

ALTITUD y RIESGO NEUROLÓGICO

Alpinistas Europeos *versus* Sherpas del Himalaya

Eduardo Garrido Marín



Barcelona

1997

II. Fisiopatología

La presión atmosférica disminuye con la altitud de forma gradual siguiendo una relación de tipo exponencial. Con ello también se reduce la presión de oxígeno disuelto en el aire, manteniéndose una proporción constante (20.9%) hasta niveles cercanos al límite de la troposfera terrestre.



Límite troposférico visible a 8.000 m (collado sur, Everest)

La exposición humana a altitudes elevadas puede causar diversos grados de afectación del sistema nervioso central. Ascensiones rápidas o bruscas pueden ocasionar pérdida de consciencia y la muerte en tan sólo unos minutos (*Robinson 1973; Milledge 1975*), siendo responsables de ello la hipoxia cerebral no compensada y el síndrome de descompresión (*Dick y Massey 1985; Rudge 1992*). No obstante, un ascenso lento y progresivo permite alcanzar altitudes incluso extremas en condición psico-física a menudo aceptable. Ello ha sido comprobado por numerosos alpinistas y pilotos de avión desde principios de siglo, pero sin duda quedó bien demostrado a partir de la primera conquista del Everest sin utilización de oxígeno suplementario, hazaña protagonizada por Reinhold Messner y Peter Habeler en 1978 (*Messner 1978*). Durante los últimos años y tras la moda impuesta en 1986 por la cordada formada por Erhard Loretan y Jean Troillet, los alpinistas ansian escalar lo más alto, lo más rápido, por rutas de mayor dificultad y sin equipos de oxígeno, en ocasiones en época invernal y en solitario.

Un organismo expuesto a bajas presiones de oxígeno ambiental reacciona con la activación de diversos mecanismos que intentarán compensar dicho déficit, mejorando la captación, transporte y consumo de este gas. No obstante, todo ello dependerá de la velocidad de ascenso, de la altitud conseguida y del tiempo de permanencia en ella. Así, entre muchas otras variables, en distintas fases incrementa la ventilación pulmonar, el gasto cardíaco y el número de hematíes circulantes; se producen adaptaciones en el intercambio gaseoso, en la curva de disociación de la

hemoglobina, en la redistribución de la perfusión sanguínea y en la ultraestructura muscular (*Richalet 1984*). Un funcionalismo deficiente de alguno de ellos puede causar manifestaciones clínicas de mala adaptación en un ambiente enrarecido en oxígeno. El sistema nervioso es el más sensible a los cambios en la concentración sanguínea de este gas y el primero que se afecta en altitud. La repercusión neurológica por hipoxia hipobárica implica a cuatro mecanismos los cuales parecen constituir fases progresivas y solapadas de una misma entidad clínica: alteración funcional, cambios en la perfusión, edema e isquemia cerebral.



Oraefajökull (2.116 m). Vatnajökull, Islandia

■ ALTERACIÓN FUNCIONAL

El cerebro es el órgano que presenta mayor sensibilidad a la hipoxia, dado que necesita requerimientos de oxígeno hasta veinte veces superiores respecto a otros territorios (*Ryn 1988*). No obstante, el efecto de la hipoxia sobre las células nerviosas no está totalmente esclarecido en la actualidad (*Haddad y Jiang 1993; Ward et al. 1995a*). La hipoxia produce cambios tanto en la ultraestructura como en las interconexiones celulares derivados de la alteración de las bombas celulares transmembrana (*Bogolepov 1983*). La síntesis cerebral de lactato se incrementa por activación del metabolismo glicolítico anaeróbico (*Ward et al. 1989*), incluso en etapas iniciales de hipoxia (*Ward et al. 1995a*). El daño celular está íntimamente relacionado con el metabolismo oxidativo mitocondrial. La mitocondria sufre una vacuolización, hinchazón y alteración de la membrana interna con posterior fragmentación de ésta. Ello provoca una severa alteración de la homeóstasis intracelular que repercute en los sistemas de síntesis proteica (núcleo, ribosomas, retículo sarcoplasmático). El daño fosfolipídico de la membranas provoca cambios en la permeabilidad de éstas alterándose el balance hidroelectrolítico, que afectará los mecanismos de pola/despolarización retardando la conducción dendrítica, axonal, sináptica (*Bogolepov 1983; Dickinson 1983*).

La sensibilidad neuronal a la deprivación de oxígeno muestra una distribución cerebral irregular (*Bogolepov 1983*). El hipocampo, ciertas áreas de la sustancia

blanca, colículo superior y cuerpos geniculados laterales parecen ser regiones cerebrales muy sensibles a disminuciones de los niveles de oxígeno (*Gibson 1985; Ward et al. 1995a*), constituyendo la zona CA3 (*Shukitt-Hale et al. 1996*) y H1 del hipocampo así como el cerebelo las regiones que presentan mayor vulnerabilidad hística ante situaciones hipóxicas (*Wohns 1981; Ward et al. 1995a*). Asimismo, han sido observados cambios histológicos notables en determinadas capas y áreas del córtex (*Arregui et al. 1996*) y ganglios de la base (*Ward et al. 1989*). La irreversibilidad del daño neuronal producido dependerá del grado de lesión ultraestructural celular ocasionado, hecho que es especialmente cierto durante episodios de hipoxia brusca y/o severa. No obstante, la regeneración neuronal y sináptica es aparentemente posible incluso tras períodos hipóxicos prolongados -de 1 a 3 días- (*Bogolepov 1983*). La acumulación de radicales libres y el incremento de lactato cerebral podrían estar implicados en la lesión neuronal secundaria a hipoxia (*Behar et al. 1983; Ward et al. 1995a*).

Davis y Carlsson (*1973*) y Davis et al. (*1973*) observaron que las reacciones de hidroxilación de ciertos neurotransmisores como el triptófano y la tirosina -esenciales para la síntesis de serotonina, dopamina y norepinefrina- son altamente sensibles a las bajas concentraciones de oxígeno. Gibson y Blass (*1976*) informaron que la síntesis de acetilcolina, la cual es oxígeno dependiente, se altera incluso con niveles de hipoxia moderada. Los niveles de ATP, ADP y AMP permanecen casi invariables incluso bajo niveles de hipoxia severa (*Ward et al. 1995a*). No obstante, Lipton y Whittingham

(1982) sugirieron que la reducción de ATP cerebral ocurre en regiones de alta densidad sináptica, incluso cuando no hay deplección total de fosfatos de alta energía.

Un descenso del oxígeno de sólo 10-15 segundos ya puede producir cambios electrofisiológicos (Bogolepov 1983). Dichos cambios suelen constituir en un enlentecimiento y disminución de la amplitud de todas las ondas registradas en el EEG (Querol 1958; Querol 1965; Forster et al. 1975; Rebeck et al. 1976; Selvamurthy et al. 1978), especialmente las ondas alfa (Ryn 1971; Zhongyuan et al. 1983). Los sujetos que mejor toleran la hipoxia de la altitud son los que, en general, muestran menores cambios en el EEG (Zhongyuan et al. 1983), existiendo una correlación directa respecto al grado de deterioro cognitivo que puede persistir a posteriori (Regard et al. 1989). La hipoxia altera los potenciales evocados visuales (Forster et al. 1975; Ward et al. 1995a) y auditivos (Klein et al. 1961; Singh et al. 1976; Fowler y Prlic 1995). Se han observado alteraciones de la agudeza visual (MacFarland 1972; Davis et al. 1995), reconocimiento de colores (Kobrick 1970; Modugno 1982; Richalet et al. 1988a) y visión nocturna (Kobrick et al. 1984; Davis et al. 1995). También se han documentado alteraciones en la percepción gustativa (Grandjean 1955; Maga y Lorenz 1972). Muchas de dichas disfunciones han sido detectadas incluso en altitudes moderadas, soliendo mostrar una rápida reversibilidad tras el descenso o la administración de oxígeno suplementario (Halperin et al. 1959). Otros autores no han detectado alteraciones sensoriales a diversas altitudes simuladas (Fowler y Prlic 1995; Yap et al. 1995).

La alteración bioquímica celular secundaria a hipoxia puede jugar un papel clave en el deterioro mental que experimentan muchos humanos expuestos a gran altitud (*Townes et al. 1984*). Las diversas alteraciones psíquicas observadas en alpinistas, en especial sobre el rendimiento cognitivo y el comportamiento, pueden relacionarse con lo que Ryn (*1988*) denominó como síndrome neurasténico de la gran altitud (formas apático-depresivas y eufórico-impulsivas), síndrome ciclotímico de la baja altitud y síndrome cerebral orgánico agudo. Este último es muy frecuente en altitudes extremas y que puede persistir tras el descenso (*Ryn 1988*). A gran altitud aparecen comunmente alteraciones del humor, aberraciones en las tareas básicas habituales, retardo en el aprendizaje (*Green y Morgan 1985*) y alteraciones en el razonamiento y enjuiciamiento (*Heath y Williams 1981a; Green y Morgan 1985; Jason et al. 1989; Regard et al. 1989; Koller et al. 1991*). Todo ello ya ha sido observado en niveles de hipoxia moderada, como la existente sobre los 2.500-3.000 m de altitud (*Crow y Kelman 1969*), incluso un estudio detectó un enlentecimiento en el aprendizaje a tan sólo 1.524 m (*Denison et al. 1966*). Permanece desconocido el efecto exacto que puede tener un nivel moderado de hipoxia ante maniobras manuales de emergencia pilotando bajo las presurizaciones de cabina que mantienen las aeronaves de última generación (*Cottrell et al. 1995*). La eficiencia psicomotora comienza a recuperarse a los 10 meses de permanecer a 4.000 m, siendo a los 2 años aún notablemente inferior respecto al nivel del mar (*Sharma et al. 1975*).

El número de víctimas mortales que se producen durante escaladas en el Himalaya es muy superior en aquellos alpinistas que no utilizan oxígeno suplementario durante sus ascensiones. Pollard y Clarke (1988) afirman que muchos de dichos accidentes pueden relacionarse con diversos grados de disfunción neurológica. Aunque no se haya producido lesión estructural cerebral evidente (Dickinson 1983), la desorientación y las decisiones irracionales, tal como afirman Ward et al. (1989), pueden ser las responsables de ello. Hultgren (1982) no descarta entre éstos, los casos que hayan desarrollado un edema cerebral de la gran altitud que curse sin cefalea.

Mediante tests neuropsicológicos, diversos autores detectan en alpinistas alteraciones persistentes de la flexibilidad cognitiva, concentración, rendimiento motor, área afectiva, construcción verbal (West 1986; Regard et al. 1989; Lieberman et al. 1994; Lieberman et al. 1995) y especialmente sobre la memoria (Cavaletti et al. 1987; Cavaletti et al. 1990; Oelz et al. 1990). En general ello es frecuente tras ascensiones donde se hayan superado los 8.000 m de altitud sin equipos de oxígeno, pero Cavaletti y Tredici (1993) informan de trastornos similares tras una sólo escalada a 5.700 m. Dichas alteraciones parecen normalizarse tras pocas horas de una exposición aguda a una altitud moderada (Bonnon et al. 1995), pero alguna de éstas puede prolongarse muchos meses después si la exposición ha sido prolongada y la altitud extrema (West 1986; Regard et al. 1989; Hornbein 1992). Rootwell et al. (1986) detectan que el flujo sanguíneo cerebral se halla reducido al año de escalar el Everest. Sólo un estudio no detecta cambios neuropsicológicos significativos tras una ascensión a gran altitud

(Clark et al. 1983). Regard et al. (1989) no observaron que existiera, tras repetidas ascensiones a extrema altitud, una correlación entre la persistencia de trastornos cognitivos varios meses después y la máxima altitud alcanzada, el tiempo total de permanencia por encima de los 8.000 m o el tiempo transcurrido desde la última ascensión. Dichas observaciones son afines con nuestros resultados (Garrido et al. 1993a; Garrido et al. 1995), confirmando parte de las conclusiones de la presente tesis doctoral. Ha sido demostrado que aquellos sujetos que mejor se adaptan a la hipoxia son los que mayores déficits psiconeurológicos sufren a posteriori (Townes et al. 1984). Este hecho paradójico probablemente es debido a una vasoconstricción cerebral



Cascada de hielo en el Everest (5.900 m)

por la hipocapnia secundaria a una mayor respuesta ventilatoria ante una situación hipóxica (*Hornbein et al. 1989*), empeorándose extraordinariamente la oxigenación cerebral especialmente durante el ejercicio físico (*Hornbein 1992*). Por lo tanto, tal y como afirman Ward et al. (*1995a*), aquellos humanos mejor dotados por la naturaleza para llegar a lo más alto probablemente sean los que sufren un mayor daño sobre el sistema nervioso central.

■ ALTERACIÓN EN LA PERFUSIÓN CEREBRAL

Desde que Ravenhill (*1913*) describiera clínicamente por primera vez el mal agudo de montaña (MAM) denominándolo 'puna normal' se ha especulado acerca del exacto mecanismo implicado en su fisiopatología. Durante esta entidad clínica acontece una alteración en el balance entre las presiones sanguíneas de oxígeno y anhídrido carbónico. Ambos gases ejercen una potente acción sobre el tono vascular arteriolar, especialmente sobre el cerebral y meníngeo (*Grubb et al. 1974; Edelman et al. 1984; Rostrup et al. 1994*). Una exposición a gran altitud provoca una situación de hipoxia hipocápnica. Presiones arteriales de oxígeno (PaO_2) disminuídas dilatan el lecho vascular y consecuentemente incrementan el flujo sanguíneo cerebral. Ello es especialmente marcado cuando la PaO_2 es inferior a 60 mmHg (zona de mayor inflexión de la curva disociativa de la oxihemoglobina), pudiendo aumentar el flujo encefálico progresivamente hasta 5 veces su valor en normoxia con PaO_2 equivalentes

para la cima del Everest (*Borgstrom et al. 1975*). Por otra parte, una presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) disminuída provoca una importante reducción del diámetro de los pequeños vasos. En el modelo animal el flujo sanguíneo encefálico puede llegar a disminuir a la mitad (40%) con una PaCO_2 de 15 mmHg (*Harper y Glass 1965*). Aunque ambos efectos vasoactivos son opuestos, en los mamíferos dicho balance es favorable a la hipoxia por lo que el flujo medio cerebral aumenta (*Edelman et al. 1984*), incluso en altitudes moderadas (*Severinghaus et al. 1966; Jensen et al. 1996*). Ha sido comprobado mediante efecto Doppler que la velocidad del flujo arterial se enlentece, especialmente durante los primeros 10 días de ascensión a moderada altitud (*Huang et al. 1987*) y que el diámetro medio de los capilares cerebrales puede duplicarse si la permanencia a gran altitud es de varios meses (*Hensel y Hildebrandt 1964*). El ejercicio físico prolongado en altitudes medias no parecen variar el flujo carotídeo (*Huang et al. 1991*), pero contracciones musculares que presenten un gran componente isométrico, como sucede habitualmente escalando, pueden incrementar bruscamente la presión arterial y por lo tanto el flujo cerebral (*Lassen y Harper 1975; Sutton y Lassen 1979*). En general, un esfuerzo físico realizado a gran altitud acentúa notablemente la hipoxemia y la hipocapnia (*West et al. 1962*) causando ambas situaciones un mayor déficit de oxígeno cerebral que la hipoxia sólo (*Hampson et al. 1990*). Un esfuerzo exhaustivo en altitud extrema puede conllevar a que se alcancen niveles críticos de PaO_2 y PaCO_2 (*Hasako et al. 1988*). No obstante, bajo un ambiente hipóxico la captación muscular de oxígeno se halla limitada. El consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$) se reduce con la altitud siguiendo una relación exponencial (*West*

et al. 1983a; Cerretelli y diPrampo 1985; Cymerman et al. 1989; Ferretti 1990). En el punto más elevado de la Tierra (Everest, altitud=8.848 m, presión barométrica ≈ 253 mmHg) un humano en situación de reposo presenta una PaO₂ entre 28 y 30 mmHg y una PaCO₂ entre 7 y 11 mmHg (*West et al 1983b; Sutton et al. 1988*), pudiendo la PaO₂ alcanzar valores algo inferiores a 25 mmHg (*Ward et al. 1995b*). Dicha situación fisiopatológica sólo permite a algunos hombres permanecer unos minutos en esa atmósfera dado que el $\dot{V}O_{2max}$ está drásticamente reducido en un 70-90% respecto al nivel del mar (*West y Wagner 1980; Cymerman et al. 1989; Ward et al. 1995b*), valores que rayan los requerimientos metabólicos basales (*West y Wagner 1980; Ward et al. 1995b*). Durante el intenso ejercicio que se realiza llegando a dicha cumbre la PaO₂ debe experimentar una notable reducción (*Cymerman et al. 1989*), pues han sido detectadas cifras de PO₂ venosa de 13.8 mmHg simulando dichas condiciones (*Sutton et al. 1988*); ello, conjuntamente con la aún mayor reducción de la PaCO₂ por hiperventilación, sería suficiente para incrementar el riesgo neurológico del alpinista (*West et al. 1983a*). Sin embargo, la alcalosis metabólica [a 8.848 m, pH sanguíneo=7.7 (*West et al. 1983b*)] queda compensada por el incremento del 2,3 DPG, produciéndose un desplazamiento hacia la derecha la curva de disociación de la oxihemoglobina, aumentando notablemente el valor de la P₅₀. Este hecho facilita la cesión tisular de oxígeno (*Lenfant y Sullivan 1971; Guyton 1976*) permitiendo que un sujeto situado en la cima del Everest alcance saturaciones arteriales de oxígeno (SaO₂) entre el 58 y 70% en reposo (*West et al. 1983b; Sutton et al. 1988*) y del 50% durante un ejercicio vigoroso (*Sutton et al. 1988*), por consiguiente valores límite pero

aún compatibles con la vida (*West y Wagner 1980*) incluso hasta los 9.250 m, altitud a partir de la cual el $\dot{V}O_{2\max}$ no podría, teóricamente, sustentar la demanda metabólica basal de oxígeno (*Ward et al. 1995b*).

Los cambios sobre la circulación cerebral tienen una traducción evidente sobre el territorio vascular retiniano (*Lassen y Harper 1975; Dickinson 1983*) dado que la retina es un tejido neurológico con autorregulación circulatoria idéntica a la cerebral y con una barrera hematotisular similar (*Dickinson 1983*). Tal como observaron por primera vez *Frayser et al. (1970)* el fondo del ojo muestra a gran altitud una marcada hiperhemia, tortuosidad y aumento del tamaño tanto de vénulas como arteriolas, incrementándose el flujo sanguíneo retiniano (*Dickinson 1979; Wohns 1981*).

A gran altitud la quimiosensibilidad de los receptores arteriales periféricos se ven alterados durante el sueño, lo que inestabiliza el sistema de autorregulación de control respiratorio (*Cherniack et al. 1984; Goldenberg et al. 1992; Lahiri y Data 1992*), por lo que suele instaurarse un ritmo respiratorio cíclico nocturno tipo Cheyne-Stokes (*Lahiri et al. 1984; West et al. 1986; Normand et al. 1992*). Dicho ritmo respiratorio se insinúa por encima de los 2.000 m de altitud (*Chin et al. 1989*) y las fases de apnea son evidentes por encima de los 3.500 m (*Selvamurthy et al. 1986*), siendo prolongadas por encima de los 6.000 m (*West et al. 1986*) o en general cuando la PaO_2 desciende de 60 mmHg (*Sutton et al. 1992*). Durante las fases apneicas se

producen drásticas reducciones de la PaO₂ con descensos periódicos de la SaO₂ (*Cherniack et al. 1984; Normand et al. 1990; Anholm et al. 1992*). Los sujetos que muestran una mayor respuesta ventilatoria en hipoxia son los que presentan apneas nocturnas de mayor duración y por consiguiente mayores caídas en la SaO₂ (*Lahiri et al. 1983*). Los registros obtenidos a 8.050 m muestran que el nivel de hipoxemia secundario a dichas apneas (*West et al. 1986*) es equiparable al detectado durante un ejercicio físico intenso realizado a similar altitud (*Sutton et al. 1988*). Sin embargo, los alpinistas no suelen realizar esfuerzos máximos o de intensidad sostenida, por lo que dichos deportistas sufren las mayores hipoxemias durante las apneas nocturnas (*West et al. 1986*) alcanzándose niveles suficientes para causar lesiones cerebrales (*Hornbein 1992*). Repetidos episodios de hipoxia severa parecen ser más perjudiciales que una disminución moderada aunque prolongada de la PaO₂ (*Milledge 1986*). Las bradiarritmias cardíacas registradas durante el sueño a extrema altitud (*Cumming y Lysgaard 1981*), que pueden llegar a presentar paros sinusales de hasta 8 segundos de duración (*Martínez et al. 1988*), probablemente contribuyan al daño cerebral por drásticos descensos del gasto cardíaco.

Los aumentos cíclicos de la PaCO₂ durante el ritmo de Cheyne-Stokes provoca un notable incremento periódico del flujo sanguíneo cerebral respecto al día (*Masuyama et al. 1989*) que, entre otras causas, serán los responsables de la aparición o exacerbación durante la noche de la sintomatología del MAM. La administración de

O₂ interrumpe rápidamente dicho ritmo respiratorio normalizándose la SaO₂ (*West et al. 1986*) y reduce el flujo retiniano a casi valores normales (*Frayser et al. 1974*).

El MAM es el cuadro clínico que primero suele manifestarse cuando las estancias a gran altitud superan las 2-6 horas (*Hackett y Rennie 1979; Roach et al. 1993*). Su incidencia, según las series más significativas que existen, oscila entre el 8.3 y 76% de aquellos residentes a nivel del mar que ascienden y permanecen en altitudes comprendidas entre 3.000 y 5.500 m (*Singh et al. 1969; Clarke y Duff 1976; Hackett et al. 1976; Hackett y Rennie 1979; Larson et al. 1982; Johnson y Rock 1988*), afectando al 25-28% entre los 2.000 y 3.000 m (*Montgomery et al. 1989; Honigman et al. 1995*). La incidencia disminuye notablemente mediante una adecuada velocidad de ascenso (*Zafren 1996*). Habitualmente el MAM se manifiesta por la tríada clásica formada por cefalea, insomnio y anorexia. No obstante, suele faltar alguno de ellos, pudiendo aparecer una variada sintomatología entre la que destaca por su frecuencia de aparición: debilidad, vértigo, náuseas y vómitos (*Dickinson 1982; Richalet 1984; Wright et al. 1985; Roach et al. 1993*).

Aunque el incremento de la circulación cerebral y retiniana ocurre en todos aquellos que ascienden a grandes altitudes, no todos desarrollan clínica de MAM (*Reeves et al. 1985*). Ello, añadido al hecho de que algunos sujetos de los que presentan sintomatología de mala adaptación no presentan cambios en la circulación retiniana, ha dado lugar a que algún estudio cuestione la relación existente entre el

incremento de flujo encefálico con el origen de los síntomas de MAM (*Lassen 1992*), especialmente la cefalea pulsátil (*Reeves et al. 1985*), cuestionándose si la hipoxia sería la única responsable del cuadro clínico (*Roach et al. 1996*). Sin embargo, todos aquellos sujetos que aquejan clínica de mala adaptación presentan menores PaO₂ con mayores PaCO₂ (*Hyers et al. 1979*) o menor presión alveolar inspiratoria final de O₂ a nivel del mar (*Savourey et al. 1995*). El tipo de cefalea pulsátil del MAM y su mejoría con la utilización de un agente antimigrañoso, el sumatriptan (*Bärtsch et al. 1994*), apoya la teoría de la vasodilatación cerebral como origen del cuadro clínico.



Trekking a gran altitud (4.800 m) en la región del Everest

■ EDEMA CEREBRAL DE LA GRAN ALTITUD

No es infrecuente que a gran altitud ciertos sujetos desarrollen un deterioro neurológico, a menudo severo, identificado con un síndrome de hipertensión endocraneana. Cefalea intensa, vómitos, alteraciones del humor y del comportamiento, alucinaciones, afasia, diploplia y/o ataxia pueden evolucionar con delirios, convulsiones, alteración témporoespacial, letargia, diversos grados de afectación de la conciencia e incluso la muerte (*Houston y Dickinson 1975; Dickinson 1979; Heath y Williams 1981a; Clarke 1988*).

Klatzo (1967) y posteriormente Fishman (1975) fueron los primeros en realizar una clasificación fisiopatológica del edema cerebral en el humano. En sus estudios queda bien reflejada la hipoxia como una de las etiopatogenias principales aunque no mencionan la hipoxia provocada por hipobaría ya descrita por Ravenhill (1913) y denominada 'puna nerviosa'. Houston y Dickinson (1975) introdujeron el término de 'forma cerebral del mal de montaña', pero actualmente es conocido como 'edema cerebral de la gran altitud' (ECGA) (*Wohns 1981; Dickinson 1983; Clarke 1988*).

Según las series, la incidencia de ECGA oscila entre un 1 y 2% de aquellos sujetos que ascienden a altitudes comprendidas entre 4.500 y 5.500 m (*Singh et al. 1969; Hackett y Rennie 1979; Clarke 1988*). No obstante, diversos autores han

reportado casos aislados a menor altitud (*Houston y Dickinson 1975; Nakamura et al. 1979; Dickinson 1983*), incluso a 2.000 m (*Dickinson 1979*), desconociéndose su exacta incidencia en altitudes superiores a los 6.000 m. Suele ser una forma evolutiva del MAM pero puede aparecer rápidamente especialmente durante la noche debido a las desaturaciones sanguíneas de oxígeno que ocurren durante el sueño. Se ha informado de casos mortales ocurridos sobre los 3.000 m de altitud (*Endo et al. 1996*) y, pese a una correcta terapia, se estima que un 40% de los afectados fallecen a las pocas de haberse instaurado el estado de coma (*Clarke 1988*) pudiendo, incluso, empeorar pese al descenso de la víctima (*Houston y Dickinson 1975; Dickinson 1983*). La incidencia de ECGA aumenta en aquellos sujetos que desarrollan un edema pulmonar de la gran altitud (*Dickinson 1979; Dickinson 1983; Kobayashi et al. 1987; Clarke 1988; Fukushima et al. 1988; Ueda et al. 1992*). No obstante, *Nayak et al. (1964)* no encontraron cambios anatomopatológicos cerebrales en una serie de 13 necropsias de montañeros fallecidos por edema pulmonar de la gran altitud.

Un nivel de hipoxia severa puede provocar un fallo en las bombas celulares transmembrana ATP-dependientes que invierta el flujo de sodio y agua hacia el espacio intracelular. El resultado es el encogimiento del espacio extracelular por la expansión de neuronas, glía y células endoteliales (*Fishman 1975*). Este tipo de edema denominado 'citotóxico' puede formarse por la acción de ciertos tóxicos, algunas avitaminosis, cuadros de hipoosmolaridad, ictus agudo, meningitis purulentas o parada cardiorrespiratoria (*Klatzo 1967; Fishman 1975*), y algunos autores defienden su

implicación en la etiopatogenia del ECGA (*Houston y Dickinson 1975; Wohns 1981*). Sin embargo, la mayoría de los autores apoyan el mecanismo 'vasogénico' del ECGA (*Lassen y Harper 1975; Sutton y Lassen 1979; Wohns 1981; Dickinson 1983; Clarke 1988*). Dicho edema sería consecuencia de un exagerado aumento de la perfusión especialmente sobre la microcirculación cerebral, como ocurre en el MAM (*Lassen 1992*), favorecida por el frío ambiental y el ejercicio físico (*Lassen y Harper 1975; Sutton y Lassen 1979*). El resultado es una pérdida de la autorregulación del tono vasomotor (*Sutton y Lassen 1979*), incompetencia de la barrera hematoencefálica (*Lataste 1992*) y filtración de un exudado intersticial, cuya primera localización es en el córtex cerebral y la sustancia blanca subyacente (*Wohns 1981*). Este mecanismo es similar al que ocurre en presencia de cierta patología encefálica como neoplasias, abscesos, contusiones y especialmente la encefalopatía hipertensiva (*Klatzo 1967; Fishman 1975; Lassen y Harper 1975*). Otro posible mecanismo de producción de edema cerebral es el de tipo 'intersticial' (*Fishman 1975*). Este se origina a partir de un filtrado de líquido cefalorraquídeo que invade la sustancia blanca periventricular, a través de las paredes ventriculares. El resultado es una reducción de ésta por desestructuración de los lípidos mielínicos debido al incremento de la presión hidrostática (*Fishman 1975*). Tanto por el mecanismo de producción, así como por alguna de las manifestaciones clínicas (pseudotumor cerebri), dicho tipo de edema parece guardar poca relación con el ECGA (*Wohns 1981*).

Un ECGA incipiente ya sería suficiente para producir una alteración de los quimiorreceptores cerebrales y consecuentemente un desajuste en el umbral de excitabilidad para ciertos grados de hipoxemia. Dicha situación se ve agravada durante las apneas periódicas nocturnas y la presencia de edema pulmonar de la gran altitud (*Sutton y Lassen 1979*). No obstante, algún autor ha sugerido que un ECGA vasogénico podría ser secundario uno de tipo citotóxico en el caso de que el primero fuera masivo o general (*Wohns 1981*). La acumulación de edema puede inducir a cambios estructurales cerebrales agudos o crónicos (*Wohns 1981*).



Arista NE a 8.450 m en la pirámide final del Everest

Un ECGA puede sospecharse por la presencia de exudados y hemorragias en la retina (*Frayser et al. 1970; Clarke y Duff 1976; Hackett y Rennie 1979*). Ello ha quedado corroborado en todos los estudios realizados hasta la fecha mediante necropsia de alpinistas y excursionistas que habían presentado clínica sugestiva de ECGA (*Singh et al. 1969; Wilson 1973; Houston y Dickinson 1975; Wilson et al. 1978; Dickinson 1983; Ueda et al. 1992*).

■ ISQUEMIA CEREBRAL

Diversos autores han informado sobre déficits neurológicos focales durante exposiciones a gran o extrema altitud. Hemiparesias (*Pugh 1962; Ward 1975; Clarke 1988; Hackett et al. 1989*), afasias (*Shipton 1943; Houston y Dickinson 1975; Dickinson 1983; Clarke 1988; Hackett et al. 1989*) o déficits del campo visual (*Waterman 1983; Hackett et al. 1987*) pueden sugerir un accidente vascular cerebral ocurrido en alta montaña (*Wohns 1986*). No son escasos los estudios que han demostrado en alpinistas la presencia de trombosis, infarto y/o hemorragia cerebral mediante cirugía (*Song et al. 1986*), necropsia (*Houston y Dickinson 1975; Dickinson 1983; Dickinson et al. 1983*) o técnicas de neuroimagen (*Fukushima et al. 1982; Aoki et al. 1983; Kobayashi et al. 1987; Shiota et al. 1990*). Lesiones similares han sido detectadas por oftalmoscopia en un elevado porcentaje (36-67%) de los que ascienden

a altitudes comprendidas entre 4.300 y 6.000 m (*Frayser et al. 1970; Houston y Dickinson 1975; Schumacher y Petajan 1975; Clarke y Duff 1976; Morpurgo et al. 1976; Samaja et al. 1979; Clarke 1988*).

Durante mucho tiempo se ha especulado que ascender a gran altitud conlleva a un estado de hipercoagulabilidad potencialmente trombogénico. Sin embargo, a excepción de los incrementos detectados en el factor VIII (*O'Brodovich et al. 1984; Le Roux et al. 1992*), no se han observado cambios importantes en los niveles del resto de factores de coagulación, fibrinógeno, proteína C o antitrombina III (*O'Brodovich et al. 1984; Andrew et al. 1987; Bärtsch et al. 1989*) que pudieran justificar dicho estado trombogénico (*Le Roux et al. 1992*). Por otra parte, la hipoxia cerebral lesiona el endotelio capilar (*Ogawa et al. 1990*) produciendo alteraciones ultraestructurales de los astrocitos contiguos. La vacuolización del astrocito pericapilar observada en hipoxia aguda reduce la luz capilar aunque no siempre la oblitera (*Bogolepov 1983*). La microcirculación suele verse muy alterada si se incrementa el tiempo de hipoxia (*Matakas et al. 1973*).

Otros factores contribuyen al desarrollo de un accidente vascular cerebral a gran altitud: la hiperviscosidad sanguínea secundaria a la respuesta policitémica (*Smith y Crowell 1967; Faura et al. 1969; Whittembury y Monge 1972; Wade et al. 1980; Erslev 1981; Winslow 1984*) en ocasiones exagerada pudiendo alcanzar cifras de hematocrito del 75% (*Casasnovas et al. 1988*); la congestión sanguínea por aumento

del flujo cerebral (*Lassen 1992*) en especial durante el sueño (*Song et al. 1986*); la deshidratación y la inmovilidad prolongada en un campamento de altura (*Ward 1975*). Para la formación de trombos venosos es decisiva la hipertensión endocraneana producida por un ECGA (*Song et al. 1986*), o una presión arterial elevada durante esfuerzos físicos isométricos (*Andrew et al. 1987; Lassen y Harper 1975*). La situación orgánica de hipercoagulabilidad no parece incrementarse durante un episodio de MAM (*Bärtsch et al. 1996*). En el origen de cuadros de focalidad neurológica transitoria no pueden ser descartados los fenómenos vasoespásticos secundarios a niveles de hipocapnia severa por hiperventilación pulmonar (*Botella 1990; Botella et al. 1993; Garrido et al. 1993b; Garrido y Javierre 1996*), la formación de émbolos gaseosos durante una descompresión brusca (*Rudge 1992*) o las crisis migrañosas, más frecuentes e intensas en alta montaña (*Jenzer y Bärtsch 1993*).



Arista NE del Everest a 8.800 m