar expresa da en metros (mts).

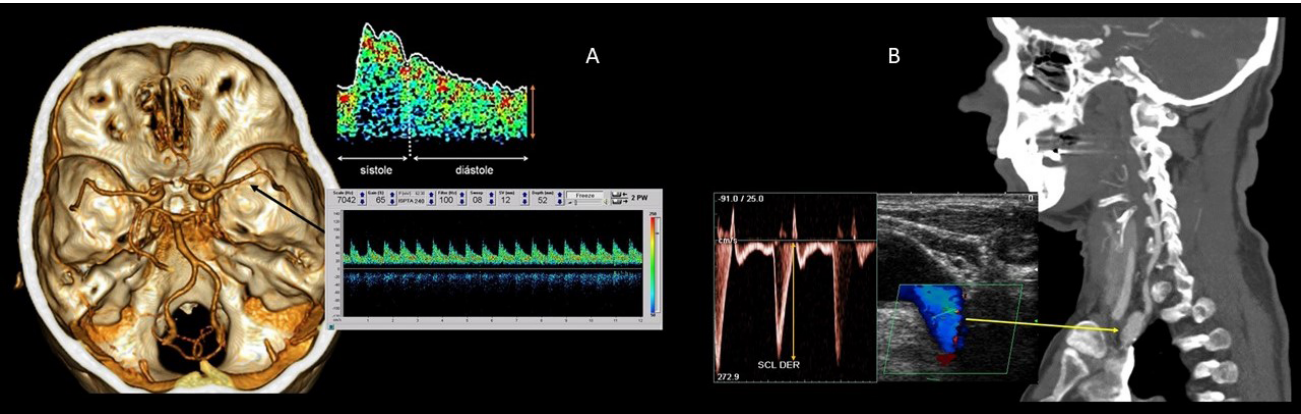


Figura 1. Diferencias entre los sonogramas del segmento M1 de la arteria cerebral media (A) y la arteria subclavia (B).

Italia, en 18 sujetos sanos con edad media de 30±5 años (10 mujeres, 8 hombres) concluyendo que la diferencia puede explicarse por disparidad entre las características anatómicas y fisiológicas de los dos vasos. La ACM deriva de la carótida interna, mientras que la AB se llena por arterias vertebrales que son colaterales de las arterias subclavia: la primera mantiene un flujo diastólico alto, mientras que las arterias subclavias tienen un flujo bajo y diastólico negativo (Figura 1). Ello puede conducir a que existan diferencias en la regulación del flujo sanguíneo en los tejidos perfundidos. Aunque el sistema carotideo es más grande que el vertebro basilar, el caudal sanguíneo que circula por ellos es casi igual (50 ml/100 g de tejido cerebral vs 59 ml/100 g de tejido cerebral, respectivamente)³³; resultados similares describe Rootwelt K et al.³⁴ Ello sugiere que la capacidad vasodilatadora de las arteriolas de los dos territorios puede no ser igual, consecuencia de requerimientos metabólicos diferentes. Sin embargo, Jiménez-Caballero PE y Segura T¹⁹ no encuentran diferencias significativas y lo justifica porque analizan un tamaño de muestra mayor (n.113). Barret Km et al,¹⁶ en 12 pacientes con manifestaciones de la circulación posterior, pero sin limitación en el flujo sanguíneo y 11 controles sanos describen que la RVC es similar entre los dos territorios.

La edad de la cohorte examinada por nosotros oscila entre los 22-52 años, separados en dos grupos tomando como punto de corte los 40 años, entre los que no se demostró diferencias significativas. Jiménez-Caballero PE y Segura T¹⁹ describen una pérdida progresiva de RVC a partir de los 45 en sus casos, condición descrita también en el estudio de Matteis M et al³⁵ en mujeres post menopáusicas. En nuestra serie, solo 10 personas tenían más de 45 años lo que no nos permite llegar a conclusiones sobre el efecto de la edad. Ligado al sexo, encontramos que la RVC además de ser inferior en la circulación posterior es significativamente menor en las mujeres.

La principal limitación de nuestro estudio está en relación con el tamaño de la muestra; un mayor número de participantes podría proporcionar datos sobre la influencia de las variables analizadas en la RVC. Aun así, los resultados obtenidos pueden servir de punto de referencia para realizar estudios en poblaciones a diferentes alturas dentro de Ecuador y determinar valores de normalidad de la RVC.

En conclusión, en el grupo de personas examinadas los parámetros hemodinámicos registrados - durante el test de apnea- ofrecen resultados diferentes a los publicados en otras series. La menor RVC parece estar influenciada por la altura y el sexo.

Referencias

- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-92.
- Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res* 2009; 19:197-211. <http://doi.org/10.1007/s10286-009-0011-8>.
- Knop J, Thie A, Fuchs C, Siepmann G, Zeumer H. 99mTc-HMPAO-SPECT with acetazolamide challenge to detect hemodynamic compromise in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke* 1992;23:1733-42. <http://doi.org/10.1161/01.str.23.12.1733>.
- Powers WJ, Raichle ME. Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke* 1985;16:361-76. <http://doi.org/10.1161/01.str.16.3.361>.
- Johnson DW, Stringer WA, Marks MP, Yonas H, Good WF, Gur D. Stable xenon CT cerebral blood flow imaging: rationale for and role in clinical decision making. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:201-13. <https://pub.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8331426/>.
- Segura T. Utilidad del Doppler transcraneal en la determinación de la reactividad vasomotora cerebral. *Rev Neurol* 2000;31:1031-32.
- Campos Herrera CR, Beltramini GC, Avelar WM, Lima FO, Li LM. Cerebral vasomotor reactivity assessment using Transcranial Doppler and MRI with apnea test. *Braz J Med Biol Res* 2016;49:e5437. <http://doi.org/10.1590/1414-431X20165437>.
- Sfyroeras G, Karkos CD, Liasidis C, Spyridis C, Dimitriadis AS, Kouskouras K et al. The impact of carotid stenting on the hemodynamic parameters and cerebrovascular reactivity of the ipsilateral middle cerebral artery. *J Vasc Surg* 2006;44:1016-22; discussion 1022. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.07.025>.
- Alvarez FJ, Segura T, Castellanos M, Leira R, Blanco M, Castillo J, et al. Cerebral hemodynamic reserve and early neurologic deterioration in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:1267-71. <http://doi.org/10.1097/01.WCB.0000139370.93203.4A>.
- Fregonesi Barbosa M, Abdala N, Carrete HJ Jr, Gomes Nogueira R, Roberto Nalli D, Falco Fonseca JR, et al. Doppler transcraniano convencional em voluntários assintomáticos. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:829-38. <http://doi.org/10.1590/s0004-282x2006000500023>.
- Franco M, Ariza-Araújo Y, Mejía-Mantilla JH. Estimación de valores hemodinámicos mediante el uso del Doppler transcraneal en un grupo de voluntarios habitantes de Cali (Colombia), una ciudad a 995 m sobre el nivel del mar. *Imagen Diagn* 2015;6:49-56.11 <http://doi.org/10.1016/j.imadi.2015.06.003>.
- Scherle Matamoros CE, Rivero Rodríguez D. Parámetros hemodinámicos cerebrales, determinados mediante Doppler transcraneal, en un grupo de voluntarios sanos a 2.850 metros de altura. *Radiologia* 2019;61:405-11. <http://doi.org/10.1016/j.rx.2019.04.003>.

13. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of Cerebrovascular Reactivity Using Transcranial Doppler, Including the Use of Breath-Holding as the Vaso-dilatory Stimulus. *Stroke* 1992;23:668-73. <http://doi.org/10.1161/01.str.23.5.668>.
14. Ratnatunga C, Adiseshiah M. Increase in middle cerebral artery velocity on breath holding: a simplified test of cerebral perfusion reserve. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 519-23. [http://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80795-9](http://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80795-9).
15. Widder B. Use of breath holding for evaluating cerebrovascular reserve capacity. *Stroke* 1992; 23: 1680-1. <http://doi.org/10.1161/01.str.23.11.1680>.
16. Barrett KM, Ackerman RH, Gahn G, Romero JM, Candia M. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial Doppler and breath-holding techniques. *Stroke* 2001; 32:2793-6. <http://doi.org/10.1161/hsl201.098640>.
17. Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index in the evaluation of cerebral vasoreactivity. *Acta Clin Croat* 2004, 43:15-19.
18. Man Hong J, Soo Joo I, Huh K, Soo Sheen S. Simultaneous vasomotor reactivity testing in the middle cerebral and basilar artery with suboccipital probe fixation device. *J Neuroimaging* 2010; 20:83-6. <http://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2008.00353.x>.
19. Jiménez-Caballero PE, Segura T. Valores de normalidad de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea voluntaria. *Rev Neurol* 2006; 43: 598-602. <https://doi.org/10.33588/rn.4310.2005544>.
20. Brugniaux JV, Hodges ANH, Hanly PJ, Poulinet MJ. Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;158:212-23. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2007.04.008>.
21. Bernal M, Cruz S. Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. *Revista Investig Salud Univ Boyacá*. 2014; 1: 73 – 96. <https://doi.org/10.24267/23897325.106>.
22. Moller K, Paulson OB, Hornbein TF, Colier WN, Paulson AS, Roach RC, et al. Unchanged cerebral blood flow and oxidative metabolism after acclimatization to high altitude. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:118-26. <http://doi.org/10.1097/00004647-200201000-00014>.
23. Trompetero-González AC, Cristancho-Mejía E, Benavides-Pinzón WF, Mancera-Soto EM, Ramos-Caballero DM. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Rev Fac Med* 2015; 63:717-25. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.50188>.
24. Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104 Suppl 1:8655-60. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701985104>.
25. Hudak ML, Koehler RC, Rosenberg AA, Traystman RJ, Jones MD. Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Am J Physiol* 1986;251:H63-70. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.251.1.H63>.
26. 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. *BMC Neurol* 2017;17:20. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0808-3>.
27. Stauffer E, Loyrion E, Hanco 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;598:4121-30. <https://doi.org/10.1113/JP279694>.
28. Huamaní 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. *Rev Ecuat Neurol* 2024;33:41-46. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol33100041>.
29. Grotta J, Ackerman R, Correia J, Fallick G, Chang J. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke* 1982;13:296-301. <https://doi.org/10.1161/01.str.13.3.296>.
30. Brass LM, Pavlakis SG, DeVivo D, Piomelli S, Mohr JP. Transcranial Doppler Measurements of the Middle Cerebral Artery. Effect of Hematocrit. *Stroke* 1988;19:1466-9. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.12.1466>.
31. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-74. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.6.0769>.
32. Garbin L, Habetswallner F, Clivati A. Vascular reactivity in middle cerebral artery and basilar artery by transcranial Doppler in normals subjects during hypoxia. *Ital J Neurol Sci* 1997;18:135-7. <https://doi.org/10.1007/BF02048480>.
33. Steinling M, Guerouau D, Blanc D, Bouchez P, Arnott G, Vergnes R. Mesure du debit sanguin cerebral local en tomographie d'emission gamma. *Ann Radiol* 1986;29:7-12.
34. Rootwelt K, Dybevoild S, Nyberg-Hansen R, Russell D. Measurement of cerebral blood flow with ¹³³Xe inhalation and dynamic single photon emission computer tomography. Normal values. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1986;184:97-105.
35. Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Stroke* 1998;29:963-7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.5.963>.