PubliCE, (PubliCE) 1997

Monograph

Transporte de Oxígeno durante el ejercicio Submáximo en Estado Estable, en Hipoxia Crónica

Eugene E Wolfel[1], Gail E Butterfield[2], George A Brooks[2], Bertron M Groves[1], Robert S Mazzeo[3], Lorna G Moore[4], John R Sutton[5], Paul R Bender[5], Thomas E Dahms[6] y Robert E McCullough[6]

[1]*Cardiovascular Pulmonary Research Laboratory and Division of Cardiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver 80262.*
[2]*Department of Kinesiology, University of Colorado, Boulder, Colorado 80309.*
[3]*Exercise Physiology Laboratory, University of California, Berkeley 94720.*
[4]*Veterans Administration Medical Center, Palo Alto, California 94304.*
[5]*Cumberland College of Health Sciences, Lidcoinbe, New South Wales 2141, Australia.*
[6]*Department of Anesthesiology, St. Lotus University Medical School, St. Louis, Missouri 63104.*

RESUMEN

El transporte de O_2 arterial durante el ejercicio submáximo de corta duración decae a la llegada a grandes altitudes, pero luego permanece constante. Así como el contenido de O_2 arterial se incrementa con la aclimatación, el flujo sanguíneo decae. Evaluamos diversos factores que podrían influir en el transporte de O_2 durante el ejercicio submáximo prolongado luego de la aclimatación a 4.300 m. Siete hombres (23 ±2 años) ejecutaron 45 min., de ejercicio submáximo en estado estable a nivel del mar (presión barométrica 751 Torr), luego de un ascenso agudo a 4.300 m (presión barométrica 463 Torr), y luego de 21 días de residencia en la altitud. El consumo de O_2 (VO_2) fue constante durante el ejercicio, 51 ± 1 % del VO_2 máximo a nivel del mar, y 65 ± 2 % VO_2 a 4.300 m. Luego de la aclimatación, el volumen minuto cardíaco del ejercicio se redujo en un 25 ± 3 %, comparado con el de la llegada, y el flujo de sangre en la pierna decreció 18 ± 3 % ($p < 0.05$), sin registrarse cambios en el porcentaje de volumen minuto cardíaco hacia la pierna. La concentración de hemoglobina y la saturación de O_2 arterial se incremento, pero el transporte de O_2 de todo el cuerpo y de las piernas permaneció sin cambios. Luego de la aclimatación, la reducción en el volumen plasmático fue compensada por un incremento en el volumen de eritrocitos, y el volumen sanguíneo total no cambia. La presión arterial sistémica media, la resistencia vascular sistémica y la resistencia vascular de la pierna fueron todas mayores, luego de la aclimatación ($p < 0.05$). Los niveles medios de norepinefrina en plasma también se incrementaron durante el ejercicio, en forma paralela con la resistencia vascular aumentada. Por la tanto, concluimos que tanto el transporte de O_2 total del cuerpo, como el de las piernas, decrecen con la llegada a los 4.300 m y permanecen sin cambios con la aclimatación, como resultado de una caída paralela tanto en el volumen minuto cardíaco como en el flujo sanguíneo a las piernas, y de un incremento en el contenido de O_2 arterial. Los cambios en el volumen sanguíneo, por si solo, no pueden explicar esas reducciones en el flujo sanguíneo. Posiblemente, la estimulación simpática aumentada module el flujo sanguíneo a través tanto de una vasoconstricción regional selectiva o sistémica.

Palabras Clave: altitud elevada, aclimatación, hipoxia, contenido de oxígeno, volumen minuto cardíaco, flujo sanguín

LA ACLIMATACION a altitudes moderadas de 3.000 a 4.000 m involucra adaptaciones en el transporte de O_2, particularmente durante el ejercicio, que son poco comprendidas. Por ejemplo, los incrementos en la concentración de hemoglobina y la saturación de O_2, arterial son compensados por reducciones en el volumen minuto cardíaco y volumen

sistólico (VS) (2, 5, 7, 13, 15, 18, 24, 29, 30). El resultado neto es que el transporte de O_2 durante el ejercicio submáximo no se incrementa con la aclimatación. Similares hallazgos fueron obtenidos con estudios en flujo sanguíneo coronario en el ejercicio a 3.100 m (7), como también en estudios del flujo sanguíneo del miembro en ejercicio a 4.300 m (3). Uno de los conceptos difundidos en todos esos estudios de aclimatación es que la reducción en el flujo sanguíneo actúa para mantener un nivel constante de transporte de O_2.

Se creía que las reducciones en el volumen minuto cardíaco y en el flujo sanguíneo a las piernas (FSP) eran el resultado de una reducción en el volumen plasmático, observada en la altitud (1,2). Esa explicación no es consistente con los hallazgos de diversos estudios que fallaron en demostrar un incremento en el volumen minuto cardíaco, a pesar de la manipulación del volumen plasmático (2, 13). Adicionalmente, los residentes en altitud moderada, en el largo plazo, demostraron tener un incremento en el volumen minuto cardíaco luego de 10 días a nivel del mar (NM), a pesar de los cambios insignificantes en el volumen sanguíneo total (12). Por lo tanto, los mecanismos adicionales, o ajenos al volumen sanguíneo, pueden ser importantes en la modulación del flujo sanguíneo con la aclimatación (3, 29).

Las mediciones de la presión arterial sistémica media y la resistencia vascular sistémica durante el ejercicio demostraron elevaciones significativas con la residencia en altitud elevada (3, 7, 24, 29, 30). La causa de esas elevaciones no ha sido determinada, pero la actividad elevada del sistema nervioso simpático, lo que es sugerido por los niveles incrementados de norepinefrina (NE) en plasma (21), puede tener un rol importante. La vasoconstricción arterial, mediada simpáticamente, podría resultar en reducciones tanto del flujo sanguíneo local como del sistémico, previniendo así un incremento en el transporte de O_2 con la aclimatación, a pesar de la mejoría en el contenido de O_2 arterial.

El propósito de este estudio fue investigar el efecto de la aclimatación a 4.300 m sobre el transporte de oxígeno, a todo el cuerpo, y a las piernas, durante el ejercicio en estado estable más prolongado. Adicionalmente, se determinaron la importancia relativa del volumen sanguíneo y la resistencia vascular arterial en las adaptaciones del flujo sanguíneo a la hipoxia crónica.

Las mediciones de volumen minuto cardíaco, FSP, la oxigenación sanguínea arterial y venosa, y la presión sanguínea arterial, fueron hechas en reposo y durante un esfuerzo de ejercicio en estado estable de 45 min., al mismo nivel absoluto de consumo de O_2 (VO_2) corporal total a NM, inmediatamente sobre la llegada a una altitud de 4.300 m, y luego de una residencia de 21 días en esa altitud. Fue estimado el volumen sanguíneo bajo condiciones de reposo a NM, y luego de una exposición aguda y crónica a la altitud. Finalmente, se obtuvieron los niveles de NE en plasma para evaluar la relación potencial entre la actividad nerviosa simpática elevada y las respuestas circulatorias durante el ejercicio con aclimatación.

METODOS

Las mediciones fueron hechas en reposo y durante el ejercicio en estado estable, en tanto los sujetos respiraban aire ambiente a NM [presión barométrica 751 Torr, PO_2 inspirado (PI02)148 Torr], dentro de las cuatro horas de llegada a los 4.300 m (PB 463 Torr, PI 02 87 Torr), y luego de 21 días de residencia en la altitud (PB 461 Torr, PI 02 87 Torr). Los estudios a altitud elevada comenzaron 4 semanas luego de aquellos ejecutados a NM. Los sujetos fueron transportados por aire del NM a Denver Colorado y durmieron a una altura de 1.954 m (Manitou Springs) la noche anterior al ascenso a 4.300 m. La llegada de los sujetos a la altitud fue periodizada de manera que los sujetos fueran estudiados inmediatamente a su llegada, y luego de un periodo equivalente de residencia en la altitud. Los niveles a NM fueron realizados en el Centro Clínico de Investigación Geriátrica y Educación del Centro Médico de Administración de Veteranos de Palo Alto, en tanto los estudios de altitud fueron realizados en el Laboratorio de Investigación Maher Memorial de la Armada de los Estados Unidos en la cima del pico Pikes, Colorado (4.300 m PB 463 Torr). El diseño fue hecho para realizar mediciones durante hipoxia a altitud elevada, antes y después de la aclimatación, y para ser comparados con estudios durante normoxia a NM.

Sujetos

Siete individuos masculinos dieron su consentimiento informado para la participación en el estudio de investigación aprobado por los Comites de Sujetos Humanos de Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Colorado, Universidad de Stanford, Universidad de California, Berkeley y Armada de los Estados Unidos. Los sujetos promediaron 23 ±2 (SE) años de edad, 72.0 ± 1.6 kg de peso corporal y 11,7 de grasa corporal (determinado por pesaje hidrostático); todos fueron residentes cercanos al NM sin exposición reciente a la altitud. Solo uno de los sujetos estuvo involucrado en entrenamiento regular de resistencia, pero 61 no entrenó vigorosamente por ≥ 1 mes previo al comienzo de la fase de NM.

Dieta

Se controló la ingesta de alimentos a NM y en la altitud, con una fórmula alimenticia y de dieta provista en cantidades suficientes para cubrir los requerimientos de energía medidos. Se exigió el compromiso con el régimen de dieta y la ingesta de fluidos en la altitud, promediando 4.854 ± 447 ml/ día. El peso corporal fue 72.0 ± 1.6 kg a NM, 73,4 ± 1.8 kg a la llegada a los 4.300 m, y 71 ± 1.8 kg luego de 21 días a altitud elevada.

Máximo consumo de oxígeno (VO_2 máx)

El VO_2 máx fue determinado por el uso de un protocolo de ejercicio progresivo sobre una bicicleta ergométrica para determinar la intensidad de ejercicio a ser usada durante el estudio de ejercicio submáximo en estado estable. La carga de trabajo fue incrementada en 25 W cada 2 min., hasta la imposibilidad del sujeto para continuar, a pesar del fuerte aliento verbal. El VO_2máx fue el valor obtenido cuando un aumento de intensidad de 25 W en el ejercicio no resultó en ningún incremento adicional en el VO_2 (por ej., un descenso, o sin cambios, o un incremento < 150 ml/min.). Esto resultó en un «plateau» (meseta) en el VO_2 en la mayoría de los sujetos. Las mediciones fueron hechas luego de un test de familiarización inicial en dos días separados a NM, y en los días 5, 7 y 18 a 4.300 m respirando aire ambiente.

Los sujetos ejercitaron en una bicicleta ergométrica Warren Collins a pedal con freno electrónico, calibrada precisamente para la carga de trabajo. El intercambio respiratorio de gases fue medido «on-line» utilizando técnicas standard de circuito abierto (analizadores AMETEK S-3A O_2, Beckman LB-2 CO_2, transductor de presión Validyne MP 45 y Neumotacógrafo Fleisch N° 3). Esas mediciones fueron utilizadas para calcular VO_2 producción de CO_2 (VCO_2) y ventilación por minuto (VE). El mismo equipamiento fue utilizado para todos los estudios de ejercicio a NM y a altitud elevada.

Ejercicio en estado estable

Se eligió una carga de trabajo submáxima para producir un VO_2 que fuese el 50% del VO_2máx a NM. Ese mismo VO_2 absoluto fue utilizado para todos los estudios en estado estable a NM, en ascenso agudo a 4.300 m, y luego de 21 días de residencia en la altitud. Debido a que el VO_2máx no cambió entre unos pocos días de la llegada y 18 días de residencia en la altitud, esa carga de trabajo representó el mismo % VO_2máx para ambos estudios en la altitud, pero fue una carga de trabajo relativamente mayor, comparado con NM.
Las mediciones en reposo fueron hechas estando los sujetos sentados quietos en una silla por 1 hora, luego de que toda la instrumentación fue completada. Los sujetos entonces fueron sentados en una bicicleta ergométrica, y ejercitaron por 45 min. Varias mediciones, como fue descripto anteriormente, fueron hechas luego de 5,15, 30 y 45 min., de ejercicio. Todos los sujetos estuvieron capacitados para completar 45 min., de ejercicio a NM, y luego de 21 días en la altitud. Dos sujetos estuvieron capacitados para ejercitar solo por 30 min., a la llegada a la altura.

Cateterizaci6n femoral arterial y venosa

Luego del uso de anestesia local Xylocaína, la arteria femoral y su vena en la misma pierna fueron canalizadas por el uso de técnicas percutáneas standard, tal fue descripto anteriormente (3). Un catéter de 23 cm., 5-Fr (North American Medical Instrument, modelo 91100900) fue ubicado en la aorta abdominal distal. Un catéter 6-Fr de termodilución venosa (American Edwards Laboratories, modelo 93-135-6F) fue pasado a través de la vaina de la vena femoral para posicionar su punta en la vena iliaca - 13 cm., de la piel. Ambos catéteres fueron asegurados por una sutura en la piel y una venda elástica envuelta en el muslo superior y la cintura, sobre el punto de inserción. Las porciones externas de ambos catéteres fueron dirigidas lateralmente a lo largo del muslo para permitir el acceso al muestreo durante el ejercicio. No hubo complicaciones significativas en el procedimiento. Se utilizaron piernas alternadas para cada período de evaluación.

Mediciones sanguíneas

Las muestras de sangre arterial y venosa de la pierna fueron extraídas simultáneamente, en condiciones anaeróbicas, durante 5 seg cuando el VO_2 alcanzó el estado estable, en reposo, y a 5, 15, 30 y 45 min., durante el ejercicio. Las muestras de sangre fueron inmediatamente preservadas en hielo y fueron analizadas dentro de los 30 min., para obtener PO 21 PCO_2 y pH (ABL 300, Radiometer Copenhagen). El contenido de oxígeno, la saturación de oxígeno y la concentración de hemoglobina (Hb) fueron medidas independientemente en cada muestra de sangre (Hemoxímetro OSM 3, Radiometer Copenhagen), y el Hematocrito (Hct) arterial fue determinado por el método de microhematocrito. Las temperaturas medidas en el termistor de la punta del catéter fueron utilizadas para corregir la tensión del gas sanguíneo a temperatura «in vivo».

La sangre arterial también fue obtenida en reposo, y luego de 15, 30 y 45 min., de ejercicio por la determinación de niveles de Norepinefrina (NE) en plasma. Esas muestras fueron analizadas con una técnica de cromatografía líquida (10).

Mediciones hemodinámicas

La frecuencia cardíaca fue determinada por monitoreo electrocardiográfico simple en una impresora Soltec (modelo 8K22,

Sun Valley, CA). La presi6n de la arteria aórtica abdominal distal fue monitoreada en reposo, y a lo largo del ejercicio con un transductor lleno de fluido (Statham, modelo 23 DB) calibrado a presión cero a 5 cm., debajo del ángulo esternal (9), con impresiones fásicas en la impresora Soltec.

Luego de la extracción de muestras en reposo y durante el ejercicio, se determinó el volumen minuto cardíaco por la técnica de dilución de tintura verde lndocyanina, con la inyección de un bolo de tintura dentro de la vena iliaca y muestreo continuo de sangre arterial femoral a través de una célula espectrofotométrica (densitómetro y cuvette Waters D-402A, Rochester, MN) para generar una curva indicadora de dilución en la impresora. Las mediciones fueron hechas en reposo; y a 5, 15, 30 y 45 min., de ejercicio. La validez de cada medición fue determinada tanto por la morfología de la curva como por la consistencia del esfuerzo, a lo largo de la misma carga de ejercicio. Si la morfología de la curva era considerada atípica, la determinación del volumen minuto cardíaco era repetida volviendo a cero el espectrofotómetro para detectar cualquier tintura residual de la primera inyección. Fue utilizado un volumen de 0.75 ml de tintura para los estudios a NM y en la llegada a la altitud, en tanto la cantidad fue reducida en 0.5 ml para el estudio luego de la aclimatación (porque las curvas fueron mayores debido a la declinación en el volumen minuto cardíaco). El volumen minuto cardíaco fue determinado a partir de esas curvas por la f6rmula standard:

Volumen Minuto Cardfaco = 1 x 60 s/min/A x factor cal, donde: 1 es indicador de concentración, A es el área de la curva, y el factor cal esta determinado de la curva standard de tintura verde en la sangre del sujeto individual (19). Fue utilizado el método Hamilton para evaluar la porción descendente de la curva antes de la recirculación (11).

Luego de tomar las muestras de sangre, se estimó el flujo sanguíneo de la vena iliaca desde la inyección de un bolo de 10 ml de solución salina esterilizada, enfriada a cerca de 0° C, a través de un Set 11(Modelo 93-520 de American Edwards Laboratories) por la técnica de termodilución utilizando una computadora de volumen minuto cardíaco (American Edwards Laboratories modelo 9520). Las mediciones fueron hechas por triplicado, en reposo y durante cada periodo de muestreo, durante el ejercicio. La validez de las mediciones fue determinada obteniendo en la impresora Soltec curvas morfológicas de termodilución apropiadas con cada determinación. La validez y precauciones utilizadas con esta técnica fueron descriptas previamente (3, 28).

Variables hemodinámicas derivadas

El VS fue calculado dividiendo el volumen minuto cardíaco por la frecuencia cardíaca. La resistencia vascular sistémica file determinada dividiendo la tensión arterial media (TAM) por el volumen minuto cardíaco, en tanto la resistencia vascular de la pierna fue obtenida dividiendo TAM por FSP. Los valores de resistencia son expresados como unidades de resistencia periférica (Torr/l. min). La conductividad vascular de la pierna fue determinada dividiendo FSP por TAM. El transporte o distribución de O_2 corporal total fue el producto del volumen minuto cardíaco x contenido de O, arterial, en tanto el transporte de O_2 de la pierna fue el producto del flujo sanguíneo de la pierna x contenido de O_2 arterial.

Mediciones de volumen sanguíneo

El volumen sanguíneo fue determinado por el uso de una técnica modificada de reinspiración de monóxido de carbono (CO). Este método se impuso teniendo que reinspirar el sujeto una mezcla de 6 a 8 litros de gas que contenga > 40 % de O_2 en N2, con un absorbente de CO_2 ubicado en la línea de inspiración. Las muestras de sangre venosa fueron obtenidas 5 min antes y 10 min después de la introducción de un volumen conocido de CO en el circuito de reinspiración. El Hematocrito fue medido inmediatamente después, y las muestras fueron almacenadas a 4° C para la medición subsecuente de Hemoglobina y Carboxihemoglobina total (HbCO). Todas las mediciones fueron hechas por un investigador (TED). La HbCO fue medida por el uso de una técnica cromatográfica descripta previamente (4). EI volumen sanguíneo total fue calculado por la fórmula:

VS = (VCO stpd / □ CO / HbS) / [Hb]c

donde: VS es el volumen sanguíneo total; VCO stpd es el volumen de monóxido de carbono (stpd) introducido dentro del circuito de reinspiración; 0 CO / Hb, es el cambio en HbCO expresado en mililitros stpd por gramo de hemoglobina; y [Hb], es la concentración total de hemoglobina por mililitro de sangre entera. El volumen de eritrocitos (GR) fue obtenido multiplicando el volumen conocido por el Hematocrito post-CO. El volumen plasmático fue obtenido sustrayendo el volumen GR del volumen sanguíneo total. Los volumenes sanguíneos obtenidos por esta técnica en nuestro laboratorio estuvieron dentro del 3-6 % de los valores obtenidos por el método de GR marcados con Tecnecio 99 (99Tc). Mediciones repetidas con el uso de la técnica de reinspiración de CO en cinco sujetos revelaron que las mediciones fueron reproducibles dentro de 4.8 ± 0.9 % para el volumen sanguíneo total, 5.6 ± 0.9 % para el volumen de GR, y 2.4 ± 7 % para el volumen plasmático. Todas las mediciones de volumen sanguíneo fueron obtenidas un día antes de la ejecución del estudio de ejercicio en estado estable para minimizar todo efecto del muestreo de sangre durante esos estudios sobre la determinación del volumen sanguíneo. Las mediciones de volumen sanguíneo fueron obtenidas a NM y en el día 18 de

residencia a 4.300 m. El volumen sanguíneo no fue directamente medido a la llegada a la altitud debido a la urgencia por realizar el estudio de ejercicio hemodinámico, y la preocupación por la influencia del CO sobre la performance del ejercicio. A la llegada, el volumen sanguíneo fue estimado por el cambio en el Hematocrito comparado con NM, asumiendo que todos los cambios en el volumen sanguíneo estuvieron relacionados con los efectos del volumen plasmático.

Estadística

Los valores están expresados como medias ± ES (Error Standard) en el texto, en tablas y figuras. Se utilizo un análisis de variancia (ANOVA) a dos vías, tanto con el test de Student-Newman-Keuls (SNK) como con el de comparación múltiple Scheffe, para determinar diferencias entre períodos de evaluación, así como también diferencias entre varios momentos durante el ejercicio. P <0.05 fue considerado un valor estadísticamente significativo.

RESULTADOS

El VO_2, máx fue 3.549 ± 89 ml/min a NM, 2.694 ± 86 ml/min (76 ±2 % del, VO_2máx a NM) en el día 5 (PP5), 2.679 ± 93 ml/min (75 ± l % del VO, I X a NM) en el día 7, y 2.719 ± 79 ml/min (77 ± 1 % del VO_2máx a NM) en el día 18 a 4.300 m. Por lo tanto, no hubo diferencias en el VO_2máx a 4.300 m. Por diseño, el VO_2 fue mantenido a nivel constante durante el ejercicio submáximo a NM, y a4.300 m de altura, siendo 1.804 ± 27 ml/min (51 ± 1 % del VO_2máx) a una intensidad de trabajo de 101 ± 3 W, 1.817 ± 61 ml/min (67 ± 2 % del $VO_2$1 , X PP-5) a una intensidad de trabajo de 97 ± 2 W, y 1.820 ± 15 ml/min (68 ± 1 % del VO_2máx X PP5) a una intensidad de trabajo de 97 ± 3 W, para NM, altitud aguda y altitud crónica, respectivamente. Además, el VO2 permaneció sin cambios durante los últimos 40 min de ejercicio submáximo, lo que confirma un estado estable del gasto de energía corporal total (Tabla 1). La temperatura sanguínea se elev6 1.0° C entre los 5 y 45 min de ejercicio, sin diferencias significativas entre NM y 4.300 m.

Tiempo de ej. (min)	Total VO_2 (ml/min)	Volumen Minuto Cad (l/min)	Frecuencia Cardíaca (lat/min)	Volumen sistólico (ml)
Nivel del mar (NM) (751 Torr)				
0	271 ± 7	5.1 ± 0.3	62 ± 4	83 ± 6
5	1.726 ± 48	15.2 ± 1.0	123 ± 6	126 ± 12
15	1.809 ±71	16.2 ± 0.8	129 ± 5	125 ± 4
30	1.832 ± 54	15.3 ± 0.9	136 5	113 ± 7
45	1.850 ± 60	15.9 ± 1.4	140 ± 5	114 ± 6
Ascenso agudo (463 Torr)				
0	289 ± 12	5.2 ± 0.4	72 ±4*	73 ± 6
5	1.675 ± 62	15.8 ±0.9	130 ± 5*	124 ± 7
15	1.757 ± 1.1	16.6 ±1.1	141 ± 3*	119 ± 8
30	1.913 ± 63	16.2 ± 1.0	149 ± 3*	109 ±6
45	1.923 ± 69	16.2 ± 1.4	152 ± 3*	105 ± 8
Aclimatación (461 Torr)				
0	360 ± 18*+	4.2 ± 0.5	76 ± 4*	57 ± 9*
5	1.780 ± 51	11.9 ± 1.2*+	131 ± 5*	91 ± 9*+
15	1.813 ± 55	11.7 ± 1.3*+	139 ± 5*	84 ± 9*+
30	1.836 ± 51	12.5 ± 1.2+	148 ± 5*	85 ± 8*+
45	1.850 ± 54	12.8 ± 1.2*+	151 ± 5*	84 ± 7*+

Tabla 1. *Respuestas circulatorias centrales a nivel del mar, al ascenso agudo, y a 21 días de aclimatación 4.300 metros. Tiempo de ej. (min) Total VO_2 (ml/min) Volumen Minuto Cad (l/min) Frecuencia Cardíaca (lat/min) Volumen sistólico (ml) Nivel del mar (NM) (751 Torr)*

Los valores son medias ± ES. VO_2= Consumo de O_2; 0= Estado de reposo. El volumen sistólico es calculado como volumen minuto cardíaco/frecuencia cardiaca. (*) P <0.05 por ANOVA para el mismo periodo de tiempo, comparado con el nivel del mar; (+) P <0.05 por ANOVA para el mismo periodo de tiempo comparado con el test de ascenso agudo.

A la llegada a 4.300 m hubo un incremento significativo en la frecuencia cardiaca durante el ejercicio. Esto no fue acompañado de un incremento en el volumen minuto cardíaco, debido a una tendencia a menor VS comparado con NM.

Con la aclimatación hubo un 25 % de reducción en el volumen minuto cardíaco en el ejercicio, explicado íntegramente por una caída similar en VS (Tabla 1).

El FSP no cambió entre NM y la hipoxia aguda, pero decreció 18 % como resultado de la aclimatación (Tabla 2). El porcentaje de volumen minuto cardíaco hacia ambas piernas durante el ejercicio fue similar para NM, en hipoxia (tanto aguda como crónica), sin evidencia de redistribución como resultado de la aclimatación (Fig. 1 A). El VO_2 de la pierna fue mas bajo durante el ejercicio submáximo a altitud elevada, comparado con NM, sin un cambio adicional como resultado de la aclimatación. El porcentaje de VO = corporal total para las piernas fue más bajo en la altitud, sin diferencias luego de la aclimatación (Fig. 1 B). La TAM tendió a declinar en cierta forma con la hipoxia aguda, pero se incrementó significativamente con la aclimatación.

Tiempo de ej. (min.)	Carga de trabajo	VO_2 de la pierna (ml/min.)	Flujo sanguíneo a la pierna (l/min)	TAM (Torr)
Nivel del mar				
0		34 ± 5	0.47 ± 0.1	86 ± 4
5	101 ± 3	562 ± 59	4.4 ± 0.4	105 ± 4
15	101 ± 3	625 ± 50	4.6 ± 0.3	102 ± 4
30	101 ± 3	627 ± 49	4.6 ± 0.3	100 ± 3
45	101 ± 3	619 ± 47	4.5 ± 0.2	98 ± 5
Ascenso agudo				
0		36 ± 6	0.61 ± 0.1*	87 ± 4
5	97 ± 2	526 ± 44	4.6 ± 0.3	95 ± 6
15	97 ± 2	473 ±31*	4.3 ± 0.2	97 ± 5
30	97 ± 2	475 ± 29*	4.3 ± 0.2	95 ± 6
45	97 ± 2	521 ± 25*	4.6 ± 0.3	97 ± 6
Aclimatación				
0		40 ± 4	0.55 ± 4*+	110 ± 4*+
5	97 ± 3	493 ± 31	3.5 ± 0.2*+	112 ± 6+
15	97 ± 3	513 ± 28*	3.7 ± 0.2*+	110 ± 6+
30	97 ± 3	551 ± 25	3.8 ± 0.1*+	104 ± 6
45	97 ± 3	579 ± 25	3.9 ± 0.2*+	100 ± 5

Tabla 2. *Respuestas fisiológicas de la pierna en ejercicio a nivel del mar, en ascenso agudo, y con 21 días de aclimatación a 4.300 metros.*

Los valores son medias ± ES. TAM = Tensión Arterial Media; 0= Estado de reposo. () P <0.05 por ANOVA comparado con nivel del mar, (+) P <0.05 por ANOVA comparado con ascenso agudo.

La PCO_2 arterial en reposo decreció de 40± 1 Torr a NM hasta 30 ± 1 Torr en hipoxia aguda (P <0.05) y 23 ± 1 Torr en hipoxia crónica (P <0.05 comparado con hipoxia aguda). No hubo una caída acentuada en PO_2 arterial y saturación de O_2 durante el ejercicio con hipoxia aguda y restauración parcial hacia los valores de NM con la aclimatación (Tabla 3). La saturación de O_2 arterial y la concentración de Hb (ambas) se incrementaron con la aclimatación, resultante en elevaciones acentuadas en el contenido de O_2 arterial. Debido al contenido de O_2 arterial reducido a la llegada, y los flujos sanguíneos sin cambios, la distribución de O_2 tanto a las piernas como a todo el cuerpo se redujeron (Figura 2, A y B). Luego de la aclimatación, el volumen minuto cardíaco y el FSP disminuyeron, tanto como el contenido de O_2 arterial se incrementó, resultante en distribuciones de O_2 que permanecieron sin cambios, comparadas con el arribo a la altura, y más bajas que en NM. La distribución de O_2 a las piernas y a todo el cuerpo se comportaron de manera similar.

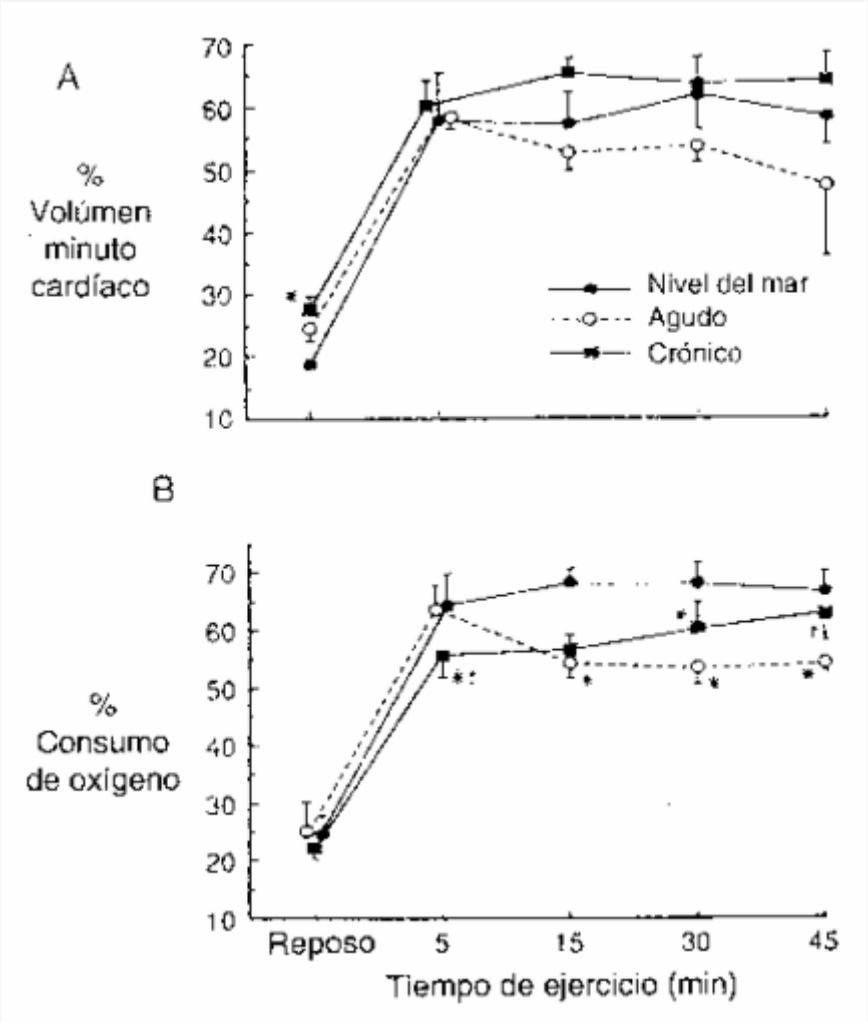


Figura 1. *A: Porcentaje de volumen minuto cardíaco para ambas piernas en reposo y durante ejercicio a nivel del mar (NM), en hipoxia aguda. (Agudo), e hipoxia crónica (Crónico). B: Pocentaje del consumo de O_2 total para ambas piernas en reposo, durante ejercicio a NM, y durante hipoxia aguda y crónica. Los valores son medias ± ES. (*) P <0.05 comparado con NM; (+) P <0.05 comparado con Agudo*

El Hct arterial resultó, de alguna manera, incrementado con la hipoxia aguda, pero hubo una elevación prominente luego de la aclimatación. La hipoxia aguda resultó en un detrimento del volumen plasmático y del volumen sanguíneo total. En contraste, la aclimatación estuvo asociada a un incremento en el volumen GR que acompañó a una caída en el volumen plasmático, no generando en un cambio general en el volumen total (Tabla 4).

La hipoxia aguda no resultó en cambios en la resistencia vascular sistémica en reposo y durante el ejercicio, en tanto hubo un detrimento significativo en la resistencia vascular de la pierna y un incremento en la conducción vascular de la pierna, sugiriendo alguna vasodilatación local (Fig. 3). En contraste, la aclimatación resulto en marcados incrementos en las resistencias vasculares sistémica y de la pierna, especialmente durante el ejercicio. Estos cambios estuvieron acompañados por un detrimento en la conducción vascular de la pierna.

Tiempo de ej. (min)	Hb Arterial (g/100ml)	Saturación de O_2 arterial (%)	Contenido de O_2 a la pierna (Vol %)	PO_2 Arterial (Torr)
Nivel del mar				
5	13.6 ± 0.4	97 ± 1	18.4 ± 0.5	94 ± 2
5	14.1 ± 0.3	97 ± 1	18.9 ± 0.4	100 ± 2
15	14.1 ± 0.3	97 ± 1	19.0 ± 0.4	103 ± 2
30	14.0 ± 0.3	97 ± 1	18.9 ± 0.5	100 ± 2
15	14.0 ± 0.4	97 ± 1	18.9 ± 0.6	103 ± 3
Ascenso agudo				
0	13.8 ± 0.2	81 ± 1*	15.6 ± 0.5*	41 ± 1*
5	14.1 ± 0.7	78 ± 2*	15.5 ± 0.5*	41 ± 1*
15	14.3 ± 0.2	75 ± 1*	14.7 ± 0.5*	40 ± 1*
30	14.2 ± 0.1	75 ± 1*	16.6 ± 0.6*	41 ± 1*
45	14.0 ± 0.2	77 ± 2*	15.0 ± 0.3*	41 ± 1*
Aclimatación				
0	15.4 ± 0.3*+	87 ± 1*+	18.8 ± 0.5+	50 ± 1*+
5	15.8 ± 0.8*+	83 ± 1*+	18.4 ± 0.5+	49 ± 1*+
15	15.7 ± 0.3*+	81 ± 1*+	17.7 ± 0.4*+	48 ± 1*+
30	15.7 ± 0.3*+	81 ± 1*+	17.8 ± 0.4*+	48 ± 1*+
45	15.8 ± 0.3*+	80 ± 1*+	17.7 ± 0.4*+	47 ± 1*+

Tabla 3. *Respuestas del O_2 sanguíneo arterial a nivel del mar, ascenso agudo y 21 días de aclimatación a 4.300 m. Los valores son medias ± SE. Hb = Hemoglobina; 0 = reposo. (*) P <0.05 por AN[OVA, comparado por tiempo similar a nivel del mar; (+) P < 0.05 por ANOVA, comparado con ascenso agudo.*

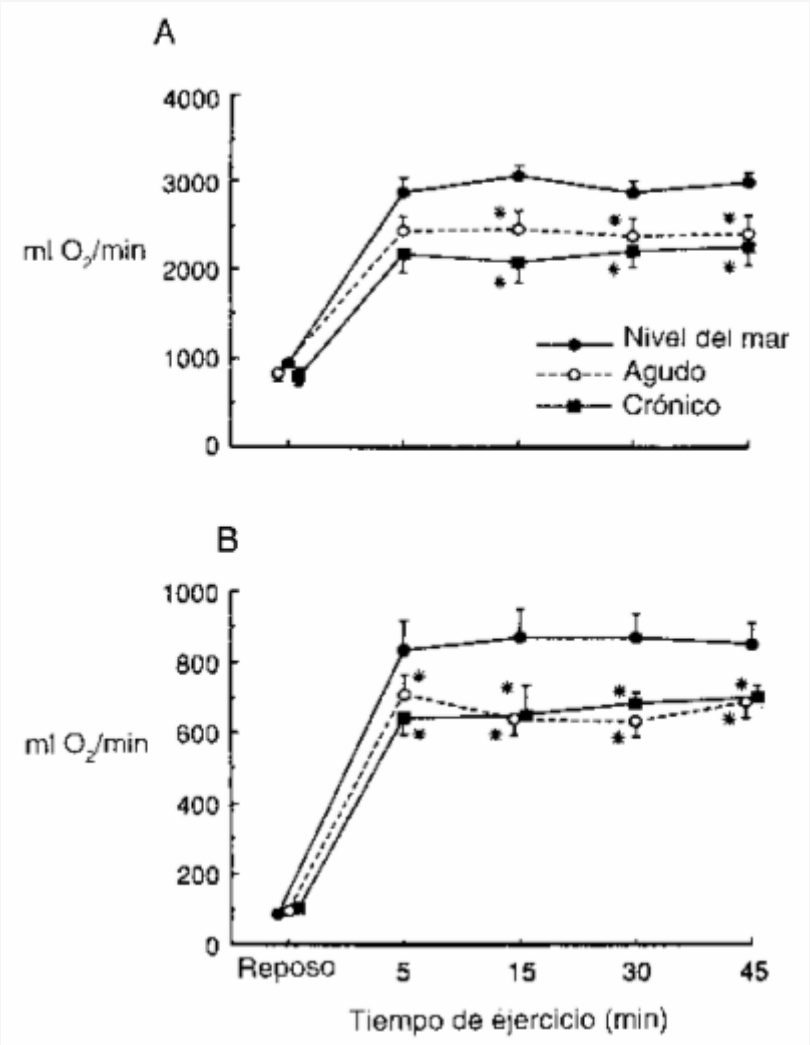


Figura 2. *A: Media de distribución de O_2 corporal total en reposo durante el ejercicio a NM, y en hipoxia aguda y crónica. Distribución de O_2 corporal total = volumen minuto cardiaco x contenido arterial de O_2, B: media de distribución de oxigeno a las piernas en reposo y durante ejercicio a NM, y en hipoxia aguda y crónica. Distribución de O_2a las piernas = flujo sanguíneo a las piernas x contenido de O_2 arterial. Los valores son medias ± ES. (*) P <0.05 comparado con NM.*

La NE arterial de reposo fue 0.56 ± 0.07 ng/ml a NM; esta decreció a 0.35 ± 0.04 ng/ml con la hipoxia aguda (P <0.05), pero luego de la aclimatación se elevó a0.80±0.05 ng/ml, lo que fue significativamente mayor que los otros dos valores (P <0.05). Durante el ejercicio, el nivel medio de NE promediado durante 45 min fue 2.08 ± 0.25 y 2.23 ± 0.12 ng/ml a NM y a la llegada a la altitud, respectivamente (P = NS), pero se elevó (P <0.05) a 2.85 ± 0.23 ng/ml con la aclimatación. Esto representó un incremento del 28 % en NE con el ejercicio en el periodo de aclimatación.

En total, durante el ejercicio, la aclimatación resultó en detrimentos significativos del volumen minuto cardíaco, VS y FSP; sin cambios en el volumen total; y marcados incrementos en TAM, resistencias vasculares de la pierna y sistémica, y niveles de NE en plasma (Fig. 4)

	Nivel del Mar	Ascenso Agudo	Aclimatación
Hematocrito arterial, Volumen GR	41.2 ± 1.1	43.5 ± 0.9*	50.2 ± 0.9*+
Ml	2.399 ± 77	2.399 ±7.7	2.877 ± 141*+
Ml/kg	33.3 ± 0.9	32.7 ± 0.8	40.2 ± 1.2*+
Volumen plasmático			
Ml	3.505 ± 138	3.109 ± 82*	2.869 ± 152*
Ml/kg	48.8 ± 2.1	42.5 ± 1.8*	40.2 ± 1.2*
Volumen sanguíneo total			
Ml	5.896 ± 203	5.509 ± 131	5.732 ± 273
Ml/kg	82.0 ± .9	75.3 ± 2.4*	80.3 ± 1.9+

Tabla 4. *Respuestas del volumen sanguíneo a nivel del mar, ascenso agudo y con 18 días de aclimatación a 4.300 metros. Los valores son medias ± ES. El volumen sanguíneo en hipoxia aguda fue estimado a partir de cambios en el Hematocrito asumiendo que stodos los efectos fueron secundarios a detrimentos en el volumen plasmático (*) P <0.05 por ANOVA comparado con el nivel del mar; (+) P <0.05 por ANOVA comparado con ascenso agudo.*

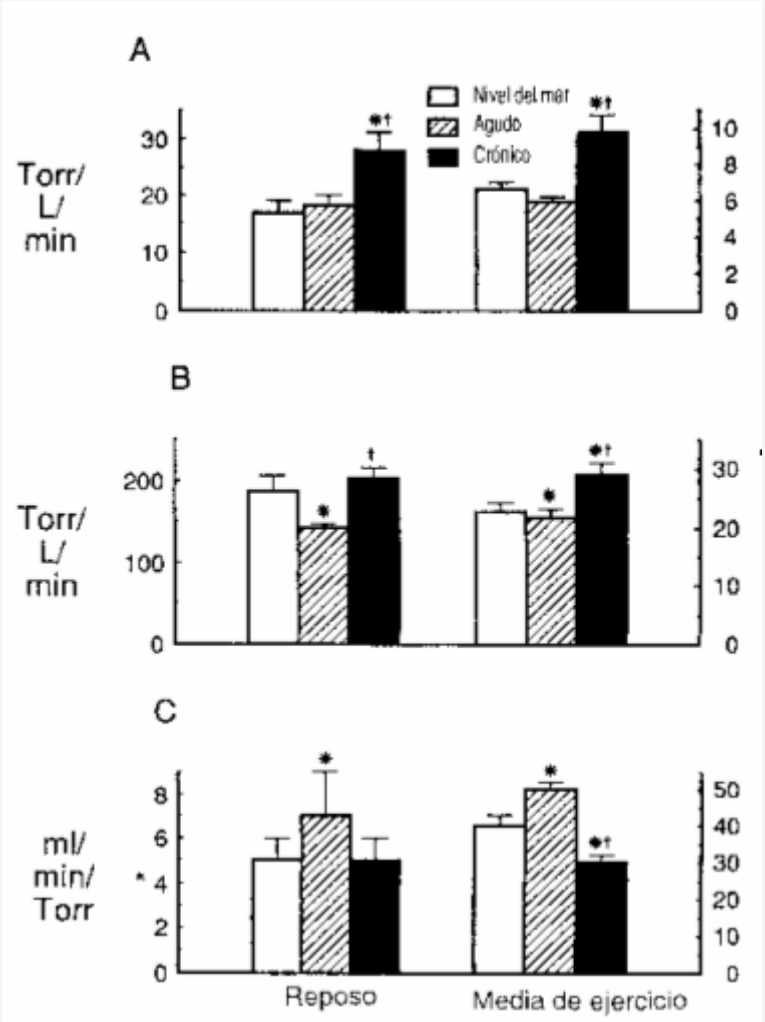


Figura 3. *A: Resistencia vascular sistémica media en reposo y durante el ejercicio a NM, y en hipoxia aguda y crónica. Los valores de ejercicio fueron promediados durante un periodo de 45 min. B: Resistencia vascular media de la pierna en reposo y durante el ejercicio a NM, y en hipoxia aguda y crónica. C: Conductancia vascular media de la pierna en reposo y durante el ejercicio a NM, y en hipoxia aguda y crónica. Los valores son medias ± ES. () P <0.05 comparados con NM, (+) P <0.05 comparado con Ascenso Agudo.*

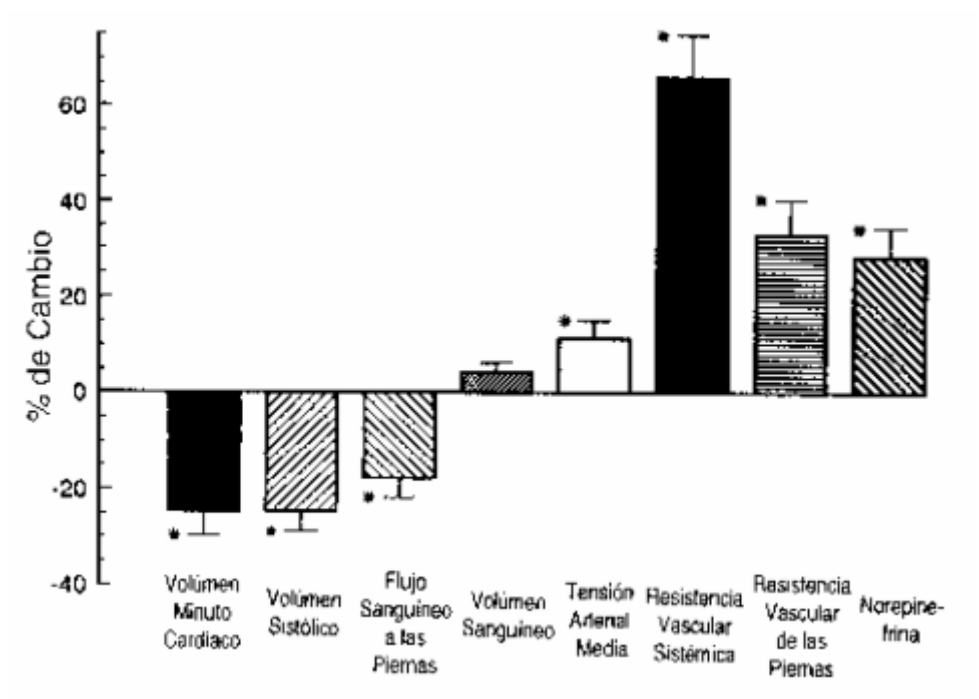


Figura 4. *Efectos cardiovasculares de la aclimatación durante el ejercicio submáximo. Los porcentajes fueron obtenidos de valores en hipoxia aguda vs., crónica. Los valores son medias ± ES. () P <0.05.*

DISCUSION

Los resultados de esta investigación dan soporte a la evidencia previa de que tanto el volumen minuto cardíaco (2, 7, 13, 15, 18, 29) como FSP (3) durante el ejercicio submáximo son reducidos con la aclimatación a altitud elevada. El único aspecto de este estudio es que tanto volumen minuto cardíaco como FSP fueron medidos concurrentemente en varios momentos a lo largo del mismo nivel absoluto de ejercicio submáximo prolongado. En esta forma, podría ser determinada la distribución del volumen minuto cardíaco a los tejidos ejercitados y no ejercitados. Adicionalmente, esas mediciones hemodinámicas fueron hechas en conjunción con la determinación de los niveles de NE arterial tanto como del volumen sanguíneo en reposo. Esta fue la primera investigación que incluyó la determinación de todos los mayores factores potencialmente involucrados en el transporte de O_2 en altitud elevada. Los hallazgos no sugieren redistribución del volumen minuto cardíaco entre el miembro en ejercicio y otras regiones del cuerpo durante el ejercicio ejecutado durante exposición aguda o crónica a la hipoxia; por lo tanto, las respuestas del flujo sanguíneo periférico y central ocurrieron en paralelo a la carga de trabajo utilizada. Tanto el transporte de O_2 corporal total como de la pierna, permanecieron constantes a través del tiempo en la altitud, aunque más bajos que en NM. Los detrimentos en el flujo sanguíneo se contraponen a los incrementos observados en el contenido de O_2 arterial, no resultando, por lo tanto, en un incremento en el transporte de O_2 como resultado de la aclimatación.

A lo largo de esta investigación, el VO_2 permaneció constante durante el ejercicio submáximo. Por lo tanto el transporte de O_2 corporal total fue más bajo en hipoxia aguda y crónica que a NM a pesar del constante VO_2 corporal total. Las cargas de trabajo utilizadas en la altitud tendieron a ser de alguna manera más bajas que a NM (Tabla 2) para mantener el VO_2 corporal total constante. Este menor VO_2 de la pierna puede reflejar VO_2 elevado tanto en lechos de músculo no ejercitado o, probablemente también, por los músculos respiratorios, dado que el trabajo respiratorio es mayor que a NM (8). Este detrimento en el VO_2 de la pierna probablemente contribuyó al menor transporte de O_2 de la misma, visto durante hipoxia aguda y crónica; sin embargo, como se revela por las respuestas circulatorias centrales, el proceso de aclimatación por si solo tuvo un efecto más profundo.

En este estudio no hubo incrementos significativos en volumen minuto cardíaco o FSP durante el ejercicio con hipoxia aguda comparado con NM. Estos hallazgos difieren de otros estudios de hipoxia aguda donde son administradas (en forma aguda o brusca) bajas concentraciones de oxigeno inspirado, lo que resulta en un incremento del flujo sanguíneo durante el ejercicio (23). Los sujetos en este estudio pasaron una noche a una altitud intermedia de 1.954 m, lo que pudo generar

algunas adaptaciones ventilatorias prematuras. La PCO, arterial de reposo de 30 ± 1 Torr en hipoxia aguda sustenta esta explicación. A pesar de esta potencial adaptación prematura, se reflejan marcadas diferencias entre los periodos de evaluación en hipoxia aguda y crónica, indicando marcados efectos de la aclimatación sobre el transporte de O_2.

Uno de los potenciales mecanismos para los detrimentos en el flujo sanguíneo observados con la aclimatación, podría ser un detrimento en el volumen sanguíneo total, resultante, por lo tanto, en menos llenado cardíaco y un menor VS. Es muy dudoso que ocurra disfunción cardíaca, ya que nunca ha sido observado, incluso a altitud extrema (20, 27). Estudios previos han sugerido que los detrimentos en el volumen minuto cardíaco observados con la aclimatación estuvieron relacionados a reducciones en el volumen plasmático resultantes de presiones atriales derechas mas bajas y volumenes intraventriculares mas pequeños (1, 2). A pesar de estos hallazgos, hubo mejorías mínimas observadas en el VS de ejercicio con expansión de volumen (2), y flebotomía más reemplazo de volumenes (13) en sujetos, luego de aclimatación a altitudes moderadas.

Adicionalmente, los residentes crónicos de altitud moderada logran mejorías en el volumen minuto cardiaco y VS luego del descenso a NM, sin cambios significativos en el volumen sanguíneo total (12). Los hallazgos en el presente estudio también cuestionan la importancia del volumen sanguíneo como el mayor determinante de la reducción en el flujo sanguíneo observada con la aclimatación. La caída del volumen plasmático que se observa con la aclimatación fue contrarrestada por un incremento en la masa de GR. Por lo tanto el volumen sanguíneo total de reposo no cambió significativamente con el tiempo a 4.300 m, a pesar del 25 % de detrimento en el VS de ejercicio. Si bien el volumen sanguíneo no fue medido directamente en el ascenso agudo a la altitud, el use del Hct como un indicador de cambios en el volumen plasmático fue suficiente para determinar la adaptación ocurrida entre la hipoxia aguda y crónica. Otros estudios han reportado un detrimento (16) o ningún cambio (26) en el volumen sanguíneo total con la aclimatación a altitudes moderadas, aunque no se hicieron mediciones hemodinámicas. Los hallazgos difieren debido al tiempo variable en la altitud, los métodos utilizados para determinar el volumen sanguíneo y la falta de detalles en lo concerniente a la ingesta nutricional y de fluidos de los sujetos. La presente investigación difirió de todos estos otros estudios debido a la atención puesta en el estado metabólico y nutricional de los sujetos (observaciones no publicadas de G.E. Butterfield, J. Gates, G.A. Brooks, J.R. Sutton y J.T. Reeves). El peso corporal total se redujo solo un 3 % durante los 21 días a 4.300 m.

Hubo un marcado incremento en la tensión arterial sistémica media, tanto como incrementos en la resistencia vascular sistémica y de la pierna, que acompañó a los detrimentos en volumen minuto cardíaco y FSP observados con la aclimatación (Fig. 4). Estudios previos también mostraron un incremento en la TAM con aclimatación a altitud moderada (3, 7, 24, 29, 30). Los incrementos en la resistencia vascular sistémica y de la pierna ocurrieron en contraposición a una elevación en la TAM y un detrimento en el flujo sanguíneo. El análisis de la conductancia vascular de la pierna reve1ó una marcada diferencia entre hipoxia aguda y crónica (Fig. 3C). Si bien la conductancia vascular de la pierna se incrementó significativamente en el ascenso agudo a la altitud, hubo un marcado detrimento debajo de los niveles de NM e hipoxia aguda, como resultado de la aclimatación.

Esos cambios en resistencia vascular y conductancia están directamente relacionados con el proceso de aclimatación, en el cual el contenido de O_2 arterial se incrementa en tanto el flujo sanguíneo decrece. Si bien el Hct arterial se incrementa solo modestamente desde 43.5 ±0.9 a 50.2±0.9 %, puede haber ocurrido algún incremento en la viscosidad de la sangre. Este incremento en la viscosidad de la sangre debe ser considerado como un posible mecanismo para el incremento en la resistencia vascular observado con la aclimatación. Un estudio previo en animales, utilizando transfusiones de intercambio isovolémico, bajo condiciones de normoxia, mostró incrementos paralelos en la viscosidad de la sangre entera, y tanto la resistencia vascular sistémica como el Hct se incrementaron de 40 a 55 % (6). Esos cambios fueron registrados solo en reposo, no durante ejercicio, y no estuvieron acompañados de un incremento en la TAM.

Estudios realizados en perros a 1.500 m, con el use de transfusiones de sangre entera para producir incrementos similares en Hb y Hct, no resultaron en un incremento en la resistencia vascular sistémica (l7). Solo cuando el hematocrito se incrementó a 65 %, cayó el volumen minuto cardíaco y la resistencia vascular sistémica se incrementó, en tanto la distribución de O_2 sistémica permaneció sin cambios. Finalmente, estudios usando transfusiones iosovolémicas de GR conteniendo 100 % Hb-met sugieren que el contenido de O_2 arterial puede ser más importante que la viscosidad de la sangre en la regulación del flujo sanguíneo y la resistencia vascular, especialmente durante el ejercicio (comunicación personal de J. Lindelfeld, J.V. Weil, V.L. Travis y L.D. Horowitz). A pesar de esta información, debe considerarse que existe una contribución de la viscosidad de la sangre entera aumentada en la elevación de la resistencia vascular observada con la aclimatación. Si bien la viscosidad de la sangre entera no fue medida en este estudio, no es probable que el modesto incremento esperado en la viscosidad de la sangre pudiera explicar completamente el 65 % de incremento en la resistencia vascular sistémica y el 33 % de incremento en la resistencia vascular de la pierna, observados durante el ejercicio luego de la aclimatación.

La vasoconstricción activa resultante del incremento en la resistencia vascular puede ser el mecanismo responsable de la regulación del flujo sanguíneo en relación al contenido de O_2 arterial con la hipoxia crónica, para mantener el transporte

de O_2 El mecanismo preciso para esta vasoconstricción activa no puede ser determinado por los datos disponibles en esta investigación. Una causa potencial para que la vasoconstricción conduzca a incrementos en la resistencia vascular con la aclimatación podría ser la actividad nerviosa simpática elevada. Los niveles de NE en plasma fueron elevados en hipoxia crónica, pero no en hipoxia aguda en este estudio. Este patr6n de elevación de NE con la exposición a la hipoxia en altitud elevada difirió de aquel de la epinefrina, y apareció ligado a los incrementos observados en la resistencia vascular (observaciones no publicadas de R.S. Mazzeo, P.R. Bender, G.A. Brooks, G.E. Butterfield, B.M. Groves, J.R. Sutton, E.E. Wolfel y J.T. Reeves). Si bien los niveles de NE en plasma son solo un indicador de actividad nerviosa simpática, durante el ejercicio están directamente relacionados a la actividad nerviosa simpática muscular (25). Aunque ha sido mostrado que los niveles de NE en plasma subestiman la presencia de la actividad nerviosa simpática muscular incrementada durante el reposo en hipoxia aguda (23), esto ocurrió en forma primaria a niveles más severos de hipoxemia que en el presente estudio. Además, hubo una pobre correlación entre actividad nerviosa simpática muscular individual y las respuestas fisiológicas. Con la hipoxia crónica, especialmente durante el ejercicio, las elevaciones de NE en plasma podrían reflejar una liberación acrecentada, derrame o una reducción en la depuración (<