

Relation between exposure to altitude and ventilatory response: a review to facilitate the adaptation to high lands

Margarita Zamora Saá

Università Degli Studi di Roma, "La Sapienza"

margarita.zamora@uniroma1.it

Abstract. In order to update and arrange the information about the physiological response to the increase in altitude, this article is a literature review. Despite the lack of systematic studies that cause uncertainty in decision making for the proper management of human resources, in general it is identified the fourth day as one when the adaptation process starts over 3000 meters. The results presented here may be useful for the mining industry in Andean countries where thousands of workers are intended to operate at high altitudes.

Keywords: high altitude, hypoxia, barometric pressure, hyperventilation, acclimatization.

1.- Problema

Las actividades en altura ya sea deportivas, mineras y de otro tipo; han sido un desafío para las personas que sin habitar normalmente sobre los tres mil metros de altitud, pretenden tener un satisfactorio rendimiento en tales lugares.

No sólo la temperatura, humedad, radiación solar y otras variables ambientales son poco familiares para dichas personas; sino todas aquellas que inciden en un adecuado desempeño como la presión barométrica. Ésta disminuye con la altitud porque mientras más alto se localiza el cuerpo humano, menor es el peso de la atmósfera que hace presión sobre él [1].

La atmósfera que circunda la Tierra es una mezcla de gas y vapor de agua. La ley de Dalton establece que la presión de una mezcla de gas corresponde a la suma de las presiones de cada uno de los gases que la componen. Así, en aire seco, a presión atmosférica de 760 mmH, el 21% de la presión total se debe a las moléculas de oxígeno. La presión de un único gas se conoce como presión parcial. Para calcular la presión parcial de un gas se debe multiplicar la presión atmosférica por el

porcentaje relativo de ese gas en la mezcla.

Entonces, la Presión Parcial de Oxígeno en aire seco y a nivel del mar es:

$$PO_2 = 760 \text{ [torr]} \times 20.9 \% = 159 \text{ [torr]}$$

La presión del gas está determinada sólo por su relativa abundancia en la mezcla y es independiente de las dimensiones de las moléculas o del peso del gas.

La efectiva presión parcial de los gases varía en relación a la cantidad de vapor de agua presente, ya que la presión del agua hace que disminuya la presión de cada uno de los otros gases que conforman la mezcla. Entonces, la presión parcial de oxígeno atmosférico puede disminuir tanto por la presencia del vapor de agua en el ambiente cuanto por la altitud que es la responsable de la disminución de la presión barométrica.

La disminución de la presión barométrica (P_B) hace que también disminuya la presión de oxígeno inspirado. Cuando el aire es inhalado, se calienta y se humedece en el árbol bronquial superior y se satura con vapor a la temperatura prevalente. La presión del vapor de agua a 37° C es de 47 [mmHg] independiente de

la altitud a la que la persona se encuentre. [1]. Entonces si se calcula la presión del oxígeno inspirado (P_{iO_2}) considerando aire seco y una presión barométrica de 760 [mmHg] se tiene:

$$P_{iO_2} = 0.2094 (P_B - 47) = 149 \text{ [mmHg]}$$

Para presiones más bajas, por ejemplo a 4000 msnm, la presión barométrica es de 462[mmHg] y la presión del oxígeno inspirado es de solo 87 [mmHg]. La ecuación anterior, además de permitir calcular la P_{iO_2} , permite notar el importante rol de la presión del vapor de agua a elevada altitud. Por ejemplo, a nivel del mar la presión del vapor de agua a 37° C es solamente el 6% de la presión barométrica total.

Cuando la presión de oxígeno inspirado es de 149 [mmHg] en una persona sana, la presión de oxígeno alveolar y arteriosa es de 100 [mmHg] y la del dióxido de carbono de 40 [mmHg].

Cualquier factor capaz de disminuir la presión de oxígeno alveolar determina una caída del gradiente de presión y en consecuencia entra a la sangre una menor cantidad de oxígeno.

Como ya ha quedado demostrado, uno de los principales factores que influyen en la disminución de la presión de oxígeno del aire inspirado es la altitud; por ejemplo, en la cumbre del monte Everest, a 8848 metros la presión barométrica es de sólo 253 [mmHg] y la presión de oxígeno, de sólo 53 [mmHg]. Por ende, la presión de oxígeno alveolar y arteriosa disminuyen de 100 a 35 [mmHg], lo que es prácticamente insuficiente para que una persona se mantenga en vida.

Ante esta teoría emerge el cuestionamiento si los responsables de administrar el recurso humano en altura disponen de información para la toma de decisiones, especialmente en aquellos lugares donde los trabajadores se exponen a los fenómenos aquí expuestos.

2.- Objetivos

Revisar el grado de actualidad y profundidad del tratamiento bibliográfico del problema.

Examinar los estudios sobre fisiología de altura y comparar los distintos grados de exposición a la altitud.

Determinar las condiciones que permiten aclimatarse a la altitud.

Reconocer los procesos de aclimatación fisiológica a la altitud.

3.- Estado del Arte

Los estudios de los efectos de la altitud sobre el organismo humano y animal no sobreamaban en la literatura sectorial. Son variadas y de conclusiones definitivas las investigaciones sobre cambios bruscos en la altitud para el caso de los pilotos de aviones, sobre todo de guerra. Seguimientos breves sobre el rendimiento de deportistas (escaladores, ciclistas y otros) cuando deben esforzarse en alturas arrojan pocas luces sobre la fisiología humana y su acomodación a la altura.

Una revisión de la literatura sobre los cambios fisiológicos y la adaptación a la altura fue hecha por la autora (*“Review sul lavoro in Altitudine”, Università La Sapienza, Roma, 2010*) poniendo en relieve la cuasi inexistencia de investigaciones específicas sobre el trabajo humano, continuativo u ocasional, en condiciones de baja presión atmosférica. Además, deben considerarse vigentes textos “clásicos” como los estudios de Ward, Milledge y West (*High altitude medicine and physiology*) sobre el comportamiento del organismo en altitudes.

En particular, en Chile destacan las publicaciones y la competencia del Dr. Céspedes del Hospital del tórax sobre las patologías de sistema respiratorio, y del

Dr. Llanos, director e investigador del Centro Internacional de Estudios Andinos, donde se realizan estudios con animales sobre hipoxia en altura, entre otros.

Un despliegue más detallado del Estado del Arte se expone integrado a otros tópicos en las secciones siguientes del presente artículo.

4.- Método

Para la revisión sistemática de la literatura del sector se establece un *update* de la información disponible desde organismos oficiales, de publicaciones en revistas especializadas y de la integración resultante.

También se realiza un examen crítico de las propuestas a través de la verificación de la proporción de tesis provisionales versus resultados concluyentes.

Además se efectúa una comparación de la información disponible en función del campo de proveniencia y/o de aplicación (medicina, deporte, trabajo)

Tranversalmente a las actividades recién listadas se realiza un seguimiento histórico para trazar la trayectoria de la investigación en el campo médico, fisiológico e instrumental.

5.- Resultados

De la revisión bibliográfica y del examen de las propuestas de fisiólogos y otros especialistas que se han examinado, es posible detallar los siguientes hallazgos que se clasifican en tres tópicos: fisiología general, hipoxia-hiperventilación y aclimatación.

5.1.- Fisiología

Uno de los mecanismos fisiológicos que se presenta al ascender desde el nivel del mar es el aumento de la frecuencia respiratoria. Este comienza cuando la presión de oxígeno en la sangre arterial disminuye y ocurre en todas las altitudes

superiores al nivel del mar, incrementándose progresivamente al aumentar la altitud.

El estímulo del aumento de la ventilación a grandes altitudes nace, de forma casi exclusiva, en el tejido que controla la presión de oxígeno en la sangre arterial y que se halla en un órgano llamado cuerpo carotídeo, del tamaño aproximado de una cabeza de alfiler y situado en dos ramas minúsculas de las arterias carótidas, a la altura del ángulo de la mandíbula. Cuando la presión de oxígeno en la sangre arterial disminuye, estas células, similares a las neuronas (las células quimiorreceptoras), del cuerpo carotídeo registran el descenso y aumentan el ritmo de transmisión de sus impulsos a lo largo del nervio glossofaríngeo, que los lleva directamente al centro de control respiratorio, situado en el tronco del encéfalo. Cuando dicho centro recibe un número mayor de impulsos, se activa y estimula el aumento de la frecuencia y profundidad de la respiración mediante una serie de vías nerviosas complejas, que actúan sobre el diafragma y los músculos de la pared del tórax. El resultado es un aumento del aire inspirado por los pulmones, lo que trae consigo un aumento de la presión de oxígeno.

Cuando una persona respira oxígeno o aire enriquecido con oxígeno se produce el fenómeno contrario de forma que las células quimiorreceptoras reducen su ritmo de activación, el número de impulsos que llegan al centro respiratorio disminuye y la respiración disminuye. Estos diminutos órganos situados a ambos lados del cuello son muy sensibles a los pequeños cambios de la presión de oxígeno en la sangre y son prácticamente los responsables del mantenimiento del nivel de oxígeno del organismo, ya que cuando ambos están dañados o son extirpados, no se produce incremento alguno de la ventilación cuando disminuye la presión de oxígeno en la sangre. Por lo tanto, uno de los factores más importantes en el control de la respiración es la presión arterial de oxígeno, el descenso del nivel de oxígeno en el aire conlleva un aumento de la respiración, mientras que su elevación induce la reducción de esta. En ambos

casos, el resultado es el esfuerzo del organismo por mantener constantes los niveles de la presión de oxígeno en la sangre [2][3].

La producción de energía requiere oxígeno y cuando el aporte de éste a los tejidos disminuye (hipoxia), la función de los tejidos puede deteriorarse. El órgano más sensible a la falta de oxigenación es el cerebro, siendo los centros neuronales del sistema nervioso central decisivos en el control de la respiración.

Si se respira una mezcla con bajo contenido de oxígeno, la respuesta inicial es un aumento de la ventilación que al cabo de unos diez minutos se amortigua hasta cierto punto, lo que se conoce como depresión ventilatoria hipóxica, es transitorio y podría llegar a durar sólo algunas horas. Sin embargo inmediatamente después del ascenso a grandes alturas aumenta la ventilación, debiendo pasar un tiempo para que alcance su valor máximo. Al llegar a una determinada altitud, la mayor actividad de los centros carotídeos hace que la ventilación aumente y de este modo se eleva la presión de oxígeno en la sangre arterial hasta el valor que tenía a nivel del mar. Pero los cuerpos carotídeos se enfrentan a un dilema: el incremento de la respiración produce mayor excreción de dióxido de carbono en el aire espirado. Con la presencia de dióxido de carbono en los tejidos del cuerpo se crea acidez en los medios acuosos, y con su ausencia (mediante la espiración), los líquidos orgánicos, incluida la sangre, se hacen más alcalinos, lo que altera el equilibrio ácido-base del organismo. El dilema se plantea porque la ventilación se controla no sólo para mantener constante la presión de oxígeno, sino también para conservar dicho equilibrio. El CO_2 regula la respiración en sentido opuesto al oxígeno. Así, cuando la presión de CO_2 (es decir, el grado de acidez existente en algún lugar del interior del centro respiratorio) aumenta, la ventilación también lo hace; y cuando aquél disminuye, la ventilación disminuye también. Al llegar a una altitud elevada, cualquier incremento de la ventilación producido por el bajo contenido

de oxígeno en el aire respirado induce una disminución de la presión de CO_2 , que origina alcalosis y se opone a la ventilación. Por lo tanto el problema del organismo es no poder mantener constante la presión de oxígeno y el equilibrio ácido base. Para que esto se pueda restablecer la persona necesita muchas horas e incluso días.

Una de las formas de restablecer el equilibrio es la excreción de bicarbonato a través del riñón, formando una orina alcalina que compense la pérdida respiratoria de acidez y contribuya a recuperar los niveles propios del nivel del mar. Este proceso es lento y por lo tanto hay otro problema que debemos considerar: "la aclimatación" [2][3].

5.2.- Hipoxia-Hiperventilación.

La Hipoxia puede ser generalizada cuando la falta de oxígeno compromete a todo el organismo, o tisular cuando compromete algún tejido en particular. La condición aguda de la hipoxia se refiere a la de un organismo expuesto repentinamente o por un periodo breve de al oxígeno disminuido; la hipoxia crónica en cambio es la condición de exposición prolongada a la menor presión parcial de oxígeno [4] [5] [6].

La hipoxia hipóxica ocurre cuando hay una reducción de la cantidad de oxígeno que entra en la sangre y se presenta en personas sanas a elevada altitud [6].

El organismo dispone de mecanismos específicos y órganos delegados a captar la falta de oxígeno en el cuerpo. La naturaleza considera fundamental la correcta suficiencia de oxígeno para cada célula, tanto es así que todas las células de nuestro cuerpo son capaces de monitorear la correcta oxigenación e de responder a la hipoxia en segundos o minutos [7].

El ascenso a altas altitudes provoca un inmediato incremento de la ventilación alveolar; es decir, de la cantidad de aire inspirado que alcanza los alveolos pulmonares. Esta aumentada ventilación se conoce como respuesta ventilatoria

hipoxia (HVR; *hypoxic ventilatory response*).

La HVR se debe al siguiente mecanismo fisiológico: cuando la presión de oxígeno en la sangre arterial disminuye, las células quimiorreceptoras de los cuerpos carotídeos (verdaderos monitores de la concentración de oxígeno y del pH advierten esta disminución y aumentan el tono de la transmisión de sus impulsos a través del IX craneal hasta el centro de control respiratorio localizado en el tronco encefálico [8][9]. Cuando este centro recibe un número mayor de impulsos se activa y estimula el aumento de la frecuencia y profundidad de la respiración mediante una serie de vías nerviosas complejas. El resultado final será el aumento de la ventilación (volumen de aire inspirado) por el incremento de la frecuencia respiratoria [10].

El efecto sobre la ventilación de la exposición a la hipoxia aguda depende de la duración de la hipoxia, con tres fases distinguibles: hipoxia aguda (1 hora), hipoxia de breve término (de 1 hora a días) e hipoxia de largo término (de años a generaciones) [11].

La respuesta homeostática inmediata del organismo a la hipoxia es la hiperventilación [12][13][14]. La hiperventilación aumenta la ventilación alveolar incrementando la presión de oxígeno alveolar y arteriosa [15]. Sin embargo, ella causa también una disminución de la presión de dióxido de carbono plasmática y un aumento del pH [15] [16, es decir un estado de alcalosis [17]. El cambio del pH a su vez aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

El aumento del vínculo oxígeno hemoglobina podría parecer contraproducente, pero, en realidad permite a la hemoglobina captar más oxígeno ante la presencia de una baja presión de oxígeno pulmonar.

5.3.- Aclimatación

La aclimatación a la altitud es el conjunto de procesos fisiológicos que se verifican en el organismo cuando se sube a diferentes alturas. Son las respuestas de los distintos sistemas del cuerpo que mitigan los efectos de la caída de la presión parcial de oxígeno de modo que los tejidos puedan defenderse al menos en parte de dicha disminución. Los cambios más importantes son: el aumento de la respiración (ventilación total) debida a la estimulación de los quimiorreceptores periféricos (bulbo carotídeo) por hipoxia y los cambios en el control químico de la respiración [1][18]. La respuesta del cuerpo a la hipoxia depende fundamentalmente tanto de la velocidad (Subitaneidad – Gradualidad) cuanto del grado de hipoxia [5][19].

El concepto de “aclimatación a la altitud” se refiere a los procesos a través de los cuales humanos y animales de tierras bajas responden a la reducida presión parcial de oxígeno en el aire inspirado.

La aclimatación, como se dijo anteriormente, es una serie de procesos fisiológicos; otros cambios que resultan en enfermedades son patológicos, un ejemplo de esto es la enfermedad aguda o crónica de montaña. Todos los procesos de aclimatación tienden a reducir la caída de la presión de oxígeno cuando el oxígeno es transportado a través del organismo desde el aire hacia los tejidos [1].

La principal defensa ante la hipoxia es el aumento de la frecuencia respiratoria que se inicia cuando la presión de oxígeno en la sangre arterial disminuye (hipoxemia), fenómeno que ocurre en alturas superiores al nivel del mar. Este es el mecanismo de defensa más eficaz contra el bajo nivel de oxígeno ambiental [20].

Es importante destacar dos hechos importantísimos:

1. Cada paso durante este trayecto necesita un tiempo particular
2. Hay una gran variabilidad entre los individuos en las magnitudes y tiempos de este proceso.

Esta heterogeneidad juega un importante rol en la determinación de los tiempos requeridos por todas las aclimataciones que influyen sobre las prestaciones físicas y en la susceptibilidad a las enfermedades de montaña [21].

Schoene sintetiza felizmente los procesos fisiológicos de la aclimatación de la siguiente manera: “en un individuo sano el *output* cardíaco aumenta, la presión arterial y pulmonar suben y la ventilación y perfusión pareadas en los pulmones mejoran a medida que el oxígeno se difunde desde el aire a la sangre. El oxígeno es entonces llevado a los tejidos ligado a la hemoglobina. Durante las primeras horas, la hipoxemia estimula la secreción de eritropoyetina, un factor importante del crecimiento que estimula la producción de glóbulos rojos en la medula, que resulta, después de 10 a 14 días, en un aumento del contenido de glóbulos rojos, y por lo tanto en la capacidad de transporte del oxígeno en la sangre” [21].

Es interesante la discusión sobre el carácter hereditario o adquisición de la capacidad y estabilidad temporal de la aclimatación. Los nativos de zonas altas tiene un comportamiento fisiológico en altitud que no desaparece ni siquiera después de largas estadias (de años a decenas de años) en tierras bajas [9] [22]. En cambio, los nativos a nivel del mar desarrollan una capacidad de adaptación comparable, aunque nunca igual del todo, en tiempos que van de algunos meses a generaciones [23].

Se ha establecido que la aclimatación a altas altitudes esta invariablemente asociada al incremento de la ventilación. A pesar de esto, en los residentes a nivel del mar este incremento no alcanza inmediatamente su valor máximo a todas las altitudes, y ni siquiera ocurre inmediatamente en altitudes moderadas [4].

Se puede concluir que la desensibilización hipóxica a la altitud aparece muy precozmente en la vida (antes de los dos años de edad), es irreversible en los

nativos, y puede ser adquirida por los residente de largo tiempo [4].

Es irrefutable la evidencia de que para los nativos en reposo, la capacidad de difusión pulmonar es de entre un 20% a un 30% más alta que los valores predichos para sus pares a nivel del mar [4] [24] [25].

No obstante las afirmaciones de Dempsey no hay consenso respecto de las diversas fases de la hipoxia [11], ni respecto a la duración relativa de las diversas fases de la aclimatación [4] [6] [26] [27] [28]. Se repiten en la literatura especializada expresiones como “algunos días”, “pocos segundos”, “de días a generaciones”, “de horas a semanas o meses” y otros lapsos [18] [29] [30] [31] [32]; pero destaca la duración de cuatro días como límite inferior para alcanzar el estado de adaptación a la altura.

Hay poca evidencia sobre el proceso de des-aclimatación. Al parecer, cuando los sujetos que han alcanzado la aclimatación después de varios días y vuelven a nivel del mar, “pierden” las respuestas fisiológicas adquiridas. A pesar de que no se conoce a fondo el tiempo necesario para perder la aclimatación parece ser similar al requerido para adquirirla.

6.- Conclusiones Generales

El interés por el estudio de la fisiología del organismo humano en condiciones de vida o de estadias más o menos breves en altitud, se inició muchos años atrás para entender y controlar sus efectos, principalmente en deportistas de alta montaña [33][34][35], particularmente escaladores de las altas cumbres del Himalaya y en los pilotos de aviones [8][13][36], antes de que éstos se dotasen con tecnología presurizada [37][38].

Los estudios sobre trabajadores que deben laborar a altas cotas, principalmente los mineros de países andinos como Chile, Perú y Bolivia, donde la extracción de minerales es el principal recurso económico nacional, son en proporción, pocos y pobres. Pocos, porque el interés

del mundo académico de los países desarrollados se dirige hacia otras direcciones. Pobres, porque los recursos de los investigadores de esos países están muy por debajo de cuanto se necesita para estudios de esta complejidad. Testimonios personales [39] (estudio de un caso individual) o con muestras limitadas a pocos trabajadores de empresas privadas constituyen todo el patrimonio bibliográfico hasta aquí revisado.

Un ulterior indicador del relativo bajo interés del mundo académico por los efectos del trabajo en altura, lo constituye el número relativamente escaso de publicaciones especializadas. Entre ellas, *High Alt Med Biol* y *High Alt ed Biol*, consideradas las principales del sector y confirmado por la rúbrica del más conocido experto del sector, J. B. West, no son fáciles de conseguir en nuestras bibliotecas. Pero, aún más indicativo resultan las inevitables expresiones respecto de lo incompletas y parciales que son las investigaciones conocidas, entre tantas, [7] [8] [9] [40] [41] [42] [43] y del carácter no definitivo de sus conclusiones y asertos (entre otras: [33] [37] [44] [45])

A pesar de lo anterior y que los estudios conocidos distan de ser concluyentes, se debe destacar con seguridad la centralidad de la respuesta pulmonar ventilatoria (hiperventilación) en el proceso de aclimatación a la altura. El tiempo de exposición o período de estadía en altas cotas es igualmente decisivo para el proceso fisiológico y para su completo logro. La evidencia examinada hasta aquí permite considerar cruciales los primeros cuatro días de exposición a alturas de 3000 MSNM; el cuarto día se identifica como el inicio de la adaptación o aclimatación.

Son justamente éstas, entre 2000 y 4500 MSNM, las cotas que importan para los mineros que trabajan en la cordillera. Para alturas superiores a los 6000 MSNM, es decir cotas importantes para escaladores u otros deportistas, el período necesario para lograr una “razonable” climatización se estima entre las 6 semanas y muchos meses.

Referencias

- [1] M.P. Ward, J. Milledge y J.B. West, “High altitude medicine and physiology, chap. 2,4,5, ARNOLD, London, 2000, 3 edition.
- [2] K. Berger y W. Rom. “Aclimatación ventilatoria a grandes altitudes”, Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, OIT, Ministerio del Trabajo y Asuntos Sociales, 3° edición, Madrid, 2001.
- [3] J. Reeves y J. Weil, “Aclimatación ventilatoria a grandes altitudes”, Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, OIT, Ministerio del Trabajo y Asuntos Sociales, 3° edición, Madrid, 2001.
- [4] C. Lenfant y K. Sullivan, “Adaptation to high altitude”, *N Engl J Med* 1971 Jun 10; 284 (23): 1298-1309
- [5] James Duffin. “Measuring the ventilatory response to hypoxia”, *J Physiol.* 2007 October 1; 584(Pt 1): 285–293.
- [6] E.A. Tansey “Teaching the physiology of adaptation to hypoxic stress with the aid of a classic paper on high altitude by Houston and Riley”, *Adv Physiol Educ.* 2008 Mar;32(1):11-7. Review.
- [7] M.Gassman, “The impact of hypoxia on our body: from integrative physiology to human disease”, *Cell. Mol. Life Sci.* 2009, 66: 3537-3538.
- [8] R.B. Schoene, S. Lahiri y PH Hackett. 1984 “Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest”. *J Appl Physiol* 56:1478-1483.
- [9] M. Slessarev, E. Prisman y otros ,*J Physiol.* “Differences in the control of breathing between Himalayan and sea-level residents”. 2010 May 1;588(Pt 9):1591-606.
- [10] J.T. Reeves, R.E. McCullough, L.G. Moore, A. Cymerman y J.V. Weil. 1993. “Sea-level PCO2 relates to ventilatory acclimatization at 4,300m.” *J Appl Physiol* 75:1117-1122.

- [11] J.A. Dempsey y H.V. Forster. "Mediation of ventilatory adaptations". *Physiol Rev* 62:262-346. 1982.
- [12] K. Berger y W. Rom. "Aclimatación ventilatoria a grandes altitudes", *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*, OIT, Ministerio del Trabajo y Asuntos Sociales, 3° edición, Madrid, 2001.
- [13] V. Joseph y J.M. Pequignot, "Breathing at high altitude." *Cell Mol Life Sci.* 2009 Nov;66(22):3565-73.
- [14] R.B. Schoene, P.H. Hackett y T.F. Hornbein. 1994. "High altitude. En *Textbook of Respiratory Medicine*", dirigido por JF Murray y JA Nadel. Filadelfia: WB Saunders.
- [15] J.T. Reeves, R.E. McCullough, L.G. Moore, A. Cymerman y J.V. Weil. 1993. "Sea-level PCO₂ relates to ventilatory acclimatization at 4,300m." *J Appl Physiol* 75:1117-1122.
- [16] J.V. Weil, 1986. "Ventilatory control at high altitude" en *Handbook of Physiology, Respiratory System*, dirigido por NS Cherniack, JG Widdicomb, AP Fishman. Bethesda, Maryland: American Physiological Society.
- [17] D.P. White, K. Gleeson, C.K. Pickett, A.M. Rannels, A. Cymerman y J.V. Weil. 1987. "Altitude acclimatization: Influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep", *J Appl Physiol* 63:401-412.
- [18] J.B. West y S. Lahiri, 1984. "High Altitude and Man", Bethesda, Maryland: American Physiological Society.
- [19] R.B. Schoene, "Illnesses at high altitude", *Chest.* 2008 Aug;134(2):402-16. Review.
- [20] J.T. Reeves, R.E. McCullough, L.G. Moore, A. Cymerman y J.V. Weil. 1993. "Sea-level PCO₂ relates to ventilatory acclimatization at 4,300m." *J Appl Physiol* 75:1117-1122
- [21] R.B. Schoene, "Illnesses at high altitude" *Chest.* 2008 Aug;134(2):402-16. Review.
- [22] T.D. Brutsaert, "Do high-altitude natives have enhanced exercise performance at altitude?" *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008 Jun;33(3):582-92.
- [23] M. Slessarev, A. Mardimae, D. Preiss y otros, "Differences in the control of breathing between Andean highlanders and lowlanders after 10 days acclimatization at 3850 m." *J Physiol.* 2010 May 1; 588 (Pt 9): 1607-21.
- [24] L.G. Moore "Comparative human ventilatory adaptation to high altitude", *Respir Physiol.* 2000 Jul;121(2-3):257-76.
- [25] M. Rivera-Ch, A. Gamboa y otros "Selected contribution: High-altitude natives living at sea level acclimatize to high altitude like sea-level natives", *J Appl Physiol.* 2003 Mar;94(3):1263-8; discussion 1253-4.
- [26] G.J. Fariás y otros "Sustained Acclimatization in Chilean Mine Workers Subjected to Chronic Intermittent Hypoxia", *High altitude medicine & biology* Volume 7, Number 4, 2006.
- [27] G.R. Zubieta-Calleja, P.E. Paulev y otros, "Altitude adaptation through hematocrit changes", *J Physiol Pharmacol.* 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 2):811-8.
- [28] T. Stuber y U. Scherrer, "Circulatory adaptation to long-term high altitude exposure in aymaras and Caucasians", *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 May-Jun;52(6):534-9.
- [29] B.A. Beidleman, S.R. Muza y otros (2003). "Intermittent altitude exposures improve muscular performance at 4300 m.", *J. Appl. Physiol.* 95:1824–1832.
- [30] A.R. Frisancho, "Developmental adaptation: where we go from here", *Am J Hum Biol.* 2009 Sep-Oct;21(5):694-703. Review.

- [31] R.K. Hetzler , C.D. Stickley y otros "The effect of dynamic intermittent hypoxic conditioning on arterial oxygen saturation", *Wilderness Environ Med.* 2009 Spring;20(1):26-32.
- [32] C. Michel y J.S. Milledge, "Respiratory regulation in man during acclimatization to high altitude", *J. Physiol.* 1963, 168, pp. 631-643.
- [33] A. Bauer , F. Demetz y otros, "Effect of high altitude and exercise on microvascular parameters in acclimatized subjects", *Clin Sci (Lond)*. 2006 Feb;110(2):207-15.
- [34] B.A. Beidleman, Muza S.R. y otros (2003), "Intermittent altitude exposures improve muscular performance at 4300 m.", *J. Appl. Physiol.* 95:1824–1832.
- [35] T.F. Hornbein, B.D. Townes y otros, 1989. "The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude", *New Engl J Med* 321:1714-1719.
- [36] S. Masuyama, H. Kimura, T. Sugita. 1986, "Control of ventilation in extreme-altitude climbers", *J Appl Physiol* 61:500-506.
- [37] Y.C. Chen , F.C. "Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation", *Am J Med Sci.* 2008 Sep;336(3):248-53.
- [38] P.H. Hackett y R.C. Roach. 1995. "High-altitude medicine", *Wilderness Medicine*, dirigido por P.S. Auerbach. St. Louis: Mosby.
- [39] G.R. Zubieta-Calleja, P.E. Paulev L. Zubieta-Calleja y G. Zubieta-Castillo, "Altitude adaptation through hematocrit changes", *J Physiol Pharmacol.* 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 2):811-8.
- [40] P.R. Bender, R.E. McCullough y otros 1989, "Increased exercise SaO₂ independent of ventilatory acclimatization at 4300 m.", *J. Appl. Physiol.* 66:2733–2738.
- [41] A.R. Frisancho, "Developmental adaptation: where we go from here", *Am J Hum Biol.* 2009 Sep-Oct;21(5):694-703. Review.
- [42] P.H. Hackett y R.C. Roach. 1995. "High-altitude medicine", *Wilderness Medicine*, dirigido por P.S. Auerbach. St. Louis: Mosby.
- [43] S.Y. Huang, J.K. Alexander y otros (1984), "Hypocapnia and sustained hypoxia blunt ventilation on arrival at high altitude", *J. Appl. Physiol.* 56:602–606.
- [44] L.G. Moore, "Comparative human ventilatory adaptation to high altitude", *Respir Physiol.* 2000 Jul;121(2-3):257-76.
- [45] J. Virués-Ortega , E. Garrido y otros, "Human behaviour and development under high-altitude conditions", *Dev Sci.* 2006 Jul;9(4):400-10.

Paper Info

Fecha de recepción: Junio 2014
 Fecha de aceptación: Junio 2014
 Cantidad de revisores: 3.
 Cantidad de revisiones consolidadas: 1.
 Total de observaciones: 12.
 Índice de Novedad: 0,75.
 Índice de Utilidad: 0,85.