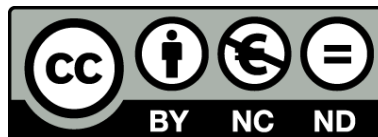




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

El trabajo en hipobaría intermitente crónica a gran altitud en Chile: Búsqueda de estrategias preventivas para la fase aguda

Juan Silva Urra



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**

FACULTAT DE BIOLOGIA

DEPARTAMENT DE FISIOLOGIA I IMMUNOLOGIA

**EL TRABAJO EN HIPOBARIA INTERMITENTE
CRONICA A GRAN ALTITUD EN CHILE:
BUSQUEDA DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS
PARA LA FASE AGUDA**

TESIS DOCTORAL

JUAN SILVA URRRA

EL TRABAJO EN HIPOBARIA INTERMITENTE CRONICA A GRAN ALTITUD EN CHILE: BUSQUEDA DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS PARA LA FASE AGUDA



Memoria presentada por

Juan Silva Urra

Para optar al Grado de

Doctor por la Universidad de Barcelona

Tesis realizada bajo la dirección del Dr. Ginés Viscor Carrasco
del Departamento de Fisiología e Inmunología.

Adscrita al Programa de Doctorado en Fisiología de la Universidad de Barcelona.

Ginés Viscor Carrasco

Juan Silva Urra

Barcelona, 2015

DEDICATORIA

“Piedra en la piedra, el hombre, dónde estuvo?

Aire en el aire, el hombre, dónde estuvo?

Tiempo en el tiempo, el hombre, dónde estuvo?”

Alturas de Macchu Picchu

Pablo Neruda (1944)

para que mi familia: Vicky, Natalia y Daniela, sepan...

para que mi familia en Chimbarongo, sepan...

para que mis amigos en Barcelona, sepan...

para que mis amigos en Chile, sepan...

para que los demás amigos, sepan...

para aquellos que no lo son, sepan...

para que mis perros y gatos, sepan...

y para que Ginés sepa...

QUE AQUÍ ESTUVE, EN ESTA TESIS...

acerca del hombre...

Se les agradece el tiempo...

CONTENIDOS

ABREVIATURAS	9
1. INTRODUCCION	11
1.1 La presión barométrica. Breves antecedentes históricos	13
1.2 Factores que influyen en la presión barométrica	14
1.3 Ecuaciones para la predicción de la presión barométrica	15
1.4 Presión barométrica/altitud/hipoxia hipobarica	17
1.5 Hipoxia. Definición y sus diferentes manifestaciones	20
1.6 Aclimatación humana a la hipoxia hipobarica	24
1.7 Alteraciones en la respuesta a hipoxia hipobarica	31
1.8 Hipobaría intermitente crónica (HIC) en Chile	38
1.9 El factor agudo de la HIC, las enfermedades de gran altitud	42
1.10 ¿Hay aclimatación a hipobaría intermitente crónica?	47
2. OBJETIVOS	51
3. INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS	55
4. DISCUSIÓN GENERAL DE RESULTADOS	61
4.1 El desafío de caminar a gran altitud: ¿Solo para los mas aptos, con O ₂ ? Publicación nº 1	63
4.2 El desafío del corazón a gran altitud: ¿Latir rítmicamente, sin conflictos autonómicos? Publicación nº 2	75
4.3 El desafío de trabajar a gran altitud: ¿Mas alertas y despiertos, con luz azul? Publicación nº 3	89
4.4 Comentario Final	99
5. CONCLUSIONES	103
6. BIBLIOGRAFIA	107
7. PUBLICACIONES	119

ABREVIATURAS

ALMA: Atacama Large Millimeter Array

Altitud: distancia vertical entre un punto en la superficie terrestre y el nivel del mar

AMPK: kinasa dependiente de AMP_C

ATP: adenosín trifosfato, “moneda energética del metabolismo”

Ca⁺⁺: ion Calcio

CGR_{IF}: células ganglionares retinales

CO: monóxido carbono

CO₂: dióxido de carbono

CSE: cistationina γ -liasa

EA: eventos arrítmicos

ECA: edema cerebral de altitud

ECG: electrocardiograma

EPA: edema pulmonar de altitud

EPO: eritropoyetina

ESO: European Southern Observatory

FiO₂: fracción inspirada de O₂

H₂O₂: peróxido de hidrógeno

H₂S: ácido sulfhídrico

HCC: hipoxia crónica continua

HCN: Canal catiónico

HIC: hipoxia intermitente crónica

HIF-1: factor inducible por hipoxia

HIF-1 α / HIF-2 α : subunidades de HIF-1 reguladas por O₂

HIF-1 β : heterodímero de HIF-1 expresado constitutivamente

HO-2: hemoxigenasa-2

I_K⁺: corrientes de potasio

IMAC: canal aniónico de la membrana mitocondrial interna

I_{Na}⁺: corrientes de sodio

Intervalo QT: tiempo que comprende todo el QRS en el ECG

Intervalo RR: tiempo que comprende 2 ondas R consecutivas

K⁺: ion potasio

L_{AN}: Luz artificial natural

L_{AZUL}: Luz azul

M1L: varones con 1 litro de O₂

M3L: varones con 3 litro de O₂

MAM: mal agudo de montaña

Maxi-K⁺: canal de potasio sensible a Ca⁺⁺

mmHg: milímetros de mercurio

msnm: metros sobre el nivel del mar

mTOR: proteína target de rapamicina en mamíferos

Na⁺: ion sodio

NHE1: intercambiador Na⁺/H⁺

NO[•]: radical de oxido nítrico

Nox-2: NADPH-oxidasa

NSQ: núcleo supraquiasmático

NTS: núcleo del tracto solitario

O[•]: radical superóxido

O₂: oxígeno molecular

OH[•]: ion hidroxilo

ONOO[•]: peroxinitrito

PB: presión barométrica

PHD: prolil-hidroxilas

PiO₂: presión inspirada de O₂

PKC: proteinkinasa C

RyR2: canal receptor de ryanodina en corazón

SERCA: canal de Ca⁺⁺ del retículo sarcoplasmico

SOD1: superoxido dismutasa Cu/Zn

SOD2: superoxido dismutasa Mn

SONAMI: Sociedad Nacional de Minería

SpO₂: saturación de O₂ de la hemoglobina medida con oximetría de pulso

TASK-like K⁺: canal de potasio sensible a acidosis

W1L: mujeres con 1 litro de O₂

W3L: mujeres con 3 litros de O₂

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- LA PRESIÓN BAROMÉTRICA; BREVES ANTECEDENTES HISTÓRICOS. Ya en la época griega Aristóteles (384-322 AC) se había referido brevemente al peso de los elementos que constituían la naturaleza, considerando el peso del aire entre ellos. Posteriormente Galileo (1564.1642) describió un método para calcular el peso del aire, aunque después demostraron ser erróneos. Torricelli (1608-1648) en el año 1644 afirmó: “vivimos en el fondo de un océano de aire, que por experimentos incuestionables, es conocido que tiene peso” y crea el primer barómetro de mercurio para medir el peso de la columna de aire (presión atmosférica). Posteriormente argumenta, sin llegar a demostrarlo, que la presión barométrica puede disminuir en la cima de las altas montañas. Fue Pascal (1623-1662) quien finalmente demuestra la caída de la presión barométrica entre la cima del monte Puy de Dome a 1463 metros de altitud: PB: 625 mmHg; y la villa francesa de Clermont, a 462 m de altitud: PB: 710 mmHg. (West, 2012)

Sin embargo, es a Paul Bert, fisiólogo francés a quien se le atribuye la paternidad del inicio de los estudios de la fisiología de altitud. Bert describe en su libro *La Pression Barométrique* (1878) que los efectos de la exposición aguda a la altitud podían ser atribuidos a la disminución progresiva de la presión barométrica debido a la disminución concomitante que genera en la presión parcial del oxígeno en el aire inspirado (PIO_2). Bert, fue pionero en realizar experimentos con animales y humanos (incluido el mismo) para evidenciar los efectos de la disminución de la presión barométrica en cámara hipobarica (hipoxia hipobárica) y el efecto de respirar mezclas de aire a presión barométrica normal (hipoxia normobárica); paralelamente describe la curva de disociación de O_2 . En esa misma época, otras referencias apuntan a que fue el médico francés Paul Jourdanet (1815-1892) que residió y ejerció la medicina en Méjico, quien fue el primero que observó en sus propios pacientes los efectos de la hipoxia por disminución de la presión barométrica y acuñó el término “anemia barométrica”; haciendo un paralelo entre la sintomatología de la anemia de sus pacientes y la sintomatología de la exposición aguda a hipoxia por disminución de la presión barométrica; lo anterior aparece expresado en los propios escritos de Paul Bert. (West & Richalet, 2013).

Desde entonces se han escrito numerosos libros y revistas especializadas en éste campo del conocimiento, primero enfocados en el montañismo, luego en relación al interés recreativo y turístico de miles de montañistas recreacionales, posteriormente en relación a la exposición crónica de los residentes de gran altitud (Monge, Leon-Velarde, & Arregui, 1989) y en las últimas décadas vinculado a la expansión laboral por la explotación de grandes yacimientos mineros (**FIG. 1**), a la instalación de centros de investigación astronómicos (especialmente en Chile) y la construcción de grandes vías de transporte en regiones a gran altitud, como el ferrocarril Quinghai-Tibet, en China. (West, 2002) (Tansey, 2008), (Wu et al., 2009).



FIG. 1 Chuquibambilla la mina de cobre a rajo abierto más grande del mundo; en transición a mina subterránea. 2.870 msnm. II Región, Antofagasta, Chile.

1.2.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRESIÓN BAROMÉTRICA. La presión barométrica a nivel del mar es de 760 mmHg de acuerdo a la definición de Atmósfera Estándar de la International Civil Aviation Organization (ICAO, 1964) que se aplica a una condición promedio sobre la superficie de la tierra, considerando una temperatura media de 15°C a nivel del mar. Esta predicción asume una reducción lineal de la temperatura de 6.5°C por cada km hasta los

11 km de altitud; si bien estas características estandarizadas quizás no se encuentran en ningún sitio específico en un momento determinado.

Esta estandarización universal fue necesaria para calibrar altímetros y otros dispositivos por necesidades de navegación aérea; sin embargo no es específica para predecir la presión atmosférica real en un lugar geográfico puntual, ya que la relación presión/altitud es temperatura y latitud dependiente, esto significa que la presión barométrica depende de la temperatura de la columna de aire en un punto geográfico determinado y la temperatura disminuye con la altitud y también con el incremento de la latitud; así la temperatura disminuye hacia los polos y con ello lo hace también la presión barométrica. (West, 1996).(West, 2013b)

Cuando se realizan cálculos a partir de la atmosfera estándar sin considerar latitud, temperatura y las variaciones estacionales de cada lugar, se puede subvalorar la presión barométrica. Es lo ocurrido con los primeros cálculos de la presión barométrica en la cima del Everest (8.848 msnm) donde inicialmente se predijo un valor de presión barométrica 17 mmHg por debajo del valor real. La 1ª medición real hecha en la cima del Everest fue realizada por Christopher Pizzo en 1981, fue 253 mmHg. (West, Lahiri, Maret, Peters, & Pizzo, 1983).

La sub valoración de la presión barométrica tiene implicancias en la predicción del consumo de oxígeno, así como en la estimación de la capacidad real de trabajo y rendimiento a gran altitud. La mayoría de las expediciones y estudios científicos son efectuados en el periodo estacional de verano cuando las presiones son más altas, con una mayor presión barométrica y mayor disponibilidad de O₂. De hecho, el primer ascenso exitoso sin O₂ suplementario al Everest fue en época de primavera/verano (Messner, Habeler 08 de mayo de 1978; PB.: 251 mmHg); dos años después Messner realiza un ascenso en solitario sin O₂ (20 de agosto de 1980). El único ascenso en período de invierno ha sido logrado por el sherpa Ang Rita (22 de diciembre de 1987, PB: 247 mmHg). (West, 2013b)

1.3.- ECUACIONES Y PREDICCIÓN DE LA PRESIÓN BAROMÉTRICA. De acuerdo a lo mencionado en párrafos previos es de sumo interés tanto para

los estudios en fisiología y medicina de altitud, como para los grandes centros laborales, contar con métodos para predecir la presión atmosférica en sitios específicos que consideren la temperatura (factor climático y estacional) y la latitud, que permita la correcta toma de decisiones acerca de la ubicación más adecuada de los lugares para el alojamiento, alimentación e instalaciones deportivas ya sea para trabajadores, como para deportistas; intentando evitar las llamadas “zonas de puna”.

Ecuación de Zuntz: El fisiólogo alemán Nathan Zuntz (Zuntz y col., 1906) desarrollo una ecuación logarítmica para predecir la presión atmosférica a cualquier altitud, incorporando en su cálculo la altitud y la temperatura:

$$\text{Log } b = \text{Log } B - \frac{h}{72 (256,4 + t)}$$

Dónde:

b = es la presión atmosférica a la altitud más elevada (a calcular)

B = es la presión atmosférica a la altitud baja o nivel del mar (conocida)

h = es la diferencia de altitud entre los dos puntos

t = es la temperatura media de la columna de aire de altura h

Conceptualmente esta ecuación expresa que mientras mayor sea la temperatura media de la columna de aire de altitud “h”, menos disminuirá la presión barométrica, menos caerá la PO₂, por tanto habrá una mejor disponibilidad de O₂; o al revés, si la temperatura es baja cae la presión barométrica, cae la PO₂ y la disponibilidad de O₂. Se han hecho predicciones de la presión barométrica en la cima del Everest a partir de la ecuación de Zuntz asumiendo una temperatura “t” de 0° Celsius, esto predice una presión barométrica de 251 mmHg (una predicción muy cercana a la medición directa hecha por Pizzo de 253 mmHg). La mayor dificultad para la aplicación de la ecuación de Zuntz es la complejidad para determinar la temperatura media “t” de la columna de aire de altura “h” para un punto geográfico cualquiera

Ecuación de Modelo de Atmosfera. (West, J.B. 1999): Se han generado muchos otros modelos de atmosfera que han considerado las variaciones de temperatura para lugares de igual latitud, pero diferente altitud y estaciones

del año, construyéndose tablas y gráficas para cada modelo de atmósfera relacionando altitud, presión barométrica y estacionalidad. La Ecuación de Modelo de Atmosfera, expresa que:

$$PB = e^{(6.63268 - 0.1112 h - 0.00149 h^2)}$$

Dónde:

“h” corresponde a la altitud conocida en kilómetros. (West, 1996).

Esta ecuación ha permitido realizar cálculos de la presión barométrica de algunos lugares de interés en la fisiología y medicina de altitud y para las predicciones en relación al aporte de O₂ suplementario en habitaciones u oficinas con enriquecimiento de O₂. (West, 2001). Las predicciones de esta ecuación son bastante fidedignas si las localidades están cercanas a una latitud de 30° respecto del Ecuador y especialmente en los meses de verano. Predicciones a partir de ésta ecuación se han establecido para la zona de Minera Collahuasi: PB = 438 mmHg y para la mina Aucanquilcha, PB = 372 mmHg, en Chile. En síntesis, se han hecho cálculos para cada latitud, a diferentes altitudes y estaciones del año, para sitios de interés que se han descrito en tablas y gráficos (West, 1999).

1.4.- PRESIÓN BAROMÉTRICA / ALTITUD / HIPOXIA HIPOBARICA. El fenómeno primario para la exposición humana a altitud es la disminución de la presión barométrica y con ello la disminución de la presión parcial del O₂ ambiental (PO₂). En Chile, en la definición de la relación laboral hombre/altitud ha primado el mecanismo original que es la caída en la presión barométrica. En la Guía Técnica sobre exposición ocupacional a gran altitud se establece que: *“trabaja a gran altitud todo aquel trabajador que se encuentre expuesto a Hipobaría Intermitente Crónica, lo que implica que sus labores son efectuadas a más de 3.000 msnm y hasta 5.500 msnm, por más de 6 meses,*

con una permanencia mínima de 30% de ese tiempo en sistemas de turnos rotativos a gran altitud y descanso a baja altitud”, (cualquier exposición laboral por menor tiempo, se le domina exposición esporádica), (Ministerio de Salud, 2013). El concepto de Hipobaría Intermitente Crónica definido en Chile es equivalente al de Hipoxia Intermitente Crónica de la literatura internacional, (Richalet et al., 2002), (Viscor et al., 2009) solo que en ésta última, el foco de la definición está sobre el efecto principal de la hipobaría: la *hipoxia hipobarica*. La hipoxia hipobarica en términos simples es la menor cantidad de O₂ en el aire debido a la reducción en la presión barométrica, lo que lleva a la disminución en la presión inspirada de O₂ (PiO₂). (Fig. 2)

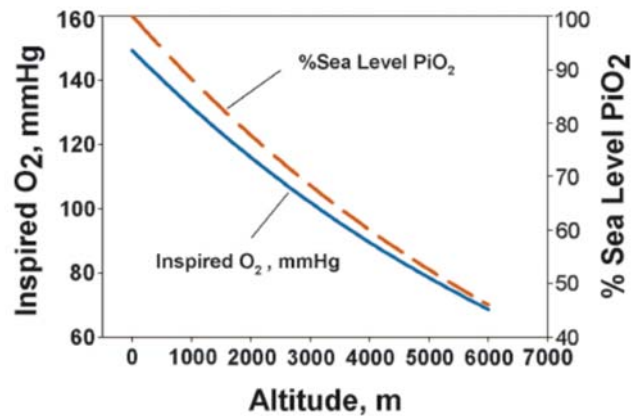


FIG.2. Caída en la PiO₂, como resultado de hipoxia hipobarica por altitud. (Beall, 2007)

Este hecho aparentemente simple, tiene muchas complejidades; el ser humano, esencialmente aeróbico, no tiene capacidad de almacenar O₂, siendo éste el más crítico de los sustratos medioambientales para la supervivencia humana y de los mamíferos en general, permitiendo la producción necesaria de ATP para sostener la estructura y función de los organismos complejos. (Yuan et al., 2013). El efecto final de una disminución en la PiO₂ es la reducción en el aporte de O₂ a las mitocondrias para generar ATP y cumplir con las demandas energéticas de los procesos vitales (bombas iónicas, contracción muscular, etc.). Ancestralmente el O₂ mitocondrial es cercano a cero y en los organismos aeróbicos debe ser suministrado sin interrupciones. Quien asciende desde nivel del mar, donde ha estado inmerso, conectado y habituado a una atmósfera que le provee una PiO₂ de 149 mmHg debe responder al desafío de la hipoxia hipobarica de la altitud y realizar tanto

las tareas simples como complejas del trabajo, del deporte o de las situaciones imprevistas e inesperadas en una visita turística, que se puedan presentar en el día a día en estas condiciones. El ascenso a altitud a realizar actividades ya sea intelectuales o manipulativas requiere de una respuesta con cierto grado de armonía, eficiencia y bajo riesgo para la salud propia como para la de los demás. A una altitud de 4.000 msnm, la atmósfera solo provee aproximadamente un 60% del O₂ de nivel del mar, con una PiO₂ de alrededor de 80 mmHg.; mantener la homeostasis y el aporte de O₂ a los tejidos en éstas condiciones demanda críticamente al sistema y aun habiendo logrado una aclimatación completa, con tiempo suficiente para los cambios fisiológicos (aumento de la ventilación, frecuencia cardíaca, presión arterial, eritropoyesis), las evidencias demuestran que no se restaura un nivel funcional similar al de pre altitud. (J. A. Calbet et al., 2003). (**FIG: 3**).

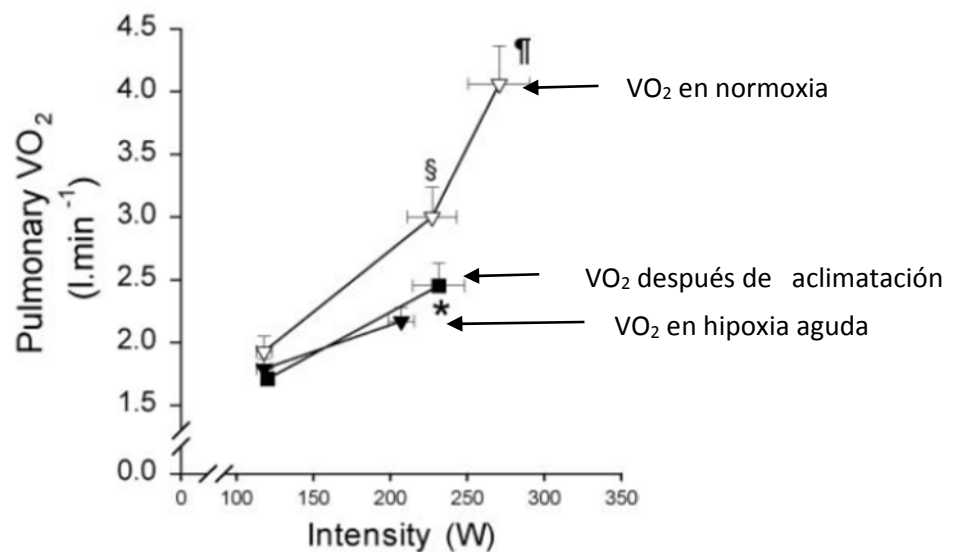


FIG. 3. Consumo de O₂ pulmonar en normoxia, hipoxia aguda e hipoxia crónica después de aclimatación de 9-10 semanas a 5.260 msnm. La aclimatación no restaura la capacidad funcional de normoxia. De: (J. A. Calbet et al., 2003).

La adaptación biológica para vivir en forma permanente, armónica y con éxito reproductivo a gran altitud requiere de miles de años y la transmisión de rasgos asociados al éxito reproductivo. Existen dos grandes grupos poblacionales, nativos tibetanos y andinos, que se distinguen por cambios selectivos en su fisiología para vivir permanentemente a gran altitud, si bien por

caminos distintos. (Beall, 2007). Los tibetanos son uno de los grupos poblacionales con más antigua residencia a gran altitud, se estima que viven en la región del Tibet por más de 25,000 años a una altitud promedio de 4.000 msnm. (Petousi & Robbins, 2014). Este grupo étnico presenta una serie de rasgos fisiológicos que le permite tener un metabolismo aeróbico normal, reducido nivel de hemoglobina, incremento en la ventilación en reposo y ejercicio, incremento en la síntesis de óxido nítrico, ausencia de respuesta hipertensiva pulmonar; lo que constituye un fenotipo fisiológico ventajoso para el transporte de O₂ hacia los tejidos, cuestión clave para una adaptación exitosa a gran altitud. (Simonson et al., 2010); (Petousi et al., 2014). Recientemente se ha planteado una nueva posible ruta de ventaja selectiva para los nativos andinos por la existencia de genes que pueden codificar proteínas antioxidantes para reducir el estrés oxidativo que evidentemente puede representar una ventaja adaptativa para explicar la exitosa adaptación de estos grupos a gran altitud. (Valverde et al., 2015)

1.5.- HIPOXIA. DEFINICIÓN Y SUS DIFERENTES MANIFESTACIONES. La hipoxia es un estímulo que impacta a células, tejidos y al organismo en su totalidad. La definición más general de hipoxia es que se trata de una disminución en la disponibilidad de O₂ de un estado comparado con otro, como tal, es un término relativo, pero en el cual siempre se cumple la condición que en el estado de mayor hipoxia, hay una reducción en la eficiencia para producir ATP para las necesidades energéticas de una célula o tejido. (Prabhakar & Semenza, 2012). Para el nativo de o cerca del nivel mar, el efecto más importante de la altitud es la disminución de la P_iO₂. El % del O₂ en la mezcla de gases de la atmósfera es un 21%, (fracción inspirada de O₂: F_iO₂); la F_iO₂ es 21% a cualquier altitud, pero cambia la concentración del O₂ que disminuye con la altitud y con ello la P_iO₂, que va siendo cada vez menor mientras menor es la presión barométrica. **(FIG. 4)**

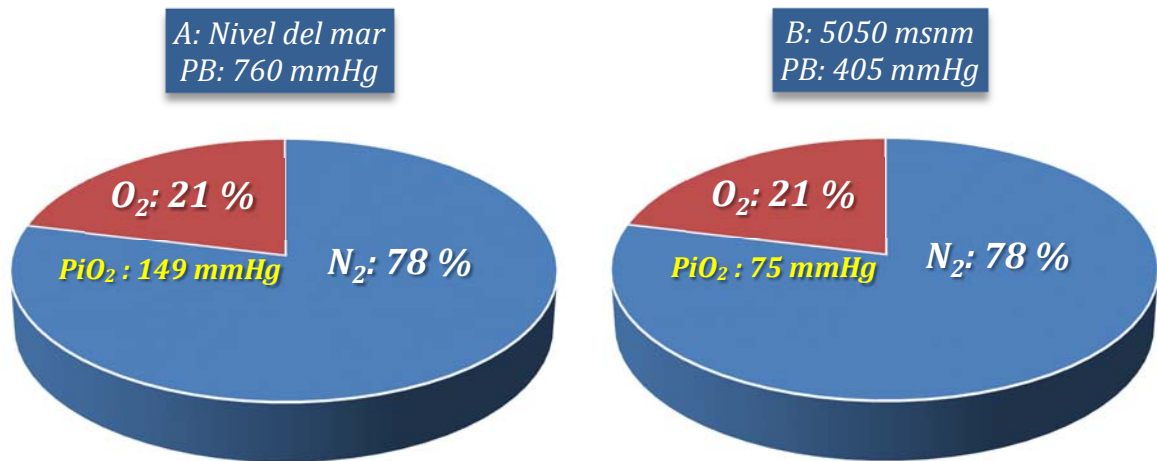


FIG: 4. A: Nivel del mar: FiO₂: (21%), Presión barométrica (760 mmHg), PiO₂: (149 mmHg). B: Altitud: 5050 msnm: FiO₂: (21%), Presión barométrica (405 mmHg), PiO₂: (75 mmHg)

Como consecuencia de la caída en la PiO₂ hay un gradiente menor para la cascada del O₂ desde el aire hacia hasta la mitocondria para cada cada célula que utiliza O₂ de los diferentes tejidos corporales; lo que gatillará diferentes y secuenciales respuestas fisiológicas que permitirán la supervivencia en ambientes con menor disponibilidad de O₂ (Schumacker, 2002).

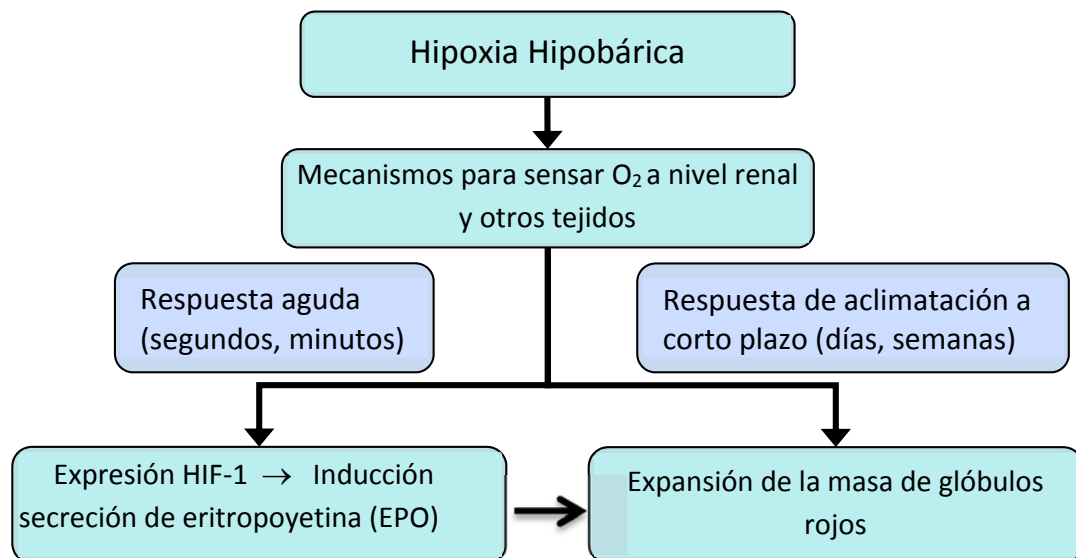


FIG: 5. Secuencia temporal de la respuesta compensatoria a hipoxia hipobarica, que aumenta la capacidad de transporte de O₂ a los tejidos. Adaptado de: (Hochachka, 1998)

La secuencia temporal de la respuesta a hipoxia hipobarica que busca mejorar el transporte de O₂ a partir de la estabilización del factor inducible por hipoxia HIF-1 y el efecto sobre uno de sus productos génicos claves para ésta respuesta, la producción de eritropoyetina (EPO) se muestra en la figura anterior (**FIG. 5**). La EPO aumenta sus niveles desde las 1^{as} horas de exposición a hipoxia hipobárica (Eckardt et al., 1989); y concomitantemente el número de receptores a EPO en las células progenitoras de la línea eritroide; posteriormente en el tiempo ocurre la expansión de la masa de glóbulos rojos aproximadamente a partir del 5°- 7° día y por 3-4 semanas de permanencia, dependiendo de la altitud, aunque estudios de largo plazo han descrito activa eritropoyesis aún después de varios meses, si bien el incremento más importante ocurre en las primeras semanas. (Chapman, Stray-Gundersen, & Levine, 1998) (Windsor & Rodway, 2007)

Como se manifiesta la hipoxia.- El cambio en los niveles de O₂ pueden afectar a unas pocas o a todas las células del organismo y como se muestra en la Fig. 5, estos cambios no son estáticos sino que dinámicos en el tiempo. (Cherniack, 2004). La hipoxia puede manifestarse: a) en un número limitado de células (hipoxia de los hepatocitos que rodean la vena central en el hígado); b) en un tejido localizado dentro de un órgano (hipoxia de la pared miocárdica por isquemia del territorio dependiente de una (o todas) las arterias coronarias); c) en un organismo entero (hipoxia por disminución de la presión barométrica). (Prabhakar & Semenza, 2012). Evidentemente en un trabajador con patología coronaria que asciende a trabajar a gran altitud se dan las 3 condiciones.

Desde el punto de la duración, la hipoxia puede ser:

Hipoxia Aguda: Ocurre con una exposición a hipoxia en un rango de segundos a minutos, la respuesta a la hipoxia es rápida, breve y se debe a la modificación o activación de proteínas ya existentes, por ejemplo liberación de neurotransmisores por el cuerpo carotideo en la respuesta ventilatoria a hipoxia, que ocurre a los pocos segundos del inicio de la exposición. (Teppema & Dahan, 2010) (Prabhakar & Peers, 2014). (**FIG. 6**)

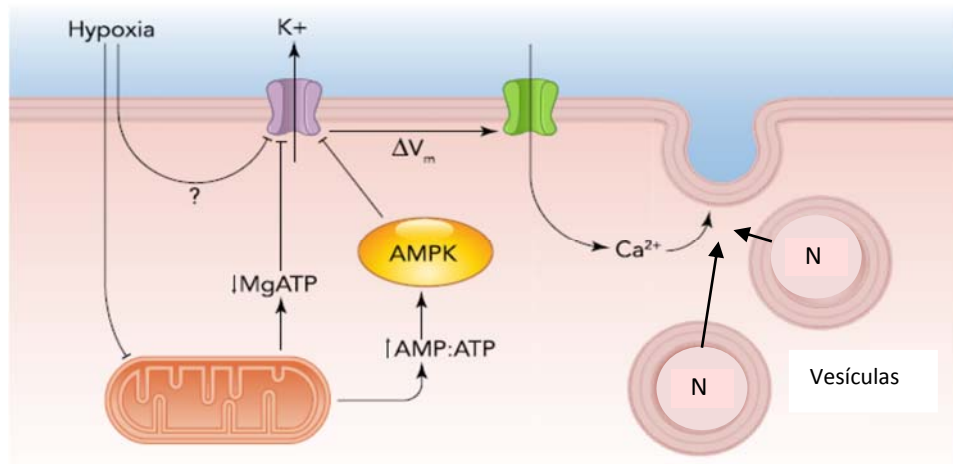


FIG. 6 Respuesta aguda a hipoxia. En la célula tipo I del cuerpo carotideo ocurre inactivación de canales de K^+ , vía activación de AMPK o reducción de $MgATP$ por inhibición de citocromo oxidasa. El aumento del potencial de membrana genera despolarización y entrada de Ca^{++} activando el vaciamiento de vesículas con neurotransmisores (N) excitatorios de las terminaciones sensitivas aferentes del nervio del seno carotideo. Adaptado de: (Prabhakar & Peers, 2014)

Hipoxia Crónica. Ocurre por la exposición a hipoxia en un rango de horas, días, meses; en este caso se observan las respuestas más tardías y de mayor duración, implicando la expresión de ARNm y síntesis de nuevas proteínas, como ocurre con la eritropoyesis y angiogénesis por exposición a gran altitud y que buscan mejorar a mas largo plazo el aporte de O_2 hacia los tejidos (Prabhakar & Semenza, 2012),

Desde el punto de vista de su frecuencia, la hipoxia crónica puede ser:

Continua / Intermitente. La hipoxia continua crónica y la hipoxia intermitente crónica determinan respuestas fisiológicas y fisiopatológicas diferentes; en el caso de la hipoxia continua crónica puede llevar a hipertensión pulmonar en residentes permanentes a gran altitud; (Leon-Velarde et al., 2005)), mientras la hipoxia intermitente crónica puede llevar a hipertensión sistémica en las personas con apnea obstructiva del sueño (Prabhakar & Semenza, 2012).
(Fig. 7)

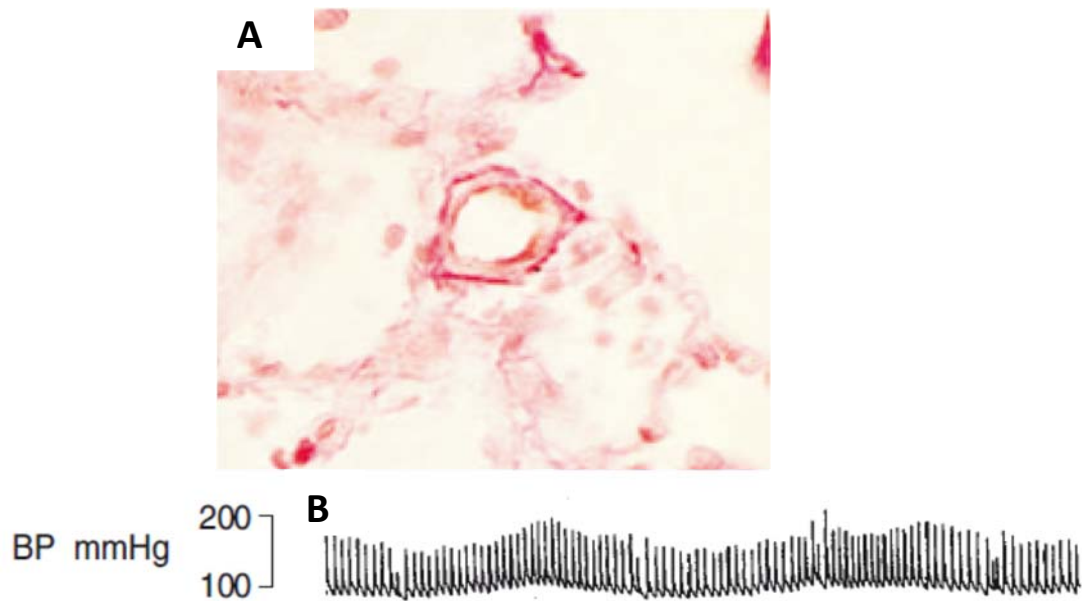


FIG: 7 A: Consecuencias de la hipoxia crónica continua que genera una respuesta patológica como la hipertensión arterial pulmonar; en el centro se aprecia la muscularización de una arteriola pulmonar (Penaloza & Arias-Stella, 2007).
B: Hipertensión arterial sistémica refractaria por hipoxia intermitente crónica en paciente con apnea obstructiva del sueño. (Logan et al., 2003).

1.6.- ACLIMATACIÓN HUMANA A LA HIPOXIA HIPOBARICA.

Definición de aclimatación: El término aclimatación se refiere al proceso normal mediante el cual seres humanos de nivel del mar o baja altitud responden a la disminución progresiva de la PiO_2 cuando se exponen a una mayor altitud con respecto a su hábitat natural. La aclimatación comprende todos los cambios fisiológicos que compensan la caída en la PiO_2 constituyéndose en un proceso beneficioso que permite defender el contenido arterial de O_2 para poder ejecutar las tareas o acciones para lo que se ha ascendido a altitud.

Sin embargo, aun habiendo logrado una completa aclimatación a una determinada altitud, siempre hay una pérdida de rendimiento cognitivo y físico respecto del nivel del mar, que no se logra restaurar con la aclimatación. (West, 2013a). Aunque en el caso del rendimiento físico, es dependiente de la cantidad de masa muscular en ejercicio. (J. R. Calbet, G; Boushel, R. and Saltin, B., 2009) El proceso de aclimatación a gran altitud requiere tiempo, una cuestión muy explícita en las ascensiones al Everest, donde se requieren

varias semanas para que ocurran los cambios fisiológicos necesarios para una mejor tolerancia a la altitud, que permitirá que alguno (a) de los (las) montañistas de una expedición puedan llegar a la cumbre y tolerar las condiciones de hipoxia severa de la cima y los factores climáticos asociados; si los mismos individuos que alcanzaron la cumbre fueran hipotéticamente puestos ahí, vía helicóptero, sin tiempo para que ocurran los cambios fisiológicos de la aclimatación, probablemente perderán la conciencia en un lapso que va de segundos a un par de minutos. (Windsor & Rodway, 2007), (West, 2013a). En términos generales en la aclimatación a gran altitud hay cambios fisiológicos que comienzan a los pocos segundos, otros tardarán minutos, horas, semanas o meses; mientras aquellos que implican adaptación biológica, tomarán años y muchas generaciones de una población, como muestran las evidencias de estudios realizados en los nativos de las regiones andina y tibetana. El esquema subyacente correlaciona cambios fisiológicos en función del tiempo durante la aclimatación. **(FIG. 8)**

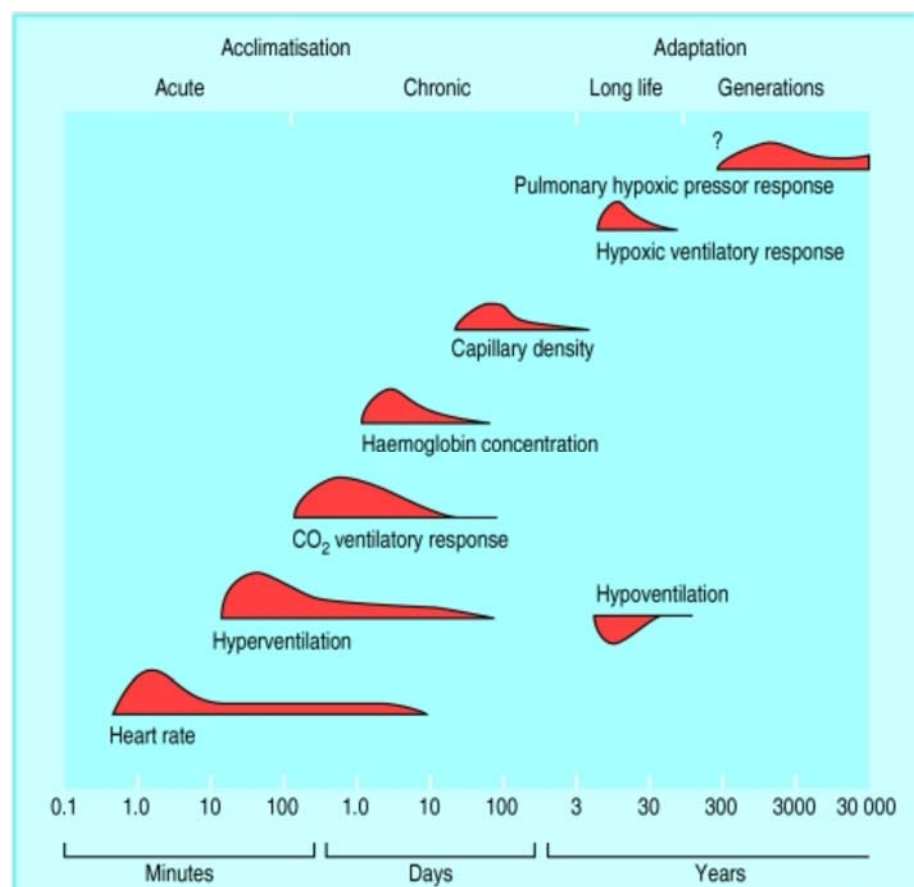


FIG. 8: Curso temporal del proceso de aclimatación y adaptación. (Peacock, 1998)

Fases de la aclimatación ventilatoria: Se pueden reconocer 4 fases en la respuesta ventilatoria del ser humano a hipoxia: 1) respuesta hiper-ventilatoria aguda, que ocurre en segundos a minutos 2) aclimatación ventilatoria de corto plazo que es una respuesta más prolongada, con incremento progresivo en la ventilación durante horas y días. 3) aclimatación a largo plazo, que es una respuesta que ocurre en meses y años; ya sea en residentes de nivel del mar que se van a vivir a gran altitud o en nativos de altitud. (Hornbein, 2001) 4) finalmente la adaptación ventilatoria como selección evolutiva a través de miles de años en pueblos adaptados exitosamente para vivir a gran altitud. (Simonson et al., 2010)

Aclimatación ventilatoria a corto plazo. Para el propósito de este trabajo se revisarán algunos aspectos de la aclimatación de corto plazo debido a modalidad de exposición laboral a gran altitud en Chile y que contempla la permanencia por algunos días, 4, 7, 10, o 15, (según el turno) en los centros de trabajos y luego el retorno a nivel del mar habitualmente por una cantidad de días similares; con una nueva exposición a hipoxia cada vez que retornan a trabajar en forma ciclica por meses y años. En un período de exposición de corto plazo ocurren importantes cambios en el sistema cardiorrespiratorio y sanguíneo, en un curso temporal que lleva días y semanas, aunque los cambios fundamentales a corto plazo ocurren en los primeros 10 días (Muza, Beidleman, & Fulco, 2010) y que en los buenos respondedores determinará aclimatación y buena tolerancia a la altitud y en los malos respondedores algún grado de sintomatología de enfermedad aguda de altitud y alteraciones del sueño, que impactarán su capacidad de trabajo en los primeros días de retorno a altitud. (Farias et al., 2013)

El ascenso a altitud resulta en un inmediato incremento de la ventilación, que se prolonga por varios días, este incremento es progresivo a pesar de la hipocapnia que ocurre por la mayor eliminación de CO₂ (alcalosis respiratoria). A éste incremento progresivo en la ventilación pulmonar se denomina aclimatación ventilatoria a la altitud y representa la respuesta primaria frente a la hipoxia tanto en humanos como en animales experimentales (Hornbein, 2001; Prabhakar & Peng, 2004; West, 2013). De todos los cambios que

ocurren durante la aclimatación a altitud en el ser humano, el incremento en la ventilación pulmonar es probablemente el más importante, de hecho se plantea que la respuesta ventilatoria a la hipoxia es determinante de la susceptibilidad para sufrir MAM (Richalet, Larmignat, Poitrine, Letournel, & Canoui-Poitrine, 2012). En la modalidad laboral en hipobaría intermitente crónica, cada ascenso se asemeja a una fase de aclimatación de corto plazo, que se caracteriza por: a) Un aumento progresivo de la ventilación hasta alcanzar un estado estacionario al cabo de algunos días dependiendo de la altitud, b) una alcalosis respiratoria persistente durante todo ese período, c) una hiperventilación que persiste por algunas horas o días al retornar a nivel del mar,. (Fig. 9) (Hornbein, 2001)

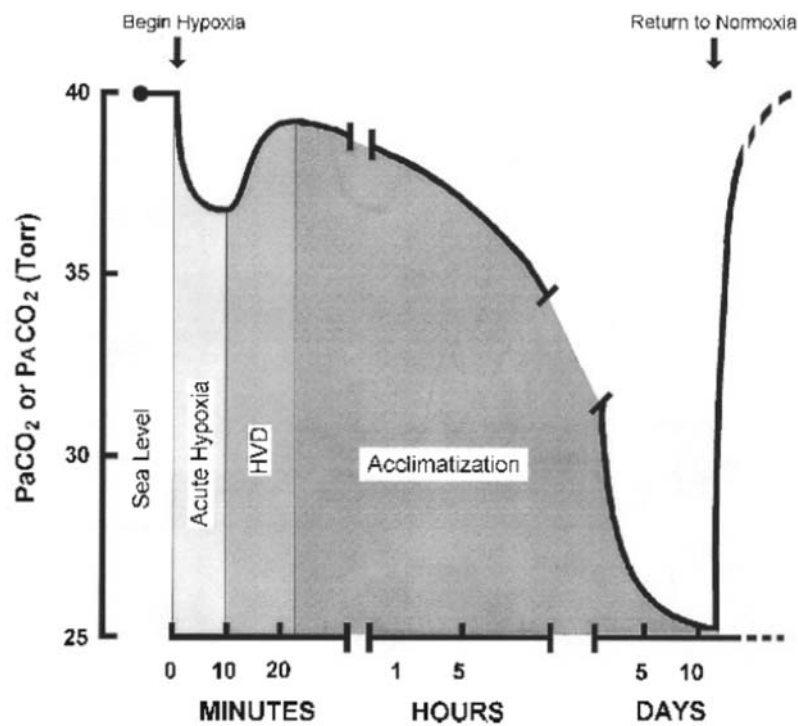


FIG. 9. Curso temporal de la respuesta ventilatoria de corto plazo (Hornbein, 2001)

Respuesta ventilatoria a hipoxia y cuerpo carotideo. El cuerpo carotideo está ubicado bilateralmente en la bifurcación de la arteria carótida común; es un pequeño extracto de tejido de 2-3 mm de largo que pesa alrededor de 13 mg., posee un alto flujo sanguíneo por volumen de tejido, equivalente a más de 10 veces el flujo sanguíneo cerebral; se trata del tejido más especializado para monitorear lo que está pasando con los niveles de O₂ en sangre arterial periférica. (P. Kumar & Prabhakar, 2012). La frecuencia de descarga sensorial

del cuerpo carotideo es baja durante normoxia (PO_2 arterial de 100 mmHg); se incrementa con la caída en del O_2 arterial (PO_2 60-50 mmHg) liberando neurotransmisores, (Shimoda & Polak, 2011) a los segundos de la instalación de la hipoxia. (FIG: 10). La respuesta aguda y crónica a la hipoxia depende de la capacidad para sentir el nivel de O_2 . (Lahiri, 2000).

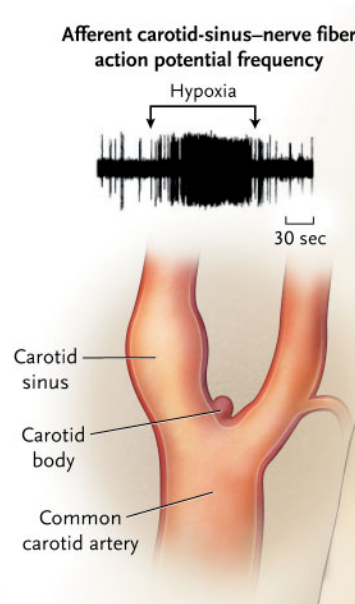


FIG. 10 Aumento de potenciales de acción por el nervio del seno carotideo en respuesta a hipoxia (Weir, Lopez-Barneo, Buckler, & Archer, 2005)

La capacidad para sentir cambios en el nivel de O_2 es una propiedad de todas las células, pero la respuesta sistémica se inicia en los quimiorreceptores periféricos, el cuerpo carotideo sufre notables cambios fisiológicos y morfológicos con la exposición a hipoxia continua. (FIG. 11)

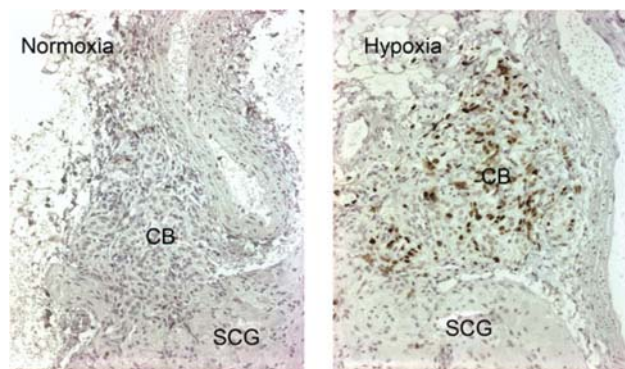


FIG. 11 Hiperplasia de cuerpo carotideo en ratones expuestos a hipoxia continua versus normoxia. (CB: cuerpo carotideo). (Bishop et al., 2013)

La respuesta del cuerpo carotideo es modulada por el efecto de hipoxia y las vías involucradas en el sistema nervioso central. (Cherniack, 2004). Las aferencias de la actividad sensorial del cuerpo carotideo se transmiten vía nervio del seno carotideo, rama del glosofaríngeo, que sinapta con el núcleo del tracto solitario (NTS), un núcleo clave para la integración de la respuesta respiratoria y cardiovascular a hipoxia (Costa, Accorsi-Mendonca, Moraes, & Machado, 2014). La actividad del cuerpo carotideo, modula la respuesta respiratoria, vascular y cardíaca, incrementando la ventilación y la presión sanguínea, para mantener el aporte de O₂ a los tejidos; la actividad sensorial del cuerpo carotideo es clave en la aclimatación ventilatoria y cardiovascular y su disfunción está asociada a patologías. (Prabhakar, 2013)

Células tipo I (Glomus). El cuerpo carotideo está compuesto por 2 tipos principales de células: tipo I y tipo II. Las evidencias apuntan a que las células tipo I son el sitio primario para sentir hipoxia. Según el grado de hipoxia se inhiben ciertos tipos de canales de K⁺, (maxi-K⁺; TASK-like K⁺), se despolariza la célula, provocando entrada de Ca⁺⁺ y liberación de neurotransmisores estimulando la descarga aferente del nervio del seno carotideo. **FIG. 12** (Prabhakar, 2013).

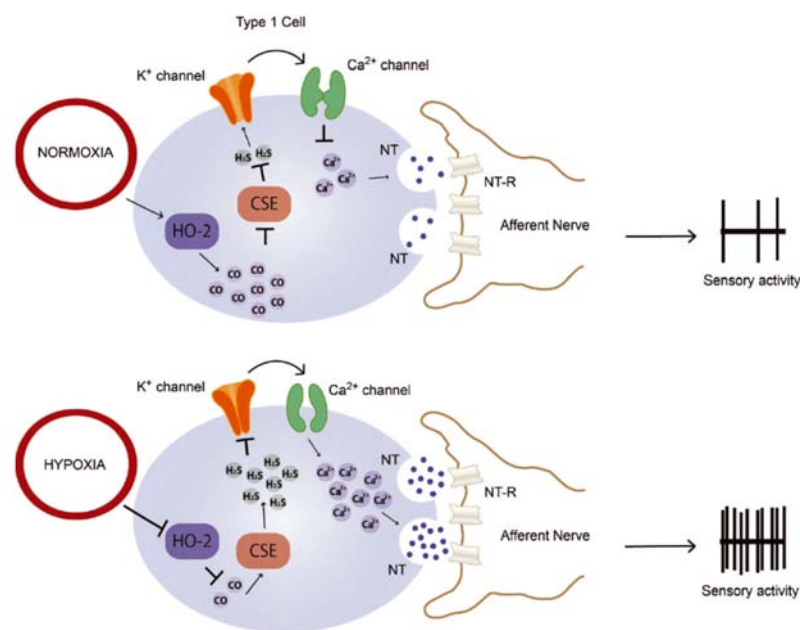


FIG. 12. NORMOXIA: La producción de CO por Hemoxigenasa-2 (HO-2) atenúa la actividad de las células tipo I inhibiendo la enzima CSE. **HIPOXIA:** bajos niveles de CO y aumento de de H₂S por Cistationina γ-líasa (CSE) inhibe canales de K⁺ aumentando la actividad de la célula tipo I. NT: neurotransmisores. NT-R: receptor postsináptico (Prabhakar, 2013)

Si bien la hipótesis descrita en la figura anterior cuenta con abundante evidencia sustentable, al momento, ninguno de estos mecanismos que está en plena investigación y que buscan explicar la manera en que la hipoxia inhibe los canales de K^+ están completamente dilucidados.

Rol de HIF-1 en la respuesta del cuerpo carotideo a hipoxia. El factor de transcripción inducible por hipoxia HIF-1 es un activador de la transcripción que funciona como un master regulador de la homeostasis del O_2 . HIF-1 es una proteína heterodimérica compuesta por las sub-unidades HIF-1 α / HIF-2 α ambas reguladas por O_2 y la subunidad HIF-1 β que es expresada constitutivamente, (Semenza & Prabhakar, 2012). Ya se ha mencionado que la actividad quimio-refleja del cuerpo carotideo aumenta la ventilación pulmonar y la secreción de catecolaminas por la medula suprarrenal, incrementando la frecuencia cardíaca y la presión arterial, siendo estos los dos principales efectos reguladores de la respuesta cardiorrespiratoria a hipoxia, el aumento de la ventilación pulmonar y de la presión arterial. La capacidad de los mamíferos para responder a cambios en el suministro o la demanda de O_2 , depende de una apropiada regulación de la respiración y de la presión arterial, (Prabhakar & Semenza, 2012)

Se plantea que un antagonismo funcional entre HIF-1 α y HIF-2 α mantiene el estado redox de las células que es esencial para el funcionamiento del cuerpo carotideo y la médula suprarrenal en la regulación cardiorrespiratoria, (Yuan et al., 2013). HIF-1 α activa la expresión del gen de la enzima NADPH oxidasa-2 (Nox-2), pro-oxidante y la mayor fuente de liberación de especies reactivas derivadas de O_2 en el cuerpo carotideo y la medula suprarrenal; mientras que HIF-2 α regula la actividad del gen de la enzima Superóxido Dismutasa-2 (Sod-2), una de las más importantes enzimas del sistema antioxidante del organismo. A futuro la manipulación de los cambios en el estado redox intracelular por modulación selectiva de la expresión HIF-1 α o HIF-2 α puede representar una importante herramienta terapéutica para el tratamiento de anomalías cardiorrespiratorias asociadas a desordenes del sueño y apnea; pues la expresión de enzimas dependientes de HIF-1 α contribuyen a

un estado celular pro-oxidante y la expresión de enzimas dependientes de HIF-2 α a un estado antioxidante (Yuan et al., 2013). (FIG. 13)

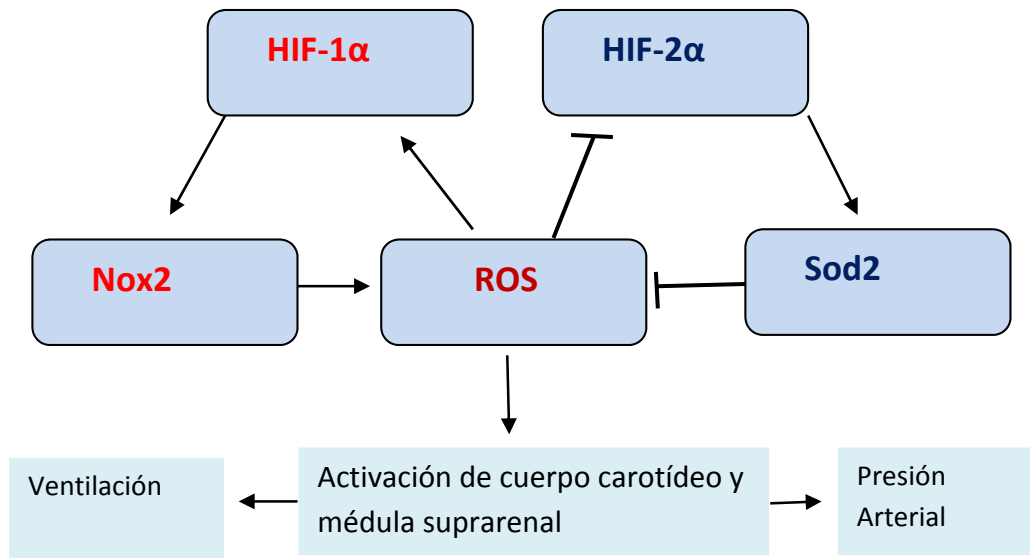


FIG. 13 Antagonismo funcional entre HIF-1 α e HIF-2 α . Retroalimentación positiva entre HIF-1 α y estrés oxidativo y por otro lado retroalimentación negativa entre HIF-2 α y estrés oxidativo. Se requiere un fino balance para el control de la ventilación y la presión arterial en la respuesta normal a hipoxia. (ROS: sustancias derivadas del O₂) Adaptado de: (Yuan et al., 2013)

1.7.- ALTERACIONES EN LA RESPUESTA A HIPOXIA HIPOBARICA.

Una alteración en la respuesta ventilatoria a hipoxia tiene consecuencias fisiológicas adversas que se asocian a diferentes enfermedades cardiorrespiratorias, ya sea por exposición aguda (trastornos del sueño, mal agudo de montaña, edema pulmonar o edema cerebral), por exposición continua crónica (policitemia, hipertensión arterial pulmonar) o exposición intermitente crónica (respiración periódica, apnea obstructiva, hipertensión arterial sistémica). (P. Kumar & Prabhakar, 2012).

En cualquiera de las etapas de la respuesta ventilatoria a hipoxia: respuesta ventilatoria aguda a hipoxia (RVAH), declinación ventilatoria a hipoxia (DVH), aclimatación ventilatoria a hipoxia (AVH) y desensibilización ventilatoria a hipoxia (DVH), puede ocurrir una mala adaptación con consecuencias sobre la salud de las personas. (FIG 14)

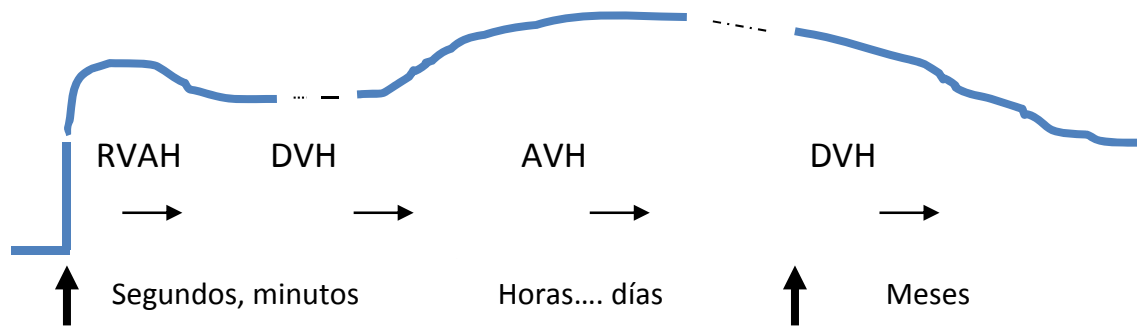


FIG. 14. RVAH: Respuesta ventilatoria aguda a hipoxia; DVH: Declinación ventilatoria a hipoxia; AVH: Aclimatación ventilatoria a hipoxia; DVH: Desensibilización ventilatoria a hipoxia. Adaptado de (Powell, Milsom, & Mitchell, 1998)

Respuestas patológicas a Hipoxia Intermitente Crónica (HIC)

Las personas que residen a nivel del mar o cerca de nivel del mar pueden sufrir episodios recurrentes de hipoxia con pausas en la respiración (apnea) que pueden ir entre 10 a 40 segundos, que se asocian a mecanismos fisiopatológicos que conducen trastornos del sueño denominado apnea recurrente (obstruktiva). En casos severos los episodios de apnea pueden exceder de 60 episodios por hora, con reducciones en la saturación arterial de O₂ bajo el 50%. (P. Kumar & Prabhakar, 2012). La apnea recurrente constituye una hipoxia intermitente crónica, a la que paralelamente se agrega una hipercapnia intermitente crónica; sin embargo está demostrado experimentalmente que es la hipoxia y no la hipercapnia quien evoca los cambios fisiopatológicos de la apnea recurrente con elevada descarga simpática y aumento en la secreción de catecolaminas desde la médula suprarrenal que condicionan una hipertensión arterial sistémica. (Fletcher, 2001). Las evidencias experimentales demuestran que la HIC tiene dos grandes efectos sobre la plasticidad del cuerpo carotideo: a) aumento de la sensibilidad de la respuesta del cuerpo carotideo y b) facilitación a largo plazo de la actividad sensorial (FLP). Esta última consiste en una persistencia de la respuesta sobre el nivel basal después de terminado el estímulo hipóxico, característico de la exposición repetida a hipoxia que no ocurre con la exposición continua crónica. Se ha propuesto que un incremento en la generación de especies reactivas derivadas de O₂ en periodos de hipoxia/reoxigenación en el complejo I mitocondrial contribuyen a la FLP del

cuerpo carotideo y media algunos de los efectos fisiopatológicos de la HIC. (Peng, Overholt, Kline, Kumar, & Prabhakar, 2003).

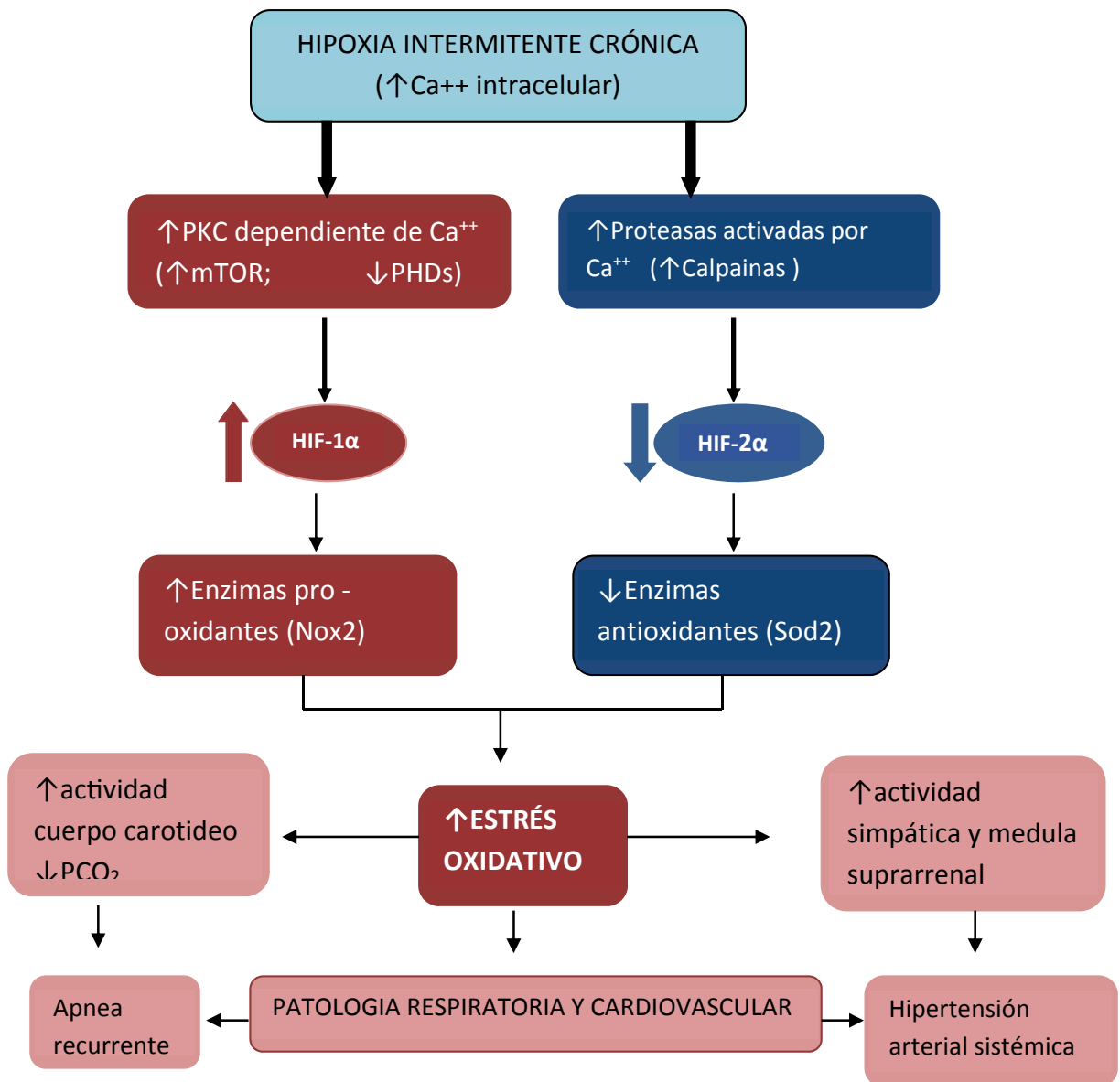


FIG. 15. Desbalance HIF1α/HIF-1β en hipoxia intermitente crónica, estrés oxidativo y patología cardiorrespiratoria. Adaptado de: (Prabhakar & Semenza, 2012).

Desbalance HIF-1α / HIF-1β y estrés oxidativo en HIC.

Incremento de HIF-1α. La exposición a HIC incrementa los niveles de HIF-1α en el citoplasma y núcleo de las células glomus del cuerpo carotideo y medula suprarrenal. La expresión y actividad de HIF-1α es inducida por múltiples vías de transducción activadas por el incremento de especies reactivas derivadas de O_2 dependientes de NADPH-2 oxidasa (Nox-2). El aumento de la actividad

de Nox-2 es la mayor fuente de especies reactivas derivadas de O₂ asociadas a un estado oxidativo. El aumento de la expresión de HIF-1α es inducida directamente por la actividad de mTOR dependiente de la activación de PKC y por la inhibición de prolil-hidroxilasa (PHD). PKC requiere del aumento del Ca⁺⁺ intracelular a partir de la ruptura enzimática de Fosfolipasa C en presencia de sustancias reactivas derivadas de O₂, hasta IP₃ y diacilglicerol. IP₃ moviliza el Ca⁺⁺ desde las reservas intracelulares, aumentando el Ca⁺⁺ intracelular necesario para activar PKC. El resultado final es que a diferencia de las condiciones de hipoxia continua, en que el nivel de HIF-1α sufre un rápido decaimiento con la reoxigenación, en hipoxia intermitente permanece elevado por la actividad continua de mTOR. (**FIG. 15**)

Disminución de HIF-2α.- Experimentalmente en condiciones de HIC disminuye la expresión de la proteína HIF-2α tanto en cuerpo carotideo como medula suprarrenal y puede tardar hasta 16 horas en retornar a los niveles basales post hipoxia, provocando un crítico desbalance HIF1α/HIF2α. La degradación de HIF-2α está mediada por proteasas activadas por Ca⁺⁺ (calpainas). HIF-2α es un poderoso activador de genes que codifican para enzimas antioxidantes que incluye a cobre/zinc y manganeso superóxido dismutasa (SOD1 y SOD2 respectivamente), catalasa y glutatión peroxidasa. (Scortegagna et al., 2003). La degradación de HIF-2α contribuye al estrés oxidativo inducido por HIC debido a la disminución en el nivel de enzimas antioxidantes. El esquema del desbalance HIF-1α / HIF-2α en HIC sobre el estado redox celular y sus efectos patológicos fueron esquematizados en la FIG 15. A nivel experimental, especies reactivas de O₂ aumentan en el cuerpo carotideo, medula suprarrenal y sistema nervioso central en ratas sometidas a ciclos de HIC por un periodo total de 10 días; notablemente la facilitación sensitiva a largo plazo del cuerpo carotídeo, el aumento de los niveles de catecolaminas y la hipertensión arterial, son bloqueadas con antioxidantes que inhiben la generación del anión superóxido. En pacientes con apnea obstructiva del sueño que muestran alteración de la vasodilatación, la respuesta vascular es restaurada con la administración de antioxidantes. (G. K. Kumar et al., 2006)

Respuesta patológica a Hipoxia Continua Crónica (HCC)

Normalmente la exposición aguda a hipoxia provoca vasodilatación en los vasos sanguíneos sistémicos con el fin de incrementar la perfusión y mejorar la disponibilidad de O₂ en los tejidos; a diferencia de lo que ocurre a nivel pulmonar donde las arteriolas pulmonares se vasoconstríen en respuesta a hipoxia aguda con el fin de derivar el flujo sanguíneo hacia zonas del pulmón mejor ventiladas para optimizar la relación ventilación/perfusión. Para la vasoconstricción pulmonar se requiere un aumento del Ca⁺⁺ intracelular, que en el caso de la hipoxia intermitente crónica es reversible durante la fase de reoxigenación. Inversamente, en el caso de la exposición a hipoxia continua crónica, el Ca⁺⁺ intracelular permanece elevado, provocando cambios funcionales y estructurales en los vasos arteriales pulmonares, en el endotelio, en la célula muscular lisa y en los fibroblastos que componen la íntima, media y adventicia, respectivamente. Este proceso de remodelado de la pared vascular pulmonar se asocia a disfunción endotelial, activación de fibroblastos, hipertrofia e hiperplasia de las células musculares que lleva al aumento de la resistencia vascular pulmonar, hipertensión arterial pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho (Penaloza & Arias-Stella, 2007), (Morrell et al., 2009)

Las células musculares lisas del sistema vascular pulmonar sometidas a hipoxia continua crónica mantienen la elevada concentración de Ca⁺⁺ intracelular aún al retornar a normoxia. Este efecto requiere de la persistencia de la entrada de Ca⁺⁺ extracelular mediada por canales de Ca⁺⁺ gatillados por depósito; estos son canales activados por depleción de los depósitos de almacenamiento del Ca⁺⁺ intracelular durante la hipoxia crónica continua; el influjo de Ca⁺⁺ extracelular por éste tipo de canales mantiene elevado el Ca⁺⁺ intracelular. (Prabhakar & Semenza, 2012)

Además la hipoxia continua crónica resulta en un incremento del pH intracelular por efecto del aumento en la expresión del intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE1) inducido por HIF-1 α (Shimoda, Fallon, Pisarcik, Wang, & Semenza, 2006). El incremento del Ca⁺⁺ intracelular y la alcalinización del pH intracelular

activan vías de señalización para la hipertrofia e hiperplasia de la célula muscular lisa pulmonar. La muscularización y engrosamiento de la capa media de las arteriolas pulmonares es la característica esencial de la hipertensión arterial pulmonar inducida por hipoxia continua crónica. (Penaloza & Arias-Stella, 2007; Prabhakar & Semenza, 2012) (**FIG. 16**)

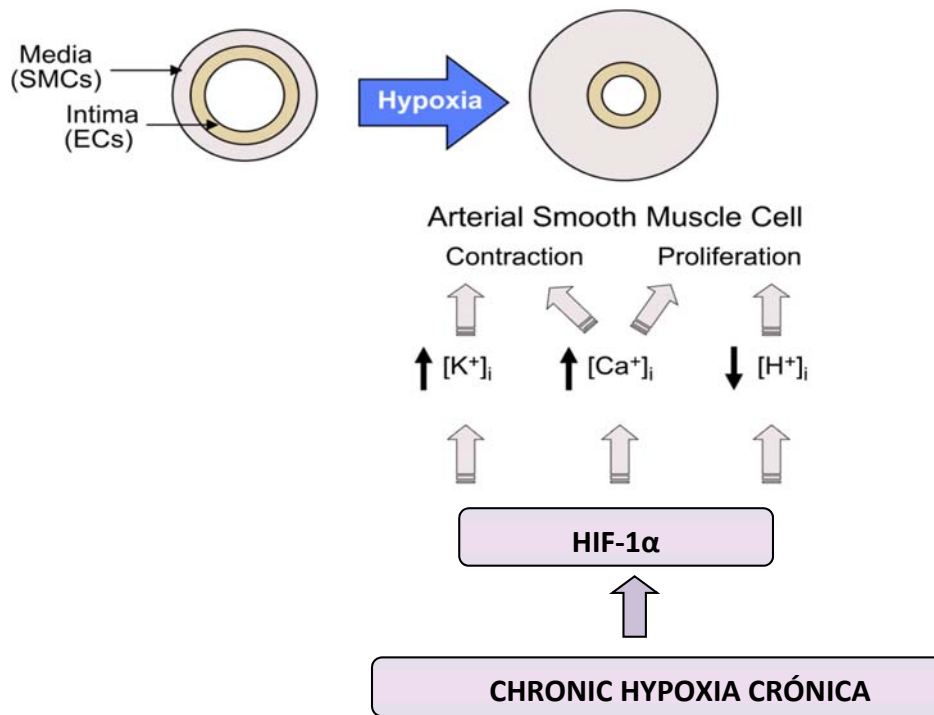


FIG. 16. Muscularización de la capa media de la célula muscular lisa de vasos pulmonares. Adaptado de: (Prabhakar & Semenza, 2012)

En resumen, estudios en animales experimentales y en humanos han provisto evidencias del rol clave que juega la expresión de HIFs en orquestar la respuesta fisiológica y fisiopatológica en hipoxia intermitente crónica e hipoxia continua crónica y su expresión es especialmente crítica en la respuesta del cuerpo carotídeo a hipoxia aguda. La deficiencia de HIF-1 α resulta en hiposensibilidad del cuerpo carotídeo y altera la respuesta de aclimatación a gran altitud generando una hipoxia más severa a nivel sistémico, similar a lo que se observa en pacientes con resección quirúrgica de cuerpo carotideo (Roeggia, 1995). Mientras la deficiencia de HIF-2 α deriva en hipersensibilidad del cuerpo carotideo a hipoxia y activación refleja del sistema nervioso

simpático y de la médula suprarrenal condicionando patología cardiorrespiratoria, incluyendo hipertensión arterial sistémica.

Por otro lado la hipoxia continua crónica genera una activación de ambos heterodímeros, HIF-1 α /HIF-2 α que lleva a la transcripción de cientos de genes para diferentes respuestas fisiológicas, como la eritropoiesis y la angiogénesis, que son claves para mejorar el transporte de O₂; y a nivel celular ocurre una reprogramación del metabolismo mitocondrial para generar ATP sin generar un exceso de especies reactivas del O₂. Sin embargo, la expresión de HIF-1 α en forma crónica a nivel pulmonar conduce a hipertrofia e hiperplasia de la célula muscular lisa de las arteriolas y al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar. (FIG. 17)

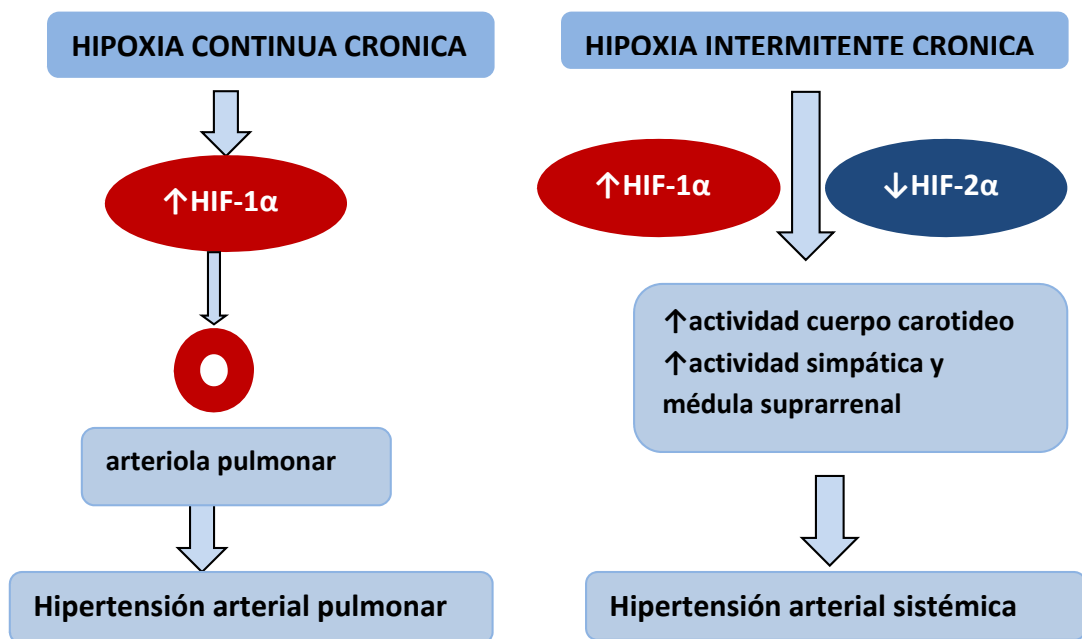


FIG. 17 Consecuencias patológicas de la respuesta a hipoxia continua crónica e hipoxia intermitente crónica. Adaptado de: (Prabhakar & Semenza, 2012)

1.8.- HIPOBARIA INTERMITENTE CRÓNICA (HIC) EN CHILE

La hipobaría intermitente crónica (HIC) se refiere a un tipo de exposición a gran altitud en forma intermitente periódica, de tipo laboral, que inicialmente se le denominó *exposición crónica intermitente a hipoxia hipobárica* (D. Jimenez, 1995), que parece una denominación más ajustada en lo referente a la acepción “crónica intermitente” pues se trata de una exposición primariamente crónica (por días o semanas en turnos 7x7 o 10x10 o 20x10), temporalmente suficiente para generar nuevos productos génicos, síntesis de proteínas y cambios funcionales y estructurales como por ejemplo, toda la secuencia de transcripción génica dependiente de HIF-1 en la aclimatación ventilatoria a hipoxia crónica, que implica cambios en la fisiología y morfología del quimiorreceptor carotideo, cambios en el endotelio y células musculares lisas de las arteriolas pulmonares o en la respuesta de eritropoyesis y aumento de los glóbulos rojos para mejorar el transporte de O₂ (Prabhakar & Semenza, 2012) que ocurren fundamentalmente dentro de los primeros días o semanas de hipoxia.

Lo distintivo de la exposición crónica de origen laboral es que cíclica en el tiempo con períodos de normoxia (o de menor hipoxia) durante el descanso en el hogar por un nº de días más o menos equivalentes a los días en hipoxia y que dependen de la duración de los turnos respectivos. Este modelo es distinto al de la exposición a hipoxia del montañista (que es una actividad recreativo-deportiva voluntaria y episódica en el transcurso de los años) y a la exposición continua y crónica de los trabajadores nativos con residencia cercana a los sitios de explotación de los yacimientos a gran altitud de los países vecinos, como Cerro Pasco, Perú (4.300 msnm); Rinconada, Perú, (5.400 msnm). Potosí, Bolivia, (4000 msnm), (Leon-Velarde et al., 2000), (Vasquez & Villena, 2001). Un modelo esquemático comparativo de estas tres modalidades de exposición del hombre a la altura se muestra en el esquema siguiente (**FIG. 18**)

MODALIDADES DE EXPOSICIÓN HUMANA A ALTITUD

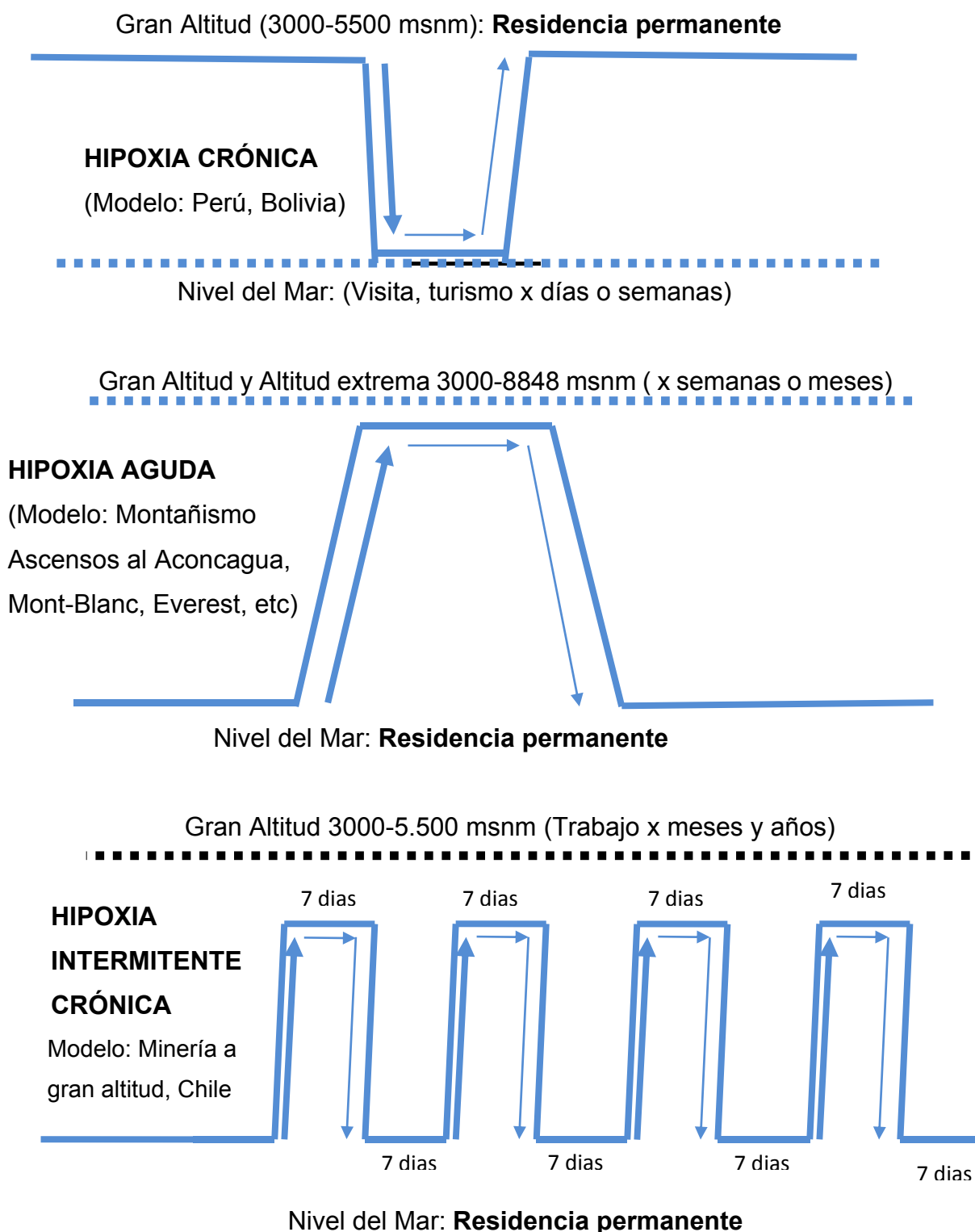


FIG: 18 Modalidades de exposición a altitud; las flechas de mayor grosor indican el sentido del trayecto inicial desde el lugar de residencia. Adaptado de: (Richalet et al., 2002).

El trabajo de la gran minería en Chile requiere personal altamente calificado y entrenado en el manejo de tecnología de punta; la mayoría de los trabajadores provienen de las grandes ciudades a través de todo el país, mayoritariamente de nivel del mar; las excepciones son la ciudad de Calama (2400 msnm) y El Salvador (2300 msnm). La mayor cantidad de faenas mineras se reparten entre la 1ª y 4ª región del país. (Oñate, 2011). (Fig. 19)

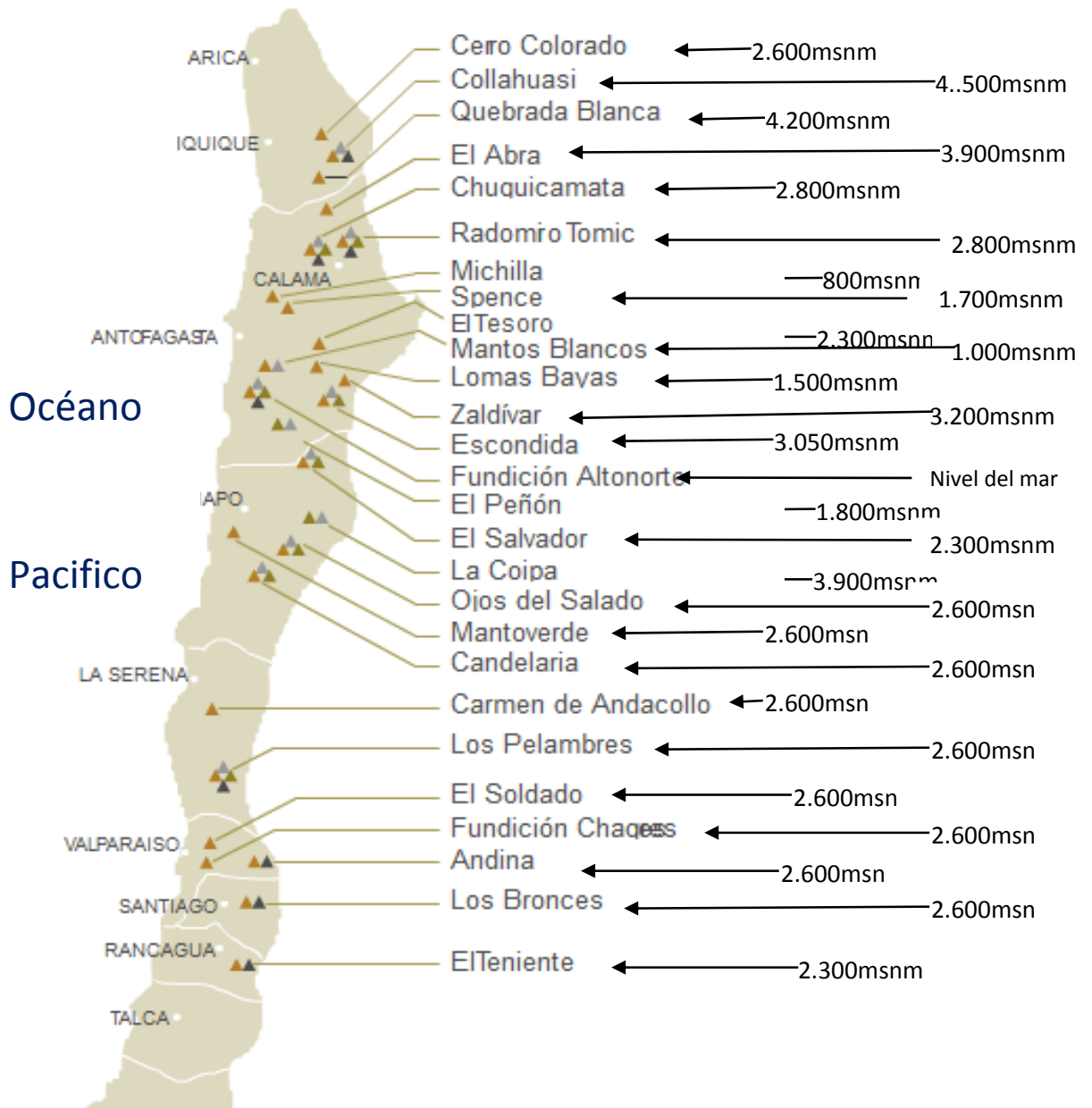


FIG. 19 Mapa de la gran minería en Chile. A la derecha los nombres y altitud de los yacimientos mineros que se distribuyen entre las primeras seis regiones entre el norte y el centro del país. Adaptado de: Mapa de la Gran Minería de Chile (<http://www.consejominero.cl>)

La minería es la principal actividad económica de Chile y al menos un 80% de las faenas mineras están situadas a gran altitud (mayor a 3.000 snm) (Oñate, 2011), en la zona de la Cordillera de Los Andes, como se aprecia en el mapa de la gran minería; alrededor de un 73% de los trabajadores se desplazan a trabajar desde fuera de la región donde se ubica la faena. La modalidad de trabajo en hipobaría intermitente crónica lleva más de 3 décadas en permanente desarrollo (Jimenez, 2003) y ha puesto a Chile como primer productor mundial de cobre, nitratos naturales, yodo y litio en el mundo; (SONAMI, Chile país minero. Diario El Mercurio. Chile. 10/06/2012) (**Tabla 1**)

Tabla 1. Chile. Primer productor de cobre, nitratos, yodo y litio en el mundo (2011)

CHILE: LIDER EN LA MINERÍA MUNDIAL			
Ranking de producción	Producto	Chile: Producción 2011 (toneladas métricas)	% de producción mundial
1°	Cobre	5.250.000	32%
1°	Nitratos	930.000	100%
1°	Yodo	16.000	58%
1°	Litio	70.000	45%
3°	Molibdeno	41.000	15%
5°	Plata	1.310	6%

Las expectativas de inversión en el futuro próximo son del orden de los US\$100 mil millones al 2020, con probabilidades de generar unos 100.000 nuevos empleos directos hacia la gran minería. (SONAMI, Chile país minero. El Mercurio 16/09/2012), lo que impactará fuertemente la cantidad de trabajadores laborando a gran altitud, que hace 20 años solo eran alrededor de 14.000 (D. Jimenez, 1995) y actualmente relacionados directamente con la minería alrededor de 60.000 (Behn, 2014), aunque considerando todo el cluster minero, que considera aquellas actividades de empresas e instituciones interconectadas con el sector minero, que proveen maquinarias,

insumos, infraestructura, etc., se calcula que los trabajadores empleados en el sector de la industria minera es alrededor de 170.000. (Oñate, 2011)

1.9.- EL FACTOR AGUDO DE LA HIC Y ENFERMEDADES DE GRAN ALTITUD

Si personas sanas no aclimatadas ascienden en forma rápida a gran altitud están en riesgo de sufrir alguna de las debilitantes y potencialmente letales enfermedades que ocurren dentro de las primeras horas y días de arribar a altitud. (Hackett & Roach, 2001), (Bartsch & Swenson, 2013). Hay consenso que viajar sobre 2.500 msnm, que es considerada una altitud moderada (**FIG. 20**), se asocia a riesgo de presentar alguna forma de enfermedad aguda de la altitud, que no debe confundirse, sino que incluye la más común de las manifestaciones, conocida como mal agudo de montaña (AMS: “Acute Mountain Sickness”).

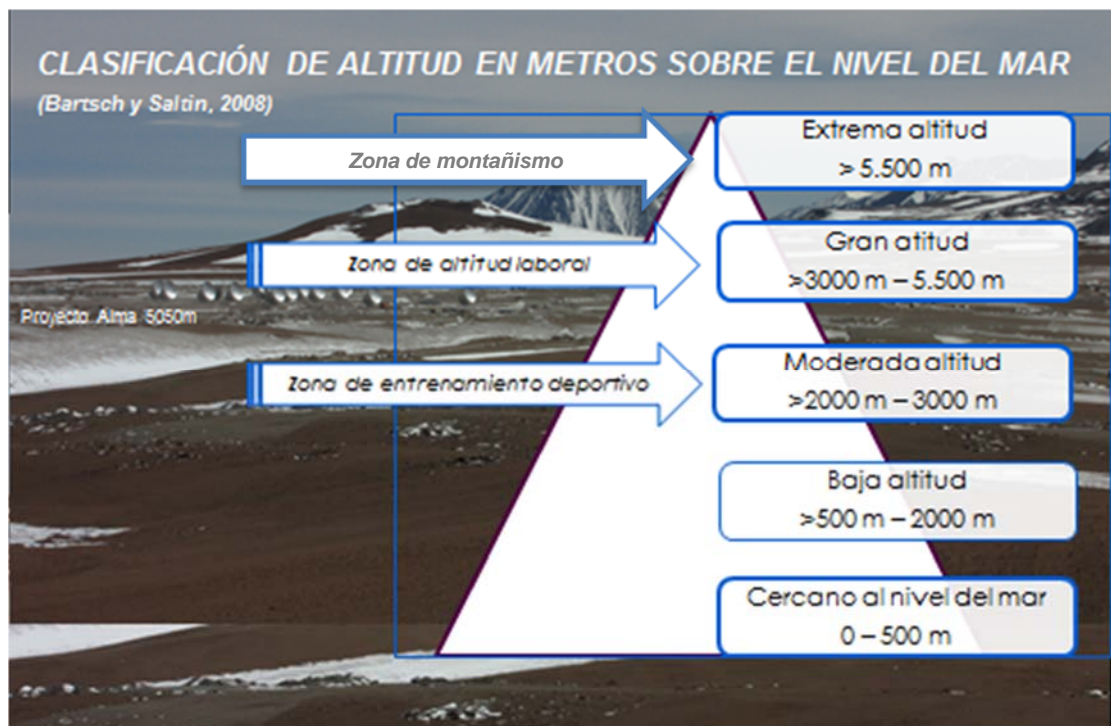


FIG. 20. Clasificación de altitud en metros sobre nivel del mar. Adaptado de: (Bartsch & Saltin, 2008). Fotografía de fondo: Llano de Chajnantor 5050msnm. II Región. Chile.

Mal Agudo de Montaña, (MAM). Es la enfermedad aguda de montaña más frecuente, afecta a 10 a 25% de quienes ascienden a 2.500 msnm., caracterizada por cefalea, malestar gastrointestinal, mareos, fatigabilidad y trastornos del sueño, (**Tabla 2**). Considerado un cuadro benigno, auto limitado suele resolverse en 1 o 2 días, si se toman las medidas adecuadas. La presencia y severidad de este cuadro se evalúa con la Encuesta de Lake Louise (R. Roach, 1993), u otras encuestas validadas internacionalmente.

Edema Cerebral de Altitud, (ECA). Es un cuadro poco frecuente, 0.5-1% de quienes ascienden rápidamente sobre 4000 msnm, su característica fundamental es que presenta signos y síntomas neurológicos asociados (**Tabla 2**), que suele evolucionar a partir de un MAM no tratado que al cabo de 2 o más días de permanencia a gran altitud empeora y evoluciona a ECA, es un cuadro que puede ser fatal si no se trata adecuadamente. El diagnóstico de ECA obliga a tomar las medidas protocolizadas para este cuadro, (Luks et al., 2010) mientras se traslada al afectado a un centro hospitalario.

Edema Pulmonar de Altitud (EPA). Es un cuadro caracterizado por signos y síntomas respiratorios (**Tabla 2**), que se desarrolla después de dos o más días de exposición a una altitud mayor a 3000 msnm. Su incidencia es un 0.2% si se asciende a 4500 msnm en cuatro días y de 6% si se asciende en dos días. Aumenta a un 15% si la altitud de ascenso es a 5.500 msnm. Las cifras demuestran la dependencia de las enfermedades agudas de altitud de la velocidad de ascenso y de la altitud final alcanzada. La mortalidad estimada del EPA es un 50% cuando no es tratado; también es perentorio el traslado a un centro hospitalario.(Bartsch & Swenson, 2013). En suma, para sujetos sanos, no aclimatados, se considera que 2.500 msnm es el umbral para presentar enfermedad aguda de altitud y será más frecuente y severo a mayor altitud. Es infrecuente que ocurra por debajo de éste nivel y si ocurriera será de carácter muy leve. (Bartsch & Swenson, 2013).

Tabla.2. (Adaptada de Bartsch y Swennson, 2013)

Síntomas y signos de la Enfermedad Aguda de Altura			
	Mal Agudo de Montaña	Edema Cerebral de	Edema Pulmonar de
Tipo	(MAM)	Altitud (ECA)	Altitud (EPA)
Síntomas y signos	Cefalea y uno o más de los síntomas y signos: mareos, náusea o vómito; fatiga, insomnio	Los síntomas y signos de un moderado a severo MAM, mas síntomas y signos neurológicos:	Sintomas y signos de origen respiratorios: Disnea, taquipnea, tos, cianosis,
		Aletargamiento, somnolencia, confusión, ataxia, pérdida de conciencia, puede haber cuadro febril leve	expectoración rosada (GR), somnolencia, SpO ₂ por debajo del promedio del grupo, puede haber un cuadro febril leve

Factores de riesgo para sufrir enfermedad aguda de altitud

En el contexto laboral, un riesgo, es la probabilidad que un evento ocurra y que pueda causar daño a la salud de las personas. Todo riesgo es susceptible de ser previsto y minimizado en su ocurrencia si se conocen los factores desencadenantes o asociados a su presentación; para el caso de las enfermedades agudas de altitud y con el fin de prevenir o mitigar los efectos, la pregunta a responder es ¿cuáles son las condiciones conocidas y asociadas a la presentación o no presentación del riesgo? (**FIG. 21**)

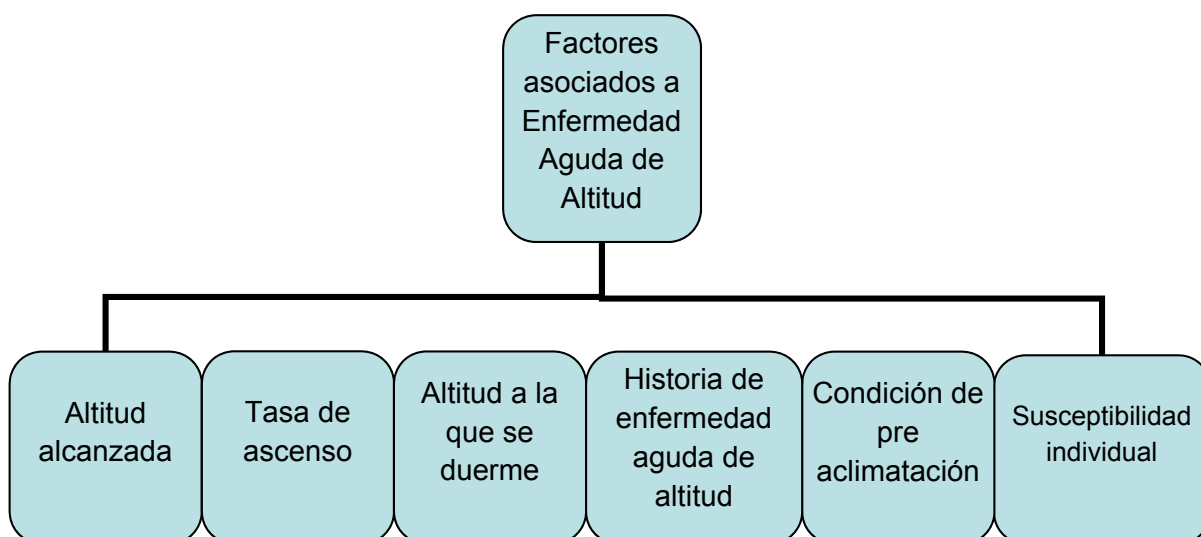


FIG. 21 Factores asociados a mayor probabilidad de presentación de Enfermedad Aguda de la Altura.

Altitud alcanzada: La sintomatología de la enfermedad aguda de altitud (también denominada mal agudo de montaña) y la frecuencia de presentación se relacionan directamente con la altitud máxima alcanzada en una determinada jornada. Se ha encontrado un 9% a 2850; 13% a 3050; 34% a 3650 en montañistas recreacionales. (Maggiorini, Buhler, Walter, & Oelz, 1990). Globalmente se puede decir que la sintomatología de la enfermedad aguda de altitud ocurre en alrededor de 10-25% de las personas sanas no aclimatadas que ascienden a 2.500 msnm y entre 50 a 85% de los que ascienden entre 4.500 – 5.500 msnm y que en este último rango suele ser una enfermedad severa e incapacitante. (Bartsch & Swenson, 2013)

Tasa de ascenso: La velocidad del ascenso es uno de los factores de riesgo más importantes, (Bartsch, Bailey, Berger, Knauth, & Baumgartner, 2004). La recomendación es hacer un ascenso lento, escalonado, con una tasa de ascenso que no debiera superar los 300-500 m/día a partir de los 3.000 msnm (Bartsch & Swenson, 2013). En un estudio prospectivo reciente se encontró que uno de los factores de riesgo independiente para presentar enfermedad aguda severa fue que la tasa de ascenso fuera mayor a 400 m/día después de los 3000 de altitud. (Richalet et al., 2012).

Altitud a la que se duerme: Por otra parte las recomendaciones en “Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Mountain Sickness” (2010) se enfatiza que de los factores de riesgo, el más importante es la altitud a la que se duerme, que se define como la ganancia en altitud en metros del lugar en que se duerme entre dos noches consecutivas (independiente de la altitud máxima alcanzada durante la jornada). Las medidas recomendadas son: a) por sobre los 3000 msnm no se debe incrementar la altitud a la que se duerme más de 500 m/día y b) cada 3-4 días de ascenso se debe contemplar un día de reposo a la altitud alcanzada en la última jornada (Luks et al., 2010)

Historia de enfermedad aguda de altitud: La presentación previa de alguna de las formas de enfermedad aguda de altitud es un fuerte predictor de recurrencia. Quien ha sufrido edema pulmonar de altitud tiene una

probabilidad del 60% de recurrencia cuando asciende a 4.500 msnm o más. (Bartsch & Swenson, 2013).

Pre aclimatación: Se considera que la exposición previa a altitud constituye un factor de protección para un nuevo ascenso. Se ha considerado como criterio de pre aclimatación haber estado al menos 4 días a una altitud mayor a 3000 msnm en los 2 meses previos a un nuevo ascenso (Bartsch et al., 2004). Un estudio reciente propone que una residencia continua por 2 días a 2200 msnm o una exposición de 1.5 - 4 horas diarias en cámara hipobárica a una altitud simulada mayor a 4000 msnm por 5 o más días, inducen aclimatación, disminuyendo la sintomatología de MAM y mejorando la capacidad de trabajo después de un rápido ascenso a 4.300 msnm. (Muza et al., 2010)

Susceptibilidad individual. En la mayoría de los estudios el concepto de susceptibilidad individual no se ha basado en mediciones fisiológicas objetivas. Se ha considerado no susceptibles a montañistas cuyo score de sintomatología de MAM haya sido <3 en ascensos previos. (Bartsch et al., 2004). También se ha clasificado como susceptibles a aquellos que hayan sufrido dos o más episodios severos de MAM, ECA o EPA en ascensos previos a una altitud mínima de 3500 msnm (altitud para dormir) o un mínimo de 4.000 msnm (altitud de ascenso), (Richalet et al., 2012). Desde el punto de vista fisiológico se han considerado múltiples factores que influyen sobre la susceptibilidad individual: la respuesta ventilatoria a la hipoxia, la SaO_2 , la reactividad vascular pulmonar, la respuesta al ejercicio en hipoxia, la presión intracraneal, causas genéticas, etc. Sin embargo, la susceptibilidad para tener una buena o mala respuesta a la hipoxia hipobárica, permanece sin ser dilucidada en forma definitiva.

En el estudio de Richalet (2012), en una gran cohorte de sujetos, se evaluó la asociación entre parámetros fisiológicos y la susceptibilidad de sufrir enfermedad aguda de altitud severa, en busca de un modelo predictivo; entre las conclusiones se destaca que una severa caída en la saturación durante ejercicio en hipoxia $> 22\%$ y una baja respuesta ventilatoria a hipoxia en

ejercicio < 0.78 L/min/kg fueron predictores independientes de enfermedad aguda de altitud. En este estudio también se menciona, la edad (< 45 a), sexo femenino, historia de migraña, nivel de actividad física (los más aptos desaturan mas) como factores predictores positivos para sufrir enfermedad aguda de altitud severa. (Richalet et al., 2012)

1.10.- ¿HAY ACLIMATACIÓN LABORAL EN HIPOBARIA INTERMITENTE CRÓNICA?

La gran variedad de turnos de la minería 8x4; 5x2; 4x3; 7x7; 10x10; 21x7; donde la 1ª cifra corresponde al tiempo de trabajo en altitud y la 2ª cifra a los días de descanso a nivel del mar, impacta no solo al trabajador, sino a la familia entera. En un turno 7x7 por ejemplo, un trabajador pasa la mitad de cada mes (y por tanto la mitad de cada año) fuera del hogar. Evidentemente en la organización del trabajo minero y la planificación de los sistemas de turnos han primado más las cuestiones administrativas y económico-productivas que la fisiología y la vida de relación humana. Por razones de productividad se trabaja durante las 24 horas del día y en la mayoría de los casos los turnos son de 12 horas, a diferencia de la mayoría de los trabajos de nivel del mar que son de 8 horas; lo anterior, que es beneficioso para el rendimiento productivo de las máquinas, va a contrapelo con la fisiología del sueño y del rendimiento físico y cognitivo normal del hombre, especialmente durante los turnos de noche, donde el ritmo circadiano hormonal normal, literalmente induce a los trabajadores a dormir, ya sea sentados al volante o en una garita de guardia.

Los ajustes a largo plazo de la hipoxia crónica intermitente tienden a asemejarse a los de la hipoxia crónica continua respecto de la respuesta fisiológica ventilatoria, cardiovascular y eritropoyética; sin embargo considerando la misma altitud, hay diferencias en el tiempo necesario para completar la aclimatación de algunos parámetros. La hipoxia crónica continua requiere de unos pocos meses para la aclimatación, mientras la hipoxia crónica intermitente parece requerir varios años para la estabilización de

algunos de los parámetros de aclimatación, mientras otros no terminan por estabilizarse. (Farias et al., 2013).

Las pocas evidencias que hay, demuestran que algunos parámetros aún están cambiando o no muestran aclimatación después de dos años y medio de seguimiento en un grupo de trabajadores de la minería, como el aumento de la presión de arteria pulmonar; la persistencia de sintomatología de MAM y las alteraciones del sueño en cada nuevo ascenso, asociado a una disminución de la capacidad física (Richalet et al., 2002). Hallazgos similares para hipertensión pulmonar y crecimiento del ventrículo derecho se describe en un estudio de militares expuestos a hipoxia crónica intermitente por más de 12 años a 3.550 msnm. (Brito et al., 2007).

En una modalidad de hipoxia crónica intermitente diferente, con un largo período de exposición a altitud (7 meses a 4.500 msnm) y larga permanencia posterior a nivel del mar (5 meses), durante la construcción del ferrocarril de Kinghai-Tibet, en un seguimiento durante 5 años no se encuentra hipertensión pulmonar al cabo de ese periodo y se describe una persistente reducción tanto en la incidencia como en la severidad del MAM a través de los años con cada nuevo ascenso, reflejando una especie de efecto acumulativo positivo en la aclimatación con la exposición por periodos prolongados (7 meses), a pesar del largo período a nivel del mar (5 meses) que podría llevar a una desaclimatación (Wu et al., 2009). No se describen las posibles implicancias sociales de este tipo de exposición a HIC con largos períodos fuera de casa.

Por otra parte otro estudio realizado en trabajadores mineros expuestos en una modalidad 4 x 4 semanas (4 semanas trabajando en un rango de 3.700–4.000 msnm y luego 4 semanas en sus casas a baja altitud). El seguimiento de tres años refleja que al cabo de estos años persiste una hipertensión pulmonar leve, que revierte en cada retorno a nivel del mar, no generándose durante todo ese período una hipertensión pulmonar persistente. (Sarybaev et al., 2003)

Desafíos del trabajo en hipobaria intermitente crónica en Chile.

En Chile, para la minería, astronomía y todas las otras actividades relacionadas el trabajo en hipobaria intermitente crónica, aún después de varias décadas de desarrollo sigue siendo un desafío pendiente desde el punto de vista biomédico y social, para las empresas, trabajadores e investigadores. La publicación del decreto n° 28 en noviembre del 2012, que modificó el decreto n° 594, de 1999 acerca de las condiciones sanitarias y ambientales básicas en los lugares de trabajo, estableciendo estándares básicos para la prevención y vigilancia de la salud de todos los trabajadores expuestos a gran altitud, independiente de la actividad laboral o rubro al cual se dedique; establece además los requisitos de los profesionales y las instalaciones médicas necesarias para dar cumplimiento a ésta normativa.

Esta normativa reconoce bajo el amparo de la Ley 16.744 de Accidentes y Enfermedades Profesionales que la hipobaria intermitente crónica puede producir enfermedades reversibles a corto plazo, principalmente cardiopulmonares y neurológicas, que van desde la Enfermedad Aguda de Montaña en sus diferentes variedades y otras a largo plazo como la Policitemia, Trastornos del sueño e Hipertensión arterial pulmonar. Al mismo tiempo establece las contraindicaciones para trabajar a gran altitud y propone medidas de mitigación para atenuar los efectos de la hipobaria intermitente crónica, abriendo una oportunidad para generar nuevo conocimiento y evidencia científica acerca de los beneficios (si los hay) y alteraciones y enfermedades de la exposición laboral a hipobaria intermitente crónica por gran altitud.

Las proyecciones de la explotación minera a gran altitud en Chile apuntan a que esta actividad continuará por varias décadas más y con una cada vez más masiva población laboral; lo que impone el desafío de generar las condiciones necesarias para que este trabajo sea más seguro, productivo y sin costo a corto o largo plazo para la salud de todas las personas que laboran en estas condiciones.

Los desafíos pendientes son:

- 1) La persistencia de MAM en cada re-ascenso después del descanso a nivel del mar, que sigue afectando a los trabajadores aun con años de exposición laboral, a pesar de tener signos de buena aclimatación, SpO₂ y sin policitemia o hipertensión arterial.
- 2) La prevención, control y seguimiento de los desórdenes del sueño, respiración periódica, apnea/hipopnea.
- 3) La pesquisa, tratamiento y seguimiento de los casos de Policitemia
- 4) La búsqueda de parámetros biológicos marcadores de aclimatación
- 5) La búsqueda de marcadores biológicos de envejecimiento precoz
- 6) La validación de un test de tolerancia a hipoxia que permita una 1ª pesquisa entre buenos/malos respondedores a altitud y los parámetros para un proceso de pre aclimatación previo a exposición aguda a altitud
- 7) La identificación de predictores de fatiga y somnolencia en las tareas más riesgosas como el manejo de maquinaria pesada y ciclos de ascenso/descenso rápido entre diferentes altitudes para generar medidas preventivas
- 8) La búsqueda de nuevas estrategias para mitigar los efectos de la hipobaria intermitente crónica: suplementación con O₂; terapia nutricional frente al estrés oxidativo, higiene del sueño
- 9) La definición de una pauta de estratificación de riesgo y una prueba que permita evaluar los componentes de la capacidad física para estar sano, promoviendo un tipo de actividad física tanto a nivel del mar como en altitud que efectivamente promueva el mantenimiento de una condición física adecuada para mantenerse sano y que estimule el sistema antioxidante endógeno.
- 10) Definir el sistema de turno que otorgue la mejor calidad de vida a los trabajadores y sus familias.

2.- OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la respuesta fisiológica y fisiopatológica en sujetos que se exponen a rápidas transiciones entre el nivel del mar y gran altitud o entre dos altitudes diferentes, en el contexto de la exposición laboral a hipobaría crónica intermitente en la búsqueda de generar medidas de prevención y mitigación que permitan reducir el impacto de la hipoxia en la ejecución de las tareas simples y complejas durante los cambios agudos en el nivel de hipoxia y contribuir a una actividad laboral con menos riesgo para la salud de las personas.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar los efectos de la suplementación con O₂ sobre la capacidad funcional, la percepción del esfuerzo y la sintomatología de Mal Agudo de Montaña en sujetos no aclimatados, en tareas cotidianas, durante las primeras horas de exposición aguda a gran altitud (5050 msnm)

Comparar los efectos de ciclos diarios de ascenso/descenso (hipoxia/re-oxigenación) en la generación de eventos arrítmicos cardíacos en individuos que se exponen por razones laborales a rápidas transiciones en el nivel de altitud (e hipoxia) y su posible vinculación con la accidentabilidad vehicular

Evaluar los efectos de la luz azul en el desempeño cognitivo en sujetos no aclimatados que se exponen en forma aguda a hipoxia hipobárica en condiciones de altitud simulada en cámara hipobárica.

3.- INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS

El doctor Ginés Viscor Carrasco, como director de la Tesis Doctoral presentada por D. Juan A. Silva Urra, hace constar que el doctorando ha participado activamente en los artículos que forman esta memoria, tal como queda reflejado en el orden y composición del equipo de autores de cada uno de ellos. El doctorando ha tenido un papel fundamental en el diseño experimental y el tratamiento de los datos. También ha tenido un importante papel en el proceso de difusión y publicación de los resultados y conclusiones, es decir, en la redacción de los manuscritos y en el proceso de revisión por pares.

Los indicadores de calidad de las publicaciones que se han aceptado o se han enviado correspondientes a los artículos que conforman esta tesis son los siguientes:

1. Título de la publicación: Effects of Oxygen Supplementation on Acute Mountain Sickness Symptoms and Functional Capacity During a 2-Kilometer Walk Test on Chajnantor Plateau (5050 Meters, Northern Chile).

Autores (p.o. de firma): Silva-Urra, Juan A.; Urizar, Constanza; Basualto-Alarcón, Carla E.; Torrella, Joan Ramón; Pagès, Teresa; Behn, Claus; Viscor, Ginés

Revista: Wilderness & Environmental Medicine **Volumen:** 22. **Número:** 3.
Páginas: 250-256: **Año:** 2011 **ISSN:** 1080-6032

DOI: 10.1016/j.wem.2011.05.004

Participación del doctorando: Participación en el protocolo de exposición aguda a la hipoxia y supervisión logística del estudio de campo. Realización de la prueba de caminata y las medidas de parámetros fisiológicos descritos en el manuscrito. Preparación del borrador y aprobación de la versión final.

JCR I.F. (2014): 1.196

JCR 5 Years I.F. (2014): 1.159

Eigenfactor Score (2013): 0.00099

Article Influence Score (2013): 0.241

Veces citado: 0 (WoS 15/07/2015); 1 (Google Scholar 15/07/2015)

2. Título de la publicación: Age-Related Arrhythmogenesis on Ascent and Descent: "Autonomic Conflicts" on Hypoxia/Reoxygenation at High Altitude?

Autores: (p.o. de firma) Behn, Claus; Dinamarca, Gustavo A.; De Gregorio, Nicole F.; Lips, Viviana; Vivaldi, Ennio A.; Soza, Daniel; Guerra, Manuel A.; Jiménez, Raúl F.; Lecannelier, Eduardo A.; Varela, Héctor; Silva-Urra, Juan A.

Revista: High Altitude Medicine & Biology. **Volumen:** 15. **Número:** 3. **Páginas:** 356-363. **Año:** 2014 **ISSN:** 1527-0297(print) **eISSN:** 1557-8682

DOI: 10.1089/ham.2013.1092

Participación del doctorando: Participación en el diseño del protocolo de toma de muestras sobre el terreno en los conductores del observatorio ALMA y supervisión del estudio de campo. Interpretación de los resultados obtenidos. Preparación del borrador y aprobación de la versión final del manuscrito.

JCR I.F. (2014): 1.275

JCR 5 Years I.F. (2014): 1.925

Eigenfactor Score (2014): 0.00163
0.482

Article Influence Score (2014):

Citado: 0 (WoS 15/07/2015)

3. Título de la publicación: Circadian and gender differences after acute high-altitude exposure: are early acclimation responses improved by blue light?

Autores: (p.o. de firma) Juan A Silva-Urra, Cristian A Núñez-Espinosa, Óscar A Niño-Méndez, Héctor Gaitán-Peñas, Cesare Altavilla, Andrés Toro-Salinas, Joan R Torrella, Teresa Pagès, Casimiro F Javierre, Claus Behn, Ginés Viscor

Revista: Wilderness & Environmental Medicine. **Volumen:** - **Número:** -
Páginas: - **Año:** (Aceptado, en prensa) **ISSN:** 1527-0297(print) **eISSN:** 1557-8682

DOI: 10.1016/j.wem.2015.06.009

Participación del doctorando: Participación en el protocolo de exposición aguda a la hipoxia y recogida de datos del estudio en la cámara hipobárica. Interpretación de los resultados obtenidos. Preparación del borrador y aprobación de la versión final del manuscrito.

JCR I.F. (2014): 1.196

JCR 5 Years I.F. (2014): 1.159

Eigenfactor Score (2013): 0.00099

Article Influence Score (2013):

0.241

Veces citado: 0 (WoS 15/07/2015); 1 (Google Scholar 15/07/2015)

4.- DISCUSIÓN GENERAL

DE LOS RESULTADOS

EL DESAFIO DE CAMINAR A GRAN ALTITUD

¿Solo para los más aptos; con O₂?

Publicación nº 1: Effects of Oxygen Supplementation on Acute Mountain Sickness Symptoms and Functional Capacity During a 2-Kilometer Walk Test on Chajnantor Plateau (5050 Meters, Northern Chile. *Wilderness & Environmental Medicine* **Volumen:** 22. **Número:** 3. **Páginas:** 250-256: **Año:** 2011 **ISSN:** 1080-6032

Con el propósito de evidenciar los efectos de la hipoxia y todos los factores medioambientales asociados a una altitud de 5050 msnm sobre el tiempo total en una caminata de 2 km, siguiendo el protocolo propuesto por Oja para evaluar aptitud cardiorrespiratoria en adultos saludables (Oja, Laukkanen, Pasanen, Tyry, & Vuori, 1991), sintomatología de MAM según Lake Louise Score y percepción subjetiva del esfuerzo según escala de Borg y al mismo tiempo indagar las posibilidades de optimizar el rendimiento en esta prueba cuando se administra O₂ a bajo flujo por mascarilla simple en una situación de campo abierto, nuestro grupo evaluó a estudiantes universitarios que caminaron 2 km en tres condiciones: a) caminata **1**, a nivel del mar portando una mochila cargada con 4 Kg (peso equivalente al cilindro con O₂ utilizado en las caminatas en altura); b) caminata **2**, a 5050 msnm portando en sus espaldas una mochila con un cilindro con O₂ pero sin aportar O₂ y caminata **3**, con suministro de O₂, (**Ver el protocolo detallado en la Publicación Nº 1**) buscando el mínimo flujo de O₂ necesario para provocar un cambio significativo en el rendimiento y que podría traducirse en la práctica en una medida de mitigación de la hipoxia al más bajo costo con el fin de optimizar el rendimiento de un trabajador que labora a campo abierto en estas condiciones.

El problema de la exposición aguda en HIC

Los pocos estudios llevados a cabo en Chile, aunque en progresión en los últimos años, en relación al trabajo humano en hipobaría intermitente crónica,

evidencian que los problemas más comunes en la fase aguda de cada nueva exposición son la sintomatología de mal agudo de montaña, las alteraciones del sueño, la hipertensión pulmonar y la disminución de la capacidad de trabajo físico, que persisten independientemente del tiempo de permanencia por meses o años en los ciclos de exposición laboral nivel del mar/altitud, aunque paralelamente haya ocurrido aclimatación ventilatoria y hematológica. (Richalet et al., 2002). Vargas et al., describen un 28% de MAM a 3500 msnm y un 60% a 4250 msnm durante exposición aguda y sin experiencia previa de ascenso a altitud, en reclutas jóvenes (edad promedio: 18 años) en la zona norte de Chile; siendo cefalea y dificultad para dormir la sintomatología predominante. (Vargas, 2001).

En otros centros se ha descrito hasta un 80% de sintomatología de MAM entre trabajadores de un observatorio ubicado a 4.200 msnm: (Forster, 1986), mientras que trabajadores a una altitud tan baja como 2.400 msnm, perciben una pobre capacidad de concentración y que el aprendizaje de tareas mentales complejas puede tomar un tiempo mas prolongado que a nivel del mar. (Forster, 1986). La visión nocturna puede afectarse a 1500 msnm y la velocidad de reacción en tareas complejas a 1520 msnm., ocurren alteraciones del sueño a 2500 msnm y especialmente en visitantes hay una baja tolerancia al ejercicio en hipoxia, con dificultades en la concentración y tendencia a cometer errores. (West, 2015b). Respecto del impacto en la productividad del trabajo a gran altitud, Jiménez (1995) hace referencia que para lograr un rendimiento en tareas similares que a nivel del mar, las operaciones mineras a 4000 msnm requieren aumentar en un 50-80% la relación hombre/hora. (D. Jimenez, 1995).

Deterioro cognitivo y motor y suplementación con O₂

El deterioro cognitivo y motor, los trastornos del sueño y las sintomatología de MAM, que ocurre en hipoxia hipobárica aguda que determina disminución en el rendimiento mental y físico puede ser aminorado cuando una habitación se suplementa con O₂ con el objetivo de simular una altitud equivalente más baja; es decir, aportar una PiO₂ mas alta “equivalente” a un lugar de menor altitud; la relación propuesta es que por cada 1% de incremento en la FiO₂, se reduce la altitud en 300 m. (West, 1995). Gerard et al., realizó una serie de test neuropsicológicos a una altitud simulada de 5.000 m., comparando los resultados de la ejecución de tareas cognitivas y motoras al incrementar un 6% el aporte de O₂, llevando la FiO₂ normal de 21% con una PiO₂ = 78 mmHg., para esa altitud, a una FiO₂ de 27% (altitud equivalente: 3200 m.) con una PiO₂ = 101 mmHg. Hubo una significativa mejoría en el tiempo de reacción y la coordinación óculo manual, asociado a una mayor sensación subjetiva de bienestar y eficacia entre los sujetos expuestos a la 2ª condición. En mineros chilenos a 4.200 msnm la suplementación con una FIO₂ de 25% en la habitación donde dormían (altitud equivalente: 3.000m), redujo el tiempo de respiración periódica con apneas y el nº de apneas, mejorando con ello la calidad del sueño. (Moraga, 2014)

El trabajo en transiciones agudas a gran altitud a campo abierto

Sin embargo, considerando otra perspectiva de la realidad práctica laboral cotidiana, hay muchas actividades relacionadas al trabajo humano en altitud, que exige ascensos breves, de algunas horas o por un par de días, sin aclimatación previa, sin el control de un ascenso escalonado, donde lo que prima es la premura de una tarea urgente, tareas que no se realizan en las condiciones controladas de una habitación suplementada con O₂ y climatizada, sino que por la naturaleza del trabajo, deben hacerse desplazándose en campo abierto; un ejemplo de ello, la construcción de las plataformas e instalación de las antenas de radiofrecuencia en el llano de Chajnantor a 5050 msnm en el norte de Chile para el Proyecto ALMA (ALMA

Project, Atacama Large Millimeter Array), (Vanden, 2004); elegido por sus insuperables condiciones para la astronomía milimétrica y submilimétrica. Aquí los trabajadores realizaron estas tareas en jornadas de 8 horas tolerando muy bajas temperaturas, (la T° disminuye 5-10 °C por cada 1000 m de ascenso en altitud), en invierno la oscilación térmica entre el día y la noche fluctúa alrededor de 15 °C, con temperaturas predominantemente bajo cero °C, en un rango entre 0 y -15 C°; mientras en verano el rango fluctúa entre +5 y -13 °C; de cara al viento, cuya velocidad durante el día fluctúa entre 20-40 km/h, agudizando la sensación térmica del frío; bajo un sol que alumbra desprovisto de calor, pero no de irradiación ultravioleta. En el llano de Chajnantor se encuentra probablemente la radiación solar más alta sobre la superficie del planeta, se ha llegado a medir hasta un 80% de la Constante Solar, que es la cantidad de radiación solar por unidad de tiempo y superficie sobre la parte externa de la atmosfera terrestre con los rayos solares incidiendo verticalmente. La radiación es muy alta especialmente en los meses de otoño, invierno y primavera ya que solo en muy contadas ocasiones se encuentran días parcialmente cubiertos. (ESO, 2001). Sin embargo, de todos los factores anteriormente mencionados, la hipoxia por sí sola, cuando es suficientemente severa, brusca o prolongada es la causa más importante en provocar deterioro físico o mental a gran altitud. (Magalhães, 2009)

Caminar para trabajar a gran altitud ¿con o sin O₂?

Así, en estas condiciones, una simple caminata realizada cotidianamente en cualquier zona costera, puede transformarse en una verdadera prueba de esfuerzo cuando se realiza a 5.050 durante una jornada laboral y quizás en una tarea realizable solo por los más aptos o al menos por los mejores respondedores a la altitud. La caminata y la carrera son dos formas de locomoción propias del reino animal y muy específicamente del ser humano y corresponden a movimientos complejos (subvalorados en lo cotidiano), que permiten la vida de relación, reunirse con otros, buscar la manera de obtener comida, un mejor clima o simplemente escapar frente al peligro. Los seres humanos somos más caminadores que corredores, la caminata tiene un menor costo energético que correr, aunque dependiente linealmente de la

velocidad. La óptima velocidad de la caminata desde el punto de vista energético es alrededor de 1.11 m/s (aproximadamente 4 km/h), a esa velocidad la caminata permite cubrir mucho mayores distancias que la carrera antes de la fatiga. (F. Saibene & Minetti, 2003). En forma natural los seres humanos mantienen un bajo gasto energético mientras caminan, a partir de la longitud del paso que les acomoda, el movimiento asociado de los brazos, etc. Cualquier cambio en estos parámetros, en la coordinación neuromuscular o en las variables medioambientales puede incrementar el costo energético de la caminata y las posibilidades de rendimiento. (Collins, 2015). Así, un diferente ambiente gravitacional, cambios en la longitud y frecuencia de los pasos, la presencia de cargas externas o internas (resistencia del aire, obesidad, etc.) alteran la velocidad óptima de la caminata y la transición entre caminar o correr.

A medida que aumenta la velocidad de la caminata se incrementa su costo energético hasta que llega a ser más costoso caminar que correr; el rango de la transición entre caminar y correr es entre 1.8 - 2.5 m/s (aproximadamente entre 6.3 y 8.9 km/h). Debido al permanente desafío del ser humano por enfrentar diferentes ambientes extremos, como la microgravedad, la hipobaría y otros, ha habido una tendencia a evaluar la locomoción humana en condiciones más naturales, menos controladas que lo que ocurre en una cinta rodante o a una velocidad constante, creciendo el interés por evaluar fisiológicamente la caminata cuando las condiciones medioambientales reales están cambiando (F Saibene, 2003).

Caminar, gesto motor automático, casi intrascendente en el ajetreo del hombre moderno, que por lo demás, ya camina muy poco; cuando se realiza a gran altitud, donde se ubican la mayoría de las faenas mineras en Chile y los nuevos centros astronómicos, o en la altitud extrema (del montañismo), resulta una actividad vital para el éxito laboral, deportivo o para la sobrevivencia. Para ilustrar esto, Reinhold Messner, reconocido montañista italiano, describe sus sensaciones en el primer ascenso sin O₂ suplementario junto a Peter Habeler (1978), mientras se acercaba a la cima del Everest (8.848 msnm): *“cada pocos pasos, nos acurrucábamos sobre nuestros piolets*

luchando por respirar; mientras mayor era la altura más era necesario recostarse para poder recuperar la respiración y seguir”, es decir, la máxima reserva motora energéticamente disponible para el último tramo rumbo a la cima, en un deportista altamente preparado para ello, fue una lenta caminata, paso...a paso. (J. B. West, Schoene, R.B., Luks, A.M. and Milledge, J.S, 2012). Si bien la cota de altura a la cual se desarrolla el trabajo humano, no es la cima del Everest, para un trabajador no preparado quizás lo sea.

La pregunta a responder es ¿qué sucede con un sujeto normal, sin ningún tipo de entrenamiento ni tolerancia a la hipoxia cuando camina a gran altitud?

Los resultados muestran que a nivel del mar el promedio de la velocidad de la caminata, tanto en hombres (7,0 km/h) y mujeres (6,3 km/h) fue mayor que lo óptimo desde el punto de vista del costo energético, pues la exigencia era: “camine los más rápido que pueda sin correr” y desde el punto de vista fisiológico con una intensidad $\geq 80\%$ de la frecuencia cardiaca de reserva, por tanto la caminata estuvo en el rango de transición entre caminar y correr. (**ver datos de resultados generales en Tabla 2, publicación N° 1**).



FIG. 23 Prueba de caminata de 2 km en el llano Chajnantor por estudiantes de la UA. Pueden apreciarse las primeras antenas del telescopio APEX anteriores al proyecto ALMA.

A nivel del mar los hombres caminaron los 2 km en un tiempo significativamente menor (16.5 ± 0.6 minutos) que las mujeres (18.5 ± 0.8 minutos). A 5050 msnm, en la caminata 2 (sin O₂) hombres y mujeres emplearon un tiempo significativamente más mas prolongado, los hombres deterioraron el tiempo de caminata en un 41.02 % y las mujeres en 33,95%

respecto de nivel del mar. En la caminata **3** (con O₂) todos los grupos mejoraron parcialmente sus tiempos de caminata. La mejoría fue significativa en ambos grupos de hombres M1L: 16.6% mejor que sin O₂; M3L: 26,08% mejor que sin O₂.; y en un grupo de mujeres, W1L: 10,04% mejor que sin O₂. Mientras la mejoría en el tiempo del grupo W3L no fue significativa: solo 4,4% mejor que sin O₂. Ningún grupo recupera el rendimiento de nivel del mar con la suplementación con O₂. **(Ver Figura. Publicación N° 1)**

El origen de la caída en el rendimiento de una actividad física global como la caminata, que involucra toda la musculatura corporal a una altitud de 5050 msnm puede ser mejor explicada por causas multifactoriales, que por una sola causa. De entrada hay una baja disponibilidad de O₂ (flujo sanguíneo x contenido arterial de O₂), que ocurre en éstas condiciones por la caída en la PiO₂: 75 mmHg, que disminuye el flujo neto de O₂ a nivel alveolar, que ocasionó la caída en la SpO₂ a 75.85±3 en hombres y 78.9±3,5 en mujeres antes de iniciar la caminata sin O₂. A lo que se debe agregar la extracción periférica de O₂ por los requerimientos propios de la musculatura encargada de la locomoción durante la caminata. Estos dos hechos fisiológicos que se suman constituyen condiciones suficientes para generar un grado de fatiga periférica y central.

A nivel periférico, debido al reducido aporte de O₂ a los músculos que están trabajando por la exigencia de mantener la carga o intensidad de trabajo solicitada, bastante cercano al límite más alto del rango aeróbico, se reclutan más fibras tipo II que tipo I, con un eventual efecto deletéreo asociado, pues las primeras generan acumulación de metabolitos que acumulativamente pueden llevar a fatiga periférica (acumulación de H⁺, P⁻). El P⁻ (inorgánico) liberado por la hidrólisis de fosfocreatina, en el retículo sarcoplasmico se une a Ca⁺⁺, interfiriendo con la liberación de éste y con el acoplamiento excitación-contracción de los músculos en actividad. (Amann & Calbet, 2008). De tal manera que es factible plantearse este factor metabólico generado en la propia musculatura de la locomoción como posible causa de la fatiga y deterioro del rendimiento en ésta prueba.

Por otro lado, el trabajo de respirar (trabajo ventilatorio) es otro importante

factor determinante de fatiga periférica y de disminución del rendimiento durante la hipoxia aguda. El aumento del trabajo de la musculatura respiratoria en hipoxia aguda, contribuye a la fatiga muscular de los músculos de la locomoción por una reducción del flujo sanguíneo hacia éstos, al gatillar aferencias desde el diafragma y músculos respiratorios a través de un metaboreflejo que lleva a hiperactividad simpática, vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo y del aporte de O₂, a la musculatura de la locomoción. El efecto de la respiración sobre la fatiga de la musculatura esquelética (y que lleva a un aumento en la percepción del esfuerzo) puede ser responsable de hasta un 1/3 de la fatiga total en hipoxia y se observa a intensidades mayores de un 80% del VO₂max. (Amann, Pegelow, Jacques, & Dempsey, 2007)

Por otra parte, el componente de fatiga central determina una disminución en el reclutamiento de unidades motoras y se constituye en otro determinante posible para una disminución del rendimiento en condiciones de hipoxia y se explica por la alta sensibilidad del sistema nervioso central a una reducción en la oxigenación cerebral la que puede estar provocada por una reducción del flujo sanguíneo debido a vasoconstricción secundaria a la hipocapnia generada por la respuesta ventilatoria aguda a gran altitud. La caída en la oxigenación cerebral lleva a un desbalance en la generación de ATP dependiente de O₂ en áreas relacionadas con el control motor. Por otro lado también puede haber un feedback inhibitorio hacia el sistema nervioso central dependiente de la acumulación de los subproductos metabólicos de los músculos periféricos de la locomoción. (Amann & Calbet, 2008).

Además la reducción en la oxigenación cerebral durante el ejercicio puede exacerbar la sintomatología de MAM (y contribuir a la evolución hacia ECA), (Imray et al., 2005). Hay concordancia en la literatura que el ejercicio aumenta la sintomatología de MAM, lo que repercutirá en el rendimiento físico. (Major, 2012). De hecho, la respuesta al ejercicio en un test de hipoxia se ha propuesto como un parámetro fisiológico que mejora significativamente la predicción de la enfermedad aguda severa de montaña, en función de la desaturación y la respuesta ventilatoria que provoca. (Richalet et al., 2012)

En nuestro estudio, los resultados mostraron un significativo incremento en la sintomatología de MAM después de la caminata de 2 km sin O₂. (**Ver Tabla 3, Publicación N° 1**), en concordancia con otros estudios que han encontrado un incremento con la sintomatología de MAM, en exposición aguda a 5.500 msnm en cámara hipobárica en relación con una severa caída en la SpO₂, a lo que puede contribuir el aumento del estrés oxidativo, (Magalhaes et al., 2004). Otro estudio durante ejercicio submáximo, en altitud simulada a 4.800 m se plantea que una caída de un 8% en la SpO₂ puede ser condición suficiente para la exacerbación de la sintomatología de MAM. (R. C. Roach et al., 2000). En sujetos sometidos a hipoxia normobárica, (FiO₂:12.9%,) altitud equivalente de aproximadamente 3.800 msnm, se encontraron evidencias de estrés oxidativo-nitrativo a nivel cerebral en relación con score de MAM, sin evidencias de daño de la barrera hematoencefálica, implicando que la generación de radicales libres a nivel cerebral puede ser un factor de riesgo independiente de la alteración en la función de la barrera hematoencefálica para MAM. (Bailey et al., 2009)

Recientemente, se ha evaluado en condiciones de hipoxia normobárica, (FIO₂:0.12), equivalente a 4.500 m., a sujetos saludables en una prueba en cicloergómetro a una intensidad de esfuerzo moderada de 50% VO₂max, en tandas repetidas de similar intensidad a las 5, 8 y 18 horas. El ejercicio indujo una significativa disminución de la oxigenación cerebral y periférica, que sin embargo no aumentó la incidencia de la severidad de MAM. Los autores plantean que la razón para que la sintomatología de MAM parezca independiente de hacer o no ejercicio, se debe a que se mantiene un aumento de la ventilación post ejercicio por varias horas, llevando la oxigenación a un nivel muy similar a la situación de reposo en hipoxia, sin mostrar diferencias en el score de MAM respecto del reposo. Sin embargo, los autores no descartan que el ejercicio a más alta intensidad que el de su estudio, si pueda tener incidencias en la sintomatología de MAM (Schommer et al., 2012)

Posterior a la caminata sin O₂, en que mujeres y hombres deterioraron su rendimiento (en mayor porcentaje los hombres), las mujeres muestran mejor SpO₂ (78.6% vs 72.2%, $P < .001$) y más bajo score de Lake Louise para

sintomatología de MAM (2.5 vs 5.2, $P < .01$). (Ver **Tabla 3, Publicación N° 1**) Estudios previos muestran diferencias de género en la oximetría de pulso con mayor SpO₂ en mujeres que hombres a nivel del mar (Ricart, Pages, Viscor, Leal, & Ventura, 2008), esto es atribuido al conocido efecto estimulante de la progesterona sobre la ventilación pulmonar en la etapa intermedia de la fase lútea (en nuestro estudio no se cuenta con información respecto de la fase menstrual de las mujeres que participaron); pero sin embargo, se ha planteado que no es tan claro que esta diferencia se exprese como una ventaja fisiológica con repercusiones significativas durante ejercicio máximo o sub-máximo. Beidleman, et al. (1999), no encontraron que el ejercicio máximo o sub-máximo sean afectados por la fase del ciclo menstrual a nivel del mar o a 4.300 msnm en cámara hipobárica, a pesar de encontrar un incremento significativo en los niveles de progesterona en ambas condiciones. (Beidleman et al., 1999). Tampoco la aclimatación a 4.300 msnm ocurre en forma distinta entre mujeres que están en la fase lútea o folicular y la aclimatación ocurre en forma similar a los hombres (Muza, 2001).

Post caminata 3, realizada con aporte suplementario de O₂, se mantiene la diferencia respecto de SpO₂ entre mujeres y hombres, sin embargo son los varones (M1L y M3L) quienes mejoran en mayor porcentaje el rendimiento en el tiempo de caminata y llamativamente solo las mujeres W1L (mujeres con 1 L/min de O₂) las que mejoraron significativamente respecto de la caminata 2. Si bien la SpO₂ mejoró en todos los grupos suplementados, ninguno de ellos logró un rendimiento similar al de nivel del mar. El grupo WL3, (mujeres con 3 L/min de O₂) fue el más cercano a SpO₂ de nivel del mar; paradójicamente el de peor rendimiento en la caminata 3.

Con respecto a la suplementación de O₂ con mascarilla, Windsor et al (2007) aportaron O₂ a montañistas aclimatados por 3 semanas a 5700 msnm (campamento base de Cho Oyu) mediante un dispositivo con mascarilla simple, con 2 L/min, (FIO₂: 0.31±0.05) y con 4 L/min, (FIO₂: 0.36±0.05) logrando una SpO₂ muy cercana a nivel del mar con ambos flujos 2 y 4 litros de O₂, tanto en reposo como en ejercicio sub-máximo de intensidad liviana; (cargas de 40 y 80 watt en cicloergómetro). Pero al medir la FiO₂ efectiva en

los montañistas durante el ejercicio constataron que la FiO_2 cayó por debajo de los valores descritos en reposo y que la caída fue más acentuada con la carga mayor.

Pedaleando a 80 watt, la FiO_2 con 4 L/min fue 0.26 ± 0.05 y la FiO_2 con 2 L/min, fue 0.23 ± 0.05 , lo que demuestra dos cosas, primero que la FiO_2 efectiva en este tipo de dispositivos es dependiente del aumento de la ventilación del sujeto y segundo que con un bajo flujo de O_2 y a pesar de la caída en la FiO_2 efectiva se logra mejorar la SpO_2 y eventualmente el contenido arterial de O_2 . (Windsor, Rodway, & Caudwell Xtreme Everest Research, 2007),

Con el aporte de O_2 mediante dispositivos de bajo flujo y de circuito abierto la FiO_2 aumenta aproximadamente un 4% por cada litro de O_2 aportado; sin embargo estos sistemas tienen la gran limitante que al pequeño flujo de O_2 que se aporta desde el cilindro se le incorpora un flujo mucho mayor que viene del aire ambiente con cada respiración cuya cuantía va depender de las necesidades de ventilación del sujeto portador de la mascarilla (o naricera) disminuyendo la FiO_2 a medida que la ventilación es mayor; que es lo que muestra el trabajo comentado previamente, una disminución en la concentración de O_2 del aire inspirado, que cobra importancia en la medida que el ejercicio es de mayor intensidad y los volúmenes de ventilación pulmonar mucho más altos. En el caso de la caminata de 2 km a 5050 msnm resulta difícil saber la FiO_2 real que recibió cada uno de los sujetos con 1 o 3 litros x minuto ya que la respuesta ventilatoria a la hipoxia no fue registrada, ni se contaba con instrumental para medir la FiO_2 ; al que se agrega otro dato particular y es que las mujeres manifestaron una baja tolerancia a la mascarilla.

En resumen, aún con las limitantes que tiene la suplementación con O_2 mediante dispositivos de bajo flujo y aun desconociendo la FiO_2 individual efectiva para cada sujeto durante la caminata, en nuestro estudio hubo un aumento significativo en la SpO_2 y suficiente para provocar una mejoría en la capacidad funcional de la caminata de 2 km, en la sintomatología de MAM y en la percepción subjetiva del esfuerzo.

Actualmente en el llano de Chajnantor están funcionando coordinadamente las 66 antenas de radiofrecuencia de este gran centro astronómico. Cada día conductores de vehículos, personal de mantenimiento y supervisión de las antenas, visitantes e investigadores, deben ir y venir entre la altitud de 2990 msnm (donde se localiza el campamento base u OSF por sus siglas en inglés “Operations Support Facility”) y la localización de las antenas (o AOS, por sus siglas en inglés de “Array Operations Site”) a 5050 msnm. Todo el personal implicado en estos desplazamientos de altitud lleva consigo una botella de O₂ portátil a libre demanda (1 o 2 puff en caso de necesidad). Los visitantes al lugar son autorizados por un máximo de 2 horas de permanencia. Cuando se realizan trabajos de reparación a 5050 msnm y la permanencia en el lugar será por varias horas o todo el día, a cada grupo de trabajo se le entrega un cilindro con O₂ con naricera; todo ello bajo el control del personal de los 2 Policlínicos que cuenta el Proyecto ALMA, uno en la OSF a 2990 msnm y el otro en el AOS a 5050 msnm.



FIG. 22 Algunos ejemplos de utilización de oxígeno suplementario durante el trabajo en el llano Chajnantor por trabajadores del observatorio ALMA (Créditos: Daniel Soza, 2015).

EL DESAFÍO DEL CORAZÓN A GRAN ALTITUD: ¿Latir rítmicamente; sin conflictos autonómicos?

Publicación nº 2: Age-Related Arrhythmogenesis on Ascent and Descent: "Autonomic Conflicts" on Hypoxia/Reoxygenation at High Altitude?. High Altitude Medicine & Biology. **Volumen:** 15. **Número:** 3. **Páginas:** 356-363: **Año:** 2014 **ISSN:** 1527-0297(print) **eISSN:** 1557-8682

Chile, “una larga y angosta franja de tierra”, frase que ronda la memoria del chileno desde la niñez; situado entre el Océano Pacífico y la Cordillera de los Andes con macizos de hasta 6.000-7.000 de altura, atesorando riquezas naturales en lo profundo, en la superficie y en el aire, que han sido fruto de esperanzas y tragedias. No por nada, Neruda dejó sus preguntas en torno al hombre y su relación con la naturaleza en la búsqueda del latido ancestral del corazón del hombre andino, el del alfarero, del albañil, de los olvidados...: “piedra en la piedra, el hombre, donde estuvo?, aire en el aire, el hombre, donde estuvo?, tiempo en el tiempo, el hombre, donde estuvo? (Neruda, 1950).

En el siglo XXI, el hombre es el mismo, el mismo aire, la misma piedra y el mismo destino final, un río de metal que fluye fuera de nuestras fronteras. Pero las circunstancias son otras y las enfermedades y las causas de muerte. Ahora el alfarero, el albañil y el ingeniero se confunden en sus orígenes y trayectos desde el nivel del mar a las faenas mineras, centros astronómicos, puestos de aduana, etc., La posibilidad de recorrer en tiempos más breves esta “angosta faja de tierra”, permite una cierta cercanía relativa entre las ciudades y los centros laborales en altitud. Si el tiempo de recorrido es menor a 1 hora y media entre ciudad y centro de trabajo, el ascenso/descenso es diario desde nivel del mar hasta 3.500 o 4500 msnm.; y cuando los lugares de trabajo están más lejos de la ciudad, con más de 2 horas de trayecto, la organización del trabajo exige vivir en campamentos en altitud, cerca de los

lugares de trabajo, en los diferentes sistemas de turnos ya comentados. (D. Jimenez, 1995).

Los altos estándares de seguridad en la minería actual ha llevado a que este rubro de la actividad económica tenga una de las más bajas de tasas de accidentabilidad del país, con 1.6 por cada 100 trabajadores, sin embargo, una de las tasas de fatalidad más altas, 25,7 por cada 100.000 trabajadores; o sea, hay pocos accidentes, pero los que hay suelen ser fatales. (Behn et al., 2014). Datos recientes no publicados acerca de accidentes vehiculares en altitud, apuntan a que la accidentabilidad parece ser más frecuente durante el descenso que en la fase de ascenso. (De Gregorio N, 2014) Quien trabaja en la modalidad ascenso/descenso diario sufre una exposición aguda a hipoxia hipobárica cada vez y cada día, y quien lo hace en el modelo de hipoxia crónica intermitente, enfrenta dos condiciones distintas, una condición de exposición aguda cada vez que se reincorpora a la altura a trabajar según su turno y una condición de exposición crónica al permanecer por muchos años o décadas en estos turnos, en promedio 11.6 años con un rango de antigüedad que va entre 1 y 33 años (Oñate, 2011).

Eventos arritmicos en la transición entre 2990 y 5050 msnm

El propósito del estudio (**publicación N° 2**) fue pesquisar posibles alteraciones arritmogénicas en un grupo de trabajadores a gran altitud que en razón de su trabajo ascienden y descienden en un lapso de minutos u horas entre dos niveles de altitud y el rol que pudiese estar jugando el llamado “conflicto autonómico” y el estrés oxidativo a gran altitud para gatillar eventos arritmicos. Un evento arritmico (EA) fue definido en función de la duración del intervalo RR y el criterio fue considerar como EA todo intervalo RR que excediera al inmediatamente precedente en 160 milisegundos. (**Figura 1, publicación N° 2**) (Behn et al., 2014).

Se realizó un registro electrocardiográfico con Holter a 33 trabajadores voluntarios del proyecto ALMA adscritos a un turno 7x7, que ascienden diariamente como pasajeros en vehículos del observatorio en un trayecto de

33 km desde 2900 msnm (campamento base) hasta 5050 msnm en el llano de Chjanantor, donde se encuentra el AOS. El ascenso se realiza en alrededor de 40 minutos y tras permanecer unos minutos o varias horas en el sitio de las antenas, como parte del trabajo de revisión, mantenimiento y reparaciones menores en el sistema de antenas, descienden por el mismo medio de transporte en aproximadamente 30 minutos al campamento base. Nuestros voluntarios fueron divididos en dos grupos etarios, menores y mayores de 40 años. Esta estratificación se consideró para los datos generales del grupo y en función del tiempo empleado durante los períodos de ascenso/descenso y permanencia a 5050m (**Ver Tablas 1 y 2, publicación 2**).

El resultado más relevante del estudio fue que el nº de EA durante el descenso son significativamente mayor en los menores de 40 años, (**Figura 3 y 4, publicación Nº 2**) con una mayor incidencia de los EA de tipo sinusal y supraventricular y una baja incidencia de los EA de origen ventricular que solo se registraron durante el descenso en los sujetos jóvenes. Si bien no se registraron alteraciones electrocardiograficas que cumplieran los criterios clásicos de arritmias con relevancia clínica; hubo 91 EA durante el ascenso a 5050 msnm y 220 EA durante el descenso que cumplieron con los criterios establecidos en nuestro protocolo.

De los 91 EA durante el ascenso un 94% mostraron características supraventriculares y un 6,6% de origen sinusal, que constituyen alteraciones electrocardiográficas con potencialidad arritmogénica, pero que no constituyen per se una arritmia clínica. El ascenso agudo a gran altitud es caracterizado por una hipoxia progresiva, que gatilla una fuerte estimulación simpática vía quimiorreceptor carotideo, con un significativo incremento en el nivel de catecolaminas circulante en reposo y ejercicio y una disminución de la actividad vagal. (Appenzeller, 1996) (Bartsch & Gibbs, 2007). Cambios en la frecuencia, el ritmo y la morfología del ECG reflejan la caída en la PiO_2 y las respuestas electrofisiológicas que ocurren en el corazón. (Windsor, Rodway, & Montgomery, 2010).

El aumento de la actividad simpática es pro-arrítmica sobre los ventrículos y la estimulación parasimpática es anti-arrítmica y protectora; mientras que a

nivel auricular ambas divisiones pueden tener un efecto pro-arrítmico. (Shen & Zipes, 2014). La estimulación simpática a través de sus receptores β -adrenérgicos puede ser pro arrítmica por varios mecanismos, que pudiesen haber estado implicados en estos EA durante el ascenso y/o descenso:

a) Aumento del flujo iónico de las corrientes I_f (corrientes “funny”) por canales catiónicos (HCN), activados vía AMPc. Estas corrientes son despolarizantes y pueden ser particularmente pro-arrítmicas al facilitar la actividad ectópica del tejido marcapasos.

b) Aumento de la fosforilación vía PKA de los canales iónicos responsables del potencial de acción rápido de los miocitos, (I_{Na^+} ; $I_{Ca^{++},L}$; I_{K+ur} ; I_{K+s}). El incremento de estas corrientes iónicas acorta la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo, generando post despolarizaciones precoces y la potencialidad de generar arritmias por reentrada.

c) Aumento de la fosforilación de proteínas y canales iónicos claves en el manejo del Ca^{++} intracelular ($I_{Ca^{++}}$; $I_{Na^+/Ca^{++}}$; $IRyR2$; y la fosforilación de fosfolambano, aumentando la capacidad de SERCA2 para captar y acumular Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico); el resultado es que el aumento de la actividad beta adrenérgica lleva a una sobrecarga de Ca^{++} citoplasmático y del retículo sarcoplásmico, con dos efectos paralelos, un aumento en la liberación espontánea de Ca^{++} por los canales receptores de ryanodina (RyR2) durante el diástole y un aumento de la actividad del intercambiador Na^+/Ca^{++} ; esto último induce la entrada de I_{Na^+} despolarizantes, generando arritmogénesis por la generación de post despolarizaciones tardías. (Venetucci, Trafford, Diaz, O'Neill, & Eisner, 2006); (Eisner, Kashimura, Venetucci, & Trafford, 2009); (Heijman, Volders, Westra, & Rudy, 2011)

Por otra parte, durante el descenso, con el aumento de la PiO_2 disminuye el estímulo para la descarga simpática mientras la modulación parasimpática deberá ir prevaleciendo progresivamente; fisiológicamente es un período con alta potencialidad para la generación de conflictos autonómicos. En reposo, la modulación del ciclo cardíaco es predominantemente vagal; con la

permanente influencia del ciclo respiratorio, tanto de la frecuencia respiratoria como el volumen corriente. (Malik, 1996). La estimulación parasimpática está fuertemente asociada a la inervación vagal sobre las aurículas y específicamente al nodo sinusal y auriculoventricular. Los receptores muscarínicos están densamente expresados en el tejido auricular y la activación vagal tiene un efecto predominantemente supraventricular; (Shen & Zipes, 2014). Al reducir la velocidad de conducción en el tejido auricular, la estimulación vagal acorta la duración relativa del potencial de acción y del periodo refractario efectivo en forma no uniforme, facilitando las post despolarizaciones precoces y las arritmias por re-entrada. (Nattel, Li, & Yue, 2000) (Oliveira et al., 2011)

Una incrementada activación parasimpática nocturna precedió a la presentación de fibrilación auricular en pacientes jóvenes con corazón estructuralmente normal. (Herweg, Dalal, Nagy, & Schweitzer, 1998). Una bradicardia genera una prolongación del intervalo RR, que si no va asociada a una prolongación inmediata del intervalo QT (el que puede tardar varios minutos y hasta horas), y sobreviene un brusco aumento de la actividad simpática con sobrecarga de Ca^{++} intracelular puede generar post despolarizaciones precoces y automaticidad local. (Shattock & Tipton, 2012). Clínicamente en las arritmias auriculares, como la fibrilación auricular, parece ser que una co-activación simpática/parasimpática es el factor gatillante más común. (Zipes & Rubart, 2006)

De los 220 EA durante el descenso un 82% fueron de tipo sinusal, 11,5 supraventricular y un 6.5 % de tipo ventricular. En los sujetos menores de 40 años hubo una incidencia significativamente mayor en el nº de EA durante el descenso vs ascenso (**Figura 3, panel inferior, publicación nº 2**). El análisis de los 12 intervalos RR precedentes a cada EA, mostró que en los sujetos más jóvenes la duración del intervalo RR fue significativamente más prolongado durante el descenso vs el ascenso, lo que puede ser interpretado como un cambio en la modulación del ritmo cardiaco hacia un predominio parasimpático; mientras en los mayores de 40 años, por el contrario se observa que los intervalos RR precedentes a cada EA son significativamente

de menor duración en el descenso vs el ascenso, implicando una prolongada persistencia de la estimulación simpática; en ambos casos es posible plantear mecanismos arritmogénicos por conflicto autonómico en la generación de los EA.

Conflicto autonómico y arritmogénesis a gran altitud

Transiciones agudas de ascenso/descenso en el lapso de minutos u horas entre dos altitudes diferentes ocurre frecuentemente al menos en dos situaciones laborales, primero en las personas que viajan diariamente entre el nivel del mar a gran altitud, como los proveedores de insumos a los diferentes centros de trabajo, proveedores de servicios básicos, servicios de rescate, servicios de tecnología especializada, ejecutivos, investigadores, deportistas o visitantes en general y que durante el mismo día retornan a nivel del mar, y la segunda situación es la que ocurre entre los trabajadores en la modalidad de hipoxia crónica intermitente, que en su permanencia en altitud deben hacer transiciones entre dos niveles de altitud distinta, debido a que la faena o centro de trabajo está a una altitud mayor al campamento base donde se pernocta, por ejemplo, en el caso del centro astronómico ALMA, ascenso/descenso diario entre 2900 msnm y 5050 msnm, o Minera Collahuasi, su campamento-hotel está a 3850 msnm y sus faenas a 4400-4800 msnm. Las transiciones breves de minutos u horas entre el ascenso a mayor altitud y el retorno a una menor altitud suponen un modelo natural de hipoxia/reoxigenación con efectos metabólicos sobre el organismo en general y sobre la electrofisiología cardiaca en particular, con potenciales consecuencias arritmogénicas. (Alexander, 1999), (Malconian, 1990)

El ascenso y descenso en un lapso de minutos u horas a gran altitud representa un mecanismo de **hipoxia** (activación simpática) / **reoxigenación** (disminución de la activación simpática o predominio parasimpático) que tiene la potencialidad para generar “conflictos autonómicos”. Muchas personas en función de su trabajo en altitud sufren éstas transiciones rápidas de ascenso/descenso o un descenso rápido después de haber estado varias horas en una condición de mayor hipoxia. En Chile, a un trabajador solo se le

exige un examen de salud general normal y tener las patologías crónicas compensadas; todos son exámenes a nivel del mar. No se promueve mantener un nivel de capacidad física básico que les permita permanecer sanos y activos a través de los años. Es razonable pensar que personas con un bajo nivel de acondicionamiento, sometidas agudamente a transiciones de hipoxia/reoxigenación a gran altitud, algunos de sus tejidos y órganos sufran los efectos metabólicos y electrofisiológicos debido al cambiante aporte de O₂

Coactivación SN Simpático/SN Parasimpático

La visión clásica acerca de la regulación que el sistema nervioso autónomo (SNA) ejerce sobre el corazón a través de sus dos divisiones, simpática y parasimpática es que ocurre de una manera opuesta y recíproca, sin embargo, la realidad es que en muchas circunstancias funcionan en forma sincrónica y sinérgica, por ejemplo la coactivación simpática/parasimpática para hacer más eficiente la generación del gasto cardiaco. La bradicardia fisiológica, que es una respuesta adaptativa que protege al corazón al reducir el consumo de O₂ latido a latido, es una respuesta protectora para un órgano que tiene una alta demanda por O₂, y que incapaz de respirar anaerobicamente que necesita ser energéticamente económico, por otro lado, una diástole mas prolongada permite un mejor llene ventricular para el siguiente sístole; sin embargo, como efecto colateral la bradicardia provoca una sustancial caída en la contractilidad.

La co-activacion simpática contrarresta la caída en la contractilidad y disminuye la resistencia coronaria, manteniendo el flujo sanguíneo y la disponibilidad de O₂. Así el resultado final una co-activación simpática/parasimpática fisiológica es un ahorro en consumo de O₂, permite un mayor tiempo para el llene ventricular y genera una contracción más potente, mejorando el gasto cardíaco y la eficiencia del corazón. (Paton, Boscan, Pickering, & Nalivaiko, 2005). En la práctica, en condiciones normales, fisiológicamente el corazón va “con un pie suavemente en el freno (activación parasimpática) y un pie suavemente en el acelerador (activación simpática). (Shattock & Tipton, 2012)

Conflicto autonómico

El concepto de conflicto autonómico se refiere a la coactivación simultánea de las dos ramas del sistema nervioso autónomo, que como se ha comentado, en muchas circunstancias es parte del funcionamiento fisiológico normal, pero en otras y especialmente en individuos vulnerables puede ser sustrato para la generación de arritmogénesis y eventualmente ser el origen de arritmias letales. El concepto general de arritmia se refiere a varios tipos de ritmo cardíaco irregular, que puede ir desde suaves palpitaciones transitorias hasta una fibrilación ventricular que puede culminar en muerte súbita. Las arritmias se manifiestan como taquicardia (ritmo > 100 latidos x minuto) o bradicardia (ritmo cardíaco < 100 latidos x minuto). Según el mecanismo, pueden ser generadas por automatismo local, por re-entrada, o por factores gatillantes; y según el tipo de arritmias pueden ser a) latidos prematuros, b) arritmia sinusal c) arritmias supraventriculares d) arritmias ventriculares. Un tipo de arritmias potencialmente letales son la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular. (Jeong et al., 2012). (Schmitt, Grunnet, & Olesen, 2014).

Solo con un propósito descriptivo se hace una breve referencia fisiológica general de algunas arritmias frecuentes:

Arritmias sinusales: Taquicardia sinusal, aumento de la frecuencia cardíaca que se asocia a situaciones de estrés, miedo, dolor, hipoxia, etc.; **Arritmia sinusal**, es una arritmia vinculada al ciclo respiratorio caracterizada por un aumento de la frecuencia cardíaca durante la inspiración y enlentecimiento durante la espiración; por lo tanto es muy influenciada por la respuesta ventilatoria individual a hipoxia en el ascenso a gran altitud.

Arritmias supraventriculares: Taquicardia supraventricular paroxística que suele asociarse a anomalías de la conducción por mecanismo de re-entrada, con frecuencias cardíacas que no van más allá de 150 latidos/minuto y con complejos QRS normales en el ECG. **Fibrilación auricular**, que consiste en múltiple focos de potenciales de acción, generados por

mecanismo de re-entrada creando un “caos eléctrico” que impide una contracción auricular efectiva, es común en las personas de tercera edad o con cardiopatía coronaria, se caracteriza por una múltiple y alta frecuencia de potenciales de acción (200-300 /minuto o más), que debido al retardo a nivel del nodo AV no todos pasan a despolarizar los ventrículos generando un ritmo irregular, con fluctuaciones de la línea de base en el ECG y complejos QRS no siempre asociados a onda P.

Arritmias Ventriculares: Taquicardia ventricular: es una arritmia con riesgo vital pues puede derivar en fibrilación ventricular. En la taquicardia ventricular el ritmo cardiaco puede estar entre 120-150 latidos por minuto o más rápido y con la actividad marcapasos gatillada desde el músculo ventricular. Cuando la taquicardia ventricular es muy alta compromete la función de bomba del corazón. **Fibrilación ventricular:** Es una arritmia con riesgo vital, una emergencia médica, en que el ventrículo tiene múltiples focos de actividad eléctrica y despolarización no sincronizada, el corazón pierde la capacidad de generar gasto cardiaco efectivo, es una arritmia que habitualmente desemboca en un paro cardíaco. (Boron, 2012)

Un ejemplo clásico de incrementada arritmogénesis por conflicto autonómico ocurre por inmersión en agua muy fría (alrededor de -15 C°) que genera dos respuestas simultáneas que son fisiológicamente antagónicas, a) respuesta al shock por frio, desencadenado por los receptores térmicos de la piel, con una fuerte estimulación simpática: taquicardia, hiperventilación, vasoconstricción e hipertensión y b) respuesta a la inmersión en el agua, gatillada por una descarga vagal simultánea: profunda bradicardia y apnea en espiración. Las arritmias que ocurren por una inmersión en agua muy fría tienden a ser predominantemente supraventriculares y suelen estar vinculadas a la respiración, con periodos de taquicardia (predominancia simpática), seguido de bradicardia (predominancia parasimpática). Este tipo de arritmias parecen darse mas frecuentemente en individuos aeróbicamente menos aptos. (Shattock & Tipton, 2012). En sujetos jóvenes, aptos, suelen ser asintomáticas y de poca significancia clínica. (Tipton, Gibbs, Brooks, Roiz de Sa, & Reilly, 2010).

Estrés Oxidativo

Estrés oxidativo se refiere a un persistente desbalance entre la producción excesiva de especies reactivas derivadas de oxígeno (ROS: termino anglosajón) y/o derivadas de nitrógeno (RNS) y una limitada producción de antioxidantes. Las ROS y RNS son pequeñas moléculas con un átomo de oxígeno o nitrógeno en su estructura, con electrón desapareado, denominados radicales libres: ($O^{\cdot-}$ radical superóxido; OH^{\cdot} radical hidroxilo; NO^{\cdot} radical de óxido nítrico; o no-radicales como el H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; cada uno de ellos con variada reactividad con otras moléculas. El radical OH^{\cdot} es el más reactivo de las especies derivadas de O_2 , reaccionando instantáneamente con moléculas de su cercanía, con gran poder destructivo. El NO^{\cdot} es de reacción lenta, sin embargo adquiere gran toxicidad al reaccionar con $O^{\cdot-}$ para formar $ONOO^-$ (peroxinitrito). La formación de ROS es un mecanismo esencial para la función celular normal, se ha planteado que 1-2% del O_2 que ingresa a las mitocondrias es liberado como ROS (Dosek, Ohno, Acs, Taylor, & Radak, 2007). En condiciones normales la producción de ROS y el estado redox de la célula regulan un gran número de vías de señalización que son vitales para el funcionamiento del organismo entero: metabolismo energético, respuesta inflamatoria, apoptosis, sensor de O_2 en quimiorreceptores, etc...(Becker, 2004); sin embargo el desbalance hacia una generación masiva de ROS genera una cascada de eventos que dañaran diferentes estructuras celulares. El estallido de ROS en los primeros momentos de la reperfusión post isquemia está asociado con daño y muerte celular. (Li, Frigerio, & Maechler, 2008); (Lenzen, 2008).

A nivel mitocondrial el anión superóxido: $O^{\cdot-}$ es liberado fundamentalmente en los complejos I y III, el que dismutará a peróxido de hidrógeno: H_2O_2 , en una reacción fuertemente acelerada por la superóxido dismutasa 1 (SOD1, Cu/Zn-SOD) en el espacio intermembrana y por la superóxido dismutasa 2 (SOD2, Mn-SOD) en la matriz; y finalmente el altamente reactivo hidroxilo: OH^{\cdot} , que se genera también en los complejos I y III. (Drose, Brandt, & Wittig, 2014) Las ROS son moléculas altamente inestables que llevan a reacciones

irreversibles, deletéreas de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. La mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles (diabetes, hipertensión, cardiopatía coronaria), se asocian con alteraciones del metabolismo, estrés oxidativo y arritmias. (Lopes et al., 2003)

Si bien en el músculo cardíaco hay varias fuentes para producir ROS incluyendo NADPH oxidasa, xantino oxidasa, sintetasa de óxido nítrico no acoplada; es la mitocondria la mayor fuente de ROS (Jeong et al., 2012). La hipoxia reduce el metabolismo mitocondrial, disminuyendo la tasa intracelular de NADH/NAD⁺, incrementando la producción de ROS a través de un mecanismo de liberación de ROS inducido por ROS. (Zorov, Filburn, Klotz, Zweier, & Sollott, 2000) (Aon, Cortassa, Akar, & O'Rourke, 2006).

Estrés oxidativo y arritmogénesis

El latido del corazón del hombre que inició esta parte de la discusión, sufre los efectos de las fluctuaciones en el aporte de O₂ a sus tejidos; el corazón (eminentemente aeróbico) necesita un suministro permanente e ininterrumpido de O₂ para generar el ATP para el funcionamiento de canales y bombas iónicas (I_{Na+}; I_{K+}; SERCA, N⁺/K⁺ATP_{asa}, etc.) durante el acoplamiento excitación-contracción que ocurre al menos en promedio unas 70 veces x minuto y unas 100.000 veces en 24 horas. La hipoxia ha demostrado impactar la actividad de todos los canales iónicos involucrados en el potencial de acción cardíaco contribuyendo a la generación de arritmias; las evidencias sugieren que los efectos de la hipoxia aguda sobre los canales iónicos de los miocitos son debidos a cambios en el estado de fosforilación de los canales o en el estado redox celular (Shimoda & Polak, 2011) y estará más proclive a los cambios que ocurren durante la hipoxia/reoxigenación.

Durante el ciclo ascenso/descenso agudo a gran altitud, si bien el mecanismo de la hipoxia-reoxigenación parece ser un proceso similar a la isquemia/reperfusión, los antecedentes publicados muestran que son procesos distintos. El mecanismo de generación de estrés oxidativo más estudiado a nivel cardíaco es el de isquemia/reperfusión, a partir de la

paradoja de que una reperfusión precoz, con mejoría del flujo sanguíneo y del aporte de O₂ debería ser beneficioso para la función celular que se había vuelto crítica durante el período previo de isquemia, sin embargo, se sabe que durante este proceso ocurre un verdadero estallido de ROS y depleción de antioxidantes que daña el pool mitocondrial, la célula y el órgano completo. (O'Rourke, Cortassa, & Aon, 2005). En la isquemia como mecanismo primario hay una reducción crítica del flujo sanguíneo y por lo tanto en el suministro de sustratos (entre ellos el O₂) y en la remoción de estos; el mecanismo primario en la hipoxia por gran altitud es la caída en la PiO₂ sin una alteración crítica vital en el flujo sanguíneo y suministro de sustratos. Los efectos de la isquemia suelen ser más severos que la hipoxia hipobárica. (Essop, 2007).

Durante la reperfusión de un tejido isquémico, con la llegada del O₂ ocurre un verdadero estallido en la producción de especies reactivas derivadas de oxígeno y nitrógeno, de tal forma que el daño local es mayor que el periodo previo de isquemia; mientras la reoxigenación vinculada al descenso desde una altitud mayor a otra menor (natural o simulada) a diferencia de la reperfusión no se ha encontrado que exacerbe el estrés oxidativo provocado previamente durante el período previo de hipoxia. (Magalhães, 2009). Este grupo encontró un incremento en estrés oxidativo y marcadores de daño oxidativo en 6 voluntarios varones durante un periodo de hipoxia de 4 horas a 5500 m en cámara hipobárica, posteriormente el nivel de estrés o daño oxidativo no se modificó después de 30 minutos de reoxigenación. (Magalhaes et al., 2004).

Asimismo en el estudio denominado "Operation Everest III Comex'97", no se encontró una exacerbación de marcadores de daño oxidativo después de un periodo de reoxigenación de 48 horas, luego de una semana de ascenso escalonado en cámara hipobárica, simulando el ascenso al monte Everest hasta una presión barométrica equivalente a 8848 msnm de altitud, habiendo permanecido en el máximo de altura simulada (y consiguiente hipoxia) al menos 3 horas, previo al descenso progresivo y reoxigenación. (Joanny et al., 2001). Actualmente se plantea que las alteraciones electrofisiológicas y arritmias en el corazón intacto se deben a un falla de la red mitocondrial del

miocito cardiaco para mantener el potencial de membrana debido a estrés metabólico y oxidativo, el mecanismo involucrado es la liberación de ROS inducido por ROS a través de canales aniónicos activados de la membrana interna mitocondrial (IMAC) y se plantea que el bloqueo de los IMAC (receptores de benzodiazepinas), previene la despolarización de la membrana mitocondrial, y estabiliza el potencial de acción del cardiomiocito, proyectándose como un posible target para modificación farmacológica en el manejo del daño por estrés oxidativo. (Akar, Aon, Tomaselli, & O'Rourke, 2005), (Aon et al., 2009) (Szabo & Zoratti, 2014)

En resumen las transiciones agudas de ascenso vs descenso entre 2990 msnm y 5050 msnm generan cambios electrocardiográficos con potencialidad arritmogénica; los EA ocurren durante ambos trayectos; con mayor incidencia durante el descenso para ambos grupos de varones estudiados, con una incidencia significativamente mayor en los mas jóvenes. La incidencia de EA durante el descenso muestra una asociación con el tiempo de permanencia en hipoxia a 5050 m (**Fig 7, publicación 2**). Mecanismos fisiopatológicos aditivos para arritmogénesis derivados de conflictos autonómicos y estrés oxidativo podrían explicar los hallazgos de este trabajo y al mismo tiempo generar algunas medidas preventivas: 1) restringir el tiempo de permanencia cuando se deben realizar tareas puntuales en áreas de gran altitud o altitud extrema 2) Si las tareas requieren muchas horas en hipoxia severa, suministrar O₂ con sistema portátil para que las personas puedan trabajar a una altitud equivalente menor (mayor PiO₂) y reducir el impacto hipoxia-reoxigenación 3) Realizar pre acondicionamiento a hipoxia para inducir una mayor capacidad antioxidante total en el plasma 4) Aumentar el aporte de antioxidantes en la alimentación diaria de los campamentos...5) Establecer la infraestructura y/o los mecanismos para mantener un programa de acondicionamiento físico a nivel del mar y en altitud con una evaluación anual de la capacidad funcional mediante una prueba estándar de campo como una caminata de 2 km u otra, acorde a la aptitud física de los individuos; que asegure una condición física óptima en el tiempo mientras se trabaja en altitud.

EL DESAFIO DE TRABAJAR A GRAN ALTITUD

¿Más alertas y despiertos; con luz azul?

Publicación nº 3: Circadian and gender differences after acute high-altitude exposure: are early acclimation responses improved by blue light?. Wilderness & Environmental Medicine. **Volumen:** - **Número:** - **Páginas:** - **Año:** (Aceptado, en prensa) **ISSN:** 1527-0297(print) **eISSN:** 1557-8682

La 3ª parte de la discusión se enfoca en el posible rol que puede tener la luz azul en optimizar el estado de alerta y el rendimiento cognitivo en condiciones de hipoxia hipobárica aguda en función de su capacidad de suprimir la síntesis de melatonina. Se reclutaron 57 sujetos voluntarios, 25 hombres (23.8 ± 4.5 años) y 32 mujeres (22 ± 3.5 años), sanos (**ver características generales del grupo en Tabla 1, Publicación nº 3**), que fueron asignados aleatoriamente a dos opciones: a) un protocolo de exposición diurna desde 09.00 a 13.30 h., b) un protocolo de exposición nocturna desde 22.00 a 02.30 h., ambos a 4.000 msnm en cámara hipobárica. Se realizaron dos sesiones, una para cada tipo de luz: luz azul (LAZUL: 465-475 nm) y luz artificial natural (LAN 380-750nm), tanto para el protocolo de exposición diurna como nocturna. Se realizaron mediciones en normoxia (A_0) inmediatamente antes del ingreso a la cámara hipobárica y a 4.000 m en dos oportunidades, después de 15 minutos de exposición (A_1) y a las 3 horas (A_2). Se aplicaron test de rendimiento cognitivo: test “d2” para medir concentración y atención selectiva, (Seisdedos, 2009); test “Attentional Blink” para evaluar la declinación de la percepción visual frente a una rápida presentación de una serie visual, (Raymond, Shapiro, & Arnell, 1992). Registro de la variabilidad del ritmo cardiaco (VRC) (Electrophysiology, 1996) y parámetros fisiológicos no invasivos: Presión arterial, frecuencia cardiaca, SpO_2 . (**Metodología en publicación nº 3**).

Ritmo circadiano

Con escasas excepciones los organismos terrestres en función de la rotación de la tierra han evolucionado bajo ciertos ciclos diarios predecibles

denominados ritmos circadianos. Virtualmente todos los organismos desde la bacteria al hombre poseen estos ciclos o relojes circadianos; (circa: cerca o alrededor; diano; día). Los organismos aislados de estímulos externos, exhiben estos ciclos de sincronización en el comportamiento, en el metabolismo, en parámetros fisiológicos neuroendocrinos, a nivel celular, en períodos de aproximadamente 24 horas. Una serie de variables fisiológicas y del comportamiento rutinario normal están sincronizadas al ciclo luz/oscuridad de 24 horas, como la temperatura corporal, secreción de cortisol, melatonina, el sueño, la alimentación, etc. (Skene & Arendt, 2006). Los ritmos circadianos se han mantenido en el transcurso de la evolución y han probado ser una ventaja competitiva, mientras su alteración, en el caso del hombre (jet-lag; trabajos en turnos) determinan costos en salud, enfermedad y muerte. (Edgar et al., 2012); (Cipolla-Neto, Amaral, Afeche, Tan, & Reiter, 2014)

Hipoxia, rendimiento cognitivo, percepción de la luz

Las consecuencias del reducido transporte de O₂ camino a gran altitud no solo se refleja en una limitada capacidad para realizar actividad aeróbica por la musculatura del aparato locomotor, sino que compromete al organismo como un todo y debido a la inadecuada oxigenación cerebral que deprime la actividad eléctrica neuronal motora cortical, también compromete las neuronas de asociación y con ello las habilidades psicomotoras y el rendimiento cognitivo (Amann & Kayser, 2009). Si bien la más debatida alteración por hipoxia hipobárica es la caída en el rendimiento motor que se manifiesta por una menor precisión y velocidad en los actos motores complejos; la alta sensibilidad a la hipoxia del hipocampo y el sistema límbico hacen también más proclive la disfunción del aprendizaje y la memoria, que dependiendo de grado de hipoxia se puede manifestar como dificultad para aprender nueva información, más que para retenerla. (Virues-Ortega, Buéla-Casal, Garrido, & Alcazar, 2004). Los visitantes en altitud suelen sentirse desorientados y con dificultad para tomar decisiones correctas, cuando surgen problemas. (West, 2015b). Se altera, además la percepción sensorial y para ésta discusión, es importante lo que ocurre con la percepción de la luz. 14 escaladores a 5.400 msnm, un 75% de ellos tenían (mínimamente) y otro 25%

(moderadamente) reducción en la discriminación en el eje tritán que corresponde al espectro de la luz azul, en correlación con la disminución de la SpO₂ ($r = 0.71$, $p=0.001$), partiendo con un grado de alteración mínima en la discriminación de la luz de color azul ya a partir de los 1300 msnm (Tekavcic-Pompe & Tekavcic, 2008).

Melatonina

En vertebrados, la melatonina (N-acetyl-5methoxitriptamina) es una hormona con propiedades neuroendocrinas y antioxidantes, secretada durante la noche en todas las especies, en el ser humano su producción va estrechamente asociada al sueño y el reposo nocturno; al periodo de secreción nocturna de melatonina se le denomina “noche biológica” y es un transductor foto-neuroendocrino universal del período de oscuridad y por extensión de la longitud del día. (Arendt & Skene, 2005). Sintetizada en varios sitios, entre ellos en la glándula pineal y la retina; sin embargo, en el hombre es la melatonina producida predominantemente en la glándula pineal la que tiene un marcado ritmo circadiano gobernado por el marcapasos biológico endógeno, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ). Liberada hacia el líquido cefalorraquídeo y a la circulación general, se encuentran altos niveles de melatonina durante la noche y bajos niveles durante el día, por lo que se le ha denominado también la “hormona de la oscuridad”. (Zawilska, Skene, & Arendt, 2009). Independiente si una especie es activa durante el día o durante la noche, la melatonina, se libera durante la fase oscura de cualquier ciclo natural o artificial de luz/oscuridad (Arendt, 2006).

En condiciones de sincronización normal en los seres humanos el inicio de la elevación en la secreción de melatonina ocurre entre las 22.00-23.00 h., el pick de concentración entre las 02.00 y las 03.00 y la declinación entre las 09.00-10.00; a todo este período se le denomina noche biológica. El sueño se instala 1-2 horas después que comienza la elevación de la melatonina y el despertar 1-2 horas antes del inicio de la declinación. (Skene & Arendt, 2006). Como variables fisiológicas de interés para este trabajo el pick de secreción de melatonina coincide con el nadir (valor basal) de la disminución nocturna de la T° corporal central y con la mayor disminución del estado subjetivo de

alerta y un concomitante deterioro del tiempo de reacción para ejecutar tareas; por lo que un estímulo o factor que disminuya los niveles de melatonina mejora el estado de alerta. (Skene & Arendt, 2006)

Células ganglionares retinales intrínsecamente fotosensibles (CGR_{IF}) y LAZUL

En la década de los años 90 se descubrió que el ritmo circadiano no era afectado por la pérdida de conos y bastones, responsables de la visión de imágenes, sino que por la información que llegaba al NSQ a través del tracto Retino-Hipotalámico (RHT) a partir de la 3ª capa de células fotosensibles retinianas, denominadas células ganglionares retinales intrínsecamente fotosensibles que expresan melanopsina, un pigmento muy sensible al espectro de longitud de onda de la luz azul. Se han descrito varios tipos de CGR_{IF} desde M1 a M5; siendo el tipo M1 el que se proyecta casi exclusivamente al NSQ con información no visual para la regulación del ritmo circadiano. (Ecker et al., 2010); (Schmidt & Kofuji, 2011). (Hughes, Jagannath, Hankins, Foster, & Peirson, 2015).

El NSQ se conecta a su vez a la glándula pineal mediante una vía poli sináptica que comprende el núcleo paraventricular, la columna intermedio lateral de la médula espinal y finalmente el ganglio estrellado superior. La inervación simpática que recibe la glándula pineal aumenta los niveles de noradrenalina, activando receptores β_1 y α_1 que vía AMP_C estimulan la síntesis y liberación de melatonina, (Johnston & Skene, 2015) cuya vida media es alrededor de 30 minutos (Dubocovich et al., 2010).

Las neuronas del NSQ muestran un patrón rítmico de 24 horas y su lesión provoca una arritmicidad del comportamiento biológico evidenciando su rol central en la generación y mantenimiento del ritmo circadiano endógeno. Este ritmo circadiano endógeno en condiciones normales es ordenado o sincronizado (“entrainment”) de acuerdo a claves ambientales externas; en el ser humano la luz es la mayor clave temporal para sincronizar su ritmo circadiano y modular las respuestas no visuales a través de la inhibición de la secreción de melatonina.

Luz azul (LAZUL) y Melatonina

El espectro de longitud de onda entre 446 y 477 nm (LAZUL) ha probado ser el más potente regulador de la secreción de melatonina por la glándula pineal (Brainard et al., 2001). Se ha demostrado en hombres y mujeres la correlación ($p=0.001$) entre exposición a una longitud de onda de 420 nm y supresión de melatonina. Demostrándose posteriormente que a 460 nm la supresión de melatonina es significativamente mayor ($p=0.04$), respecto de 420 nm (Brainard et al., 2008). Mientras una publicación más reciente apunta a que el rango óptimo de absorción de la LAZUL por melanopsina humana es alrededor de 479 nm (Bailes & Lucas, 2013), cercano al valor más alto del rango propuesto inicialmente por Brainard. El efecto cronobiótico de la LAZUL ha sido usado exitosamente para corregir desordenes del ritmo circadiano como el jet lag por viajes a través de las zonas horarias, del trabajo en turnos de noche, desórdenes circadianos del sueño y para incrementar el estado de alerta y performance. (Skene & Arendt, 2006).

Rendimiento cognitivo en estudio de LAZUL

Contrariamente a lo que se esperaba en nuestro trabajo, una mejoría en el rendimiento cognitivo, como resultado de un mayor estado de alerta debido a la potencial reducción de melatonina por LAZUL, especialmente en el protocolo nocturno; los resultados no fueron concluyentes para un efecto significativo de la luz azul sobre el rendimiento cognitivo, si bien hubo una tendencia a una mejoría en las mujeres en los parámetros considerados para el test d2 durante la exposición a LAZUL durante la noche (A_0); un 4% de mejoría en el trabajo efectivo total realizado durante el test (TOT), que corresponde al n° total de respuestas menos el total de errores cometidos y un 8% en la concentración, velocidad y precisión en las respuestas del test (CON), que corresponde al n° total de aciertos menos los errores por comisión (respuestas marcadas, pero erradas). Mientras en los varones hubo una mejoría de 2%-5% en estos parámetros con LAZUL durante el día. **(Tabla 4. Publicación nº 3)**. Lo sorprendente de los resultados globales del test d2 es que independiente de la condición de género, día/noche o tipo de iluminación los resultados fueron mejores en condiciones de hipoxia que en normoxia, en cada test

consecutivo, lo que fue interpretado como un efecto de aprendizaje por entrenamiento ya que la ejecución de los test (que son similares) estuvieron separados por alrededor de 1 hora entre el 1º y el 2º y alrededor de 3 horas entre el 2º y el 3º test, cuestión que no estaba descrita y que deberá considerarse en futuras aplicaciones de este test.

Tampoco son consistentes los resultados del "Attentional Blink test", donde hubo un significativo menor score en el tiempo de reacción (TR) durante la noche en hombres y mujeres, lo que podría ser considerado como un efecto circadiano positivo, sin embargo las mujeres deterioran su efectividad y los hombres aumentan el TR con LAZUL, discordante esto último con un mayor estado de alerta debido a la ya comentada potencial supresión de melatonina por LAZUL.

Presión arterial

Hubo diferencias en los registros de presión arterial entre hombres y mujeres. Las mujeres presentaron un aumento significativo en la presión arterial diastólica en los registros de la noche tanto en normoxia (A₀) como en hipoxia (A₁ y A₂) independiente de la condición de LNAT o LAZUL.; mientras la presión arterial sistólica registró un significativo aumento durante la noche en normoxia (A₀) y en la primera condición de hipoxia (A₁), en ésta última condición también independiente de LNAT o LAZUL.; lo que expresa una situación más o menos consistente de aumento de las cifras de presión arterial en las mujeres en el protocolo nocturno; lo que puede ser concordante con la 2ª alza circadiana normal que se ha pesquisado de la presión arterial con monitoreo ambulatorio continuo; este registro que se caracteriza por ser mucho más fidedigno que un control aislado de presión arterial muestra un aumento persistente a partir del despertar con una distribución bimodal con dos picos a las 5 h (1º) y a las 12 h (2º) post-despertar y una disminución rápida después de acostarse para el reposo nocturno, alcanzando su valor más bajo (nadir) alrededor de las 5 horas del periodo de sueño y finalmente un abrupto incremento un poco antes de despertar del día siguiente. (Hermida et al., 2002). (Hermida, Ayala, Fernandez, Mojon, & Calvo, 2007).

La disminución nocturna de la presión arterial se define por el % de la diferencia entre el promedio de la presión sistólica en el día y el promedio de la presión sistólica durante la noche: $(\text{promedio PAS}_{\text{día}} - \text{promedio PAS}_{\text{noche}}) / (\text{promedio PAS}_{\text{día}}) \times 100$; aceptándose como normal una caída de la presión arterial sistólica y diastólica entre el 10-20%. (Bloomfield & Park, 2015).

Una alteración de la caída normal de la presión arterial durante la noche menor al 10%, o más aún su reversión hacia una hipertensión nocturna (“nocturnal dipping”, término anglosajón para referirse a la alteración en la declinación normal), incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales. (Hermida et al., 2007)

Con estos antecedentes el registro de la presión arterial de las mujeres puede caber dentro del comportamiento circadiano normal ya que presentan una elevación de la presión arterial, lo que puede ser concordante con el 2º pick circadiano del día. Se debe considerar que el registro de la presión arterial en el protocolo nocturno en normoxia se hizo a partir de las 22.00 horas, cuando se espera que la presión arterial comience progresivamente a declinar debido al efecto hipotensor de la melatonina, que debería comenzar a aumentar por la cercanía al reposo nocturno, (Grossman, Laudon, & Zisapel, 2011); sin embargo las mediciones se realizaron con todos los sujetos despiertos, después de sus respectivas actividades diarias y de haberse desplazado por sus medios al recinto de la cámara hipobárica para ser evaluados, bajo iluminación y en presencia del resto (no hay como escaparse de la cámara). La luz ejerce un retardo de fase cuando se aplica precozmente en la noche y retarda la instalación de los procesos circadianos (Hughes et al., 2015); en este caso retardaría la instalación del aumento de la melatonina y su efecto hipotensor, y los individuos continuarían bajo estimulación simpática. Todos estos factores por si solos pueden haber estado involucrados en la elevación de la presión arterial en las mujeres, sumado al hecho ya comentado que se trata de un registro clínico único y no un monitoreo continuo que suele reflejar de mejor manera lo que está sucediendo dinámicamente con la presión arterial en cada individuo. (Hermida, 2007).

En hipoxia (y más avanzada la noche), persistió el patrón de incremento de la

presión arterial, lo que podría ser concordante con la no declinación de la presión arterial que ocurre en individuos expuestos a hipoxia aguda en estudios de campo. Durante monitoreo ambulatorio continuo en exposición aguda a gran altitud en hombres sanos (edad: 36.4 ± 12.8) a 4559 msnm, hay un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica durante el día y una disminución de la declinación normal en la presión arterial nocturna. (Parati et al., 2014). Similares hallazgos son descritos en pacientes hipertensos, hombres y mujeres (edad: 55.7 ± 17.2) a 3.260 msnm; con un significativo incremento de la presión arterial sistólica y diastólica por efecto de la altitud, con mayor incremento durante la noche (Bilo et al., 2015).

Contrariamente los hombres no registraron diferencias en la presión arterial sistólica y diastólica en normoxia (A_0) día vs noche, independiente de la condición de L_{NAT} o L_{AZUL} , lo que implica que en normoxia, en los hombres no estuvo presente el alza de presión arterial del 2º pick circadiano, ni la declinación por el comienzo de la instalación de la noche biológica. Mientras en hipoxia (A_1 y A_2) los hombres mostraron una consistente y significativa caída en la presión arterial sistólica tanto en el protocolo de día como de noche.; sin diferencias en la presión diastólica en cualquiera de las condiciones evaluadas; esto podría estar mostrando alguna diferencia de género en el comportamiento de éste parámetro; sin embargo un efecto disociado de la hipoxia sobre la presión sistólica y diastólica, no es concordante con lo conocido en la literatura acerca de los efectos de la hipoxia en personas normales en condiciones de reposo.

Es conocido que durante exposición aguda a hipoxia ocurre una respuesta primaria de activación simpática vía quimiorreceptor carotideo que lleva a vasoconstricción y taquicardia; paralelamente ocurre una vasodilatación por la liberación de sustancias vaso-activas locales como respuesta a la hipoxia que anula el aumento de la de resistencia periférica por el efecto vasoconstrictor, mecanismo denominado “simpático-lisis funcional”, el efecto final es que ocurre aumento de la frecuencia cardiaca, del gasto cardíaco, pero hay una transitoria disminución de la presión arterial, (Wolfel, 2001); si este fue el caso de los varones y porque no ocurrió con la presión diastólica y

con ambas variables en las mujeres, permanecerá como interrogante para ser develado en próximos estudios en este ámbito. La ventilación pulmonar, también puede modular la presión arterial. (Bernardi, 2007)

Frecuencia cardíaca:

La frecuencia cardíaca aumentó significativamente en mujeres y hombres durante la exposición a hipoxia y con un significativo incremento durante la noche concordante con la mayor caída en la SpO₂ en el protocolo nocturno. La respuesta cardiovascular en exposición aguda a altitud se caracteriza por el incremento de la frecuencia cardíaca tanto en reposo como en ejercicio; mientras mayor es la altitud mayor será el incremento en la frecuencia cardíaca por aumento de la descarga simpática. A 4000-4600 m en altitud natural o simulada la frecuencia cardíaca puede aumentar en un 40 a 50% por sobre los valores de reposo. Es el mecanismo para aumentar el gasto cardíaco y mejorar el transporte de O₂ a los tejidos ya que el volumen sistólico no cambia o se reduce en estas condiciones. (J. West, Schoene, R; Luks, A.; Milledge, J., 2012). Concordante con la respuesta de la frecuencia cardíaca a las 3 horas de hipoxia (A₂) la variabilidad del ritmo cardíaco muestra una reducción de los parámetros que reflejan modulación parasimpática (HF y pPNN₅₀) e incremento en LF y la relación LF/HF, que indica que el balance simpático/vagal se ha desplazado hacia un predominio simpático y un atenuado control parasimpático sobre la frecuencia cardíaca. (Zhang, She, Zhang, & Yu, 2014).

En resumen, la luz azul genera cambios fisiológicos y mejora el estado de alerta en el ser humano, por supresión de la melatonina, la magnitud de los cambios dependen de la combinación de la intensidad, longitud de onda, duración y momento temporal de la aplicación respecto al nadir de la temperatura corporal, que se traduce en avance o retardo de fase del ciclo circadiano (curva fase/respuesta a la luz en el ser humano). Se ha comprobado una acción temporal de la LAZUL, (460 nm), provoca una significativa supresión de melatonina a los 30 minutos, lo mismo que la disminución en la sensación de somnolencia; mientras que la frecuencia cardíaca se incrementa significativamente después de 1,30 horas de

exposición. (Cajochen et al., 2005); mientras que para mejorar la conducción nocturna de vehículos se ha requerido una aplicación continua durante toda la noche. (Taillard et al., 2012). En nuestro estudio, debido a la falta de significancia en los resultados LAZUL sobre el rendimiento cognitivo, solo con alguna tendencia a la optimización, obliga a plantearse futuros trabajos ajustando el nº de horas del protocolo y una mejor secuencia y selección de los test a aplicar.



FIG. 23 Ensayos en la cámara hipobárica de la UB. Izquierda: prueba “d2” con iluminación artificial blanca. Derecha: prueba de parpadeo atencional “Attentional blink” con iluminación azul. (Créditos: Ginés Viscor, 2010 y 2011).

Comentario Final

La expansión del trabajo en hipobaría intermitente crónica en las últimas décadas, centrado fundamentalmente en la explotación de yacimientos mineros que en un 80% están situados a gran altitud, han puesto a Chile como el primer productor de cobre y otros minerales en el mundo. Alrededor de 170.000 personas trabajan en ésta modalidad, 60.000 que trabajan directamente en las faenas y el resto vinculado a actividades relacionadas al encadenamiento productivo de éste rubro; con un incremento potencial de la masa laboral hacia el 2020 debido a nuevas inversiones. Sin embargo, no se puede afirmar el mismo avance en la información acerca de las condiciones de salud y el conocimiento de los efectos de la hipoxia intermitente crónica a corto y a largo plazo sobre la salud de las personas que laboran a gran altitud. Debido a ello el Ministerio de Salud ha publicado el año 2013 una guía técnica sobre exposición laboral a hipobaría intermitente crónica con el propósito de establecer procedimientos y estandarizar criterios para la vigilancia y evaluación de la salud de los trabajadores que laboran a gran altitud y altitud extrema; de paso incorporando las enfermedades agudas y crónicas de la altitud en la ley de accidentes del trabajo y enfermedades profesionales.

Los estudios realizados hasta hoy establecen que en cada nuevo ascenso a gran altitud por razones laborales persisten las alteraciones del sueño, la sintomatología de mal agudo de montaña, el aumento de la presión arterial sistémica, de la presión arterial pulmonar y deterioro de la capacidad física, independiente del nº de años que las personas lleven en esta modalidad de trabajo o que haya ocurrido algún grado de aclimatación ventilatoria o hematológica. El foco de esta tesis fue la búsqueda de medidas preventivas y de mitigación de los efectos de la hipoxia aguda que puedan ser aplicables en los lugares de trabajo a gran altitud, ya sea en faenas mineras, centros astronómicos, puestos fronterizos, centros turísticos, centros deportivos, en aquellas personas que tienen riesgo de sufrir los efectos de la altitud porque realizan ascensos rápidos, (por horas o 1-2 días) o que realizan transiciones diarias entre dos altitudes en función de su trabajo.

La suplementación con O₂ fue descrita hace 20 años con el fin de aumentar la PiO₂ y disminuir la altitud equivalente en sitios cerrados como salas de reunión o dormitorios con el fin de mejorar el bienestar, la productividad, la calidad del sueño y el estado de alerta durante la permanencia en altitud; de hecho en reciente publicación se propone aportar O₂ con un sistema similar al aire acondicionado. (West, 2015a). Debido a que en la realidad práctica hay muchas actividades vinculadas al trabajo a gran altitud que se deben realizar a campo abierto, fuera de los lugares cerrados acondicionados con O₂; nosotros hemos demostrado la mejoría en la capacidad funcional, en la percepción del esfuerzo y la sintomatología de mal agudo de montaña en un caminata de 2 km a 5050 msnm en el llano de Chajnantor, lugar del Proyecto ALMA, administrando O₂ portátil a bajo flujo por mascarilla y que un flujo de 1 litro x minuto fue suficiente para lograr una mejoría significativa en el tiempo de caminata; de hecho una medida de prevención actual y cotidiana en este centro es que cada persona que asciende a 5050 m (lugar de las antenas) debe llevar O₂ en aerosol o un cilindro portátil con naricera para utilizar en caso de necesidad durante el ascenso, permanencia o descenso.

La tasa de accidentabilidad en la minería es la mas baja de todos los rubros económicos del país, sin embargo la tasa de mortalidad es la más alta, ocurren pocos accidentes pero fatales. Recientes datos (no publicados) apuntan a que los accidentes vehiculares pueden ocurrir mas frecuentemente durante el descenso en las transiciones rápidas ascenso/descenso a gran altitud. Nuestro grupo investigó si había alguna asociación entre la generación de eventos arrítmicos y las transiciones diarias de ascenso/descenso entre 2900 msnm y 5050 msnm trayecto que efectúan trabajadores del proyecto ALMA. Los resultados muestran que son significativamente mas frecuentes los eventos arrítmicos durante el descenso, con una predominancia etaria, mas frecuentes en los mas jóvenes (<40 años), con una interacción respecto del tiempo de permanencia a 5050 msnm, mayor frecuencia de presentación a mayor tiempo de permanencia; se analizaron posible mecanismos de conflictos autonómicos y estrés oxidativo como mecanismos desencadenantes. Actualmente en los caminos del proyecto ALMA hay restricción y velocidad controlada para los vehículos en ascenso y descenso;

y el tiempo de permanencia de los visitantes en el sitio de las antenas está restringido a un máximo de 2 horas.

Recientemente ha sido refrendado que los trastornos del sueño a gran altitud, la respiración periódica y apneas, persisten en los trabajadores de la minería sin mostrar signos de aclimatación, lo que se traduce en mala calidad de sueño, somnolencia, fatiga cognitiva y física en el día o noche siguiente de trabajo. La evidencia científica ha demostrado que a nivel del mar la luz monocromática en el rango de longitud de onda de 446-477 nm (luz azul) mejora el estado de alerta y la capacidad de conducir vehículos durante la noche. Nuestro grupo evaluó los potenciales efectos de la luz azul (455-465 nm) sobre la fatiga cognitiva durante 3 horas de exposición nocturna a 4000 m de altitud simulada en cámara hipobárica. Si bien los resultados mostraron alguna tendencia a la mejoría de algunos parámetros aislados de concentración y atención selectiva, los resultados no fueron concluyentes, probablemente debido a la breve duración de la exposición a hipoxia en nuestro estudio. Si la luz azul demostrara consistentemente una mejoría del estado de alerta y concentración en tareas que se realizan en condiciones de hipoxia hipobárica, la relativamente simple implementación práctica de ésta tecnología en los vehículos de transporte utilizados en altitud, podría constituir una estrategia más, junto a otras, que contribuyan a mejorar el bienestar de los conductores y a disminuir la alta tasa de fatalidad de los accidentes en el ámbito de la gran minería. Queda como desafío, la realización de un estudio ulterior para explorar si un mayor período de exposición a luz azul, efectivamente mejora el rendimiento cognitivo, sin dejar de considerar lo complejo que es regular las respuestas circadianas en el ser humano.

Finalmente, hay una baja participación en actividad física y deporte a pesar de que existen infraestructuras deportivas disponibles en los centros de trabajo a gran altitud. Las razones son la fatiga por la larga jornada laboral (comúnmente se cubren turnos de 12 horas), la falta de motivación y de tiempo. En datos aún no publicados, hemos demostrado que un programa de ejercicio pliométrico, mejora la fuerza explosiva y el rendimiento en una prueba aeróbica a nivel del mar y evita el deterioro que ocurre por exposición a altitud en una prueba de caminata de 2 km. El entrenamiento pliométrico,

asi como el ejercicio intermitente de alta intensidad, ofrecen la ventaja de que requieren menor tiempo dedicado por sesión y por ello son una buena alternativa para mejorar la aptitud física en los trabajadores a gran altitud.

5.- CONCLUSIONES

- 1) Hay un deterioro significativo en el tiempo total de una prueba de caminata de 2 km a 5050 msnm. (publicaciones nº1 y nº2)
- 2) La sintomatología de mal agudo de montaña se incrementa significativamente con el esfuerzo de la caminata (publicaciones nº y nº2)
- 3) La suplementación con O₂ mejora significativamente el rendimiento en la prueba de caminata de 2 km, en la percepción subjetiva del esfuerzo y la sintomatología del Mal Agudo de Montaña. (publicación nº 2)
- 4) Un flujo tan bajo como 1 litro de O₂ x minuto por mascarilla fue suficiente para lograr mejoras significativas en la capacidad funcional. (publicación nº 2)
- 5) Se generan eventos arrítmicos en el trayecto de ascenso y descenso entre 2950 m y 5000m en trabajadores varones del proyecto ALMA (publicación nº3)
- 6) Los eventos arrítmicos tuvieron predominantemente características de origen sinusal y supra-ventricular, con una significativa mayor frecuencia durante el descenso entre los trabajadores menores de 40 años. (publicación nº3)
- 7) El mecanismo fisiopatológico para la generación de eventos arrítmicos podrían deberse a conflictos autonómicos asociados a estrés oxidativo en un contexto de transición rápida de hipoxia/re oxigenación (publicación nº3)
- 8) Hubo una interacción entre los eventos arrítmicos y el tiempo de permanencia a 5050 msnm (minutos u horas); fueron más frecuentes con el mayor tiempo de permanencia a gran altitud (publicación nº3)

- 9) Se registraron algunas diferencias circadianas en la respuesta fisiológica entre hombres y mujeres a 4000 de altitud simulada, entre el día y la noche. (publicación nº4)

- 10) Hubo una tendencia a la mejoría en algunos parámetros de rendimiento cognitivo con la iluminación con luz azul, sin ser consistente y significativo (publicación nº4)

- 11) Hay abundante evidencia que la luz azul puede mejorar el estado de alerta y reducir la somnolencia a nivel del mar. Dada la trascendencia del estado de alerta para el trabajo en altitud, en futuros estudios se deberá ajustar tanto las horas de exposición como la selección de los parámetros a medir, para dilucidar si en altitud y especialmente en estudios de campo se logra reproducir los efectos positivos de la luz azul sobre el estado de alerta. (publicación nº4)

- 12) Dado que la falta de tiempo, una razón universal para no hacer ejercicio y quizás con mayor razón en las faenas mineras; datos de nuestro grupo (por publicar) y antecedentes de la literatura acerca de ejercicio y altitud, permiten recomendar el ejercicio pliometrico y el ejercicio intermitente de alta intensidad, que se caracterizan por utilizar menos tiempo por sesión con similares o mejores resultados que las sesiones prolongadas y continuas, como modalidades de ejercicio a ser aplicados en los programas de actividad física a gran altitud.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- Akar, F. G., Aon, M. A., Tomaselli, G. F., & O'Rourke, B. (2005). The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias. *J Clin Invest*, *115*(12), 3527-3535. doi: 10.1172/JCI25371
- Alexander, J. (1999). Effect of Aging on Arrhythmia at High Altitude *Texas Heart Institute Journal*, *26*(4), 258-263.
- Amann, M., & Calbet, J. A. (2008). Convective oxygen transport and fatigue. *J Appl Physiol* (1985), *104*(3), 861-870. doi: 10.1152/jappphysiol.01008.2007
- Amann, M., & Kayser, B. (2009). Nervous system function during exercise in hypoxia. *High Alt Med Biol*, *10*(2), 149-164. doi: 10.1089/ham.2008.1105
- Amann, M., Pegelow, D. F., Jacques, A. J., & Dempsey, J. A. (2007). Inspiratory muscle work in acute hypoxia influences locomotor muscle fatigue and exercise performance of healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *293*(5), R2036-2045. doi: 10.1152/ajpregu.00442.2007
- Aon, M. A., Cortassa, S., Akar, F. G., Brown, D. A., Zhou, L., & O'Rourke, B. (2009). From mitochondrial dynamics to arrhythmias. *Int J Biochem Cell Biol*, *41*(10), 1940-1948. doi: 10.1016/j.biocel.2009.02.016
- Aon, M. A., Cortassa, S., Akar, F. G., & O'Rourke, B. (2006). Mitochondrial criticality: a new concept at the turning point of life or death. *Biochim Biophys Acta*, *1762*(2), 232-240. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.06.008
- Appenzeller, O. (1996). The autonomic nervous system and hypoxia: Mountain medicine. *Journal off the Autonomic Nervous System*, *57*, 1-12.
- Arendt, J. (2006). Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int*, *23*(1-2), 21-37. doi: 10.1080/07420520500464361
- Arendt, J., & Skene, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*, *9*(1), 25-39. doi: 10.1016/j.smr.2004.05.002
- Bailes, H. J., & Lucas, R. J. (2013). Human melanopsin forms a pigment maximally sensitive to blue light (lambdamax approximately 479 nm) supporting activation of G(q/11) and G(i/o) signalling cascades. *Proc Biol Sci*, *280*(1759), 20122987. doi: 10.1098/rspb.2012.2987
- Bailey, D. M., Taudorf, S., Berg, R. M., Lundby, C., McEneny, J., Young, I. S., . . . Moller, K. (2009). Increased cerebral output of free radicals during hypoxia: implications for acute mountain sickness? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *297*(5), R1283-1292. doi: 10.1152/ajpregu.00366.2009
- Bartsch, P., Bailey, D. M., Berger, M. M., Knauth, M., & Baumgartner, R. W. (2004). Acute mountain sickness: controversies and advances. *High Alt Med Biol*, *5*(2), 110-124. doi: 10.1089/1527029041352108
- Bartsch, P., & Gibbs, J. S. (2007). Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation*, *116*(19), 2191-2202. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796
- Bartsch, P., & Saltin, B. (2008). General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports*, *18 Suppl 1*, 1-10. doi: 10.1111/j.1600-0838.2008.00827.x
- Bartsch, P., & Swenson, E. R. (2013). Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med*, *369*(17), 1666-1667. doi: 10.1056/NEJMc1309747
- Beall, C. M. (2007). Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104 Suppl 1*, 8655-8660. doi: 10.1073/pnas.0701985104
- Becker, L. B. (2004). New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res*, *61*(3), 461-470. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.10.025
- Behn, C., Dinamarca, G. A., De Gregorio, N. F., Lips, V., Vivaldi, E. A., Soza, D., . . . Silva-Urra, J. A. (2014). Age-related arrhythmogenesis on ascent and descent: "autonomic conflicts" on hypoxia/reoxygenation at high altitude? *High Alt Med Biol*, *15*(3), 356-363. doi: 10.1089/ham.2013.1092

- Beidleman, B. A., Rock, P. B., Muza, S. R., Fulco, C. S., Forte, V. A., Jr., & Cymerman, A. (1999). Exercise VE and physical performance at altitude are not affected by menstrual cycle phase. *J Appl Physiol* (1985), 86(5), 1519-1526.
- Bernardi, L. (2007). *Heart Rate and Cardiovascular Variability at High Altitude*. Paper presented at the Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Lyon, France
- Bilo, G., Villafuerte, F. C., Faini, A., Anza-Ramirez, C., Revera, M., Giuliano, A., . . . Parati, G. (2015). Ambulatory blood pressure in untreated and treated hypertensive patients at high altitude: the High Altitude Cardiovascular Research-Andes study. *Hypertension*, 65(6), 1266-1272. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05003
- Bishop, T., Talbot, N. P., Turner, P. J., Nicholls, L. G., Pascual, A., Hodson, E. J., . . . Ratcliffe, P. J. (2013). Carotid body hyperplasia and enhanced ventilatory responses to hypoxia in mice with heterozygous deficiency of PHD2. *J Physiol*, 591(Pt 14), 3565-3577. doi: 10.1113/jphysiol.2012.247254
- Bloomfield, D., & Park, A. (2015). Night time blood pressure dip. *World J Cardiol*, 7(7), 373-376. doi: 10.4330/wjc.v7.i7.373
- Boron, WF and Boulpaep, BL. (2012). Cellular physiology of skeletal, cardiac and smooth muscle In W. a. B. Boron, BL (Ed.), *Medical Physiology* (Second edition ed.). EEUU: Saunders Elsevier
- Brainard, G. C., Hanifin, J. P., Greeson, J. M., Byrne, B., Glickman, G., Gerner, E., & Rollag, M. D. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*, 21(16), 6405-6412.
- Brainard, G. C., Sliney, D., Hanifin, J. P., Glickman, G., Byrne, B., Greeson, J. M., . . . Rollag, M. D. (2008). Sensitivity of the human circadian system to short-wavelength (420-nm) light. *J Biol Rhythms*, 23(5), 379-386. doi: 10.1177/0748730408323089
- Brito, J., Siques, P., Leon-Velarde, F., De La Cruz, J. J., Lopez, V., & Herruzo, R. (2007). Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects. *High Alt Med Biol*, 8(3), 236-244. doi: 10.1089/ham.2007.8310
- Cajochen, C., Munch, M., Kobiacka, S., Krauchi, K., Steiner, R., Oelhafen, P., . . . Wirz-Justice, A. (2005). High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3), 1311-1316. doi: 10.1210/jc.2004-0957
- Calbet, J ; Radregan, G; Boushel, R. and Saltin, B. (2009). On the mechanisms that limit oxygen uptake during exercise in acute and chronic hypoxia: role of muscle mass. *J Physiol*, 447-490. doi: DOI: 10.1113/jphysiol.2008.162271
- Calbet, J. A., Boushel, R., Radegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P. D., & Saltin, B. (2003). Why is VO2 max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial O2 content? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(2), R304-316. doi: 10.1152/ajpregu.00156.2002
- Chapman, R. F., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (1998). Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol* (1985), 85(4), 1448-1456.
- Cherniack, N. S. (2004). Oxygen sensing: applications in humans. *J Appl Physiol* (1985), 96(1), 352-358. doi: 10.1152/jappphysiol.00755.2003
- Cipolla-Neto, J., Amaral, F. G., Afeche, S. C., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2014). Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*, 56(4), 371-381. doi: 10.1111/jpi.12137
- Collins, S. (2015). Reducing the energy cost of human walking using an unpowered exoskeleton. *Nature*. doi: doi:10.1038
- Costa, K. M., Accorsi-Mendonca, D., Moraes, D. J., & Machado, B. H. (2014). Evolution and physiology of neural oxygen sensing. *Front Physiol*, 5, 302. doi: 10.3389/fphys.2014.00302

- De Gregorio N, López I, Soza D, Rabanus D, Moreira-Calderón J, Olivares-Malatesta M, Silva-Urra J, Varela H and Behn C. (2014). *Driving accidents on ascent (A) and descent (D) match with arrhythmic event (AE) incidence at High Altitude*. Paper presented at the Driving accidents on ascent (A) and descent (D) match with arrhythmic event (AE) incidence at High Altitude. 6th International Congress of Medicine in Space and Extreme Environment (ISMC), Berlin, Germany.
- Dosek, A., Ohno, H., Acs, Z., Taylor, A. W., & Radak, Z. (2007). High altitude and oxidative stress. *Respir Physiol Neurobiol*, 158(2-3), 128-131. doi: 10.1016/j.resp.2007.03.013
- Drose, S., Brandt, U., & Wittig, I. (2014). Mitochondrial respiratory chain complexes as sources and targets of thiol-based redox-regulation. *Biochim Biophys Acta*, 1844(8), 1344-1354. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.02.006
- Dubocovich, M. L., Delagrangé, P., Krause, D. N., Sugden, D., Cardinali, D. P., & Olcese, J. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev*, 62(3), 343-380. doi: 10.1124/pr.110.002832
- Eckardt, K. U., Boutellier, U., Kurtz, A., Schopen, M., Koller, E. A., & Bauer, C. (1989). Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* (1985), 66(4), 1785-1788.
- Ecker, J. L., Dumitrescu, O. N., Wong, K. Y., Alam, N. M., Chen, S. K., LeGates, T., . . . Hattar, S. (2010). Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron*, 67(1), 49-60. doi: 10.1016/j.neuron.2010.05.023
- Edgar, R. S., Green, E. W., Zhao, Y., van Ooijen, G., Olmedo, M., Qin, X., . . . Reddy, A. B. (2012). Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*, 485(7399), 459-464. doi: 10.1038/nature11088
- Eisner, D. A., Kashimura, T., Venetucci, L. A., & Trafford, A. W. (2009). From the ryanodine receptor to cardiac arrhythmias. *Circ J*, 73(9), 1561-1567.
- Electrophysiology, Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and. (1996). Heart rate variability; Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 17, 354-381.
- ESO. (2001). EIA Proyecto ALMA. Capitulo IV. Caracterización del area de influencia del Proyecto. Retrieved 10-09-2015, 2015, from ftp://ftp.eso.org/projects/alma-23kv/SOW/applicable documents/AD-09/capitulo4_1.pdf
- Essop, M. F. (2007). Cardiac metabolic adaptations in response to chronic hypoxia. *J Physiol*, 584(Pt 3), 715-726. doi: 10.1113/jphysiol.2007.143511
- Farias, J. G., Jimenez, D., Osorio, J., Zepeda, A. B., Figueroa, C. A., & Pulgar, V. M. (2013). Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: a challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res*, 46(1), 59-67. doi: 10.4067/S0716-97602013000100009
- Fletcher, E. C. (2001). Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* (1985), 90(4), 1600-1605.
- Forster, P. . (1986). Telescopes in high places. In e. L. U. Press (Ed.), *Aspects of Hypoxia*. (pp. 217-233). Liverpool.
- Grossman, E., Laudon, M., & Zisapel, N. (2011). Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag*, 7, 577-584. doi: 10.2147/VHRM.S24603
- Hackett, P. H., & Roach, R. C. (2001). High-altitude illness. *N Engl J Med*, 345(2), 107-114. doi: 10.1056/NEJM200107123450206
- Heijman, J., Volders, P. G., Westra, R. L., & Rudy, Y. (2011). Local control of beta-adrenergic stimulation: Effects on ventricular myocyte electrophysiology and Ca(2+)-transient. *J Mol Cell Cardiol*, 50(5), 863-871. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.02.007

- Hermida, R. C. (2007). Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int*, 24(4), 749-775. doi: 10.1080/07420520701535837
- Hermida, R. C., Ayala, D. E., Fernandez, J. R., Mojon, A., Alonso, I., & Calvo, C. (2002). Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. *Chronobiol Int*, 19(2), 461-481.
- Hermida, R. C., Ayala, D. E., Fernandez, J. R., Mojon, A., & Calvo, C. (2007). [Influence of measurement duration and frequency on ambulatory blood pressure monitoring]. *Rev Esp Cardiol*, 60(2), 131-138.
- Herweg, B., Dalal, P., Nagy, B., & Schweitzer, P. (1998). Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 82(7), 869-874.
- Hornbein, T. F. (2001). Control of breathing at high altitude In T. F. a. S. Hornbein, R. (Ed.), *High Altitude An exploration of human adaptation* (First Edition ed., Vol. 161, pp. 139-163). New York, EEUU: Mrcel Decker
- Hughes, S., Jagannath, A., Hankins, M. W., Foster, R. G., & Peirson, S. N. (2015). Photic regulation of clock systems. *Methods Enzymol*, 552, 125-143. doi: 10.1016/bs.mie.2014.10.018
- Imray, C. H., Myers, S. D., Pattinson, K. T., Bradwell, A. R., Chan, C. W., Harris, S., . . . Wright, A. D. (2005). Effect of exercise on cerebral perfusion in humans at high altitude. *J Appl Physiol* (1985), 99(2), 699-706. doi: 10.1152/jappphysiol.00973.2004
- Jeong, E. M., Liu, M., Sturdy, M., Gao, G., Varghese, S. T., Sovari, A. A., & Dudley, S. C., Jr. (2012). Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol*, 52(2), 454-463. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.018
- Jimenez, D. (1995). High Altitude Intermittent Chronic Exposure: Andean miners. In H. C. Sutton J, Coates G. (Ed.), *Hypoxia and the Brain* (pp. pp 284-291). Vermont, USA: Queen City Printers Inc.
- Jimenez, D. . (2003). Mountain medicine for sustainable high altitude mining. In W. A. Lagos G, Sanchez M (Ed.), *Health Environment and Sustainable Development, Copper 2003* (Vol. Vol 2, pp. 459-468). Quebec, Canada.
- Jimenez, D. . (1995). High altitude intermittent chronic exposure: Andean miners. In C. S. H. J.R. Sutton, and G. Coates (Ed.), *Hypoxia and the Brain* (pp. 284-291). Burlington: eds. Queen City Printers Inc.
- Joanny, P., Steinberg, J., Robach, P., Richalet, J. P., Gortan, C., Gardette, B., & Jammes, Y. (2001). Operation Everest III (Comex'97): the effect of simulated sever hypobaric hypoxia on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in human blood at rest and after maximal exercise. *Resuscitation*, 49(3), 307-314.
- Johnston, J. D., & Skene, D. J. (2015). 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Regulation of mammalian neuroendocrine physiology and rhythms by melatonin. *J Endocrinol*, 226(2), T187-198. doi: 10.1530/JOE-15-0119
- Kumar, G. K., Rai, V., Sharma, S. D., Ramakrishnan, D. P., Peng, Y. J., Souvannakitti, D., & Prabhakar, N. R. (2006). Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol*, 575(Pt 1), 229-239. doi: 10.1113/jphysiol.2006.112524
- Kumar, P., & Prabhakar, N. R. (2012). Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol*, 2(1), 141-219. doi: 10.1002/cphy.c100069
- Lahiri, S. (2000). Historical perspectives of cellular oxygen sensing and responses to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985), 88(4), 1467-1473.
- Lenzen, S. (2008). Oxidative stress: the vulnerable beta-cell. *Biochem Soc Trans*, 36(Pt 3), 343-347. doi: 10.1042/BST0360343
- Leon-Velarde, F., Gamboa, A., Chuquiza, J. A., Esteba, W. A., Rivera-Chira, M., & Monge, C. C. (2000). Hematological parameters in high altitude residents living at 4,355, 4,660,

- and 5,500 meters above sea level. *High Alt Med Biol*, 1(2), 97-104. doi: 10.1089/15270290050074233
- Leon-Velarde, F., Maggiorini, M., Reeves, J. T., Aldashev, A., Asmus, I., Bernardi, L., . . . Zubieta-Calleja, G. (2005). Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*, 6(2), 147-157. doi: 10.1089/ham.2005.6.147
- Li, N., Frigerio, F., & Maechler, P. (2008). The sensitivity of pancreatic beta-cells to mitochondrial injuries triggered by lipotoxicity and oxidative stress. *Biochem Soc Trans*, 36(Pt 5), 930-934. doi: 10.1042/BST0360930
- Logan, A. G., Tkacova, R., Perlikowski, S. M., Leung, R. S., Tisler, A., Floras, J. S., & Bradley, T. D. (2003). Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*, 21(2), 241-247.
- Lopes, H. F., Martin, K. L., Nashar, K., Morrow, J. D., Goodfriend, T. L., & Egan, B. M. (2003). DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. *Hypertension*, 41(3), 422-430. doi: 10.1161/01.HYP.0000053450.19998.11
- Luks, A. M., McIntosh, S. E., Grissom, C. K., Auerbach, P. S., Rodway, G. W., Schoene, R. B., . . . Hackett, P. H. (2010). Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med*, 21(2), 146-155. doi: 10.1016/j.wem.2010.03.002
- Magalhaes, J., Ascensao, A., Viscor, G., Soares, J., Oliveira, J., Marques, F., & Duarte, J. (2004). Oxidative stress in humans during and after 4 hours of hypoxia at a simulated altitude of 5500 m. *Aviat Space Environ Med*, 75(1), 16-22.
- Magalhães, J., Lumini, J.A. and Ascensão, A. . (2009, 2009). *Oxidative stress in high-altitude hypoxia. Is it truly a paradox?* Paper presented at the Advances in Biochemical and Physiological Research.
- Maggiorini, M., Buhler, B., Walter, M., & Oelz, O. (1990). Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ*, 301(6756), 853-855.
- Major, S.A. (2012). Peripheral Arterial Desaturation Is Further Exacerbated by Exercise in Adolescents With Acute Mountain Sickness. *Wilderness and Environmental Medicine*, 23, 15-23.
- Malconian, M. (1990). The electrocardiogram at rest and exercise during a simulated ascent of Mt. Everest. *Am J Cardiol.*, 1475-1480.
- Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society *European Heart Journal*, 17, 354-381. doi: <http://dx.doi.org/>
- Guía Técnica sobre exposición ocupacional a hipobaría intermitente crónica por gran altitud Norma Técnica nº 157 C.F.R. (2013).
- Monge, C., Leon-Velarde, F., & Arregui, A. (1989). Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners. *N Engl J Med*, 321(18), 1271. doi: 10.1056/NEJM198911023211819
- Moraga, F. (2014). Periodic breathing and oxygen supplementation in Chilean miners at high altitude (4200 m). *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 203, 109-115.
- Morrell, N. W., Adnot, S., Archer, S. L., Dupuis, J., Jones, P. L., MacLean, M. R., . . . Weir, E. K. (2009). Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 54(1 Suppl), S20-31. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.018
- Muza, S. R. (2001). Women at altitude: ventilatory acclimatization at 4,300 m. *J Appl Physiol*, 91, 1791-1799.
- Muza, S. R., Beidleman, B. A., & Fulco, C. S. (2010). Altitude preexposure recommendations for inducing acclimatization. *High Alt Med Biol*, 11(2), 87-92. doi: 10.1089/ham.2010.1006
- Nattel, S., Li, D., & Yue, L. (2000). Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol*, 62, 51-77. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.51
- Neruda, P (1950). [Alturas de Machu Pichu. en Canto General].

- O'Rourke, B., Cortassa, S., & Aon, M. A. (2005). Mitochondrial ion channels: gatekeepers of life and death. *Physiology (Bethesda)*, *20*, 303-315. doi: 10.1152/physiol.00020.2005
- Oja, P., Laukkanen, R., Pasanen, M., Tyry, T., & Vuori, I. (1991). A 2-km walking test for assessing the cardiorespiratory fitness of healthy adults. *Int J Sports Med*, *12*(4), 356-362. doi: 10.1055/s-2007-1024694
- Oliveira, M., da Silva, M. N., Galdes, V., Xavier, R., Laranjo, S., Silva, V., . . . Rocha, I. (2011). Acute vagal modulation of electrophysiology of the atrial and pulmonary veins increases vulnerability to atrial fibrillation. *Exp Physiol*, *96*(2), 125-133. doi: 10.1113/expphysiol.2010.053280
- Oñate, C. (2011). Una aproximación a las condiciones de trabajo de la Gran Minería de Altura 4-110
- Parati, G., Bilo, G., Faini, A., Bilo, B., Revera, M., Giuliano, A., . . . Mancia, G. (2014). Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*, *35*(44), 3113-3122. doi: 10.1093/eurheartj/ehu275
- Paton, J. F., Boscan, P., Pickering, A. E., & Nalivaiko, E. (2005). The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited. *Brain Res Brain Res Rev*, *49*(3), 555-565. doi: 10.1016/j.brainresrev.2005.02.005
- Peacock, A. J. (1998). ABC of oxygen: oxygen at high altitude. *BMJ*, *317*(7165), 1063-1066.
- Penaloza, D., & Arias-Stella, J. (2007). The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*, *115*(9), 1132-1146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544
- Peng, Y. J., Overholt, J. L., Kline, D., Kumar, G. K., & Prabhakar, N. R. (2003). Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(17), 10073-10078. doi: 10.1073/pnas.1734109100
- Petousi, N., Croft, Q. P., Cavalleri, G. L., Cheng, H. Y., Formenti, F., Ishida, K., . . . Robbins, P. A. (2014). Tibetans living at sea level have a hypo-responsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*, *116*(7), 893-904. doi: 10.1152/jappphysiol.00535.2013
- Petousi, N., & Robbins, P. A. (2014). Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. *J Appl Physiol (1985)*, *116*(7), 875-884. doi: 10.1152/jappphysiol.00605.2013
- Powell, F. L., Milsom, W. K., & Mitchell, G. S. (1998). Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir Physiol*, *112*(2), 123-134.
- Prabhakar, N. R. (2013). Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol*, *591*(Pt 9), 2245-2257. doi: 10.1113/jphysiol.2012.247759
- Prabhakar, N. R., & Peers, C. (2014). Gasotransmitter regulation of ion channels: a key step in O₂ sensing by the carotid body. *Physiology (Bethesda)*, *29*(1), 49-57. doi: 10.1152/physiol.00034.2013
- Prabhakar, N. R., & Peng, Y. J. (2004). Peripheral chemoreceptors in health and disease. *J Appl Physiol (1985)*, *96*(1), 359-366. doi: 10.1152/jappphysiol.00809.2003
- Prabhakar, N. R., & Semenza, G. L. (2012). Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*, *92*(3), 967-1003. doi: 10.1152/physrev.00030.2011
- Raymond, J. E., Shapiro, K. L., & Arnell, K. M. (1992). Temporary suppression of visual processing in an RSVP task: an attentional blink? *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, *18*(3), 849-860.
- Ricart, A., Pages, T., Viscor, G., Leal, C., & Ventura, J. L. (2008). Sex-linked differences in pulse oxymetry. *Br J Sports Med*, *42*(7), 620-621. doi: 10.1136/bjism.2007.038653

- Richalet, J. P., Donoso, M. V., Jimenez, D., Antezana, A. M., Hudson, C., Cortes, G., . . . Leon, A. (2002). Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol*, *3*(2), 159-166. doi: 10.1089/15270290260131894
- Richalet, J. P., Larmignat, P., Poitrine, E., Letournel, M., & Canoui-Poitaine, F. (2012). Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, *185*(2), 192-198. doi: 10.1164/rccm.201108-1396OC
- Roach, R. (1993). The Lake Louise Acute Mountain Sickness Scoring System. In H. C. Sutton JR, Coates, G (Ed.), *Hypoxia and Molecular Medicine* (pp. 272-274). Burlington Queen City Press.
- Roach, R. C., Maes, D., Sandoval, D., Robergs, R. A., Icenogle, M., Hinghofer-Szalkay, H., . . . Loeppky, J. A. (2000). Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude. *J Appl Physiol* (1985), *88*(2), 581-585.
- Roegga, G. . (1995). Poor ventilatory reponse to mild hypoxia may inhibit acclimatization at moderate altitude in elderly patients after carotid surgery. *Br.J.Sp. Med.*, *29*, 110-112. Retrieved from Poor ventilatory reponse to mild hypoxia may inhibit acclimatization at moderate altitude in elderly patients after carotid surgery website: 7551755
- Saibene, F., & Minetti, A. E. (2003). Biomechanical and physiological aspects of legged locomotion in humans. *Eur J Appl Physiol*, *88*(4-5), 297-316. doi: 10.1007/s00421-002-0654-9
- Sarybaev, A. S., Palasiewicz, G., Usupbaeva, D. A., Plywaczewski, R., Maripov, A. M., Sydykov, A. S., . . . Zielinski, J. (2003). Effects of intermittent exposure to high altitude on pulmonary hemodynamics: a prospective study. *High Alt Med Biol*, *4*(4), 455-463. doi: 10.1089/152702903322616209
- Schmidt, T. M., & Kofuji, P. (2011). Structure and function of bistratified intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol*, *519*(8), 1492-1504. doi: 10.1002/cne.22579
- Schmitt, N., Grunnet, M., & Olesen, S. P. (2014). Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia. *Physiol Rev*, *94*(2), 609-653. doi: 10.1152/physrev.00022.2013
- Schommer, K., Hammer, M., Hotz, L., Menold, E., Bartsch, P., & Berger, M. M. (2012). Exercise intensity typical of mountain climbing does not exacerbate acute mountain sickness in normobaric hypoxia. *J Appl Physiol* (1985), *113*(7), 1068-1074. doi: 10.1152/jappphysiol.00329.2012
- Schumacker, P. T. (2002). Hypoxia, anoxia, and O₂ sensing: the search continues. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, *283*(5), L918-921. doi: 10.1152/ajplung.00205.2002
- Scortegagna, M., Ding, K., Oktay, Y., Gaur, A., Thurmond, F., Yan, L. J., . . . Garcia, J. A. (2003). Multiple organ pathology, metabolic abnormalities and impaired homeostasis of reactive oxygen species in *Epas1*^{-/-} mice. *Nat Genet*, *35*(4), 331-340. doi: 10.1038/ng1266
- Seisdedos, N. (2009). *d2, Test de Atención. Version española* (3ª Edición ed.). Madrid, España.
- Semenza, G. L., & Prabhakar, N. R. (2012). The role of hypoxia-inducible factors in oxygen sensing by the carotid body. *Adv Exp Med Biol*, *758*, 1-5. doi: 10.1007/978-94-007-4584-1_1
- Shattock, M. J., & Tipton, M. J. (2012). 'Autonomic conflict': a different way to die during cold water immersion? *J Physiol*, *590*(Pt 14), 3219-3230. doi: 10.1113/jphysiol.2012.229864
- Shen, M. J., & Zipes, D. P. (2014). Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*, *114*(6), 1004-1021. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549
- Shimoda, L. A., Fallon, M., Pisarcik, S., Wang, J., & Semenza, G. L. (2006). HIF-1 regulates hypoxic induction of NHE1 expression and alkalinization of intracellular pH in

- pulmonary arterial myocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 291(5), L941-949. doi: 10.1152/ajplung.00528.2005
- Shimoda, L. A., & Polak, J. (2011). Hypoxia. 4. Hypoxia and ion channel function. *Am J Physiol Cell Physiol*, 300(5), C951-967. doi: 10.1152/ajpcell.00512.2010
- Simonson, T. S., Yang, Y., Huff, C. D., Yun, H., Qin, G., Witherspoon, D. J., . . . Ge, R. (2010). Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*, 329(5987), 72-75. doi: 10.1126/science.1189406
- Skene, D. J., & Arendt, J. (2006). Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem*, 43(Pt 5), 344-353. doi: 10.1258/000456306778520142
- Szabo, I., & Zoratti, M. (2014). Mitochondrial channels: ion fluxes and more. *Physiol Rev*, 94(2), 519-608. doi: 10.1152/physrev.00021.2013
- Taillard, J., Capelli, A., Sagaspe, P., Anund, A., Akerstedt, T., & Philip, P. (2012). In-car nocturnal blue light exposure improves motorway driving: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 7(10), e46750. doi: 10.1371/journal.pone.0046750
- Tansey, Etain A. (2008). Teaching the physiology of adaptation to hypoxic stress with the aid of a classic paper on high altitude by Houston and Riley. *Advan in Physiol Edu*, 32(1), 11-17. doi: 10.1152/advan.00005.2007
- Tekavcic-Pompe, M., & Tekavcic, I. (2008). Color vision in the tritan axis is predominantly affected at high altitude. *High Alt Med Biol*, 9(1), 38-42. doi: 10.1089/ham.2008.1034
- Teppema, L. J., & Dahan, A. (2010). The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms, measurement, and analysis. *Physiol Rev*, 90(2), 675-754. doi: 10.1152/physrev.00012.2009
- Tipton, M. J., Gibbs, P., Brooks, C., Roiz de Sa, D., & Reilly, T. J. (2010). ECG during helicopter underwater escape training. *Aviat Space Environ Med*, 81(4), 399-404.
- Valverde, G., Zhou, H., Lippold, S., de Filippo, C., Tang, K., Lopez Herraes, D., . . . Stoneking, M. (2015). A novel candidate region for genetic adaptation to high altitude in Andean populations. *PLoS One*, 10(5), e0125444. doi: 10.1371/journal.pone.0125444
- Vanden, P.A. (2004, OCTOBER, 25-27. 2004). *Origins of the ALMA Project in the scientific visions of the north american, europeans and japanese astronomical communities* Paper presented at the Dust and Molecular Universe. A prelude to HERSCHEL and ALMA Paris
- Vargas, M. (2001). Mal agudo de montaña a 3.500 y 4.250 m: Un estudio de la incidencia y severidad de la sintomatología. *Revista Medica de Chile*, 29(2), 1-7.
- Vasquez, R., & Villena, M. (2001). Normal hematological values for healthy persons living at 4000 meters in Bolivia. *High Alt Med Biol*, 2(3), 361-367. doi: 10.1089/15270290152608534
- Venetucci, L. A., Trafford, A. W., Diaz, M. E., O'Neill, S. C., & Eisner, D. A. (2006). Reducing ryanodine receptor open probability as a means to abolish spontaneous Ca²⁺ release and increase Ca²⁺ transient amplitude in adult ventricular myocytes. *Circ Res*, 98(10), 1299-1305. doi: 10.1161/01.RES.0000222000.35500.65
- Virues-Ortega, J., Buena-Casal, G., Garrido, E., & Alcazar, B. (2004). Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychol Rev*, 14(4), 197-224.
- Viscor, G., Javierre, C., Pages, T., Ventura, J. L., Ricart, A., Martin-Henao, G., . . . Segura, R. (2009). Combined intermittent hypoxia and surface muscle electrostimulation as a method to increase peripheral blood progenitor cell concentration. *J Transl Med*, 7, 91. doi: 10.1186/1479-5876-7-91
- Weir, E. K., Lopez-Barneo, J., Buckler, K. J., & Archer, S. L. (2005). Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med*, 353(19), 2042-2055. doi: 10.1056/NEJMra050002
- West, J. B. (1995). Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude. *Respir Physiol*, 99(2), 225-232.

- West, J. B. (1996). Prediction of barometric pressures at high altitude with the use of model atmospheres. *J Appl Physiol* (1985), 81(4), 1850-1854.
- West, J. B. (1999). Barometric pressures on Mt. Everest: new data and physiological significance. *J Appl Physiol* (1985), 86(3), 1062-1066.
- West, J. B. (2001). Safe upper limits for oxygen enrichment of room air at high altitude. *High Alt Med Biol*, 2(1), 47-51. doi: 10.1089/152702901750067918
- West, J. B. (2002). Commuting to high altitude: value of oxygen enrichment of room air. *High Alt Med Biol*, 3(2), 223-235. doi: 10.1089/15270290260131948
- West, J. B. (2012). History In J. B. S. West, R.; Luks, A.; Milledge, J. (Ed.), *High Altitude Medicine and Physiology* (pp. 1-15).
- West, J. B. (2013a). Altitude acclimatization and deterioration In J. B. West (Ed.), *High Altitude Medicine and Physiology* (Fifth Edition ed., pp. 53-58). Boca Ratón, EEUU: CRC Press.
- West, J. B. (2013b). The Atmosphere. In R. B. S. John B. West, Andrews M. Luks, James S. Milledge (Ed.), *High Altitude Medicine and Physiology* (5th Edition ed., pp. 16-26). Boca Ratón, USA CRC Press. Taylor and Francis Group.
- West, J. B. (2013). Altitude acclimatization and deterioration In J. B. West (Ed.), *High Altitude Medicine and Physiology* (Fifth Edition ed., pp. 53-62). EEUU: CRC Press
- West, J. B. (2015a). Oxygen Conditioning at High Altitude. *High Alt Med Biol*, 16(3), 173-174. doi: 10.1089/ham.2015.29002.jbw
- West, J. B. (2015b). A strategy for oxygen conditioning at high altitude: comparison with air conditioning *J Appl Physiol*. doi: 10.1152/jappphysiol.00421.2015
- West, J. B., Lahiri, S., Maret, K. H., Peters, R. M., Jr., & Pizzo, C. J. (1983). Barometric pressures at extreme altitudes on Mt. Everest: physiological significance. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 54(5), 1188-1194.
- West, J. B., & Richalet, J. P. (2013). Denis Jourdanet (1815-1892) and the early recognition of the role of hypoxia at high altitude. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 305(5), L333-340. doi: 10.1152/ajplung.00128.2013
- West, J. B., Schoene, R.B., Luks, A.M. and Milledge, J.S. (2012). Limiting factors at extreme altitude In J. B. West, Schoene, R.B., Luks, A.M., and Milledge, J.S. (Ed.), *High Altitude Medicine and Physiology* (Fifth Edition ed., pp. 185-199). EEUU: CRC press.
- West, JB, Schoene, R; Luks, A.; Milledge, J. (2012). Cardiovascular System. In J. West (Ed.), *High Altitude Medicine and Physiology* (Fifth Edition ed., pp. 101-120). EEUU: CRC Press.
- Windsor, J. S., & Rodway, G. W. (2007). Heights and haematology: the story of haemoglobin at altitude. *Postgrad Med J*, 83(977), 148-151. doi: 10.1136/pgmj.2006.049734
- Windsor, J. S., Rodway, G. W., & Caudwell Xtreme Everest Research, Group. (2007). Supplemental oxygen effects on ventilation in acclimatized subjects exercising at 5700 m altitude. *Aviat Space Environ Med*, 78(4), 426-429.
- Windsor, J. S., Rodway, G. W., & Montgomery, H. E. (2010). A review of electrocardiography in the high altitude environment. *High Alt Med Biol*, 11(1), 51-60. doi: 10.1089/ham.2009.1065
- Wolfel, E.; Levine, B. . (2001). The Cardiovascular System at High Altitude. In T. S. KHorbein, R (Ed.), *High Altitude: An exploration of human adaptation* (pp. 235-283).
- Wu, T. Y., Ding, S. Q., Liu, J. L., Yu, M. T., Jia, J. H., Duan, J. Q., . . . Kayser, B. (2009). Reduced incidence and severity of acute mountain sickness in Qinghai-Tibet railroad construction workers after repeated 7-month exposures despite 5-month low altitude periods. *High Alt Med Biol*, 10(3), 221-232. doi: 10.1089/ham.2009.1012
- Yuan, G., Peng, Y. J., Reddy, V. D., Makarenko, V. V., Nanduri, J., Khan, S. A., . . . Prabhakar, N. R. (2013). Mutual antagonism between hypoxia-inducible factors 1alpha and 2alpha regulates oxygen sensing and cardio-respiratory homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(19), E1788-1796. doi: 10.1073/pnas.1305961110

- Zawilska, J. B., Skene, D. J., & Arendt, J. (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep*, *61*(3), 383-410.
- Zhang, D., She, J., Zhang, Z., & Yu, M. (2014). Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *Biomed Eng Online*, *13*, 73. doi: 10.1186/1475-925X-13-73
- Zipes, D. P., & Rubart, M. (2006). Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, *3*(1), 108-113. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.09.021
- Zorov, D. B., Filburn, C. R., Klotz, L. O., Zweier, J. L., & Sollott, S. J. (2000). Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med*, *192*(7), 1001-1014.

7.- PUBLICACIONES

Artículo I

Effects of Oxygen Supplementation on Acute Mountain Sickness Symptoms and Functional Capacity During a 2-Kilometer Walk Test on Chajnantor Plateau (5050 Meters, Northern Chile).

Juan A. Silva-Urra, Constanza Urizar, Carla E .Basualto-Alarcón, Joan Ramon Torrella, Teresa Pagès, Claus Behn, Ginés Viscor, Wilderness & Environmental Medicine 22(3): 250-256. 2011.

BRIEF REPORT

Effects of Oxygen Supplementation on Acute Mountain Sickness Symptoms and Functional Capacity During a 2-Kilometer Walk Test on Chajnantor Plateau (5050 Meters, Northern Chile)

Juan A. Silva-Urra, BM, BSc; Constanza Urizar, BM; Carla Basualto-Alarcón, BM; Joan Ramon Torrella, PhD; Teresa Pagés, PhD; Claus Behn, MD; Ginés Viscor, PhD

From the Unidad de Fisiología, Departamento Biomédico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile (Drs Silva-Urra and Urizar); Laboratorio de Ambientes Extremos, (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile (Drs Basualto-Alarcón and Behn); Departament de Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain (Drs Torrella, Pagés, and Viscor).

Objective.—The aim of this study was to test the hypothesis that administration of low-flow oxygen will improve physical performance in subjects unacclimatized to altitude. We evaluated the effects of oxygen supplementation on functional capacity and acute mountain sickness (AMS) symptoms in young, healthy male and female subjects who performed a 2-km fast walk test following rapid ascent to the Chajnantor plateau (5050 m above sea level) in Northern Chile.

Methods.—The participants were randomly distributed into 2 groups according to oxygen supplementation levels: 1 or 3 L O₂·min⁻¹. Within each group, males and females were evaluated separately. A preliminary walk test was carried out at sea level on a 100-m long, flat track with 10 U-turns. For the first walk at altitude, subjects carried the supplementary oxygen system but did not breathe the oxygen. Subjects received oxygen through a facemask the following day during the second test. The nights prior to altitude tests were spent at 2400 m in San Pedro de Atacama.

Results.—Supplementary oxygen administration during a 2-km walk test significantly improved walking times at 5050 m. We also observed a significant improvement in AMS symptoms. As expected, however, performance was poorer at altitude compared to test values at sea level, despite supplementary oxygen administration.

Conclusions.—Our findings demonstrate the beneficial effects of supplementary oxygen administration on physical capacity, reducing the incidence of AMS and, thus, improving health and safety conditions for high altitude workers following rapid ascent, when adequate acclimatization is not possible.

Key words: altitude work, acute mountain sickness, supplementary oxygen, 2-km walk test, Chajnantor plateau

Introduction

Several groups of workers, including researchers at astronomical observatories and miners or railway workers in the Andes and Central Asia, are routinely required to undergo a fast ascent from lowland levels to moderate and even high altitudes. Although some individuals show

a good response to sudden altitude exposure, others do not, and they experience different degrees of acute mountain sickness (AMS). The symptoms characterizing AMS can be assessed using the Lake Louise AMS score.¹ Depending on intensity, AMS symptoms can produce a marked reduction in the capacity to carry out daily activities such as walking or completing work tasks.² Many workers live at low altitude or sea level, and may carry out a wide range of activities before hypoxia occurs, depending on their work schedule.

Corresponding author: Ginés Viscor, PhD, Universitat de Barcelona, Departament de Fisiologia i Immunologia, Av. Diagonal, 645, E-08071 Barcelona, Spain (e-mail: gviscor@ub.edu).

The Atacama Large Millimeter/Submillimeter Arrays (ALMA) project was launched by an international consortium in 2003. The observatory is situated on the Chajnantor plateau (5050 m) in the Antofagasta region, and has a permanent base camp at 2900 m that provides residential and leisure facilities for all personnel, including ALMA project employees and employees from contracting companies. The site hosts a variety of engineers, scientists, journalists, and other visitors, resulting in a heterogeneous population characterized by wide variations in age, health status, and physical condition. Both personnel and visitors are required to withstand very harsh environmental conditions, including high altitude, temperatures below 0°C, wind speeds that are normally between 40 to 50 km per hour, and elevated thermal radiation.³ These harsh environmental conditions constitute a significant cause of delays in the work schedule as compared to similar tasks at lower altitudes. In addition, companies encounter great difficulties in retaining specialized personnel, who leave because of altitude intolerance. Furthermore, the incidence of vehicle accidents (especially vehicles overturning during descent) may be exacerbated by hypoxia, which can diminish sensorial perception, mental concentration, and speed of reaction, all implying a reduced ability to function.

It is well known that working conditions for commuters to high altitude can be improved significantly by oxygen enrichment of room air,⁴ especially at altitudes such as those on the Chajnantor plateau (5050 m).⁵ However, most of the current tasks at the Chajnantor site are performed outdoors. Thus, it could be interesting to identify the minimum flow of supplementary oxygen required to prevent AMS. The main goal of this study was to test the hypothesis that administration of low-flow oxygen will improve physical performance in subjects who have not been acclimated to altitude. To this end, we collected data from a 2-km walk test conducted at high altitude (5050 m) with 2 levels of supplementary oxygen administration in healthy young male and female subjects. A walk test was chosen since walking is one of the most basic human activities and is absolutely necessary in order to carry out many habitual everyday tasks. Our results provide suggestions for optimization of functional capacity and reduction of AMS symptoms in individuals carrying out submaximal exercise tasks at altitude.

Materials and Methods

SUBJECTS

Eleven young women and 16 young men were initially selected from kinesiology students at the University of Antofagasta. All subjects were voluntary participants in the study and were sea-level residents with no prior exposure to

Table 1. Anthropometric data of the study participants (mean \pm standard deviation)

	Males	Females
n	15	8
Age (years)	21.9 \pm 2.0	20.4 \pm 0.5
Weight (kg)	73.5 \pm 15.2	58.6 \pm 5.8
Height (cm)	172.9 \pm 5.0	161.1 \pm 6.3
BSA (m ²)	1.9 \pm 0.20	1.6 \pm 0.10
BMI (kg/m ²)	24.5 \pm 4.3	22.6 \pm 1.9

BSA, body surface area; BMI, body mass index.

altitude within the previous 6 months. None of the subjects had a medical history of pathology or had experienced a previous episode of altitude sickness. One man and 3 women were later excluded from the study following their inability to finish at least one of the walking tests at 5050 m. Table 1 shows the anthropometric characteristics of the experimental subjects used to obtain the data. The participants gave their informed consent to participate in the study following attendance at an information session provided at the beginning of the study, in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki.

PROCEDURE

The study participants performed a 2-km walk test in accordance with Oja et al.⁶ The test was carried out on a 100-m long, flat track delineated by a row of cones marking 10 U-turns. Each subject performed 3 walk tests. Before beginning, and while still located at the starting point, they were given the following simple instructions: "Walk at a regular pace, as fast as you can, but without running." Following these instructions, exercise intensity was sufficient to reach around 80% of their heart rate reserve. The estimated percentage of heart rate reserve (%HRR) was calculated according to the formula proposed by Strath et al.⁷ and this value was used to evaluate the extent of individual accomplishment in the 2-km walk test.

The first 2-km walk test (*Walk 1*) was performed at sea level on the grounds of the University of Antofagasta, and participants subsequently performed 2 more tests at Chajnantor (5050 m) according to the following experimental protocol: Subjects were randomly assigned to 2 groups with different levels of oxygen administration. One group of individuals received supplementary oxygen at a rate of 1 L O₂·min⁻¹, and the other group received 3 L O₂·min⁻¹. Eight men and 4 women were administered 1 L O₂·min⁻¹, forming the groups M1L and W1L, and 7 men and 4 women were administered 3 L O₂·min⁻¹, forming the groups M3L and W3L, respectively. Supplementary oxygen was administered via a Campbell face mask connected

by an adjustable (0.5 to 15 L per minute) regulator valve to a conventional 100% oxygen cylinder that was attached to a knapsack carried on the subject's back. The entire supplementary oxygen system weighed a total of 4 kg. The first 2-km walk at 5050 m (*Walk 2*) was performed carrying the supplementary oxygen system but without oxygen administration. The second 2-km walk at 5050 m (*Walk 3*) was performed on the following day carrying the system and breathing the supplementary oxygen. Prior to walk tests, the subjects were administered O₂-supplemented air for 10 minutes. All 3 walks were conducted carrying a knapsack on the back, which weighed the same as the medical oxygen cylinder used in *Walk 3*. In order to avoid a placebo effect between the 2 levels of O₂ supplementation, the participants did not know whether they were being supplemented with 1 or 3 L O₂·min⁻¹. Evaluation of the tests was conducted in 3 groups of 5 participants and 2 groups of 6 participants on the same day, by 6 evaluators carrying 6 knapsacks with oxygen. Since we had only 3 oximeters, it was not possible to take SpO₂ measurements during the walk.

Altitude equivalents for the 2 studied conditions can be estimated by applying Dalton's law (partial pressure = total absolute pressure × volume fraction of gas component) to calculate the inspired partial pressure of oxygen (PiO₂). However, a 4% increase in the fraction of inspired oxygen (FiO₂) can be added per liter of oxygen delivered in 1 minute. Consequently, 1 L O₂·min⁻¹ (0.25 FiO₂; PiO₂ about 85 mmHg) was equivalent to 4500 m, and 3 L O₂·min⁻¹ (0.33 FiO₂; PiO₂ approximately 110 mmHg) was equivalent to 2500 m.

The walk test environmental conditions differed. At sea level in Antofagasta, an air temperature of 18°C, 50% of air relative humidity, 14.7 km·h⁻¹ of wind speed, and a barometric pressure of 101 kilopascals (kPa) were registered, whereas at Chajnantor these parameters were 1.1°C, 11%, 42 km·h⁻¹, and 55 kPa, respectively.

PARAMETERS STUDIED

Walking time was recorded and the estimated %HRR was used to quantify the effects of oxygen supplementation. Heart rate at rest (HR_{rest}) and heart rate at end (HR_{end}) were recorded with a cardiac monitor (Polar S810i, Kempele, Finland). Peripheral oxygen saturation (SpO₂) was measured using a pulse oximeter (Oxypleth 520A, Novamatrix Medical Systems Inc, Wallingford, CT USA) before and after the walking tests. Subjective perception of exertion was recorded according to the Ratings of Perceived Exertion (RPE) (6–20 points) from the Borg RPE Scale. Finally, the Lake Louise AMS score was recorded before and after the walk tests at high altitude, as a key indicator of the effects of administering supplementary oxygen.⁸

ASCENT PROTOCOL

Participants were first required to pass a medical examination in Antofagasta (sea level). Prior to the ascent to Chajnantor plateau, all the subjects were transferred by bus from Antofagasta to San Pedro de Atacama, at 2400 m, where they spent the first night. The following morning, the research team and experimental subjects traveled by bus to the European Southern Observatory base camp facilities (2900 m), where all subjects were checked for AMS symptoms and authorization was obtained for subsequent ascent to the Chajnantor ALMA site (5050 m). Criteria were established in order to exclude any subject presenting with arterial pressure values greater than 160/100, arterial saturation lower than 90%, or any symptoms of acute respiratory pathology or AMS. Results for all participants were within the normal range. The journey from San Pedro de Atacama to the ALMA site took about 90 minutes. *Walk 2* (without a supplementary oxygen supply) was performed less than 3 hours after arrival. The subjects then returned to San Pedro de Atacama to rest and to spend a second night. The same schedule was followed on the third day, but the walk test at high altitude (*Walk 3*) was performed with a supplementary oxygen supply.

STATISTICS

Comparisons between the 3 walks for each parameter (Tables 2 and 3) were performed by means of a one-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) with 1 factor and 3 levels. For each ANOVA test, the parameter being compared was considered the factor, and the 3 walks (*Walk 1*, *Walk 2*, and *Walk 3*) were the 3 levels. Where ANOVA revealed significant differences, a multiple comparison test using the Holm-Sidak procedure was run *post hoc* to determine the differences between each pair of walks. In order to avoid confusion, significant differences in the Tables are indicated at $P < .05$. However, it is indicated in the text where the level of significance was greater than $P < .05$ ($P < .01$ or $P < .001$). Comparisons between *before* and *after* for SpO₂, as shown in Table 2, *Walk 1-to-Walk 2* vs *Walk 1-to-Walk 3* for walking time (Figure), and the Borg RPE scale (Table 3), were conducted by running a paired *t* test. Comparisons between men and women were conducted using an unpaired *t* test. The level of significance for all *t* tests is indicated in the text, with a minimum confidence level of $P < .05$. All statistical tests were performed using SigmaStat 3.1 software (Systat Software, San Jose, California, USA).

Table 2. Functional parameters after the 2-km walk tests

Women	Walk 1		Walk 2		Walk 3	
	W1L	W3L	W1L	W3L	W1L	W3L
Walking time (min)	18.8 ± 0.6	18.1 ± 0.9	24.0 ± 1.1 ^a	25.4 ± 0.6 ^a	22.1 ± 1.1 ^{a,b}	24.6 ± 0.5 ^a
HR rest (beats · min ⁻¹)	64 ± 3.6	69 ± 3.5	101 ± 7.9 ^a	99 ± 2.9 ^a	83 ± 3.6 ^{a,b}	79 ± 3.0 ^b
HR end (beats · min ⁻¹)	175 ± 5.1	174 ± 6.7	174 ± 5.4	169 ± 5.4	177 ± 5.0	174 ± 2.5
HRR (%)	82.1 ± 3.5	80.2 ± 5.0	81.4 ± 4.2	76.8 ± 3.6	83.0 ± 3.9	80.9 ± 1.7
SpO ₂ before walk (%)	98.3 ± 0.3	97.7 ± 0.3	76.8 ± 4.0 ^a	81.0 ± 3.1 ^a	87.7 ± 0.7 ^{a,b}	94.1 ± 0.2 ^b
SpO ₂ after walk (%)	97.3 ± 0.3	96.3 ± 0.3	79.3 ± 1.0 ^a	77.7 ± 1.8 ^a	84.7 ± 0.7 ^{a,b}	95.5 ± 0.3 ^b
Men	M1L	M3L	M1L	M3L	M1L	M3L
Walking time (min)	16.2 ± 0.6	16.8 ± 0.6	21.9 ± 0.5 ^a	24.7 ± 1.9 ^a	19.2 ± 0.6 ^{a,b}	20.2 ± 0.8 ^{a,b}
HR rest (beats · min ⁻¹)	60 ± 1.4	59 ± 2.3	87 ± 4.2 ^a	98 ± 4.6 ^a	71 ± 2.1 ^{a,b}	77 ± 7.4 ^{a,b}
HR end (beats · min ⁻¹)	177 ± 3.7	179 ± 2.9	172 ± 3.2	170 ± 3.1	173 ± 2.4	173 ± 3.2
HRR (%)	84.6 ± 2.7	86.8 ± 2.1	81.1 ± 2.4	79.9 ± 2.1	81.3 ± 1.9	82.4 ± 2.0
SpO ₂ before walk (%)	97.7 ± 0.2	97.7 ± 0.2	78.9 ± 1.8 ^a	72.8 ± 4.2 ^a	81.6 ± 1.3 ^a	86.1 ± 2.9 ^{a,b}
SpO ₂ after walk (%)	97.3 ± 0.2	97.0 ± 0.5	72.6 ± 1.3 ^{a,*}	71.7 ± 1.6 ^a	80.6 ± 1.2 ^{a,b}	85.7 ± 2.9 ^{a,b}

Data are mean values ± SEM. M, men; W, women; 1L and 3L, supplemented with 1 L O₂ · min⁻¹ and 3L O₂ · min⁻¹, respectively.

Significant differences (P<0.05) indicated as:

^a versus Walk 1.

^b versus Walk 2.

* before vs after a 2-km walk test.

Results

Walking times, heart rates, and arterial oxygen saturation before and after the 2-km walk tests are shown in Table 2. All groups showed significantly longer times in the walk tests at high altitude (Walks 2 and 3) compared to the sea level test (Walk 1). However, for men supplemented with either 1 or 3 L O₂ · min⁻¹ and for women supplemented with

1 L O₂ · min⁻¹, the duration of the test (Walk 3) was significantly reduced with respect to the test without supplementation (Walk 2). Moreover, if the percentage increases in walking time (with respect to Walk 1) are calculated (Figure 1), a significantly lower increase is observed in Walk 3 compared with Walk 2 for M1L, M3L, and W1L groups, although no differences were found for W3L. Supplemen-

Table 3. Borg Ratings of Perceived Exertion (RPE) and Lake Louise AMS scores after the three 2-km walk tests

Women	Walk 1		Walk 2		Walk 3	
	W1L	W3L	W1L	W3L	W1L	W3L
Borg RPE Scale	12.0 ± 0.6	13.0 ± 0.8	15.0 ± 1.4	17.0 ± 0.8 ^a	14.0 ± 1.0	14.5 ± 1.0 ^b
Lake Louise Score before walk	–	–	0.5 ± 0.3	1.5 ± 0.6	0.8 ± 0.3	0.5 ± 0.3
Lake Louise Score after walk	–	–	1.8 ± 0.9	3.3 ± 0.6 ^c	1.8 ± 0.5	2.8 ± 0.3 ^c
Men	M1L	M3L	M1L	M3L	M1L	M3L
Borg RPE Scale	13.8 ± 0.6	14.7 ± 0.8	15.5 ± 0.5	16.7 ± 0.6 ^a	15.3 ± 0.7	16.7 ± 0.8 ^a
Lake Louise Score before walk	–	–	1.8 ± 0.2	2.0 ± 0.6	0.1 ± 0.1 ^b	1.0 ± 0.4
Lake Louise Score after walk	–	–	5.3 ± 0.7 ^c	5.2 ± 1.0 ^c	3.0 ± 0.7 ^{b,c}	2.5 ± 0.8 ^{b,c}

Data are mean values ± SEM. M, men; W, women; 1L and 3L, supplemented with 1 L O₂ · min⁻¹ and 3 L O₂ · min⁻¹, respectively.

Significant differences (P < .05) indicated as:

^a vs Walk 1.

^b vs Walk 2.

^c before vs after a 2-km walk test.

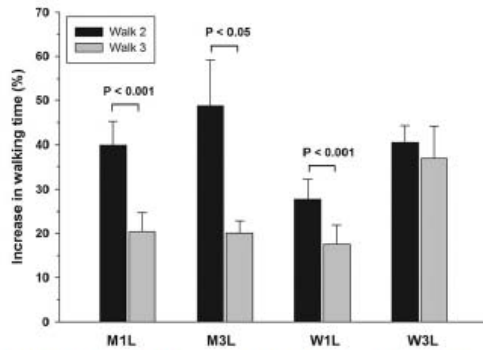


Figure. Increase in walking times on the Chajnantor plateau (5050 m) after the 2-km tests. Data are mean values \pm SEM. M, men; W, women; 1L and 3L, supplemented with 1 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ and 3 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$, respectively.

tary oxygen markedly increased SpO_2 , and this effect was more noticeable in women than in men (Table 2). As expected, supplementation with 3 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ (groups M3L and W3L) led to a higher increase in SpO_2 than in groups supplemented with 1 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ (M1L and W1L) and approached SpO_2 values recorded at sea level.

From Table 2, it is interesting to note that the time taken to complete the walk test differed significantly between the groups supplemented with 3 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ and the groups supplemented with 1 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$, for both men and women. The heart rate at rest at high altitude was significantly higher than that at sea level, but heart rate recorded at the end of the altitude walks was similar to that recorded at sea level. Since %HRR is calculated using individual HR_{rest} as the reference, this percentage did not differ between the altitude and sea level walks, thus demonstrating the same degree of cardiovascular compromise under both conditions. On the other hand, oxygen supplementation significantly reduced HR_{rest} with respect to the nonsupplemented condition and approached the HR_{rest} measured at sea level, both in men and women (Table 2).

Table 3 shows the rate of perceived exertion (Borg ratings) and Lake Louise scores. The perception of exertion was higher for exercise at altitude, although this was only significant in some groups. It is worth noting that the W3L group showed a significantly lower perception of exertion in Walk 3 (supplemented) than in Walk 2 (not supplemented), with a significant reduction ($P < .05$) from 32% to 12% in perceived effort intensity over sea level. The Lake Louise scores were significantly higher after most of the walk tests, but to a lesser extent—especially after the test—in practically all the oxygen-supplemented groups, with significant reductions in men but

not in women, who had lower scores compared to men when not supplemented.

In order to analyze gender differences, data on walking times, Borg RPE, and Lake Louise scores were compared between men and women. When running the unpaired t tests, it was only necessary to distinguish between O_2 supplementation groups (1 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ and 3 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$) for Walk 3, since Walk 1 and Walk 2 were performed without O_2 supplementation. After grouping the data for W1L-W3L and M1L-M3L in Walks 1 and 2 from Tables 2 and 3, men showed significantly lower walking times than women (16.6 vs 18.5 min, $P < .01$) but higher perceived exertion (14.1 vs 12.5, $P < .05$) when the 2-km walk test was performed at sea level (Walk 1). However, at high altitude and without supplementation (Walk 2), this difference disappeared, showing walking times of 23.7 min for men and 24.7 min for women and an identical 16.0 score for Borg RPE. Interestingly, after Walk 2, women showed significantly higher SpO_2 (78.6% vs 72.2%, $P < .001$) and lower Lake Louise scores (2.5 vs 5.2, $P < .01$). With O_2 supplementation (Walk 3), the walking time in men was again lower than that recorded for women (Table 2) both after 1 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ ($P = .062$) and after 3 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ ($P < .01$) although SpO_2 in women was higher than in men, both before and after the test (Table 2).

Discussion

INDIVIDUAL DIFFERENCES BETWEEN THE 3 WALK TESTS

From Table 2, it is evident that both the men and the women took significantly longer to perform the 2-km walk at altitude. Similar results were obtained in a preliminary study³ at the same location, with time delays at altitude ranging from 35% in men ($n = 7$) to 46% in women ($n = 7$) and cardiovascular loads of 84.9% and 83.8%, respectively. For the present study, we added a group of individuals who were supplemented with 1 or 3 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$. Oxygen administration led to better physical performance during the walk test, although the walking times after oxygen supplementation were still significantly longer than those obtained during normoxia (Table 2 and Figure). It is interesting to note that, in order to significantly reduce the walking times during hypoxia, it was sufficient to use only 1 L $O_2 \cdot \text{min}^{-1}$ supplementation. This finding could have important practical implications in terms of economic costs, since O_2 expenditure by workers could be significantly reduced.

During acute hypoxia, exercise capacity is reduced as the O_2 tension of the inspired air falls, due to a reduction in arterial oxygen content as a consequence of oxygen desaturation. Acute hypoxia places oxygen diffusion limitations on the lungs, leading to a reduction in inspired

oxygen tension that is especially problematic during exercise, when oxygen consumption increases. For this reason, higher values of SpO₂ for both 1 and 3 L O₂·min⁻¹ supplementation before and after *Walk 3*, compared to before and after *Walk 2*, could explain the significantly lower walking times observed after oxygen supplementation was administered (Table 2).

Several reasons could explain the loss of muscle work capacity during *Walk 2* compared with *Walk 1* and *Walk 3*. Early studies indicated that reductions in lung diffusion and cardiac output and the high cost of ventilation are limiting factors in exercise at altitude. More recently, Calbet et al⁹ studied humans exercising at a submaximal level in normobaric hypoxic conditions that simulated an altitude of 5300 m and found that, as a consequence of reduced arterial oxygen content, leg oxygen delivery fell with hypoxia by 25%. Lastly, research on acute exposure of unacclimatized humans to simulated, acute, severe, and short-term hypobaric hypoxia (4 hours at 5500 m) has indicated that a notable decrease in SpO₂ significantly modifies the plasma levels of oxidative stress indicators.¹⁰ These authors reported significant increases in the percentage of oxidized glutathione with respect to the total plasma glutathione content, high levels of lipid peroxidation and protein oxidation, and a decrease in plasma total antioxidant status. Since polyunsaturated fatty acids are susceptible to increased oxidant production, all these changes could affect the functionality of circulating blood cells and their capacity to transport oxygen to the tissues by peroxidative modification of their membrane lipids. Thus, both a reduction in oxygen delivery to working muscles and/or muscle damage induced by oxidative stress could explain the differences found for walking times in the three 2-km walk tests (Table 2).

Our results show a marked increase in the severity of AMS after the 2-km walk, and this increase was significant in almost all groups (Table 3). This finding is in accordance with Roach et al¹¹ who reported a pronounced worsening of AMS with submaximal exercise at a simulated altitude of 4800 m in a hypobaric chamber. They concluded that an 8% reduction in SpO₂ during exercise could be one of the main determinants of the exacerbation of AMS signs. We measured SpO₂ at the end of the walking tests and found significant differences between oxygen-supplemented and nonsupplemented walks (Table 2). Thus, our results suggest that more severe hypoxemia during the performance of the test could be responsible for increased AMS scores. Moreover, it is interesting to note that men, but not women, presented significantly lower AMS scores when they were oxygen-supplemented, which could be due to the differences found in SpO₂ at the beginning of the test, providing support for the relationship between low arterial oxygen saturation and the subsequent development of AMS.⁸

GENDER DIFFERENCES

An interesting finding in this study concerned the gender differences found in some of the parameters studied. Men presented significantly shorter walking times but higher RPE rates at sea level. However, this trend changed in *Walk 2* in which no differences either in walking time or RPE rates were found between men and women. Interestingly, a significant difference in SpO₂ after the walking test was found after *Walk 2*, meaning that a lower hypoxemia level could be responsible for the reduction of walking time differences between men and women and RPE rates in *Walk 2*. This difference in SpO₂ is consistent with previous findings.¹²

After *Walk 3*, women again presented longer walking times and lower RPE rates, although this latter was not significant. When the percentage of RPE reduction with respect to sea level values was calculated, group W3L showed significantly lower perception of exertion in *Walk 3* than in *Walk 2* (from 32% to 12%, $P < .05$). In other words, these women were delayed by a similar time in the altitude walk test with supplemental oxygen, but their perception of exertion was significantly lower. In addition, higher SpO₂ values were observed in women than in men both before and after *Walk 3* (Table 2). These findings may indicate that hypoxia affects women to a lesser extent.

A lower Borg's score in women was in accordance with the longer test time, higher arterial oxygen saturation, and lower AMS severity after the walking test compared with the men. Nevertheless, the end-test heart rate and heart rate reserve were similar for both genders, thus indicating a similar level of achievement during the walking test for all subjects. Surprisingly, the lower physical performance profile of women compared to men seems to be AMS-protective at high altitude, at least under the severe conditions of the present study, as can be deduced from the significantly lower Lake Louise scores for women compared to men. Consequently, whereas oxygen administration clearly reduced AMS symptoms in men, this effect was not as marked in the women. These findings also correlate with the lower RPE rates found in women.

STUDY LIMITATIONS AND FUTURE APPLICATIONS

Insurmountable logistical constraints imposed some limitations on the present study. Arterial saturation measurements were not performed immediately after the walk test, since about 2 minutes were required to collect these data inside an ambulance, where the fingertips were much better perfused. Supplemental oxygen administration was only possible on the second day instead of on a randomized basis between the

2 ascents, thus the possibility of a small acclimatization effect must be considered alongside the supplementary oxygen effect in the measurements performed during the test on the second day. However, it is reasonable to believe that this effect would have been very small, as only one night was spent at San Pedro de Atacama (2400 m) and, likewise, it is well-known that AMS scores are higher in the second day after altitude arrival.¹³ Lastly, since the participants were aware when they were receiving supplemental oxygen, a placebo effect cannot be ruled out between *Walk 2* and *Walk 3*. An interesting finding of the present study concerned the gender difference revealed when undertaking a similar physical challenge, and the apparently lower effectiveness of supplementary oxygen supply in women. These aspects will need to be considered in the future, given the increasing trend towards incorporation of women into the labor force in social environments where high altitude activities are performed. Oxygen supplementation has been postulated as a feasible method for improving both physical and mental efficiency when working at high altitude.⁵ Such a strategy is particularly useful given that complete acclimatization is not possible for many altitude workers, who are usually obliged to undergo short periods of altitude exposure and a very fast ascent and descent. Under these time and geographical constraints, complete and effective acclimatization through adaptive physiological response is impossible, regardless of individual altitude tolerance. However, supplementary oxygen administration—even at moderate delivery rates, as shown in the present study—can noticeably improve physical capacity, perceived exertion, and AMS symptoms that, in turn, could result in more comfortable and safer task accomplishment.

Acknowledgments

The authors are grateful to Chiledeportes (II Región) for their sponsorship of research projects in the area of Altitude Physiology and Medicine through the Sports Sciences Category, to the ALMA (Atacama Large Millimeter Array) and ESO (European Southern Observatory) authorities for their support of the present study, and especially to Jacques Lassalle, Daniel Sosa, and Raul Aguilar for their kind collaboration. This study was funded in part through the Agencia Espa-

ñola de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) project A/025717/09 and the Chiledeportes project in the Sports Sciences Category (Resolución de convenio #745).

References

1. Sutton JR, Coates G, Houston CS. *The Lake Louise Consensus on the Definition and Quantification of Altitude Illness*. Burlington, VT: Queen City Printers; 1992.
2. Di Prampero PE. Factors limiting maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2003;90:420–429.
3. Silva Urra J, Aliaga P, Carvajal X, et al. El desafío de caminar a 5.050 m de altitud en el llano de Chajnantor. *Cienc Trab*. 2005;7:49–55.
4. West JB. Commuting to high altitude: value of oxygen enrichment of room air. *High Alt Med Biol*. 2002;3:223–235.
5. West JB. Improving oxygenation at high altitude: acclimatization and O₂ enrichment. *High Alt Med Biol*. 2003;4:389–398.
6. Oja P, Laukkanen R, Pasanen M, Tyry T, Vuori I. A 2-km walking test for assessing the cardiorespiratory fitness of healthy adults. *Int J Sports Med*. 1991;12:356–362.
7. Strath SJ, Swartz AM, Bassett DR Jr, O'Brien WL, King GA, Ainsworth BE. Evaluation of heart rate as a method for assessing moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(Suppl9):S465–70.
8. Roach RC, Greene ER, Schoene RB, Hackett PH. Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*. 1998;69:1182–1185.
9. Calbet JAL, Boushel R, Radegran G, Sondergaard H, Wagner PD, Saltin B. Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R291–303.
10. Magalhaes J, Ascensao A, Viscor G, et al. Oxidative stress in humans during and after 4 hours of hypoxia at a simulated altitude of 5500 m. *Aviat Space Environ Med*. 2004;75:16–22.
11. Roach RC, Maes D, Sandoval D, et al. Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude. *J Appl Physiol*. 2000;88:581–585.
12. Ricart A, Pagès T, Viscor G, Leal C, Ventura JL. Sex-linked differences in pulse oxymetry. *Br J Sports Med*. 2008;42:620–621.
13. Richalet JP, Donoso MV, Jimenez D, et al. Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol*. 2002;3:159–166.

Artículo II

Age-Related Arrhythmogenesis on Ascent and Descent: "Autonomic Conflicts" on Hypoxia/Reoxygenation at High Altitude?

Claus Behn, Gustavo A. Dinamarca, Nicole F. de Gregorio, Viviana Lips, Ennio A. Vivaldi, Daniel Soza, Manuel A. Guerra, Raúl F. Jiménez, Eduardo A. Lecannelier, Juan A. Silva-Urra

High Altitude Medicine & Biology 15(3): 356-363. 2014.

Age-Related Arrhythmogenesis on Ascent and Descent: “Autonomic Conflicts” on Hypoxia/Reoxygenation at High Altitude?

Claus Behn,^{1,2} Gustavo A Dinamarca,² Nicole F De Gregorio,¹ Viviana Lips,¹
Ennio A Vivaldi,¹ Daniel Soza,³ Manuel A Guerra,² Raúl F Jiménez,⁴
Eduardo A Lecannelier,⁵ Héctor Varela,⁶ and Juan A Silva-Urra⁷

Abstract

Behn, Claus, Gustavo A. Dinamarca, Nicole F. De Gregorio, Viviana Lips, Ennio A. Vivaldi, Daniel Soza, Manuel A. Guerra, Raúl F. Jiménez, Eduardo A. Lecannelier, Héctor Varela, and Juan A. Silva-Urra. Age-related arrhythmogenesis on ascent and descent: “Autonomic conflicts” on hypoxia/reoxygenation at high altitude? *High Alt Med Biol* 15:356–363, 2014.—*Purpose:* To discern whether arrhythmogenesis at high-altitude (HA) may differ depending on ascent or descent, as well as on age. *Methods:* Male subjects (37.9 ± 12.0 SD y, $n=33$) were separated into a young (Y) group (29.6 ± 5.73 SD y, $n=18$) and an older (O) one (47.9 ± 9.83 SD y, $n=15$). All subjects were monitored by Holter electrocardiography while successively ascending (41.2 ± 7.51 SD min) and descending (38.7 ± 6.68 SD min) between 2950 and 5050 m as car passengers on a 25 km road in Northern Chile. Arrhythmic events (AE) ensued when the difference between two consecutive RR intervals exceeded 0.16 sec. *Results:* From 311 AE registered, 29% occurred on ascent and 71% on descent, the sinus type predominating in both age groups. AE incidence, RR interval duration, and heart rate variability (HRV) in the time domain (RMSSD) increased during descent, as compared to ascent, in the Y group ($p < 0.05$), but not in the O one. Independently of age, AE incidence along descent associates with the time previously spent at 5050 m ($p < 0.001$). *Conclusions:* Rapid transitions at HA favor arrhythmogenesis, the latter becoming evident particularly in the Y group on descent. Age-dependent changes of autonomic activity appear to be involved in arrhythmogenesis on transitions at HA.

Key Words; arrhythmogenesis; “autonomic conflicts”; descent vs. ascent; high-altitude

Introduction

THE STEEP EAST-WEST ALTITUDE GRADIENT between the Andes Mountains and the Pacific Ocean in Chile obliges many miners (Gunga et al., 1996; Richalet et al., 2002; Fariñas et al., 2013), but also custom officers, soldiers, policemen, and astronomers to alternate briskly between their work at high-altitude (HA) and free days near sea level. Only in mining, about 60,000 workers regularly sojourn between their home at low altitude and their working place above 3000 m (Obregón, 2013), in periods generally not exceeding 7 days. The incidence of accidents in mining is one of the lowest in Chile (1.6 per 100 workers in 2012). Fatal accidents, however, occur more often in mining (25.7 per 100,000 workers, 2012) than in any other

economic activity (Zaldívar, 2013). Acute cardiovascular alterations by exposure to HA (Lipsitz et al., 1995; Woods et al., 2008; Windsor et al., 2010; West, 2012) may be involved in such elevated fatality rates. Age and lack of training constitute particularly important risk factors for sudden cardiac death (SCD) at HA (Burtcher and Ponchia, 2010).

Reoxygenation after a strong sympathetic stimulation may lead to dangerous arrhythmias, even in healthy and well trained, young subjects (Shattock and Tipton, 2012). Exposure to hypoxia tends to go along with sympathetic over-activity (Mazzeo et al., 1995; Hansen and Sander, 2003; Prabhakar et al., 2012). Sympathetic activation tending to persist (Querido et al., 2011; Wang et al., 2011) and parasympathetic efferent information, apparently acting more

¹Facultad de Medicina, ICBM, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Mutual de Seguridad CChC, Chile.

³Proyecto ALMA, San Pedro de Atacama, Chile.

⁴Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas and ⁵Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

⁶Facultad de Ciencias Básicas and ⁷Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile.

TABLE 1. PHYSIOLOGICAL DATA AT 2950M

	Age (y)	Body mass index	Arterial pressure (mm Hg)		Heart rate (beats/min)	HbO ₂ Sat (%)
			syst	diast		
>40 y (n=15)	47.9±9.83	26.8±3.1	126.3±17.9	79.1±15.6	76.4±10.1	93.4±1.6
<40 y (n=18)	29.6±5.73	24.6±3.7	120.3±9.3	73.7±8.7	79.2±12.3	94.4±2.5

rapidly than the sympathetic one (Warner and Cox, 1962), may implicate a conflictive co-activation of both autonomic nervous system (ANS) effectors (Shattock and Tipton, 2012). "Autonomic conflicts" may also occur on HA transitions (i. e., when hypoxic constraint by rapid ascent to HA is suddenly followed by reoxygenation on descent).

ANS-mediated influences of hypoxia on cardiovascular function (Bernardi et al., 2001) can affect myocardial electrical stability (Goldberger et al., 1985; Fedorov et al., 2012). Hypoxia reduces the amplitude of the mean QRS vector (Milledge, 1963), as well as the threshold for ventricular fibrillation (Szekeres and Papp, 1967). Sympathetic dominance may elicit arrhythmias by affecting ventricular repolarization (Vaseghi et al., 2012). Vagus nerve stimulation, on the other hand, is considered to protect against atrial arrhythmia (Shen et al., 2012). Vagal stimulation also seems to protect against ventricular arrhythmias, but independently of muscarinic receptor activation (Brack et al., 2011). By prolonging interatrial conduction and shortening effective refractory periods, vagal activity, on the other hand, may contribute to increase the susceptibility to develop and maintain atrial fibrillation (Oliveira et al., 2011).

Chilean miners, mainly rather sedentary subjects, used to live at low altitude and to work intermittently at HA. Ascent soon followed by descent may represent for them a potentially arrhythmogenic condition. The present work focuses on heart rhythm alterations that may occur in HA observatory personnel also exposed to rapid transitions at HA. Electrocardiograph portability (Mäkikallio et al., 2005) and minute analysis of heart rate dynamics (Goldberger et al., 1985; Ramaekers et al., 1998; Aubert et al., 1999; Lahiri et al., 2008; Huikuri et al., 2009; Wang et al., 2011) allow the exploration of individual risk factors for cardiovascular health under extreme working conditions. Males of different ages were now monitored by portable electrocardiography while ascending and descending as car passengers between 2950 and 5050 m. The electrocardiographic recordings during ascent and descent were examined for age-related incidence of arrhythmic events (AE) and beat-to-beat dynamics.

Materials and Methods

Subjects

33 healthy males (mean age 37.9±12.0 SD years), who regularly submitted to shift-work schedules (approx. 7 days at HA×7 days near sea level) at ALMA Observatory near

San Pedro de Atacama in Northern Chile, volunteered in the present study, the latter having previously been approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Chile. A written informed consent for participation was obtained from each of the volunteers before being monitored. Registrations occurred by a four-channel portable electrocardiograph (Holter device) while the subjects were ascending (mean time 41.2±7.51 SD min) and descending (mean time 38.7±6.68 SD min) as car passengers between the base camp (OSF), located near San Pedro de Atacama at 2950 m, and their working place (mostly light work like control functions, machine survey, and small repairs) at the Chajnantor plateau (5050 m). For evaluation, the volunteers were separated in two age groups, Y and O, respectively, a younger (29.6±5.73 SD years; n=18) and an older one (47.9±9.83 SD years, n=15). Constitutional and physiological parameters for both groups are depicted in Table 1. Table 2 shows work-related timing for both groups.

Instrumentation and evaluation

The Holter device has, on request, been specially designed and constructed by Exxer (Bs. Aires, Argentine) for portability, prolonged autonomy (at least 24h), channel availability (DI, DII, DIII, and an auxiliary one), high sampling frequency (300Hz), data storable on a SD card, exportability of data to ASCII, and an USB 2.0 communication interface. Algorithm application to recordings, complemented by visual inspection, allowed for noise elimination and Rmax detection. RR intervals exceeding the immediately previous one in 0.16sec were identified as evidence of arrhythmic events (AE). The type of AE was classified according to usual clinical criteria. Incidence of AE and characteristics of their beat-to-beat microenvironment were evaluated according to their relation with ascent and descent, duration of the stay at the 5050 plateau, as well as with age. Evaluation included assessment of heart rate variability (HRV) in the time domain by determining the square root of the mean of the sum of successive differences in RR interval (RMSSD) as an indicator of vagal activity.

Electrocardiographic recordings at the plateau (5050 m) evidenced very different levels of noise, thus, being all excluded from the present evaluation.

Statistics

Data are presented as arithmetic mean values±SD. The Wilcoxon test and the Mann-Whitney test were used for

TABLE 2. WORK FEATURES

	Shift work at the site (months)	Shift-day used for measurements	Ascent duration (min)	Descent duration (min)	Time spent at 5050 m (min)
>40 y (n=15)	20.8±21.5	3.6±2.5	42.5±9.5	41.2±7.5	115±119
<40 y (n=18)	23±20	4.3±2.2	40.1±5.3	36.6±5.2	256±203

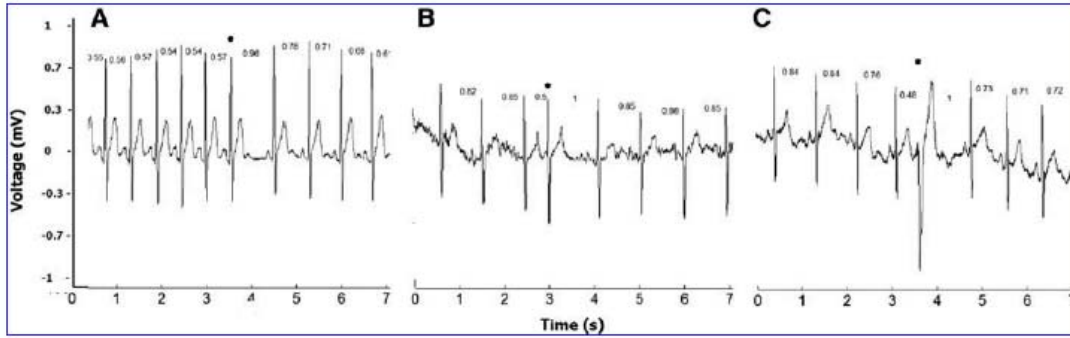


FIG. 1. Holter ECG recordings evidencing AE of different types. AE are defined by RR intervals exceeding the immediately previous one by more than 0.16 sec. Frames A, B, and C, respectively, show AE of sinus, supraventricular, and ventricular origin.

statistical comparisons. Longitudinal data analysis of repeated measurements (Weiss, 2005) was applied to examine the possibility of an interaction between time and age concerning the incidence of AE. A p value < 0.05 was taken as reference for statistical significance. SPSS software was used for calculations.

Results

At 2950 m, basic physiological parameters of the 33 volunteers were within normal limits and did not differ between both age groups (Table 1). Corresponding values at 5050 m were available only in a subset of 9 subjects. Mean arterial hemoglobin-oxygen saturation (SpO_2) of the latter 9 subjects was lowered at 5050 m ($83.0 \pm 6.76\%$) as compared to their own mean value at 2950 m ($95.4 \pm 2.74\%$; $p < 0.001$).

Figure 1 shows Holter recordings with evidence of AE, as identified by RR intervals exceeding in 0.16 sec the immediately

previous one. Frames A, B, and C of Figure 1, respectively, depict an AE of sinus, supraventricular, and ventricular origin. The incidence of AE is documented for a single subject in Figure 2, along an ascent from 2950 to 5050 m (upper trace), followed by descent (lower trace). The time spent from the very beginning of ascent to the end of descent, including a stop at the summit, was approximately 240 min in this case. Notice the higher incidence of AE on descent ($n = 10$) as compared to ascent ($n = 3$). AE occurring on ascent and descent are shown in Figure 3 for all recordings together, as well as separately for O and Y group subjects. A difference in AE incidence between descent and ascent (158 vs. 50 AE) was only observed in the Y group (Fig. 3).

From total AE observed on ascent ($n = 91$), 93.4% and 6.6% were, respectively, of the sinus and supraventricular type. No AE of ventricular origin was observed on ascent. On descent ($n = 220$), the percentage distribution between AE of

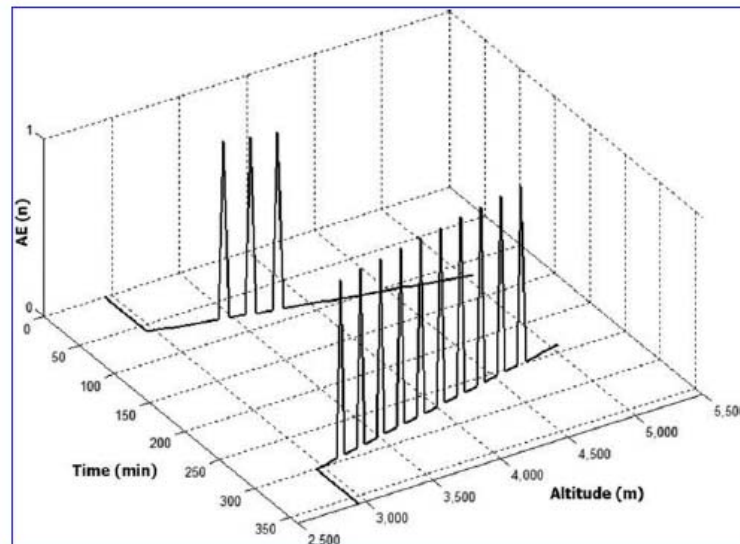


FIG. 2. AE incidence during ascent and descent in a single subject. AE (Y axis) are shown, along time (X axis), during ascent from 2950 to 5050 m, followed by descent (Z axis). Recordings during the stay at the summit have been omitted.

sinusal, supraventricular, and ventricular origin was, respectively, 82, 11.5, and 6.5%. AE incidence, as evolving along descent and ascent is depicted in Figure 4. After leaving the summit, maximal AE incidence occurred within the first 15 min of descent in the O group and at 30 min in the Y one (Fig. 4). Longitudinal data analysis for repeated measurements indicates an interaction between progression of AE incidence on descent and age ($p < 0.05$).

Figure 5 shows mean RR intervals of each of the 12 preceding beats of AE. Ascent versus descent is correspondingly compared in subjects of the O group (Fig. 5, upper frame) and of the Y group (Fig. 5, lower frame). In the latter group, RR intervals during descent were, with few exceptions, longer than those during ascent. RR intervals in the older subjects, on the contrary, are consistently shorter during descent as compared to ascent. HRV in the time domain, expressed as RMSSD (root mean square of the successive differences in RR intervals) of the period covered by the 12 beats preceding AE, differed between ascent (0.04 ± 0.01 SD sec; $n = 50$) and descent (0.06 ± 0.03 SD sec; $n = 158$) in the Y group ($p < 0.02$) but not in the O one (Fig. 6). The incidence of AE during descent was associated with the time spent by the subjects at 5050 m, after ascent and prior to descent (Fig. 7).

Discussion

Acute transitions between altitudes of 2950 and 5050 m led to AE that prevailed during descent in the younger subjects. Analysis of beat-to-beat characteristics and HRV in the time domain (RMSSD) indicated vagal influence to dominate along descent in the younger subjects, but not in the older ones. Independently of age, AE incidence on descent seems also to depend on the time spent at 5050 m.

An aim of the present study was to detect latent risk factors involved in the work of observatory personnel subjected to rapid changes in altitude. Ascent by car from 2950 to 5050 m in 41.2 ± 7.51 min, soon followed by descent (38.7 ± 6.68 min), on a fixed route, was expected to impact rather similarly in all examined subjects, as long as variations in oxygen supply concerns. Sp_{O_2} decreased at 5050 m as compared to the value obtained at 2950 m in a subset of the volunteers (see Results section). Exposure to HA leads to instabilities in the cardiopulmonary control system (Lipsitz et al., 1995). "Autonomic conflicts," thus, may ensue from a rapid hypoxia/reoxygenation sequence involving an intense and nearly concomitant activation of the two ANS limbs (Shattock and Tipton, 2012). Suddenly

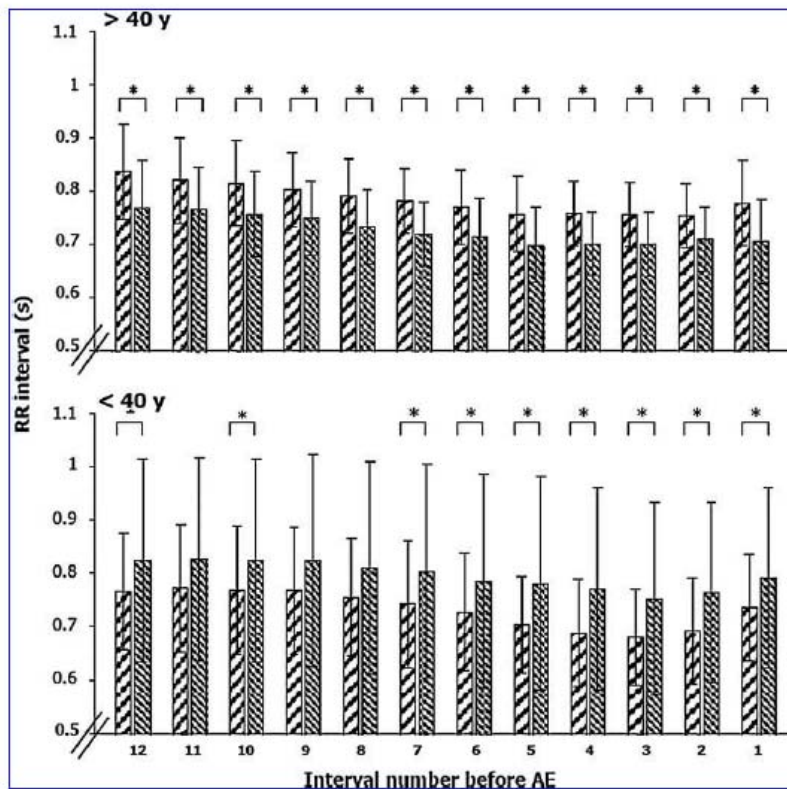


FIG. 5. RR interval duration in the cycles immediately preceding the AE occurring along ascent and descent. The 12 RR intervals recorded immediately before AE are presented as mean values \pm SD for the O group (upper frame; $n = 41$ AE on ascent and 62 AE on descent) and the Y group (lower frame; $n = 50$ AE on ascent and $n = 158$ AE on descent). Data of ascent and descent are, respectively, depicted by bars with ascending and descending pattern. Asterisks indicate the difference being significant at the $p < 0.05$ level.

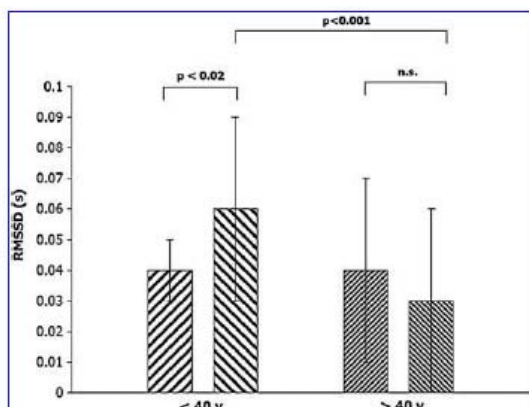


FIG. 6. HRV in the time domain expressed as RMSSD according to age, on ascent and descent. RMSSD data (mean \pm SD) of the 12 beat-period preceding AE on ascent (*ascending pattern*) and descent (*descending pattern*) are presented by the bars on the left and the right hand side, respectively for the Y group ($n=50$ AE on ascent and $n=158$ AE on descent) and for the O group ($n=41$ AE on ascent and 62 AE on descent).

added to previous sympathetic activation, a strong parasympathetic drive tends to trigger the appearance of supraventricular and junctional arrhythmias (Tipton et al., 1994). Age-related differences in handling an "autonomic conflict" may determine its arrhythmogenic outcome.

An ischemia/reperfusion sequence also implicates oxidative stress as a potential arrhythmogenic factor (Jeong et al., 2012; Rodrigo et al., 2013). Transitions at HA may act in a similar way. Acute exposure to hypobaric hypoxia implicates, indeed,

an oxidative impact (Celedón et al., 1998; González et al., 2002; 2005; Arandeda et al., 2005; Magalhaes et al., 2005; Behn et al., 2007; Dosek et al., 2007). Oxidative stress becomes particularly notorious on intermittent exposure to hypoxia (Prabhakar and Semenza, 2012). Antioxidants appear, indeed, to prevent hypoxia/reoxygenation related arrhythmias (Sethi et al., 2009; Jeong et al., 2012; Rodrigo et al., 2013).

Constitutional and physiological parameters were rather similar in both age groups when examined under basal conditions at 2950 (Table 1). Differences in heart rhythm were, however, noticed between both age groups in relation with the ascent/descent sequence. AE incidence was higher on descent than on ascent, but only in the Y group (Fig. 3). AE emergence along descent evidenced an interaction with age (Fig. 4). Age-related arrhythmogenic mechanisms thus seem to prevail during descent. RR intervals, evolving along the 12 beats immediately preceding AE on descent, were found to be larger than those on ascent, in the case of Y group (Fig. 5, lower frame), the reverse occurring in the O group (Fig. 5, upper frame). AE-related bradycardia occurring during descent exclusively in the Y group suggests an increase of vagal activity being noticeable in the younger, but not in the older subjects. RMSSD, representing a time domain measure of HRV, and an indicator of vagal activity, also increased on descent in the younger subjects but not in the older ones (Fig. 6). Vagal activity, thus, seems to increase during descent in the younger subjects. Aging, on the other hand, is known to go along with a decrease of RMSSD (Bonnemeier et al., 2003).

Abrupt RR interval prolongation by vagal activation does not necessarily implicate an immediate adjustment of QT interval (Davidowski and Wolf, 1984; Oliveira et al., 2011). RR interval being enhanced, but action potential duration not immediately adjusted, implicates a relative prolongation of the nonrefractory period. By shortening the effective refractory period, vagal activation possibly contributes to induction and maintenance of atrial fibrillation in the rabbit heart

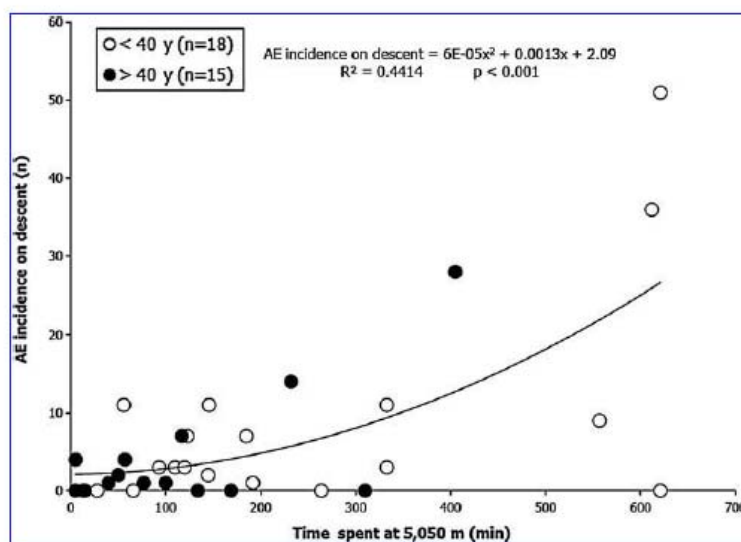


FIG. 7. AE incidence along descent relates to the time spent at 5050 m. AE number registered during descent in either subject ($n=33$) associates with the time (min) spent by them, between ascent and descent, at 5050 m.

(Oliveira et al., 2011). Opportunity for re-entrant circuit generation may, therefore being enhanced by vagally-mediated bradycardia. The latter, thus, may constitute a potentially arrhythmogenic condition, possibly operating during descent particularly in the younger subjects.

Bradycardia may be arrhythmogenic by alterations in myocyte calcium dynamics (Kim et al., 2013). Electric stability of the heart critically depends, indeed, on maintenance of cellular sodium and calcium homeostasis (Barth and Tomaselli, 2009). Hypoxia, the lack of oxygen in relation to energy requirements (Connett et al., 1990), affects all ion fluxes involved in the generation of cardiac action potential (Shimoda and Polak, 2010). Energy deprivation by blockade of mitochondrial oxidative phosphorylation (Brown and O'Rourke, 2010) or by selective inhibition of glycolysis (Morita et al., 2011) favors the appearance of catastrophic arrhythmias. Hypoxia-induced energy stress may be counteracted by the AMP-activated protein kinase (AMPK) system, but activation of the latter also implicates oxidative stress and cytosolic calcium accumulation (Mungai et al., 2011). Hypoxia followed by reoxygenation, thus, may generate an explosive combination of Ca^{2+} overload, ATP depletion, and NAD(P)H oxidation affecting mitochondrial integrity (Davidson et al., 2012), a condition potentially provoking arrhythmias (Akar et al., 2005). Ischemia/reperfusion-related arrhythmias depend on the duration of oxygen lack (Penny and Sheridan, 1983). Correspondingly, time spent at 5050 m is associated with AE incidence on descent (Fig. 7). It may also be considered that mean time of the Y group subjects staying at 5050 m nearly doubled that of the O subjects (Table 2).

Transitions at HA appear to be arrhythmogenic. Particularly in younger subjects, an enhanced vagal activity during descent may increase vulnerability to heart rhythm alterations. Bradycardia ensuing on descent after rapid ascent seems to promote AE generation, presumably by re-entry facilitation. Prolonging the stay at very HA appears to enhance arrhythmogenesis during descent.

Acknowledgments

Support by FONDECYT Chile (Project No. 1100161) and Bundesministerium für Bildung und Forschung (Project CHL12Anb, Domeyko-Center) Germany, as well as facilities provided by ALMA Observatory Chile are gratefully acknowledged. We thank also very much all volunteers participating in this study for their most valuable collaboration.

Author Disclosure Statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- Akar FG, Aon MA, Tomaselli GF, and O'Rourke B. (2005). The mitochondrial origin of post ischemic arrhythmias. *J Clin Invest* 115:3527–3535.
- Araneda OF, García C, Lagos N, et al. (2005). Lung oxidative stress as related to exercise and altitude. Lipid peroxidation evidence in exhaled breath condensate: A possible predictor of acute mountain sickness. *Eur J Appl Physiol* 95:383–390.
- Aubert AE, Ramaekers D, Beckers F, Breem R, Denef C, Van de Werf F, and Ector H. (1999). The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results. *Comput Methods Programs Biomed* 60:197–213.
- Barth AS, and Tomaselli GF. (2009). Cardiac metabolism and arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:327–335.
- Behn C, Araneda OF, Llanos AJ, Celedón G, and González G. (2007). Hypoxia-related lipid peroxidation: Evidence, implications and approaches. *Resp Physiol Neurobiol* 158:143–150.
- Bernardi L, Passino C, Wilmerding V, et al. (2001). Breathing patterns and cardiovascular autonomic modulation during hypoxia induced by simulated altitude. *J Hypertens* 19:947–958.
- Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, et al. (2003). Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: Differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:791–799.
- Brack KE, Coote JH, and Ng GA. (2011). Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation. *Cardiovasc Res* 91:437–446.
- Brown DA, and O'Rourke B. (2010). Cardiac mitochondria and arrhythmias. *Cardiovasc Res* 88:241–249.
- Burtscher M, and Ponchia A. (2010). The risk of cardiovascular events during leisure time activities at altitude. *Prog Cardiovasc Dis* 52:507–511.
- Celedón G, González G, Sotomayor CP, and Behn C. (1998). Membrane lipid diffusion and band 3 protein changes in human erythrocytes due to acute hypobaric hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol* 275:C1429–C1431.
- Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, and Brooks GA. (1990). Defining hypoxia: A systems view of VO_2 ; glycolysis, energetics and intracellular PO_2 . *J Appl Physiol* 68:833–842.
- Davidowski TA, and Wolf S. (1984). The QT interval during reflex cardiovascular adaptation. *Circulation* 69:22–25.
- Davidson SM, Yellon DM, Murphy MP, and Duchon MR. (2012). Slow calcium waves and redox changes precede mitochondrial permeability transition pore opening in the intact heart during hypoxia and reoxygenation. *Cardiovasc Res* 93:445–453.
- Dosek A, Ohno H, Acs Z, Taylor AW, and Radak Z. (2007). High-altitude and oxidative stress. *Respir Physiol Neurobiol* 158:128–131.
- Fariás JG, Jiménez D, Osorio J, Zepeda AB, Figueroa CA, and Pulgar VM. (2013). Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: A challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res* 46:59–67.
- Fedorov VV, Glukhov AV, and Chang R. (2012). Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: Their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H1773–H1783.
- Goldberger AL, Bhargava V, West BJ, and Mandell AJ. (1985). On a mechanism of cardiac electrical stability. The fractal hypothesis. *Biophys J* 148:525–528.
- González G, Celedón G, Sandoval M, et al. (2002). Hypobaric hypoxia-reoxygenation diminishes band 3 protein functions in human erythrocytes. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 445:337–341.
- González G, Celedón G, Escobar M, Sotomayor CP, Ferrer V, Benítez D, and Behn C. (2005). Red cell membrane lipid changes at 3,500 m and on return to sea level. *High Alt Med Biol* 6:320–326.
- Gunga HC, Rucker L, Behn C, Hildebrandt W, Koralewski E, Rich I, Schobersberger W, and Kirsch K. (1996). Shift working in the Chilean Andes (>3,600 m) and its influence on erythropoietin and the low-pressure system. *J Appl Physiol* 81:846–852.
- Hansen J, and Sander M. (2003). Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J Physiol* 546.3:921–929.

23. Huikuri HV, Perkiömäki JS, Maestri R, and Pinna GD. (2009). Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Phil Trans R Soc A* 367:1223–1238.
24. Jeong E-M, Liu M, Sturdy M, Gao G, Varghese ST, Sovari AA, and Dudley Jr, SC. (2012). Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol* 52:454–463.
25. Kim JJ, Nemeš J, Papp R, Strongin R, Abramson JJ, and Salama G. (2013). Bradycardia alters Ca^{2+} dynamics which enhances dispersion of repolarization and arrhythmia risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304:H848–860.
26. Lahiri MK, Kannankeril PJ, and Goldberger JJ. (2008). Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: Physiological basis and prognostic Implications. *J Am Coll Cardiol* 51:1725–1733.
27. Lipsitz LA, Hashimoto F, Lubowsky LP, Mietus J, Moody GB, Appenzeller O, and Goldberger AL. (1995). Heart rate and respiratory rhythm dynamics on ascent to high-altitude. *Heart* 74:390–396.
28. Mäkkilä TH, Barthel P, Schneider R, et al. (2005). Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: Role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 26:762–769.
29. Magalhães J, Ascensão A, Soares J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, and Duarte J. (2005). Acute and severe hypobaric hypoxia increases oxidative stress and impairs mitochondrial function in mouse skeletal muscle. *J Appl Physiol* 99:1247–1253.
30. Mazzeo RS, Brooks GA, Butterfield GE, Podolin DA, Wolfel EE, and Reeves JT. (1995). Acclimatization to high-altitude increases muscle sympathetic activity both at rest and during exercise. *Am J Physiol Reg Integ Comp Physiol* 269:R201–R207.
31. Milledge JS. (1963). Electrocardiographic changes at high-altitude. *Br Heart J* 25:291–298.
32. Morita N, Lee J-H, Bapat A, et al. (2011). Glycolytic inhibition causes spontaneous ventricular fibrillation in aged hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H180–H191.
33. Mungai PT, Waypa GB, Jairaman A, et al. (2011). Hypoxia triggers AMPK activation through reactive oxygen species-mediated activation of calcium release-activated calcium channels. *Mol Cell Biol* 31:3531–3545.
34. Obregón P. (2013). Trabajo en altura: Campamentos mineros se quedan donde están y estalla polémica en la industria [online] <http://mutual.icc-crisis.com/?p=8296>. Last accessed August 10, 2014.
35. Oliveira M, Nogueira da Silva M, Geraldes V, et al. (2011). Acute vagal modulation of electrophysiology of the atrial and pulmonary veins increases vulnerability to atrial fibrillation. *Exp Physiol* 96:125–133.
36. Penny WJ, and Sheridan DJ. (1983). Arrhythmias and cellular electrophysiological changes during myocardial “ischaemia” and reperfusion. *Cardiovasc Res* 17:363–372.
37. Prabhakar NR, and Semenza GL. (2012). Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev* 92:967–1003.
38. Prabhakar NR, Kumar GK, and Peng Y-J. (2012). Sympatho-adrenal activation by chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 113:1304–1310.
39. Querido JS, Wehrwein EA, Hart EC, Charkoudian N, Henderson WR, and Sheel AW. (2011). Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity as a mechanism for persistent sympathoexcitation following acute hypoxia in humans. *Am J Physiol Reg Integ Comp Physiol* 301:R1779–R1785.
40. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, and Van de Werf F. (1998). Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 19:1334–1341.
41. Richalet J-P, Vargas Donoso V, Jiménez D, et al. (2002). Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: A prospective study. *High Alt Med Biol* 3:159–166.
42. Rodrigo R, Prieto JC, and Castillo R. (2013). Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: Molecular mechanisms and potential clinical applications. *Clin Sci (Lond)* 124:1–15.
43. Sethi R, Adameova A, Dhalla KS, Khan M, Elimban V, and Dhalla NS. (2009). Modification of epinephrine-induced arrhythmias by N-acetyl-L-cysteine and vitamin E. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 14:134–142.
44. Shattock MJ, and Tipton MJ. (2012). ‘Autonomic conflict’: A different way to die during cold water immersion? *J Physiol* 590:3219–3230.
45. Shen MJ, Choi EK, Tan AY, et al. (2012). Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 9:30–39.
46. Shimoda LA, and Polak J. (2010). Hypoxia and ion channel function. *Am J Cell Physiol* 300:C951–C967.
47. Szekeres L, and Papp G. (1967). Effect of arterial hypoxia on the susceptibility to arrhythmia of the heart. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 32:143–162.
48. Tipton MJ, Kelleher PC, and Golden FS. (1994). Supraventricular arrhythmias following breath-hold submersions in cold water. *Undersea Hyperb Med* 21:305–313.
49. Vaseghi M, Lux RL, Mahajan A, and Shivkumar K. (2012). Sympathetic stimulation increases dispersion of repolarization in humans with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H1838–H1846.
50. Wang NC, Chicos A, Bantia S, et al. (2011). Persistent sympathoexcitation long after submaximal exercise in subjects with and without coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H912–H920.
51. Warner HR, and Cox A. (1962). A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. *J Appl Physiol* 317:349–355.
52. Weiss RE. (2005). *Modeling Longitudinal Data*. Springer Texts in Statistics, New York, pp. 1–429.
53. West JB. (2012). High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1229–1237.
54. Windsor JS, Rodway GW, and Montgomery HE. (2010). A review of electrocardiography in the high-altitude environment. *High Alt Med Biol* 11:51–60.
55. Woods DR, Allen S, Betts TR, et al. (2008). High-altitude arrhythmias. *Cardiology* 111:239–246.
56. Zaldívar MJ. (2013). Estadísticas de accidentabilidad, Superintendencia de Seguridad Social, Chilean Government [online] http://163.247.55.110/PortalWEB/SST/estadisticas/2014_04_28_Esta%20C3%ADstic%20de%20Accidentabilidad%202013.pdf. Last accessed August 10, 2014.

Address correspondence to:
 Dr. Claus Behn
 Vasconia #1947
 Providencia
 Santiago 75 011 54
 Chile

E-mail: cbehn@med.uchile.cl

Received August 27, 2013;
 accepted in final form February 25, 2014.

Artículo III

Circadian and gender differences after acute high-altitude exposure: are early acclimation responses improved by blue light?

Juan A. Silva-Urra, Cristian A. Núñez-Espinosa, Óscar A. Niño-Méndez, Héctor Gaitán-Peñas, Cesare Altavilla, Andrés Toro-Salinas, Joan R. Torrella, Teresa Pagès, Casimiro F. Javierre, Claus Behn, Ginés Viscor
Wilderness & Environmental Medicine (en prensa).

ORIGINAL ARTICLE

Circadian and Sex Differences After Acute High-Altitude Exposure: Are Early Acclimation Responses Improved by Blue Light?

Juan A. Silva-Urra, GP, MSc; Cristian A. Núñez-Espinosa, MSc; Oscar A. Niño-Mendez, MSc; Héctor Gaitán-Peñas, MSc; Cesare Altavilla, MSc; Andrés Toro-Salinas, MSc; Joan R. Torrella, PhD; Teresa Pagès, PhD; Casimiro F. Javierre, MD; Claus Behn, MD; Ginés Viscor, PhD

From the Departamento Biomédico, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile (Mr Silva-Urra); the Departament de Fisiologia i Immunologia (Mr Núñez-Espinosa, Mr Gaitán-Peñas, Mr Altavilla, Mr Toro-Salinas, and Drs Torrella, Pagès, and Viscor); and Departament de Ciències Fisiològiques II, (Mr Niño-Mendez and Dr Javierre), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; and the Laboratorio de Ambientes Extremos (ICBM), Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile (Dr Behn).

Objective.—The possible effects of blue light during acute hypoxia and the circadian rhythm on several physiological and cognitive parameters were studied.

Methods.—Fifty-seven volunteers were randomly assigned to 2 groups: nocturnal (2200–0230 hours) or diurnal (0900–1330 hours) and exposed to acute hypoxia (4000 m simulated altitude) in a hypobaric chamber. The participants were illuminated by blue LEDs or common artificial light on 2 different days. During each session, arterial oxygen saturation (SpO₂), blood pressure, heart rate variability, and cognitive parameters were measured at sea level, after reaching the simulated altitude of 4000 m, and after 3 hours at this altitude.

Results.—The circadian rhythm caused significant differences in blood pressure and heart rate variability. A 4% to 9% decrease in waking nocturnal SpO₂ under acute hypoxia was observed. Acute hypoxia also induced a significant reduction (4%–8%) in systolic pressure, slightly more marked (up to 13%) under blue lighting. Women had significantly increased systolic (4%) and diastolic (12%) pressures under acute hypoxia at night compared with daytime pressure; this was not observed in men. Some tendencies toward better cognitive performance (d2 attention test) were seen under blue illumination, although when considered together with physiological parameters and reaction time, there was no conclusive favorable effect of blue light on cognitive fatigue suppression after 3 hours of acute hypobaric hypoxia.

Conclusions.—It remains to be seen whether longer exposure to blue light under hypobaric hypoxic conditions would induce favorable effects against fatigue.

Key words: altitude shift work, intermittent hypoxia, altitude acclimatization, heart rate variability, attentional blink, blue light illumination

Introduction

Exposure to altitude inflicts many environmental stresses on the human body derived from factors such as low temperatures, high doses of solar and ionizing radiation, strong winds, and low absolute humidity.¹ However, most of the problems that occur at high altitude are attributable to the hypobaric hypoxia caused by the decrease in atmospheric pressure.

Thousands of workers in the Americas and Central Asia routinely perform activities requiring periods of a few hours at high altitudes followed by a return to low altitudes or even to sea level on a shift-work model (mining, transport, astronomical facilities, etc.), or rapid ascent and descent to moderate and even high altitudes (rescue, defense, etc.). Because of the short duration of the latter type of exposure, workers rarely present severe symptoms of acute mountain sickness (AMS) as a consequence of their exposure to hypobaric hypoxia. However, the effects of hypoxia on some organs involved in the execution of complex tasks (ie, brain, peripheral

Corresponding author: Ginés Viscor, Departament de Fisiologia i Immunologia, Universitat de Barcelona, Avenida Diagonal, 643, E08023 Barcelona, Spain (e-mail: gviscor@ub.edu).

nerves, and even the heart, which performs brain perfusion) cannot be neglected. Acute hypoxia exposure may manifest early in terms of cognitive or alertness parameters, potentially altering proficiency at complex tasks. The temporary and mild character of these alterations, and their spontaneous resolution in most cases, do not contribute to a proper evaluation of the reduced performance and productivity loss during the first hours or days of altitude exposure. Previous reports have shown a decrease in physical capacity associated with short periods of altitude exposure^{2,3} and deleterious effects on neuro-behavioral responses^{4,5} that could increase the risk of work-related accidents, especially for those commuting between places at different altitudes. All these factors may contribute to a high rate of transience in the workforce at high altitude because of intolerance to hypobaric hypoxia.⁶ Moreover, the incidence of vehicle rollover accidents (especially during descent) may be exacerbated by hypoxia because of a decrease in perception, mental concentration, and reaction speed, resulting in a reduced ability to drive vehicles or control heavy machinery.⁷ Recent research by our group revealed a high frequency of cardiac arrhythmic events during car descents from 5050 m to 2950 m.⁸

As a consequence, some countries have developed laws to protect workers at altitude. In Chile, since December 2012, legislation recognizes disorders resulting from hypobaric hypoxia and requires companies operating at altitude to provide adequate education and preventive measures for their workers. To mitigate these problems, some strategies have been proposed for high-altitude working facilities, such as 1) the installation of base camps at lower altitudes for sleep and leisure⁹⁻¹¹; 2) the use of physiological preacclimation strategies, such as hypobaric chambers¹²; 3) the use of portable canned oxygen for pulse delivery, as used, for example, by visitors to the ALMA telescope site (5050 m); or 4) oxygen enrichment of workplaces.¹³⁻¹⁶

The application of blue light illumination has proved to be a very effective way of improving the regulation of circadian rhythms.¹⁷⁻²⁰ In this context and in the search for new preventive strategies to optimize human labor at altitude, the idea has emerged that blue light could have favorable effects at high altitude. For this reason, our group recently tested blue LED installations in the driver cabins of trucks used for the transportation of mining material for their effects on driver alertness during the night (Behn et al, unpublished data). The physiological basis of this methodology is derived from studies in mammals that demonstrate that the retinohypothalamic tract is involved in the regulation of circadian rhythms by light.²¹ The final step in the regulation loop is the production and rhythmic secretion of melatonin from the

pineal gland via a circuit that allows for the light-dark cycle to be sensed. The circuit involves the activity of the so-called intrinsically photosensitive retinal ganglion cells of the retina.²² These cells are projected to the suprachiasmatic nucleus²³ and ultimately have afferent connections to the pineal gland, where melatonin is produced.^{24,25} The secretion of melatonin can be inhibited by light, but not all wavelengths inhibit it. Wavelengths above 530 nm have no suppressive effects, whereas the blue band (wavelengths between 446 and 477 nm) has been found to be the optimal range for melatonin inhibition.¹⁷ Exposure to blue light has several physiological effects aside from the suppression of melatonin secretion, including increases in body temperature, alterations of cognitive performance, and fatigue during the night.²⁶ Moreover, melatonin has been experimentally demonstrated to increase the ventilatory response to hypoxia.²⁷ On the other hand, it has been reported that color vision can be adversely affected at high altitude, especially discrimination along the tritan (blue) axis,²⁸ which could be related to abnormal melatonin release and wakeful status under such conditions.

Our hypothesis was that blue light decreases the state of drowsiness, presumably by reducing the secretion of melatonin, especially at night, and therefore improves cognitive performance indicators. The main objective of this study was to detect, by means of measuring non-invasive physiological parameters and psychological testing, the signs of cognitive fatigue and poor acclimatization to high altitude conditions, and to evaluate the possible positive effect of blue light in the early phase of accommodation. Thus, we tested the possible alterations of mental concentration and alertness of subjects under hypobaric hypoxic conditions in daytime and nighttime scenarios.

Methods

SUBJECTS

This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration concerning the ethical principles of human experimentation. A total of 57 healthy volunteers (25 men and 32 women) were randomly selected from a group of college students. Table 1 shows the anthropometric data of the participants in this study. They were initially given a general information session and personal interview. All subjects underwent a baseline hypoxia tolerance test and were asked not to ingest alcohol and caffeine for 12 hours before each session of the study.

LIGHTING

The lighting level inside the hypobaric chamber was measured using a light meter (PCE 172; PCE Instruments,

Table 1. Select characteristics of the study participants

Characteristic	Men (n=25)	Women (n=32)
Age (years)	23.8 ± 4.2	22.0 ± 3.5
Weight (kg)	71.4 ± 9.8	57.8 ± 7.4
Height (cm)	175 ± 8	166 ± 6
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 2.7	20.9 ± 2.4
% Smokers	16.0	18.8

Values are reported as mean ± SD.
BMI, body mass index.

Jupiter, FL) and followed the guidelines established by the European Union for workplace lighting. To meet the recommendations, the incident light was adjusted at 3 different points to 30 lux at 20 cm from the edge of the working table, ensuring uniform lighting conditions inside the hypobaric chamber. Measurements were performed under 2 experimental lighting conditions: 1) normal artificial lighting (NAL) produced by 5 “incandescent-like” (380–750 nm) soft-white halogen roof lamps (2700 K); and 2) blue light (bLED) produced by 2 strips of narrow-wavelength (465–475 nm) blue LEDs placed along the roof of the chamber. According to the literature, this is within the optimal range for effects on humans.^{29–31}

HYPOXIA EXPOSURE

The participants were scheduled for 2 simulated altitude exposure sessions on different days in a hypobaric chamber located at the Bellvitge Health Campus of the University of Barcelona. They were randomly assigned to 1 of 2 groups: nocturnal (11 men and 19 women) or diurnal (14 men and 13 women). The experimental schedule for the nocturnal group was from 2200 to 0230 hours; the diurnal schedule was from 0900 to 1330 hours. A small group (5–6 subjects) took part in each session. At the first session, a full medical examination, including medical history and physical characteristics, was performed. The subjects were allocated to their posts within the hypobaric chamber, and the first set of measurements was performed.

Cardiovascular parameters (heart rate, blood pressure, and arterial oxygen saturation [SpO₂]) were measured before each set of cognitive and heart rate variability (HRV) tests. Once finished, the door of the hypobaric chamber was closed and simulated altitude exposure commenced. The simulated ascent to 4000 m took 20 minutes; simulated altitude lasted for 3 hours, and the final repressurization period was 20 minutes. Either NAL or bLED was used as the only source of illumination in each session. The order of the type of light was randomly

assigned to each group to avoid any psychological bias. All the parameters studied were obtained under 3 different conditions: at sea level (A0); 15 minutes after arrival at a simulated altitude of 4000 m (A1); and after 3 hours of simulated altitude exposure (A2).

MEASUREMENT PROTOCOL

The subjects were at rest and silent for 10 minutes during heart rate monitoring for subsequent HRV analysis. All subjects then proceeded to complete 2 tests to measure concentration and mental fatigue. First, all the subjects performed the d2 attention test together.³² After a short period of relaxation, the attentional blink test³³ was performed.

ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY

Heart rate variability was measured by means of a Polar Team2 Pro System (Polar Electro Inc, Lake Success, NY). This system has several Team2 transmitters, which send the signal to the receiver unit via Bluetooth technology, thus allowing simultaneous monitoring of several subjects. Beat-to-beat heart rate (R-R interval) was recorded for each individual for at least 5 minutes. The data were analyzed by means of Kubios software (University of Eastern Finland, Kuopio, Finland).³⁴ We evaluated variations of HRV by time and frequency domain methods. In the time domain methods, we analyzed the following statistical measurements: standard deviation of all R-R intervals (SDNN); the square root of the mean squared differences of successive R-R intervals (RMSSD), expressed in milliseconds; and the proportion of heart beats with a duration 50 ms longer or shorter than the successive interval (pNN50), expressed as a percentage. We also analyzed the areas of the spectral peaks of very-low-frequency (VLF), low-frequency (LF), and high-frequency (HF) components expressed as a percentage. The LF/HF ratio, for analysis of the sympathetic–parasympathetic balance, was also calculated. The power spectrum density was estimated using fast Fourier transformations.

D2 ATTENTION TEST

For several years, the d2 attention test has been one of the most useful tools for assessing concentration and selective attention. It assesses the control of attention, error rate, work rate, and concentration fluctuation. In this study, we used the Spanish adaptation.³⁵

Before the test, a clear explanation was given and a practice test was performed. The test consists of 14 lines of the letters “d” and “p” in Courier font accompanied by a variable number (up to 4) of small dashes in subscript

or superscript positions. There is a time limit of 20 seconds per line to be resolved. The respondent is required to scan the lines and cross out all occurrences of the letter “d” with 2 dashes, while ignoring all other characters. The d2 test design allows 3 components reflecting attention behavior to be identified: the rate or amount of work, the degree of precision in performing the task, and the relationship between these factors. Analyzing the scores from this test, conclusions can be drawn about the degree of activity, the stability and consistency in the task, and fatigue and attentional inhibition efficiency.³⁵ In this study, 2 main parameters obtained from the d2 test were considered: the total effectiveness (TOT) was calculated as the total number of items processed minus error scores, and the concentration index (CON) was calculated as the difference between correct and incorrect answers.

ATTENTIONAL BLINK TEST

The attentional blink (AB) test was first described by Raymond et al.³³ The AB test is based on the assumption that there is a known decline in visual performance during task execution. This is attributable to the consumption of resources by other concurrent tasks, when the 2 are out of synchronization. This phenomenon is observed when using the paradigm of rapid serial visual presentation (RSVP): When a series of visual stimuli is presented in rapid succession in the same spatial location, subjects often fail to detect the second target when it is presented between 200 and 500 ms after the first one. The RSVP is often used to study visual perception, both in psychophysics and cognitive psychology,³⁶ and in this case it is used to establish whether there is a decline in visual perception and thus in the nervous system that controls the body.

In this test, 2 condition responses were used: simple and dual tasks. In the simple task, participants were required to indicate at the end of each visual representation series of letters, without any time limit, whether a target stimulus (the letter “X”) appeared, which occurred in 50% of the series. In the double response task, subjects were asked to detect 2 different targets, for example, whether a letter “O” appeared after an “X.” In this second task, it becomes clear that performance is out of the range expected by chance. The software automatically computed the number of right answers (RA) and the reaction time (RT, expressed as $\times 100$ ms) in the second task.

STATISTICAL ANALYSIS

The data were analyzed using SigmaPlot 12 software (Systat Software Inc, San Jose, CA). Multiple comparisons

were performed by 3-way analysis of variance (3-way ANOVA) with the factors L (light, with levels bLED and NAL), H (hypoxia, with levels A0, A1, and A2), and S (schedule, with levels day and night). The power analysis for the ANOVA test was automatically performed according to the following adjustments: minimum detectable difference in means of 0.8, expected standard deviation of residuals at 0.3, and alpha of 0.05. Holm-Sidak and paired *t* tests were used as post-hoc analysis for pairwise comparisons within levels. Differences were considered statistically significant when the probability value was $< .05$. Unless otherwise indicated, values are expressed as mean \pm SD.

Results

Mean data and SD for all physiological parameters are presented in Table 2 (men) and Table 3 (women), and cognitive parameters are given in Table 4. Statistical significance for the interaction (3-way ANOVA) between the 3 factors in the experimental design (light, hypoxia, and schedule) is presented in the corresponding columns on the left. Significant differences after the post-hoc analysis are shown as superscripts according to the code explained in the footnotes of each table.

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS

As expected, hypoxia was followed by a marked reduction in SpO_2 . In both men and women, this decrease in SpO_2 was significantly pronounced at night under simulated altitude conditions (A1 and A2) in comparison to daytime. This finding was not evident under normoxic conditions, and no effect was observed regarding lighting conditions.

Blood pressure behaved differently depending on sex. In men there were no significant differences in systolic and diastolic pressures between the day and night schedules (Table 2). However, in women significant increases of systolic pressure were observed at night at A0 with bLED and at A1 under both lighting conditions, and for diastolic pressure in all cases (Table 3). Moreover, hypoxia induced a significant reduction in systolic pressure (4%–8%), which was slightly more marked under bLED lighting (4%–13%). This effect of hypoxia was not observed for diastolic pressure.

Heart rate was always higher at night and also, as expected, under the 2 hypoxic conditions studied. Regarding HRV, some differences again appeared depending on sex. SDNN was significantly higher during the night in men but not in women. Nevertheless, women showed a significant reduction of this parameter at night at A2 under both lighting conditions, and a significant reduction in RMSSD and pNN50 was also evident in women at night under all conditions. VLF and HF

Table 2. Physiological parameters in men exposed to 2 kinds of light under normobaric normoxic and hypobaric hypoxic conditions

Variable	3-way ANOVA						bLED						NAL									
	L		H		S		A0		Night		Day		A1		A0		Night		Day		A2	
SpO ₂ (%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HR (bpm)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SP (mm Hg)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DP (mm Hg)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HRV	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SDNN	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
RMSD (ms)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
pNN50 (%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
VLF (%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
LF (%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HF (%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
LF/HF	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

All data are mean ± SD. Multiple comparisons were performed by a 3-way ANOVA with factors L (light, with levels bLED and NAL), H (hypoxia, with levels A0, A1, and A2), and S (schedule, with levels day and night). Holm-Sidak and paired *t* tests were used in post-hoc analysis for pairwise comparisons within levels. bLED, blue LED; NAL, normal artificial light; A0, at sea level; A1, 15 minutes after ascent to simulated altitude of 4000 m; A2, 3 hours of simulated altitude of 4000 m; SpO₂, arterial saturation; NS, not significant; HR, heart rate; SP, systolic blood pressure; DP, diastolic blood pressure; HRV, heart rate variability; SDNN, standard deviation of R-R intervals; RMSD, square differences of successive R-R intervals; pNN50, differences of successive intervals greater than 50 ms; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency.

^a bLED vs NAL, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^b A0 vs A1, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^c A0 vs A2, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^d A1 vs A2, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^e day vs night, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^f vs A0, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.
^g vs A1, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.
^h vs day, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.
ⁱ vs bLED, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.

Table 3. Physiological parameters in women exposed to 2 kinds of light under normobaric normoxic and hypobaric hypoxic conditions

Variable	3-way ANOVA						bLED						NAL													
	L		H		S		A0		Night		Day		A1		A2		A0		Night		Day		A1		A2	
	NS	ab	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SpO ₂ (%)	NS	abc	d	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HR (bpm)	NS	ab	d	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SP (mm Hg)	NS	ab	d	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DP (mm Hg)	NS	NS	d	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HRV																										
SDNN	NS	ab	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
RMSSD (ms)	NS	NS	d	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
pNN50 (%)	NS	ab	d	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
VLF (%)	NS	NS	d	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
LF (%)	NS	b	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HF (%)	NS	b	d	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
LF/HF	NS	b	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

All data are mean ± SD. Multiple comparisons were performed by a 3-way ANOVA with factors L (light, with levels bLED and NAL), H (hypoxia, with levels A0, A1, and A2), and S (schedule, with levels day and night). Holm-Sidak and paired *t* tests were used in post-hoc analysis for pairwise comparisons within levels. bLED, blue LED; NAL, normal artificial light; A0, at sea level; A1, 15 minutes after ascent to simulated altitude of 4000 m; A2, 3 hours of simulated altitude of 4000 m; SpO₂, arterial saturation; NS, not significant; HR, heart rate; SP, systolic blood pressure; DP, diastolic blood pressure; HRV, heart rate variability; SDNN, standard deviation of R-R intervals; RMSSD, square differences of successive R-R intervals; pNN50, differences of successive intervals greater than 50 ms; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency.

^a A0 vs A1, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^b A0 vs A2, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^c A1 vs A2, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^d day vs night, *P* < .05, 3-way ANOVA.
^e vs A0, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.
^f vs A1, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.
^g vs day, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.

Table 4. Cognitive parameters in men and women exposed to 2 kinds of light under normobaric normoxic and hypobaric hypoxic conditions

Variable	Sex	3-way ANOVA						bLED						NAL					
		L		H		S		A0		A1		A2		A0		A1		A2	
		Day	Night	Day	Night	Day	Night	Day	Night	Day	Night	Day	Night	Day	Night	Day	Night	Day	Night
d2 test																			
TOT	Men	NS	^b	NS	^d	546 ± 78	475 ± 107 ^f	581 ± 69 ^e	544 ± 85 ^e	573 ± 82 ^e	530 ± 93 ^e	530 ± 85	501 ± 120	572 ± 77 ^e	541 ± 77	562 ± 90 ^e	529 ± 87		
	Women	NS	^{bc}	NS	^d	555 ± 70	482 ± 125 ^f	609 ± 42 ^e	546 ± 92 ^g	598 ± 44 ^e	531 ± 95 ^g	577 ± 72	462 ± 127 ^g	618 ± 36 ^e	520 ± 111 ^g	613 ± 35 ^e	487 ± 114 ^g		
CON	Men	NS	^b	NS	^d	230 ± 45	217 ± 42	250 ± 39 ^e	246 ± 36 ^e	244 ± 40 ^e	241 ± 37 ^e	219 ± 47	227 ± 50	243 ± 46 ^e	244 ± 34	243 ± 48 ^e	241 ± 35		
	Women	NS	^{bc}	NS	^d	231 ± 47	219 ± 48	266 ± 31 ^e	248 ± 37 ^e	256 ± 35 ^e	243 ± 35 ^e	249 ± 46	206 ± 47 ^e	271 ± 26 ^e	234 ± 41 ^e	269 ± 24 ^e	223 ± 39 ^e		
AB	Men	NS	^a	NS	^d	3.5 ± 0.3	3.1 ± 0.3 ^f	3.4 ± 0.2	3.0 ± 0.3 ^f	3.3 ± 0.3	2.9 ± 0.3 ^f	3.4 ± 0.3	2.9 ± 0.2 ^f	3.2 ± 0.3	2.8 ± 0.1 ^f	3.3 ± 0.3	2.8 ± 0.1 ^f		
	Women	NS	^{bc}	NS	^d	3.4 ± 0.3	3.0 ± 0.4 ^f	3.2 ± 0.4 ^f	2.9 ± 0.4 ^g	3.2 ± 0.3 ^f	2.9 ± 0.4 ^f	3.6 ± 0.3	3.0 ± 0.2 ^f	3.5 ± 0.3 ^f	2.8 ± 0.3 ^g	3.3 ± 0.3 ^f	2.8 ± 0.2 ^g		
RA (%)	Men	NS	^b	NS	^d	95 ± 2	95 ± 4	95 ± 4	93 ± 6	94 ± 5	93 ± 5	95 ± 4	95 ± 8	97 ± 4	94 ± 4	96 ± 4	95 ± 5		
	Women	NS	^{bc}	NS	^d	91 ± 14	84 ± 24	92 ± 11	85 ± 22	94 ± 12	86 ± 21 ^f	94 ± 9	88 ± 12	93 ± 9	87 ± 14	95 ± 9	88 ± 15		

All data are mean ± SD. Multiple comparisons were performed by a 3-way ANOVA with factors L (light, with levels bLED and NAL), H (hypoxia, with levels A0, A1, and A2), and S (schedule, with levels day and night). Holm-Sidak and paired *t* tests were used in post-hoc analysis for pairwise comparisons within levels.

bLED, blue LED; NAL, normal artificial light; A0, at sea level; A1, 15 minutes after ascent to simulated altitude of 4000 m; A2, 3 hours of simulated altitude of 4000 m; NS, not significant; TOT, total effectiveness; CON, concentration index; AB, attentional blink; RT, reaction time; RA, right answers.

^a bLED vs NAL, *P* < .05, 3-way ANOVA.

^b A0 vs A1, *P* < .05, 3-way ANOVA.

^c A0 vs A2, *P* < .05, 3-way ANOVA.

^d day vs night, *P* < .05, 3-way ANOVA.

^e vs A0, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.

^f vs A1, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.

^g vs day, *P* < .05, Holm-Sidak and paired *t* tests.

showed opposite trends: VLF increased at night whereas HF decreased. The effects of hypoxia on HRV were especially notable after 3 hours of hypoxia (A2). Significant reductions were observed in both men and women in pNN50 and HF, along with significant increases in LF. Moreover, the LF/HF ratio presented higher values at A2 in both men and women, although they were only statistically significant in women. Regarding the effect of bLED on HRV, the only significant difference with respect to NAL was a reduction in SDNN in men at night after 3 hours of hypobaric exposure (A2), and not significantly lower values in the time domain parameters (RMSSD and pNN50) also at night and A2.

COGNITIVE PARAMETERS

Although bLED did not show any statistically significant differences in the parameters derived from the d2 test (TOT and CON), there was a slight tendency for both parameters to increase at day (Table 4). The parameters of this test showed significantly higher values in women (both in normoxia and hypoxia and in both lighting conditions) in the daytime. Surprisingly, TOT and CON increased significantly under hypoxic conditions. RT in the AB test was significantly higher in both men and women in the daytime and presented a significant increase in men as a result of bLED illumination; post-hoc multiple comparison test detected global significant differences for light factor.

Discussion

The protocol of hypobaric hypoxia (short-term artificial hypoxia conditions in a hypobaric chamber) was designed to avoid the risk of severe AMS symptoms in the subjects. Moreover, this approach allows us to isolate hypoxia effects from other environmental factors (such as cold, dry atmosphere, or strong wind) and also to overcome the difficulties of performing a similar study under real field conditions (eg, work schedule, additional stress, and time availability). Altitude hypoxia is an environmental factor that strongly affects human body functions, eliciting a series of compensatory physiological responses, such as tachycardia and hyperventilation (for an extensive review, see West et al¹). These cardiorespiratory responses are driven by general and sustained sympathetic activation that favors the occurrence of fatigue.³⁷ A total of 41.7% of Chilean mineworkers declared physical/physiological or psychological/cognitive fatigue at geographical altitude, which is a positive predictor for AMS.³⁸ The role of bLED as a possible fatigue regulator has been studied and can be considered as well established at sea

level.^{18,31,39,40} However, the feasibility of applying it at high altitude has not been verified, and the possible effects of bLED illumination on shift work at altitude are not known.

ARTERIAL OXYGEN SATURATION

Inspired Po₂ decreases with barometric pressure; at a simulated altitude of 4000 m, it is approximately 90 mm Hg, which corresponds to 60% of the inspired Po₂ at sea level.⁴¹ This fall in Po₂ is responsible for the well-known reduction in Spo₂ provoked by acute hypobaric conditions. As expected, we found a reduction of Spo₂ levels in hypobaric conditions (Tables 2 and 3) in agreement, for example, with the diurnal values (81%–85%) found by Shen et al⁴² in a recent field study at 4000 m.

One of the interesting findings in the present study is the circadian effect reflected in the Spo₂ levels recorded at night under hypobaric conditions (A1 and A2): There was a significant decrease, 4% to 9%, in absolute Spo₂ values. It is important to note that all subjects were awake and had no apparent signs of periodic breathing. This effect was not apparent under normoxia (A0), when the values fell in the normal range of saturation under sea-level conditions (98%–100%) both during the day and at night.

A circadian rhythm in peak expiratory flow has been reported, an indicator of bronchial diameter. Reinberg et al⁴³ reported a 10% reduction in peak expiratory flow between 2300 hours and 0700 hours. Adamczyk et al⁴⁴ also reported significant reductions in several respiratory parameters such as tidal volume, minute ventilation, and mean inspiratory flow at night. This circadian rhythm could play a role in explaining the more marked reductions in Spo₂ at night during acute hypoxia. An alteration in oxygen-conducting pathways from atmosphere to blood, such as a reduction in bronchial diameter, could have a greater effect during acute hypoxia, when the fall in environmental Po₂ compromises oxygen homeostasis, than in normoxia, thereby explaining the differences found between night and day in hypoxia but not in normoxia.

BLOOD PRESSURE

Our results show a circadian rhythm in systolic and diastolic blood pressure in women, with significant increases in almost all situations at night. This agrees with the results reported by Hermida et al,⁴⁵ who found 2 peaks of arterial pressure values at 4 hours and 12 hours (before night rest) after waking, but is in clear contrast with the circadian rhythm described by Cagnacci et al,⁴⁶

who reported a decline in blood pressure at night that is enhanced by the prolonged administration of melatonin.

In men, we also obtained higher values at night, but they were not significant, introducing a source of variation between men and women in the present study that contrasts with the previously reported circadian decline in young men.⁴⁷ Regarding the effect of acute hypoxia on systolic and diastolic arterial pressure, our results contrast with those obtained at similar altitudes by other authors. Wolfel et al⁴⁸ reported a rise in systemic blood pressure in men after 2 days at 4300 m and attributed the increase to sympathetic activity. Rapid ascents to 4559 m (in <28 hours or after being airlifted by helicopter) have also been reported to result in significant increases both in systolic and diastolic blood pressures.^{49,50} However, it should be noted that all of these studies were only of men, with a wide range of ages, who were exposed under natural hypoxic conditions.

In contrast, in a study performed in a hypobaric chamber, at a simulated altitude of 4800 m and with the same short hypoxic exposure time of 3 hours as that used in the present study, Loshbaugh et al⁵¹ reported no significant increases in mean blood pressure (calculated from systolic and diastolic measurements) in 6 men and 3 women with the same mean age as the subjects participating in our study. Thus, a possible explanation for the contrasting results obtained in our hypobaric chamber could be both the short time of hypoxic exposure (3 hours) and the fact that under field exposure there is a wide range of environmental variables (eg, temperature) that cannot be controlled and could play a role in arterial blood pressure changes.

HEART RATE

The protocol of acute hypobaric hypoxia followed in this research showed significant increases in heart rate in all cases, ranging from 7% to 13%. These higher heart rates were observed immediately after reaching the simulated altitude of 4000 m (A1) and lasted for the entire 3 hours of hypoxia (A2). This observation has been repeatedly confirmed, both in the field and in simulated altitude (see, for example, Naeije⁵²), and leads to an increase in cardiac output and therefore higher oxygen delivery to tissues. Our results also show a circadian rhythm in heart rate, with significant increases at night that range from 8% to 18% when compared with daytime. The circadian rhythm of heart rate has been extensively studied, and clear diurnal and nocturnal variations have been reported and attributed to increased sympathetic activity during the day.⁵³

Our results in normoxia (A0) are in close agreement with a study by Hermida et al⁴⁵ in white men and women of the same age, with increases of between 8% and 16% at night. Moreover, our results show that the circadian rhythms are maintained in hypobaric hypoxia, both immediately after reaching 4000 m (A1, with increases of 11%–14% at night) and after 3 hours of exposure (A2, with increases of 10%–18% at night). Finally, we must conclude that there is no effect of bLED on heart rate, either when compared with NAL or regarding circadian rhythm.

HEART RATE VARIABILITY

As previously described, acute altitude exposure induced a marked decrease in HRV.^{54–56} We found some significant circadian changes in HRV that could reflect variations in autonomous nervous system activity. Especially in women, a significantly lower beat-to-beat HRV (ie, a reduction in parameters such as RMSSD and pNN50) together with a significant decrease in HF at night may indicate reduced vagal activity that matches the significant increases in heart rate discussed above. We also found a significant reduction in VLF at night in both men and women.

Although the physiological mechanisms underlying VLF oscillations are still unclear, fluctuations of thermoregulatory activity and parasympathetic outflow have been proposed as potential factors⁵⁷ and could explain these results. Hypobaric hypoxia had significant effects on HRV, especially after 3 hours of exposure (A2): we found decreases in parameters reflecting parasympathetic modulation (pNN50 and HF) and increases in LF and the LF/HF ratio. All these results are indicative of activation of the sympathetic tone and a vagal withdrawal response, in agreement with previous work on acute hypoxia at rest.^{58–61} Apart from a significant reduction in SDNN in men at night after 3 hours of hypobaric exposure, in the present study we did not find any clear-cut trend in the effect of bLED illumination on HRV. These findings suggest a negligible effect of blue light on HRV, at least in the first 3 hours of exposure.

COGNITIVE PERFORMANCE

Beside the effects of hypobaric hypoxia on physiological parameters, a variety of effects on neuropsychological functions have also been reported that have mostly been attributed to cerebral hypoxia and the resulting functional and structural cerebral alterations. Some studies have demonstrated short-term visual and spatial memory deterioration when ascending over 2500 m,^{62,63} with particularly notable effects over 4500 m.⁶⁴ Those studies also found a reduction in the speed and precision of

motor capacity in comparison to sea level conditions. Language disorders, such as aphasias and deficiencies in comprehension, have also been reported in mountaineers, which affect them in an altitude-dependent pattern.^{65,66} A decrease in reaction time, psychomotor ability, and mental efficiency is also a common finding in altitude-exposed subjects in both experiments performed in hypobaric chambers^{67,68} and during mountain expeditions.⁶⁹ Moreover, a rapid ascent to altitude is associated with decreased function and cognitive performance in subjects trained in specific jobs, showing deterioration in accuracy tests and a decrease in execution speed caused by hypoxia.⁷⁰

On the other hand, it has been established that the circadian cycle is sensitive to blue light exposure.¹⁷ Blue light increases alertness of subjects, in association with a higher subjective feeling of vigil and low levels of fatigue at night,^{31,40,71} although there is a significant decrease in subjective sleepiness during 460-nm light exposure compared with 550-nm light exposure and no light, starting 30 minutes after lights on.⁷² The use of enriched blue light has been generalized in places of work, such as in the cabins of heavy vehicles or aircrafts,³¹ because of a demonstrated effect of reducing fatigue in workers. However, to our knowledge, no previous studies assessed the potential positive effects of blue light under acute hypobaric hypoxia. It is important to note that hypoxic conditions greatly alter most physiological control mechanisms; for this reason, it is necessary to confirm the putative positive effects of blue light, which have been well established at sea level, under these environmental conditions.

Although our results are statistically insignificant, a tendency to solve the d2 attention test with better cognitive performance was detected in some cases. Thus, in men, the overall TOT and CON tended to be higher (2%–5%) when the test was executed under bLED in the day (Table 4). In women, bLED resulted in a tendency to improve cognitive performance with increases in TOT and CON from 4% to 8%; however, in this case, this was true when the d2 test was performed at night (Table 4). Moreover, in women there is a significant difference (both in normoxia and hypoxia and in both lighting conditions) in cognitive performance: they perform better in the d2 test during the daytime than at night.

A surprising finding of our study is that for both lightings, TOT and CON were significantly improved under hypoxic conditions. We believe that this finding arises from an important limitation of the study: a probable training effect derived from the repeated, close in time executions of the d2 test. This effect would be the reason for consistently better performance in subsequent tests compared with the first one. This is also an

important methodological limitation to be considered for d2 test field applications (ie, altitude workers).

Regarding the results of the AB test, significantly lower RT scores were found at night in both men and women. This finding agrees with studies that demonstrate that the circadian fluctuations of serial-visual performance in a vigilance task have an interval for maximum speed execution between 1900 hours and 2100 hours.⁷³ However, in women the significant reduction in RT found at night is accompanied by a loss of effectiveness (lower RA) in comparison with daytime. Contrasting the trend observed in parameters from the d2 test, RT significantly increased in men under bLED illumination, indicating another difference between the sexes and questioning the usefulness of bLED in reaction tasks.

Conclusions

In conclusion, we observed significant circadian rhythm differences in physiological parameters such as blood pressure, heart rate, and HRV, which are maintained in acute hypoxia after 3 hours of exposure. Moreover, a circadian effect on SpO₂ under acute hypoxia conditions has been observed, with significant decreases at night. Sex differences were also evident, with different behavior in the physiological and cognitive parameters after hypoxia. Some tendencies toward better cognitive performance from the d2 attention test under bLED illumination were seen, although when considered with the physiological parameters and reaction time, there was no conclusive favorable effect of bLED on fatigue suppressive effects after 3 hours of acute hypobaric hypoxia. It remains to be seen whether exposure times to bLED longer than 3 hours under hypobaric hypoxic conditions would induce favorable effects against fatigue. These conclusions are limited by the present study design, mainly the short-term hypoxia exposure to avoid the risk of severe AMS in the subjects owing to the lack of acclimatization.

Acknowledgments

The authors are grateful to all the students of the UB/UPC MSc in Biomedical Engineering and the UB BSc in Biomedical Sciences who kindly agreed to participate in the study. This study was funded by grants A/025717/09 and A/030280/10 from the Spanish Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID) and the Chilean FONDECYT project no. 1100161. We are also grateful to Prof JA Aznar from the Department of Basic Psychology at the University of Barcelona for providing us with the software for the attentional blink test. The authors do not report any potential conflicts of interest.

References

- West JB, Milledge JS, Schoene RB, Luks A, eds. High Altitude Medicine and Physiology. 5th ed. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis Group; 2013.
- Mazzeo RS. Altitude, exercise and immune function. *Exerc Immunol Rev.* 2005;11:6–16.
- Wilber RL. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1610–1624.
- Zhang H, Lin J, Sun Y, et al. Compromised white matter microstructural integrity after mountain climbing: evidence from diffusion tensor imaging. *High Alt Med Biol.* 2012;13:118–125.
- Zhang G, Zhou S-M, Yuan C, Tian H-J, Li P, Gao Y-Q. The effects of short-term and long-term exposure to a high altitude hypoxic environment on neurobehavioral function. *High Alt Med Biol.* 2013;14: 338–41.
- Richalet JP, Donoso MV, Jiménez D, et al. Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol.* 2002;3:159–166.
- Gerard AB, McElroy MK, Taylor MJ, et al. Six percent oxygen enrichment of room air at simulated 5,000 m altitude improves neuropsychological function. *High Alt Med Biol.* 2000;1:51–61.
- Behn C, Dinamarca GA, De Gregorio NF, et al. Age-related arrhythmogenesis on ascent and descent: “autonomic conflicts” on hypoxia/reoxygenation at high altitude? *High Alt Med Biol.* 2014;15:356–363.
- Bärtsch P, Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sports.* 2008;18(suppl 1):1–10.
- Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, et al. Wilderness Medical Society. Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med.* 2010;21:146–155.
- Muza SR, Beidleman BA, Fulco CS. Altitude preexposure recommendations for inducing acclimatization. *High Alt Med Biol.* 2010;11:87–92.
- Richalet JP, Bittel J, Herry JP, et al. Use of a hypobaric chamber for pre-acclimatization before climbing Mount Everest. *Int J Sports Med.* 1992;13(suppl 1):S216–S220.
- Böcker M, Vogy J, Nolle-Gösser T. Scientific approach for optimising performance, health and safety in high-altitude observatories. *Messenger (Los Angel).* 2008;133:49–52.
- West JB. Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude. *Respir Physiol.* 1995;99:225–232.
- West JB. Commuting to high altitude: value of oxygen enrichment of room air. *High Alt Med Biol.* 2002;3:223–235.
- West JB. Improving oxygenation at high altitude: acclimatization and O₂ enrichment. *High Alt Med Biol.* 2003;4: 389–398.
- Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci.* 2001;21:6405–6412.
- Figueiro MG, Bierman A, Plitnick B, Rea MS. Preliminary evidence that both blue and red light can induce alertness at night. *BMC Neurosci.* 2009;10:105.
- Mainster MA, Turner PL. Blue light's benefits vs blue-blocking intraocular lens chromophores. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:1245–1246.
- Münch M, Léon L, Crippa SV, Kawasaki A. Circadian and wake-dependent effects on the pupil light reflex in response to narrow-bandwidth light pulses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:4546–4555.
- Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol.* 1972;146:1–14.
- Sekaran S, Foster RG, Lucas RJ, Hankins MW. Calcium imaging reveals a network of intrinsically light-sensitive inner-retinal neurons. *Curr Biol.* 2003;13:1290–1298.
- Moore RY. Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc.* 1983;42:2783–2789.
- Argamaso SM, Froehlich AC, McCall MA, Nevo E, Provencio I, Foster RG. Photopigments and circadian systems of vertebrates. *Biophys Chem.* 1995;56:3–11.
- Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25:177–195.
- Viola AU, James LM, Schlagen LJM, Dijk DJ. Blue-enriched white light in the workplace improves self-reported alertness, performance and sleep quality. *Scand J Work Environ Health.* 2008;34:297–306.
- Chen Y, Tjong Y-W, Ip S-F, Tipoe GL, Fung M-L. Melatonin enhances the hypoxic response of rat carotid body chemoreceptor. *J Pineal Res.* 2005;38: 157–63.
- Tekavcic-Pompe M, Tekavcic I. Color vision in the tritan axis is predominantly affected at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2008;9:38–42.
- Vandewalle G, Gais S, Schabus M, et al. Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. *Cereb Cortex.* 2007;17:2788–2795.
- Vandewalle G, Maquet P, Dijk D-J. Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends Cogn Sci.* 2009;13:429–438.
- Phipps-Nelson J, Redman JR, Schlagen LJM, Rajaratnam SMW. Blue light exposure reduces objective measures of sleepiness during prolonged nighttime performance testing. *Chronobiol Int.* 2009;26:891–912.
- Brickenkamp R. *The d2 Test of Attention.* Göttingen, Germany: Hogrefe; 1962.
- Raymond JE, Shapiro KL, Arnell KM. Temporary suppression of visual processing in an RSVP task: an attentional blink? *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1992;18:849–860.
- Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV—heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113:210–220.
- Seisdedos N. *d2, Test de Atención.* (Spanish adaptation.). Madrid, Spain: TEA Ediciones; 2002.
- Chun MM, Potter MC. A two-stage model for multiple target detection in rapid serial visual presentation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1995;21:109–127.

37. Tran Y, Wijesuriya N, Tarvainen M, Karjalainen P, Craig A. The relationship between spectral changes in heart rate variability and fatigue. *J Psychophysiol.* 2009; 23:143–151.
38. Vera A, Carrasco C, Vanegas J, Contreras G. Fatiga física y fatiga cognitiva en trabajadores de la minería que laboran en condiciones de altitud geográfica. Relación con el mal agudo de montaña. *Cienc Trab.* 2008;29:90–94.
39. Bennett S, Alpert M, Kubulins V, Hansler RL. Use of modified spectacles and light bulbs to block blue light at night may prevent postpartum depression. *Med Hypotheses.* 2009;73:251–253.
40. Taillard J, Capelli A, Sagaspe P, Anund A, Akerstedt T, Philip P. In-car nocturnal blue light exposure improves motorway driving: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2012;7:e46750.
41. West JB. Prediction of barometric pressures at high altitude with the use of model atmospheres. *J Appl Physiol.* 1996;81:1850–1854.
42. Shen G, Xie K, Yan Y, et al. The role of oxygen-increased respirator in humans ascending to high altitude. *Biomed Eng Online.* 2012;11:49–56.
43. Reinberg A, Guillet P, Gervais P, Ghata J, Vignaud D, Abulker C. One month chronocorticotherapy (Dutimelan 8 15 mite). Control of the asthmatic condition without adrenal suppression and circadian rhythm alteration. *Chronobiologia.* 1977;4:295–312.
44. Adamczyk W, Tafil-Klawe M, Siekierka M, Zlomanczuk P, Weber P, Klawe JJ. Daily pattern of breathing in healthy young men. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(suppl 6):115–122.
45. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. *Chronobiol Int.* 2002;19:461–481.
46. Cagnacci A, Cannotta M, Renzi A, Baldassari F, Arangino S, Volpe A. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens.* 2005;18(12 Pt 1):1614–1618.
47. Degaute JP, van de Borne P, Linkowski P, Van Cauter E. Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men. *Hypertension.* 1991;18:199–210.
48. Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo RS, Reeves JT. Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol.* 1994;76:1643–1650.
49. Kanstrup IL, Poulsen TD, Hansen JM, et al. Blood pressure and plasma catecholamines in acute and prolonged hypoxia: effects of local hyperthermia. *J Appl Physiol.* 1999;87:2053–2058.
50. Parati G, Revera M, Giuliano A, et al. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J.* 2013;34:759–766.
51. Loshbaugh JE, Loepky JA, Greene ER. Effects of acute hypobaric hypoxia on resting and postprandial superior mesenteric artery blood flow. *High Alt Med Biol.* 2006;7: 47–53.
52. Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52: 456–466.
53. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *Am Heart J.* 2003;145:779–786.
54. Comolo J, Mollard P, Brugniaux JV, Robach P, Richalet JP. Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil. *J Appl Physiol.* 2004;97:935–940.
55. Schmitt L, Fouillot JP, Millet GP, et al. Altitude, heart rate variability and aerobic capacities. *Int J Sports Med.* 2008; 29:300–306.
56. Basualto-Alarcón C, Rodas G, Galilea PA, et al. Cardiorespiratory parameters during submaximal exercise under acute exposure to normobaric and hypobaric hypoxia. *Apunt Med Esport.* 2012;47:65–72.
57. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 1998;98:547–555.
58. Buchheit M, Richard R, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Brandenberger G, Simon C. Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise. *Int J Sports Med.* 2004;25:264–269.
59. Fukuda-Matsuda E, Yamada M, Tanobe K, Saito S. Peripheral circulation monitored by surface temperature and autonomic nervous function in hypobaric hypoxic environment: effects of submaximal exercise. *Int J Environ Health Res.* 2007;17:53–60.
60. Chen Y-CC, Lin F-CC, Shiao G-MM, Chang S-CC. Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation. *Am J Med Sci.* 2008;336: 248–253.
61. Zupet P, Princi T, FINDERLE Z. Effect of hypobaric hypoxia on heart rate variability during exercise: A pilot field study. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107:345–350.
62. Cavaletti G, Moroni R, Garavaglia P, Tredici G. Brain damage after high-altitude climbs without oxygen. *Lancet.* 1987;1(8524):101.
63. Nelson TO, Dunlosky J, White DM, Steinberg J, Townes BD, Anderson D. Cognition and metacognition at extreme altitudes on Mount Everest. *J Exp Psychol Gen.* 1990;119:367–374.
64. Berry DT, McConnell JW, Phillips BA, Carswell CM, Lamb DG, Prine BC. Isocapnic hypoxemia and neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1989;11:241–251.
65. Botella de Maglia J, Garrido Marín E, Catalá Barceló J. Transient motor aphasia at high altitude [in Spanish]. *Rev Clin Esp.* 1993;193:296–298.
66. Lieberman P, Protopapas A, Reed E, Youngs JW, Kanki BG. Cognitive defects at altitude. *Nature.* 1994;372: 325.
67. Denison DM, Ledwith F, Poulton EC. Complex reaction times at simulated cabin altitudes of 5,000 feet and 8,000 feet. *Aerosp Med.* 1966;37:1010–1013.
68. Bolmont B, Thullier F, Abraini JH. Relationships between mood states and performances in reaction time, psychomotor ability, and mental efficiency during a 31-day

- gradual decompression in a hypobaric chamber from sea level to 8848 m equivalent altitude. *Physiol Behav.* 2000; 71:469–476.
69. Hombein TF, Townes BD, Schoene RB, Sutton JR, Houston CS. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med.* 1989; 321:1714–1719.
70. Li P, Zhang G, You HY, Zheng R, Gao YQ. Training-dependent cognitive advantage is suppressed at high altitude. *Physiol Behav.* 2012;106:439–445.
71. Rea MS, Figueiro MG, Bullough JD, Bierman A. A model of phototransduction by the human circadian system. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005;50:213–228.
72. Cajochen C, Münch M, Koblalka S, et al. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90. 1311–6.
73. Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF III, et al. Circadian rhythms in human performance and mood under constant conditions. *J Sleep Res.* 1997;6:9–18.