

MODIFICACIONES FISIOLÓGICAS EN TRABAJADORES SOMETIDOS A HIPOXIA HIPOBÁRICA INTERMITENTE CRÓNICA

Juan Luis Cabanillas Moruno

Carlos Ruiz Frutos

Cristina Veiras Lorenzo

Agradecimientos

Queremos dejar patente nuestro reconocimiento y sincero agradecimiento a Cetursa, al Comité de Empresa y a todos los trabajadores que han participado en este proyecto de investigación. El interés y las facilidades dadas al equipo investigador por todos ellos han permitido llevar a cabo este trabajo.

Autores:

Juan Luis Cabanillas Moruno

*Médico Especialista en Medicina del Trabajo
Profesor Asociado. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Investigador del Grupo de Investigación de Epidemiología Clínica
Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla*

Carlos Ruiz Frutos

*Médico Especialista en Medicina del Trabajo
Director del Laboratorio Andaluz de Enfermedades Profesionales
Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Huelva*

Cristina Veiras Lorenzo

Enfermera Especialista en Enfermería del Trabajo

Este proyecto de investigación se ha realizado gracias al Laboratorio Andaluz de Enfermedades Profesionales, dependiente del Instituto Andaluz de Prevención de Riesgos Laborales.

El proyecto ha sido financiado por el Instituto Andaluz de Prevención de Riesgos Laborales, dependiente de la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo, de la Junta de Andalucía.

ÍNDICE

<i>Introducción</i>	5
<i>Justificación y pertinencia del estudio</i>	17
<i>Objetivos</i>	18
<i>Sujetos y métodos</i>	19
<i>Resultados</i>	24
<i>Conclusiones</i>	38
<i>Recomendaciones</i>	39
<i>Bibliografía</i>	40

INTRODUCCIÓN

La exposición a la altura en el ser humano puede clasificarse atendiendo a distintos criterios, pero principalmente se realiza de acuerdo a la cantidad de tiempo que se mantenga en esta condición. Así se distinguen principalmente tres modalidades:

- Exposición aguda, en la que los sujetos se exponen durante un periodo corto de tiempo (horas o días) a la altura geográfica. Es el caso de turistas, alpinistas, etc.
- Exposición crónica, se refiere a individuos que pasan periodos prolongados de tiempo (años) en altitud, como los nativos y residentes habituales.
- Exposición crónica intermitente, que es la que nos ocupa, se refiere a las personas que no viven permanentemente en altura, sino que se desplazan a ésta por periodos de tiempo para realizar su trabajo (horas o días) y luego descienden a nivel del mar para su descanso, manteniéndose esta intermitencia durante largos periodos de tiempo (Richalet et al.,2002).

Tanto la exposición aguda como la crónica han sido ampliamente estudiadas, en cambio la exposición intermitente crónica se trata de una situación relativamente nueva, y no suficientemente explorada en el conocimiento científico. Se encuentran pocos trabajos que nos señalen los efectos de este tipo de exposición, especialmente a largo plazo.

Uno de los hallazgos más interesantes ha sido el conocimiento de la existencia de colectivos de trabajadores sometidos a condiciones de exposición a la altitud similar a los de la empresa que nos ocupa. La mayoría de estas investigaciones se están llevando a cabo en Chile, y hacen referencia a los trabajadores de las minas de cobre.

La exposición intermitente a la altitud, posee ciertas características que la diferencia de los modelos de exposición crónica. Los cambios fisiopatológicos más significativos encontrados en este tipo de exposición afectan al hematocrito y a la hemoglobina, la presión arterial, la fórmula leucocitaria y el perfil lipídico.

CLASIFICACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS:

Las enfermedades de altura, tanto agudas como crónicas se clasifican en:

- Mal agudo de montaña y sus variaciones (Clasificación Internacional de Enfermedades -10) :T 70.2
- Hipertensión pulmonar de altura (HAPH): PAM>30mmhg, PAP>50mmhg, sin policitemia excesiva)
- Enfermedad de Monge o policitemia de altura con hemoglobina de:
 - Hombres >21mg/dl
 - Mujeres >19mg/dl

Las patologías agudas de altura se clasifican, a su vez en:

- Mal agudo de montaña benigno (AMS)
- Edema localizado de la altura (ALE)
- Mal de montaña complicado:
 - Edema agudo de pulmón de la altura (HAPE)
 - Edema cerebral de altura (HACE)

Las enfermedades hemorrágicas y tromboembólicas en la altura se clasifican en

- Hemorragias retinianas de las grandes alturas
- Accidentes tromboembólicos (venosos)
- Accidentes isquémicos transitorios

En la figura 1 podemos ver la clasificación de las alturas según sus efectos.

Figura 1. Clasificación de la altura según sus efectos



Los trabajadores requieren una aclimatación que produce:

- Efectos inmediatos:
 - a. Estimulación de los quimiorreceptores cuerpo carotideo, 1ª hora, >2000 m.
 - b. Hiperventilación
 - c. Activación del sistema adrenérgico

En la figura 2 observamos la traducción sensorial en el cuerpo carotideo

Figura 2. Transducción sensorial en el cuerpo carotideo

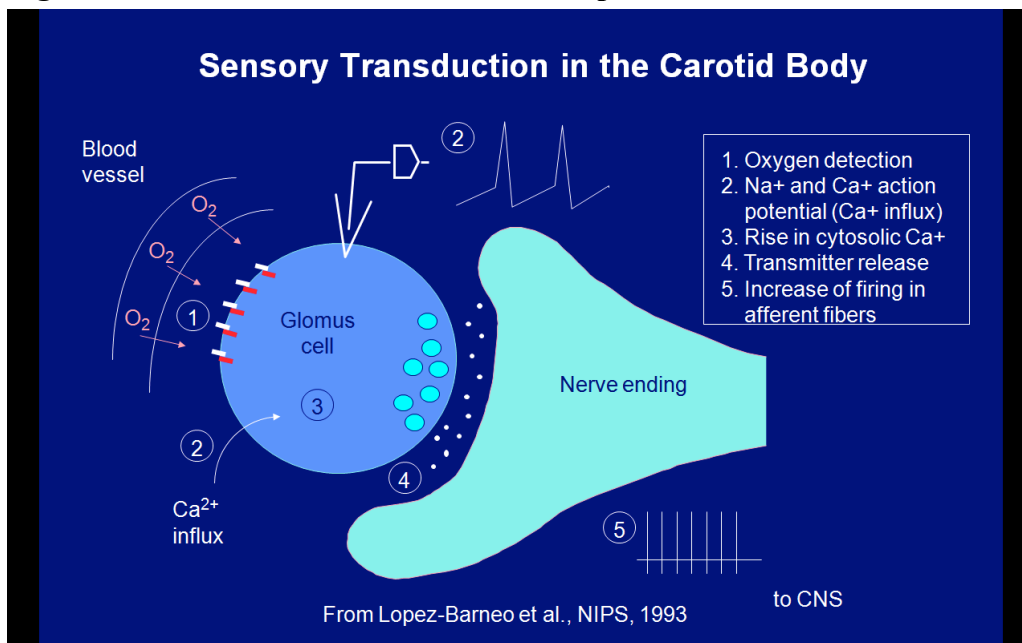
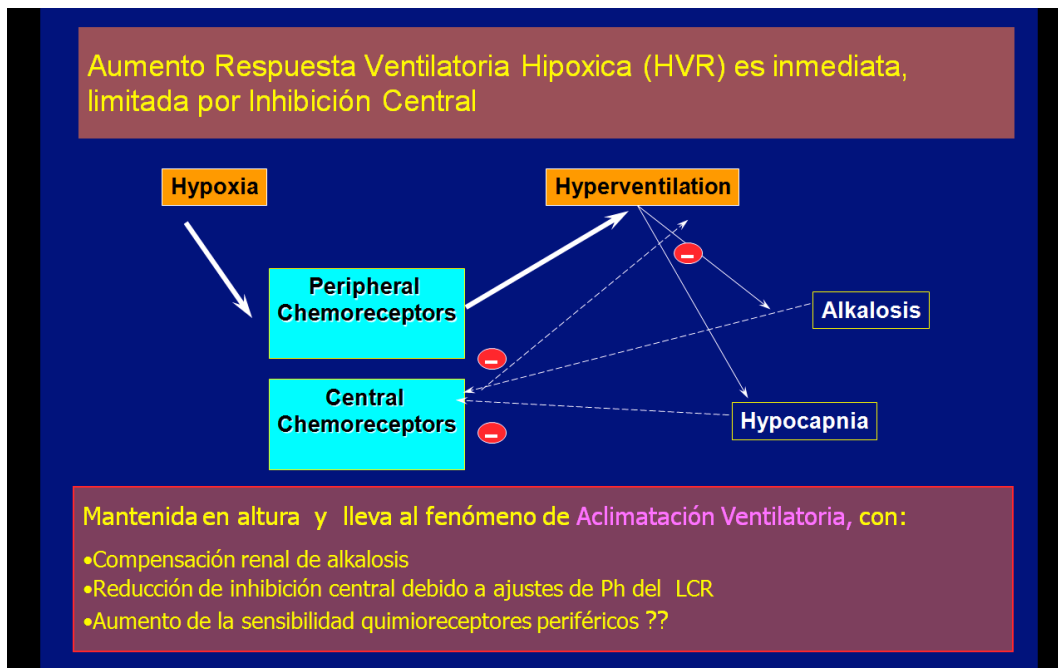


Figura 3. Aumento de respuesta ventilatoria hipóxica inmediata limitada por la inhibición central.



Un sistema cardiovascular normal a gran altura produce:

- Estímulo adrenérgico permanente, pero el corazón progresivamente protegido por una desensibilización de receptores adrenérgicos
- Función sistólica preservada, aún en extrema altitud
- Vasodilatación coronaria
- Aumento de la presión arterial pulmonar y
- Poco cambio o ninguno de la presión arterial sistémica

La respuesta hidroelectrolítica a la hipoxia en una aclimatación normal y en un mal agudo de montaña (AMS) produce:

ACLIMATACION NORMAL	MAL AGUDO DE MONTAÑA
<p>↓ Volumen plasmático = Volumen Sanguíneo Total ↓ Renina ↓ Aldosterona = Hormona antidiurética ↑ = Atrial Natriuretic Factor</p>	<p>↑ Volumen plasmático ↑ Volumen Sanguíneo Total = Renina = Aldosterona ↑ Hormona antidiurética ↑ Atrial Natriuretic Factor</p>

Figura 4. Fases de aclimatación

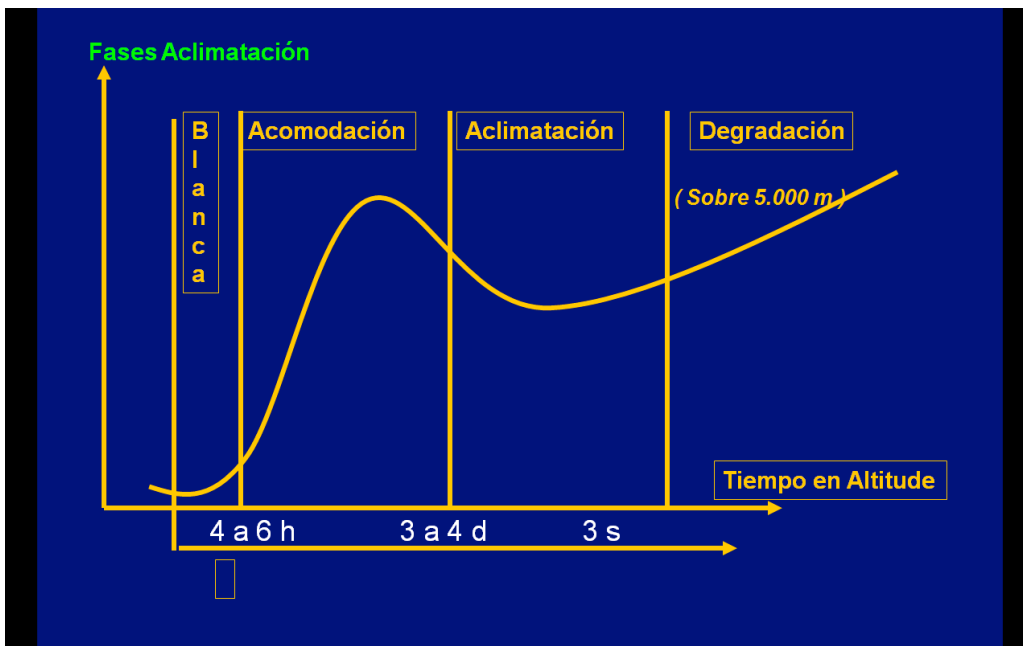
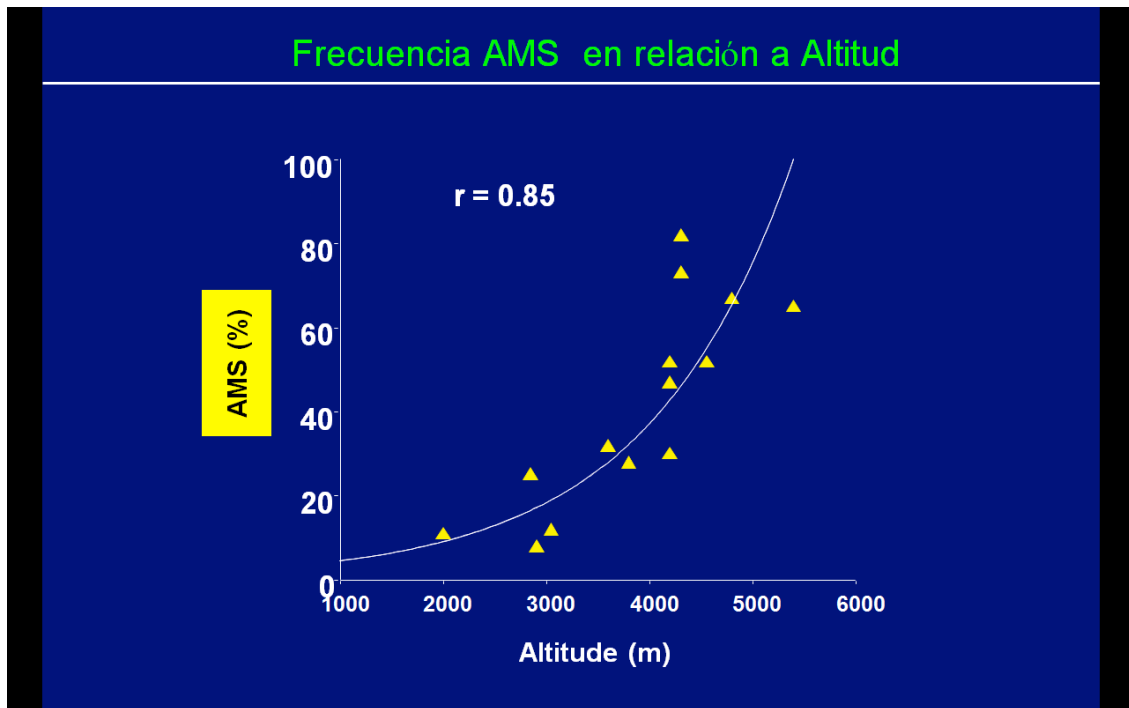


Figura 5. Frecuencia del mal agudo de montaña en relación a la altitud



El mal agudo de montaña está condicionado en su aparición por:

- Altitud: Variación individual, 1800-3500 m
- Periodo de tiempo: 4 a 8 horas de llegada
- Evolución: por 3 a 4 días (mas intenso durante sueño y al despertar)

La fisiopatología del mal agudo de montaña no está clara aún y así varias teorías intentan explicarlo:

- Teoría vasogénica (Hackett and Roach, 1998)
- Teoría de activación del trigémino: factores químicos y mecánicos activan sistema trigémino-vascular (Sánchez del Rio and Moskowitz, 1999)
- Teoría Inflamatoria: vía del ácido araquidónico (Burtscher et al, 1998).

Los factores favorecedores del mal agudo de montaña son:

- Altura elevada
- Desnivel importante
- Ejercicio intenso
- Deshidratación (diarrea)
- Ansiedad

Los factores predisponentes del mal de altura son:

- Pobre quimio-sensibilidad a la hipoxia (test de hipoxia)
- Sexo (femenino más sensible al edema periférico).
- Obesidad

La prevención del mal de altura se realiza mediante:

- Detección de sujetos en riesgo (hipoxia, mal de altura previo)
- Aclimatación mediante un ascenso progresivo: Regla de los 4 > 3000m
- Evitar ejercicios intensos durante la fase de aclimatación.
- Acetazolamida : 125 mg x 2 / día desde la víspera (“malos respondedores” a la hipoxia o si aclimatación progresiva es imposible)

El tratamiento del mal de altura se hace mediante:

- Analgésicos simples (aspirina, paracetamol)
- Reposo
- Descenso / cámara de recompresión si severo (acetazolamida: 250 mg x 2 / día)
- Evitar sedantes y alcohol
- Prohibir furosemida

Patología por edema cerebral de altura (ECA/HACE)

Es una encefalopatía en la que predomina ataxia y consciencia alterada. Hay compromiso difuso cerebral, pero sin déficit neurológico focalizado.

Se caracteriza por:

- Autorregulación cerebral alterada por vasodilatación cerebral hipóxica
- Permeabilidad barrera hematoencefálica alterada por mediadores como el ácido araquidónico o el factor de crecimiento vascular (VEGF), (Schilling and Wahl, 1999; Levine et al, 1999)
- Actividad simpática aumentada (Reeves, 1993)
- Presión intracraneal aumentada (Sutherland et al, 2008)
- Rol de reactive oxidant species (ROS), aunque todavía no está aclarado suficientemente

La prevención se hace de las siguientes formas:

- Ascenso gradual : sobre 3000 m , 400 m x día y dormir
- Dormir noche previa a mediana altitud
- Acetozolamida
- Dexametasona'

El tratamiento que se prescribe es:

- Descenso inmediato mandatario
- Cámara o bolsa hipobárica

- Dexametasona: 8 mg / IV / en bolo y 6 mg c/ 6 hrs p.o. o IV

Circunstancias de aparición:

- Altura variable entre 2000 y 7000 m
- Aparición:
 - 3 primeros días (63% de los casos)
 - 4° y 10° días (25 %)
 - > 10 días (12%)
 - A menudo, al atardecer o en la noche después de ejercicio intenso.
 - No necesariamente precedido de mal de altura

Los signos clínicos iniciales son disnea anormal, intensa astenia, tos seca y/o:

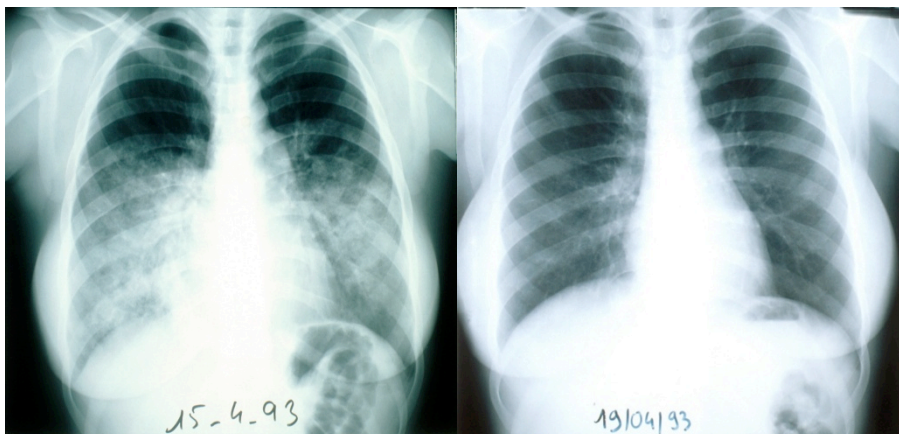
- En la fase de constitución :
 - Cianosis
 - Disnea de reposo
 - Estertores pulmonares
 - Taquicardia
 - Fiebre
 - Desgarro hemoptico

La evolución del cuadro clínico produce una mortalidad de 44% de casos no tratados, o bien tienden a la curación rápida y sin secuelas si el descenso se efectúa rápidamente .

El diagnóstico se realiza mediante:

- Radiografía simple: Opacidades en parche localizadas o edema (figura 6)
- Electrocardiografía: sobrecarga del ventrículo derecho o hipertrofia de ventrículo derecho;
- Hipoxemia y alcalosis respiratoria (con ACTZ acidosis metabólica compensatoria)
- Oximetría de pulso suficiente (SaO_2)

Figura 6: radiografía para diagnóstico de edema cerebral de altura



La prevención se centra en:

- Detección “malos respondedores” a la hipoxia
- Ascenso progresivo (regla de los 400 m)
- Evitar ejercicio intenso durante fase de aclimatación.
- Acetazolamida (250 mg / 24 horas)
- Nifedipino (20 mg LP / 6 horas)
- Inhibidores de la *PDE5* 50mg / 4h
- Dexametasona 8 mg C/ 12 hrs

El tratamiento exige:

- Descenso precoz
- Oxigenoterapia
- Bolsa de recompresión portátil
- Ventilación presión positiva final espiración
- Fármacos :
 - Dexametasona (8mg IV+ 4mg/6h)
 - Bloqueadores del calcio
 - Sildenafil o tadalafilo (50 mg/4h)
 - Antibióticos
 - Furosemida solamente en extrema urgencia

En la Figura 7 observamos los valores de presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno, los días 1º y último, así como después de 20 años.

Figura 7. Presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno, los días 1 y último, así como después de 20 años.

Presión Arterial, Pulso y SaO₂, Día 1º y ultimo, después 20 años. Media±SE.

	NM (1)	Altitude D 1 (2)	Altitude D 4 (3)
SBP (mm Hg)	122.1 ±1.2 <i>p</i> (1-3) NS	127.1 ±1.8 <i>p</i> (1-2) <0.001	122.9 ±1.3 <i>p</i> (2-3) <0.001
DBP (mm Hg.)	79.0 ±0.9 <i>p</i> (1-3) NS	83.8 ±1.3 <i>p</i> (1-2) <0.001	78.1 ±0.9 <i>p</i> (2-3) <0.001
HR (beats/min)	79.8 ±0.3 <i>p</i> (1-3) <0.001	82.6 ±0.4 <i>p</i> (1-2) <0.001	81.2 ±0.3 <i>p</i> (2-3) <0.001
SaO ₂ (%)	99.8 ±0.08 <i>p</i> (1-3) <0.001	92.8 ±0.6 <i>p</i> (1-2) <0.001	96.6 ±0.5 <i>p</i> (2-3) <0.001

- PAS y PAD dentro rangos para edad y genero en Chile (MINSAL, 2003)
- Todos los parámetros alterados el Día 1º, mostrando un fenómeno agudo.
- Ambas presiones alcanzan valores NM el Día 4º, pero no el Pulso y SaO₂ .

Brito et al., High Alt Med Biol. 2007

En la Figura 9 vemos los niveles de hematocrito y hemoglobina después de 20 años a 3550 metros de altura

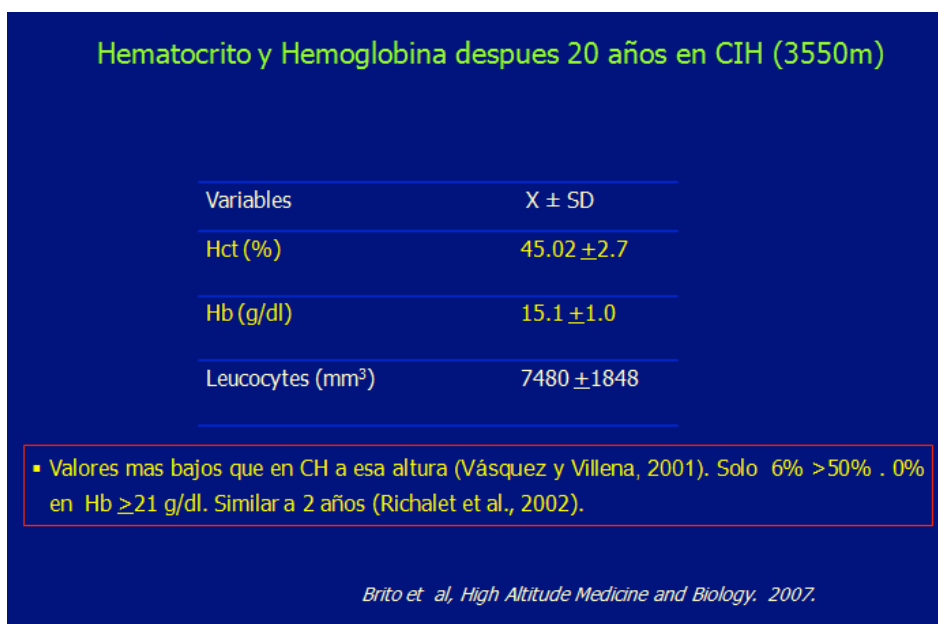


Figura 9. Prevalencia de hipertensión arterial en diferentes poblaciones:

•Tien Shan et Pamir	2%
•Kyrgysthan	5-15%
•Qinghai - Tibet	5-15%
•India -Pakistan (Himalaya)	10-35%
•Aymaras	10-15%
• Chile (CIH)	5%

Figura 10: resumen de los cambios en el corazón derecho

Resumen Cambios del Corazón Derecho a M6 en CIH

Variable	Porcentaje (%)
Dilatación Aurícula Derecha	9.1
Dilatación Ventrículo Derecho	17
Hipertensión Pulmonar por PAPm	23
Grosor Ventrículo Derecho aumentado	16
Aumento Resistencia Pulmonar	7

Brito et al., unpublished data 2011

Alteraciones fisiopatológicas por exposición intermitente a la altitud

El modelo de exposición intermitente a la altitud, posee ciertas características que lo hacen diferente de los modelos de exposición crónica. Los principales cambios fisiopatológicos encontrados son:

Hematocrito y Hemoglobina:

Los valores de hematocrito y de hemoglobina, se elevan en respuesta a la hipoxia, pero adquieren una posición intermedia en valores, entre el nivel del mar y la exposición crónica. El hematocrito no solo es predictor de cambios adaptativos sino también de pronóstico, lo que ha permitido generar un modelo de individuos tolerantes e intolerantes dentro de una misma especie.

Presión Arterial

La presión arterial no presenta niveles hipertensivos a largo plazo, pero sí un aumento de presión arterial el primer día de exposición, por activación del sistema simpático al estrés hipóxico (Calbet, 2003) y de los quimiorreceptores periféricos que, usualmente, se normaliza a partir del segundo día, desconociéndose sus consecuencias en el riesgo cardiovascular. Por otra parte, existe un grupo de sujetos jóvenes en los que perdura el aumento de la presión diastólica.

Fórmula leucocitaria

Menos estudiado. Al principio de la exposición hay una leucocitosis inicial seguida de neutrofilia y linfopenia. Esto se relaciona con un aumento de la incidencia de infecciones respiratorias. En la mayoría de los casos se aprecia una correlación inversa entre leucocitos y saturación de oxígeno.

Perfil lipídico (Riesgo cardiovascular)

Gran variabilidad de resultados: Diversidad de poblaciones, alturas y tipos de exposición. En general podemos afirmar que:

- El colesterol total se mantiene en valores normales.
- La fracción HDL se mantiene o sufre un ligero aumento.
- La fracción LDL desciende ligeramente, similar a poblaciones de altura.
- Lo más significativo son los valores de triglicéridos, superiores a los de nivel del mar pero no siempre patológicos. Sus valores aumentan en proporción inversa a la saturación de oxígeno debido a la influencia hormonal, producto de la hipoxia y tiene un gran valor epidemiológico.

Otros

En el aparato circulatorio pueden producirse:

- Trombosis venosa profunda.
- Disminución de la circulación a nivel cerebral y pulmonar

- Alteraciones en el Sistema nervioso Central
- Trastornos del sueño
- Migraña
- Amnesia

Alteraciones oculares:

- Aumento de la presión intraocular sin significación clínica.
- Hemorragia retiniana.
- Alteración en la visión del color
- Variación del grosor de la córnea

También están descritos malformaciones cardiacas, problemas de fertilidad y alteraciones de la función renal

Profilaxis y tratamiento

- Fármacos: acetazolamida sola o asociada a dexametasona.
- Oxigenoterapia con cámara hiperbárica como profilaxis del Mal agudo de montaña, el edema cerebral y el edema pulmonar en altitud.
- Otros fármacos:
 - Nifedipina, aspirina y salmeterol.
 - Óxido nítrico y nifedipina.
 - Sildenafil y teofilina.
 - Melatonina.
- Ginkgo biloba y vitaminas antioxidantes.

JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA DEL ESTUDIO

Realizar este estudio está justificado porque se aborda un problema de salud laboral, la exposición laboral a hipoxia hipobárica intermitente crónica, que afecta desde hace bastante años a los trabajadores de una gran empresa pública de Granada.

La hipoxia hipobárica intermitente crónica afecta a trabajadores que no viven permanentemente en altura, sino que se desplazan a zonas elevadas para realizar su trabajo durante algunas horas o días y luego descienden alrededor de dos mil metros para su descanso, manteniéndose esta intermitencia durante largos periodos de tiempo.

Estimamos que llevar a cabo este proyecto de investigación es pertinente en la actualidad porque se trata de un problema de salud mal estudiado hasta ahora. Además, sólo profundizando en su conocimiento se podrán proponer actuaciones de prevención de riesgos laborales que ayuden a mejorar la salud de los trabajadores expuestos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Medir la incidencia de problemas de salud relacionados con la exposición a hipoxia hipobárica intermitente crónica en trabajadores expuestos a alturas hasta 3.100 metros
2. Conocer los factores predictores de presentar problemas de salud relacionados con la exposición a hipoxia hipobárica intermitente crónica en trabajadores expuestos y cuantificar su importancia

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer la distribución de los trabajadores según variables demográficas, laborales, de hábitos de vida y patología previa
2. Conocer la distribución de los problemas de salud relacionados con la exposición laboral a hipoxia hipobárica intermitente crónica
3. Medir los riesgos de presentación de los problemas de salud relacionados con la exposición según variables demográficas, laborales, de hábitos de vida y patología previa
4. Elaborar un modelo predictivo de presentación de los problemas de salud relacionados con la exposición según variables demográficas, laborales, de hábitos de vida y patología previa

SUJETOS Y MÉTODOS

ÁMBITO Y SUJETOS DEL ESTUDIO

Partimos de un universo de 619 trabajadores, 600 de ellos forman parte de la plantilla de la empresa en el momento del estudio y otros 19 que ya no formaban parte de la empresa por encontrarse jubilados o en incapacidad permanente.

Los 619 trabajadores fueron invitados a participar en el estudio de forma voluntaria y fueron informados por los investigadores del propósito del estudio, quién lo llevaba a cabo y en qué consistiría su participación, asegurándoles que no se realizaría ninguna prueba médica adicional. Para garantizar la voluntariedad cada trabajador que participó en el estudio firmó un documento dando explícitamente su consentimiento.

En total participaron en el estudio 228 trabajadores, 224 de ellos estaban trabajando en la empresa a la fecha de la recogida de datos y 4 más, correspondientes al grupo de jubilados o incapacitados permanente.

Criterios de exclusión:

- No desear participar en el estudio
- Trabajadores en situación de incapacidad temporal que no proporcionen información sobre la enfermedad causante de la baja laboral. Ninguno se excluyó por esta causa.

DISEÑO EPIDEMIOLÓGICO

Estudio de cohortes histórica

RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

La recogida de la información se hizo en los meses de abril, mayo y octubre de 2014 mediante entrevistas personales con los trabajadores por especialistas en

enfermería del trabajo y en medicina del trabajo para recabar información sobre:

- Exposición laboral y tareas del puesto de trabajo
- Patología diagnosticada y acreditada con informes clínicos por el propio trabajador
- Patología autopercebida por el trabajador relacionada con la exposición laboral estudiada

Los trabajadores que estaban de baja a la fecha de su citación para participar en el estudio fueron invitados a participar cuando causaron alta laboral.

Se diseñó un conjunto de archivos computarizados en una hoja de cálculo Excel para el almacenamiento y manipulación de la información recogida en los cuestionarios. Desde aquí se exportaron mediante el programa Stat[®] Transfer al programa de análisis estadístico Stata[®] versión MP4 12.0

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad:
 - En años
 - Se dicotomizó la variable para comparar trabajadores de 50 o más años de edad con los de menos de 50 años
- Sexo:
 - Mujer
 - Hombre
- Puesto de trabajo
- Altitud a la que realiza sus tareas, se establecieron las siguientes categorías:
 - 2.100 a 2.500 metros
 - 2.501 a 3000 metros
- Tiempo de exposición: en horas diarias
- Años de exposición
- Tabaquismo, creándose las siguientes categorías:
 - No fumador
 - Exfumador desde hace más de un año
 - Fumador hasta 20 cigarrillos diarios
 - Fumador de más de 20 cigarrillos diarios
- Cenas copiosas: dicotómica
- Consumo de alcohol. Para medirlo se empleó un cuestionario de frecuencia-cantidad de consumo de alcohol que había sido validado previamente por nuestro grupo de investigación, y se clasificaron a los trabajadores en tres grupos:

- Consumo moderado (hasta 40 gramos de etanol puro diario en hombres, la mitad en mujeres)
- Consumo peligroso (de 40 a 60 gramos diarios, la mitad en mujeres)
- Consumo nocivo (más de 60 gramos diarios, la mitad en mujeres)
- Deshidratación: dicotómica
- Práctica regularmente de ejercicio físico: dicotómica
- Episodios de deshidratación de diarreas copiosas: dicotómica

VARIABLES DEPENDIENTES

Como variables dependientes, resultados o desenlace se toma la aparición de algunos de los problemas de salud relacionados con la exposición:

Variables de las que se precisa diagnóstico documentado	Tipo
Hematocrito en %	Numérica
Hemoglobina en mg/dl	Numérica
Índice de masa corporal IMC	Numérica
Ansiedad, trastornos de pánico o trastornos mixtos	Dicotómica
Encefalopatía por edema cerebral de altura	Dicotómica
Cianosis	Dicotómica
Disnea de reposo	Dicotómica
Estertores pulmonares	Dicotómica
Taquicardia sinusal	Dicotómica
Episodio hemoptoico	Dicotómica
Hipertensión arterial	Dicotómica
Trombosis venosa profunda	Dicotómica
Trastornos del sueño	Dicotómica
Migraña	Dicotómica
Amnesia	Dicotómica
Aumento de la presión intraocular incluso sin significación clínica	Dicotómica
Hemorragia retiniana	Dicotómica
Alteración en la visión del color	Dicotómica
Variación del grosor de las córnea	Dicotómica
Dilatación aurícula derecha	Dicotómica
Dilatación ventrículo derecho	Dicotómica
Hipertensión pulmonar	Dicotómica
Grosor pared ventrículo derecho aumentado	Dicotómica
Aumento de resistencia pulmonar	Dicotómica

Asma bronquial	Dicotómica
----------------	------------

Las variables de salud autopercibidas por el propio trabajador que se consideran en el estudio son las propuestas en los cuestionarios Score de Lake Louise y de Determinantes clínicos para mal agudo de montaña (International Hypoxia Symposium, 1991. Château Lake Louise, Canada)

Variables de salud autopercibida por el trabajador	Tipo
Cefalea	Dicotómica
Disminución apetito, náuseas, vómitos	Dicotómica
Fatiga y debilidad	Dicotómica
Episodio de deshidratación	Dicotómica
Mareo y vértigo	Dicotómica
Dificultad para dormir	Dicotómica
Puntuación cuestionario Lake Louise	Dicotómica
Alteraciones mentales	Dicotómica
Ataxia	Dicotómica
Edemas periféricos	Dicotómica
Puntuación determinantes clínicos Lake Louise	Dicotómica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se utilizó la media y su intervalo de confianza al 95%, la desviación estándar y el rango; y en las variables dicotómicas se utilizaron porcentajes.

En el análisis bivalente se relacionaron los problemas de salud (variables dependientes) con las variables independientes, ajustando por edad, hábitos, exposición laboral y grado de exposición. Para las variables independientes se midió la magnitud de la asociación causal con el riesgo relativo. La significación estadística se midió con la prueba del ji cuadrado y los intervalos de confianza del estimador de magnitud con un 95% de margen. Para las variables continuas se midió la diferencia de dos medias con la prueba de la t de Student o con su equivalente no paramétrico: la prueba de rangos de Wilcoxon, también conocida como prueba de Mann-Whitney. El análisis estratificado para el control de variables de confusión se hizo con el procedimiento de Mantel y Haenszel.

El análisis multivariado se hizo elaborando un modelo de análisis de regresión logística incondicional para conocer qué variables influyen en la aparición de los problemas de salud relacionados con la exposición laboral a hipoxia hipobárica intermitente crónica, y medir el peso de la influencia de cada una de ellas con su

intervalo de confianza al 95% y la significación estadística. El análisis multivariado

permitió igualmente el control de los sesgos de confusión y la interacción.

Los criterios de construcción del modelo de regresión logística fueron los siguientes:

- Construcción de gráficas dirigidas DAG (Directed Acyclic Graphs) para buscar y explicar relaciones causales o de confusión e interacción entre las variables a estudiar
- Análisis estratificado como paso preliminar para identificar posibles factores de confusión e interacciones. Se calcularon las OR ponderadas de Mantel y Haenzel que promedia la OR de cada estrato.
- Regresión logística univariante: para establecer asociación entre cada variable independiente (predictora) con la variable dependiente. En el caso de las variables cuantitativas como edad o exposición en años se categorizó la variable para comprobar si eran lineales en el logit, se compararon las OR utilizando la mediana para dar valor a cada estrato y tratarlas como cuantitativas. Todas las variables independientes alcanzaron $p < 0,25$ en el análisis univariante de regresión logística, por lo que todas ellas fueron candidatas a entrar en el análisis multivariante.
- Regresión logística multivariante correspondiente al modelo de efectos principales y, por tanto, provisional. Ninguna de las variables independientes tuvo que ser retiradas del modelo porque eran estadísticamente significativas en el test de razón de verosimilitud.
- Valoración de posibles interacciones con la edad, sexo, índice de masa corporal, consumo de etanol puro en gramos diario, tabaquismo, puesto de trabajo, altitud y años de exposición, comprobándose que no existía interacción
- Comprobación de la bondad del ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow, que debe hacerse en modelos que incluyan al menos una variable cuantitativa. El test valora cómo se separan los valores observados respecto a los esperados según las predicciones del modelo de regresión ajustado. Los ajustes resultaron buenos, lo que significa que existía coincidencia entre los valores observados y esperados, por lo que se hizo una prueba de contraste de hipótesis mediante la prueba del ji cuadrado, obteniéndose que no había diferencias entre los valores observados y los esperados. Por todo lo cual la bondad del ajuste quedó demostrada.

En cada modelo predictivo se calculó su curva ROC y se midió el área bajo la curva para calcular qué parte del modelo se explicaba por el modelo de regresión logística.

RESULTADOS

Análisis descriptivo de la población de análisis

De un total de 619 trabajadores han participado en el estudio 228, lo que supone el 36,84%. Para descartar la existencia de sesgo de selección se hizo un análisis de no respondedores con los datos de que disponíamos, edad, sexo, altitud a la que trabajan y puesto de trabajo, encontrando que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los que participaron en el estudio y los que no participaron.

Como se muestra en la tabla 1 la media de edad de los trabajadores que participaron en el estudio fue de 45,37 años, con un rango de 24-68, llevaban más de 17 años trabajando en la empresa, todos afirman hacerlo durante más de 8 horas diarias. El índice de masa corporal promedio es 25,8 (normal 18,5-24,99) lo que indica un mínimo sobrepeso. El consumo promedio de alcohol es de 9,66 gramos de etanol puro diario, lo que supone un consumo moderado, tanto en hombres como en mujeres, teniendo en cuenta las diferencias de sexo en los patrones de consumo de alcohol. El valor promedio de hematocrito, 43,93%, es normal, considerando igualmente los parámetros normales por sexo, hombres hasta 50,3%, y mujeres hasta 44,3%) El valor promedio de la hemoglobina es 14,80 gr/dl, siendo también normal en ambos sexos.

Tabla 1. Análisis descriptivo de variables cuantitativas

Variable	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza al 95%	Número observaciones
Edad	45.37	.5871283	44.21589-46.52973	228
Exposición años	17.67	.6056007	16.48651-18.87314	228
Exposición horas diarias	9.04	.0511785	8.943014-9.144705	228
Índice de masa corporal	25.8	.2664711	25.30418-26.35432	228
Gramos etanol puro diario	9.66	.9065417	7.877672-11.4503	228
Hematocrito	43.93	.5805473	42.77783-45.09959	62
Hemoglobina	14.80	.1851479	14.43816 15.17861	62

La distribución de los trabajadores por nivel de altitud a la que trabajan se aproximó al 50% (el 49,56% a 2.600 metros, y el 50,44% a 2.100 metros).

Por edad el 14,47% tenía hasta 35 años, el 54,39% entre 36 y 49 años, y el 31,14% tenía 50 años o más. Por sexo, el 30,70% fueron mujeres y el 69,30%, hombres.

En cuanto a hábitos de vida, el 30,70% eran fumadores habituales de hasta 20 cigarrillos diarios, el 26,75% había dejado de fumar hacía más de un año y la mayoría, un 42,54%, era no fumador, es decir, que nunca había fumado. Ningún trabajador fumaba más de 20 cigarrillos diarios.

El 58,33% era abstemio o bebía moderadamente y sólo en ocasiones muy señaladas del año. Cuando se clasificaron a los trabajadores según su patrón de consumo de bebidas alcohólicas para su sexo, basado en el promedio diario medido en gramos de etanol puro, encontramos que el 96,05% hacía un consumo moderado, el 3,07% hacía un consumo peligroso, y el 0,88% practicaba un consumo nocivo para la salud.

El 17,98% hacía habitualmente cenas copiosas, el 64,47% afirmaba realizar ejercicio físico habitualmente, Y un 26,32% informaba de haber sufrido episodios de deshidratación o de diarreas copiosas.

Análisis descriptivo de patología diagnosticada y autopercebida

En cuanto a los diagnósticos relacionados con la exposición crónica intermitente a hipoxia hipobárica, y que pudieron acreditarse mediante informes clínicos se halló que el 2,19% de los trabajadores participantes habían presentado episodios de cuadros de ansiedad, trastornos mixtos ansioso-depresivos o trastornos de pánico, el 0,44% (un trabajador) había sido diagnosticado de disnea de reposo, el 0,88% de taquicardia sinusal (dos trabajadores), el 0,44% de un episodio hemoptoico, el 7,89% (18 trabajadores) estaban diagnosticados de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, el 1,32% (tres trabajadores) había tenido algún episodio diagnosticado de trombosis venosa profunda, el 0,88% de migraña, y el 1,32% de asma bronquial. (Tabla 2)

Ninguno de los trabajadores había sido diagnosticado clínicamente de encefalopatía, cianosis, disnea de reposo, estertores pulmonares, trastornos del sueño, cuadros de amnesia, aumento de la presión intraocular incluso sin significación clínica, hemorragia retiniana, alteración en la visión del color no congénita, variación en el grosor de la córnea, dilatación de la aurícula derecha, dilatación del ventrículo derecho, hipertensión pulmonar, grosor de la pared del ventrículo derecho aumentado de tamaño ni aumento de la resistencia pulmonar.

Tabla 2. Análisis descriptivo diagnósticos clínicos

Diagnóstico clínico documentado	Número	%
Ansiedad, trastornos de pánico o trastornos mixtos	5	2,19
Encefalopatía por edema cerebral de altura	0	0
Cianosis	0	0
Disnea de reposo	1	0,44
Estertores pulmonares	0	0
Taquicardia sinusal	2	0,88
Episodio hemoptoico	1	0,44
Hipertensión arterial	18	7,89
Trombosis venosa profunda	3	1,32
Trastornos del sueño	2	0,88
Migraña	0	0
Amnesia	0	0
Aumento de la presión intraocular incluso sin significación clínica	0	0
Hemorragia retiniana	0	0
Alteración en la visión del color	0	0
Variación del grosor de las córnea	0	0
Dilatación aurícula derecha	0	0
Dilatación ventrículo derecho	0	0
Hipertensión pulmonar	0	0
Grosor pared ventrículo derecho aumentado	0	0
Aumento de resistencia pulmonar	0	0
Asma bronquial	3	1,32

Por otro lado, también se han estudiado problemas de salud relacionados con el trabajo a altitudes medias y elevadas que perciben los trabajadores, es por tanto salud autopercibida por el propio trabajador, encontrando que el 60% se queja de sufrir cefaleas, el 59% afirma tener disminución del apetito, náuseas o vómitos, el 90% se queja de sufrir fatiga o debilidad, el 56% dice sentir episodios de mareo o vértigo, y el 40% se queja de dificultad para dormir. (Tabla 3)

En resumen, el 96,5% de los trabajadores presentaron una puntuación distinta de cero en el cuestionario Lake Louise, y solo el 41% presentó una puntuación superior a la mitad de la máxima puntuación alcanzable.

Tabla 3. Análisis descriptivo síntomas autopercibidos por los trabajadores %. (Lake Louise)

Síntomas autopercibidos	No	Leve	Moderada	Incapacit	Total
Cefalea	40,35	33,77	19,30	6,58	100
Disminución del apetito, náusea o vómito	41,23	18,42	39,47	0,88	100
Fatiga, debilidad	10,53	17,98	67,98	3,51	100
Mareo, vértigo	53,95	21,05	22,81	2,19	100
Dificultad para dormir	60,53	13,16	26,32	0	100

También se preguntó a los trabajadores por la presencia de los síntomas correspondientes a los determinantes clínicos para la detección del mal agudo de montaña, de Lake Louise. Los trabajadores contaron los síntomas autopercibidos y se encontró lo siguiente: el 34% manifestó haber tenido alguna alteración mental de la consciencia como episodios de letargo, sopor, desorientación, estado de confusión, o estupor; el 32% expresó haber tenido episodios de sintomatología neurológica, que se corresponden con ataxia, como marcha tambaleante, caídas al suelo o incapacidad para detenerse; y el 37% refirió haber tenido edemas periféricos en alguna ocasión. (Tabla 4)

En resumen, el 58% presentó una puntuación superior a cero en el cuestionario de determinantes clínicos del mal agudo de montaña, de Lake Louise, pero solo el 10% presentó una puntuación superior a la mitad de la máxima puntuación alcanzable.

Tabla 4. Análisis descriptivo determinantes clínicos autopercibidos por los trabajadores %. (Lake Louise)

Síntomas autopercibidos	No	Leve	Moderada	Grave	Incapacitante	Total
Alteraciones mentales	65,79	23,25	9,21	1,75	0	100
Ataxia	67,54	20,61	10,09	1,75	0	100
Edemas periféricos (1 localización/dos o más)	62,28	28,07	9,65	-	-	100

Problemas de salud en relación a los factores laborales de exposición y hábitos

Diagnosticados

Cuando estudiamos la asociación causal existente entre problemas de salud diagnosticados clínicamente y documentados, y los factores de riesgo laborales, demográficos y de hábitos de vida se encuentra que existe asociación causal entre hipertensión arterial diagnosticada y los siguientes factores: (Tabla 5)

- Edad: los trabajadores con 50 años de edad o más tiene 7,7 veces más riesgo de presentar hipertensión arterial que los menores de 50 años (IC 95%: 2,64-22,68 y $p < 0,0000$)
- Los trabajadores que desarrollan sus tareas laborales a más de 2.600 m de altitud sobre el nivel del mar tienen un riesgo menor que los que trabajan a 2.100 m de altitud, de presentar hipertensión arterial. (RR=0,41; IC 95%: 0,15-1,12 y $p = 0,07$)
- Hábito deportivo: realizar ejercicio físico de forma habitual disminuye el riesgo de presentar hipertensión arterial en los trabajadores estudiados (RR=0,44; IC 95%: 0,18-1,07 y $p = 0,06$)
- El análisis de factores de confusión pone de manifiesto que la hipertensión arterial se asocia al incremento de la edad, al consumo de tabaco, y al consumo peligroso o nocivo de alcohol, pero no hemos encontrado asociación con ninguna variable de puesto de trabajo o años de exposición.

Tabla 5. Problemas de salud diagnosticados clínicamente: riesgo relativo, intervalo de confianza al 95% y significación estadística (p)

PROBLEMAS DE SALUD DIAGNOSTICADOS			
RELACIÓN ENTRE VARIABLES	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	p
Hipertensión arterial / Edad ≥ 50 años	7,74	2,64-22,68	0,0000
Hipertensión arterial / Altitud trabajo	0,41	0,15-1,12	0,07
Hipertensión arterial/ Hábito deportivo	0,44	0,18-1,07	0,06

Autopercebidos

Al estudiar la asociación causal existente entre problemas de salud autopercebidos por los trabajadores, y los factores de riesgo laborales, demográficos y de hábitos de vida se encuentra que existe asociación causal entre: (Tabla 6)

Cefalea y los siguientes factores:

- Sexo: los trabajadores (hombres) estudiados tienen un riesgo menor de presentar cefalea que las trabajadoras (mujeres) estudiadas (RR=0,81; IC 95%: 0,66-1,00 y p=0,06)
- Edad: los trabajadores con 50 años de edad o más tienen un riesgo menor de presentar cefalea que los que tiene menos de esta edad (RR=0,83; IC 95%: 0,64-1,06 y p=0,11)
- Intensidad de consumo de alcohol: quienes realizan consumos nocivos de alcohol (hombres que consumen 60 gramos o más de etanol puro diario, y mujeres más de 30) tienen un riesgo el 52% mayor de presentar cefalea que quienes hacen un consumo moderado o peligroso de alcohol (RR=1,52; IC 95%: 1,18-1,97 y p=0,06)
- Haber sufrido episodios de deshidratación supone un riesgo un 65% mayor de presentar cefalea que los que no lo han sufrido (RR=1,65; IC 95%: 1,36-1,99 y p=0,00001)

Disminución del apetito, náuseas y vómitos y los siguientes factores:

- Sexo: los trabajadores (hombres) estudiados tienen un riesgo menor de presentar disminución del apetito, náuseas y vómitos que las trabajadoras (mujeres) estudiadas (RR=0,77; IC 95%: 0,62-0,95 y p=0,02)

Fatiga y debilidad y los siguientes factores:

- Edad: los trabajadores con 50 años de edad o más tienen un riesgo menor de presentar episodios de fatiga y debilidad que los que tiene menos de esta edad 0,74-0,95 (RR=0,84; IC 95%: 0,74-0,95 y p=0,0004)
- Los trabajadores que afirman haber sufrido episodios de deshidratación tienen un riesgo un 11% mayor de presentar fatiga y debilidad que los que no han presentado episodios de deshidratación (RR=1,11; IC 95%: 1,03-1,20 y p=0,003)

Mareo y vértigo y los siguientes factores:

- Edad: los trabajadores con 50 años de edad o más tienen un riesgo un 25% mayor de presentar episodios de mareo y vértigo que los que tiene menos de esta edad. (RR=1,25; IC 95%: 0,95-1,66 y p=0,12)
- Los trabajadores que acostumbran a hacer cenas copiosas tienen un riesgo un 28% mayor de presentar crisis de mareo y vértigo que los que no suelen hacer cenas copiosas. (RR=1,28; IC 95%: 0,93-1,75 y p=0,15)
- Los trabajadores que han tenido episodios de deshidratación tienen un riesgo un 46% mayor de sufrir episodios de mareo y vértigo que los que no han presentado episodios de deshidratación (RR=1,46; IC 95%: 1,11-1,92 y p=0,01)

Dificultad para dormir y el siguiente factor:

- Haber sufrido episodios de deshidratación produce en los trabajadores un aumento del riesgo de presentar dificultades para dormir del 95%, es decir, casi del doble, que los que no han presentado episodios de deshidratación (RR=1,95; IC 95%: 1,45-2,64 y p=0,00004)

Puntuación en el cuestionario Lake Louise y los siguientes factores:

- Los trabajadores que desarrollan sus tareas a más de 2.600 m de altitud sobre el nivel del mar tienen un riesgo del 3% mayor de presentar una puntuación superior a cero en el cuestionario Lake Louise que los que trabajan a 2.100 m de altitud (RR=1,03; IC 95%: 0,99-1,09 y p=0,18)
- Haber sufrido episodios de deshidratación produce en los trabajadores un aumento del riesgo de presentar una puntuación superior a cinco en el cuestionario Lake Louise del 79%, con respecto a los que no han presentado episodios de deshidratación (RR=1,79; IC 95%: 1,34-2,38 y p=0,00025)

Tabla 6. Problemas de salud autopercebidos: riesgo relativo, intervalo de confianza al 95% y significación estadística (p). Cuestionario de Lake Louise

PROBLEMAS DE SALUD AUTOPERCIBIDOS			
RELACIÓN ENTRE VARIABLES	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	p
Cefalea / Sexo H-M	0,81	0,66-1,00	0,06
Cefalea / Edad >=50 años	0,83	0,64-1,06	0,11
Cefalea / Consumo peligroso o nocivo de alcohol	1,52	1,18-1,97	0,06
Cefalea / Episodios deshidratación	1,65	1,36-1,99	0,00001
Náuseas, vómitos, disminución apetito / Sexo H-M	0,77	0,62-0,95	0,02
Fatiga, debilidad / Edad >=50 años	0,84	0,74-0,95	0,0004
Fatiga, debilidad / Episodios deshidratación	1,11	1,03-1,20	0,03
Mareos, vértigo / Edad >=50 años	1,25	0,95-1,66	0,12
Mareos, vértigo / Cenas copiosas	1,28	0,93-1,75	0,15
Mareos, vértigo / Episodios deshidratación	1,46	1,11-1,92	0,01
Dificultad para dormir / Episodios deshidratación	1,95	1,45-2,64	0,00004
Puntuación cuestionario Lake Louise /Altitud trabajo	1,03	0,99-1,09	0,18
Puntuación >5 Lake Louise/Episodios deshidratación	1,79	1,34-2,38	0,00025

Determinantes clínicos autopercebidos

Cuando estudiamos la relación causal existente entre los determinantes clínicos del mal agudo de montaña autopercebidos por los trabajadores, y los factores de riesgo laborales, demográficos y de hábitos de vida se encuentra que existe asociación causal entre: (Tabla 7)

Alteraciones mentales y los siguientes factores:

- Los trabajadores que desarrollan sus tareas laborales a más de 2.600 m de altitud sobre el nivel del mar tienen un riesgo del 63% mayor de presentar alteraciones mentales (letargo, sopor, desorientación, confusión o estupor) que los que trabajan a 2.100 m de altitud (RR=1,63; IC 95%: 1,12-2,36 y p=0,009)
- Haber sufrido episodios de deshidratación produce en los trabajadores un aumento del riesgo del 95%, casi del doble, de presentar alteraciones mentales (letargo, sopor, desorientación, confusión o estupor), que los que no han presentado episodios de deshidratación (RR=1,95; IC 95%: 1,38-2,74 y p=0,002)

Ataxia y los siguientes factores:

- Los trabajadores que desarrollan sus tareas laborales a más de 2.600 m de altitud sobre el nivel del mar tienen un riesgo del 49% mayor de presentar ataxia que los que trabajan a 2.100 m de altitud (RR=1,49; IC 95%: 1,02-2,19 y p=0,003)
- Los trabajadores que acostumbran a hacer cenas copiosas tienen un riesgo un 36% mayor de presentar ataxia que los que no suelen hacer cenas copiosas. No obstante, el intervalo de confianza del riesgo relativo incluye y supera ligeramente la unidad (RR=1,36; IC 95%: 0,89-2,08 y p=0,17)
- Realizar ejercicio físico de forma habitual disminuye el riesgo de presentar ataxia en los trabajadores estudiados. No obstante, el intervalo de confianza del riesgo relativo incluye y supera ligeramente la unidad (RR=0,72; IC 95%: 0,5-1,05 y p=0,09)
- Haber sufrido episodios de deshidratación produce en los trabajadores un aumento del riesgo del 70% de presentar ataxia, que los que no han presentado episodios de deshidratación (RR=1,70; IC 95%: 1,18-2,46 y p=0,06)

Edemas periféricos y los siguientes factores:

- Sexo: los trabajadores (hombres) estudiados tienen un riesgo menor de presentar edemas periféricos que las trabajadoras (mujeres) estudiadas (RR=0,68; IC 95%: 0,49-0,94 y p=0,02)
- Tabaquismo: los trabajadores que fuman 20 cigarrillos o más al día tienen un 27% más de riesgo de presentar edemas periféricos que los trabajadores no fumadores o han dejado de fumar hace un año o más. No obstante, el intervalo de confianza del riesgo relativo incluye y supera ligeramente la unidad. (RR=1,27; IC 95%: 0,91-1,78 y p=0,17)
- Haber sufrido episodios de deshidratación produce en los trabajadores un aumento del riesgo del 66% de presentar edemas periféricos frente a los que no han presentado episodios de deshidratación (RR=1,66; IC 95%: 1,20-2,29 y p=0,03)

Puntuación de determinantes clínicos y los siguientes factores:

- Sexo: los trabajadores (hombres) estudiados tienen un riesgo menor de presentar puntuaciones superiores a cero en el cuestionario de determinantes clínicos Lake Louise que las trabajadoras (mujeres) estudiadas. (RR=0,84; IC 95%: 0,67-1,04 y p=0,13)
- Haber sufrido episodios de deshidratación produce en los trabajadores un aumento del riesgo del 38% de presentar puntuaciones superiores a cero en el cuestionario de determinantes clínicos Lake Louise frente a los que no han presentado episodios de deshidratación (RR=1,38; IC 95%: 1,12-1,71 y p=0,006)

Tabla 7. Determinantes clínicos del mal agudo de montaña autopercebidos: riesgo relativo, intervalo de confianza al 95% y significación estadística (p). Lake Louise

DETERMINANTES CLÍNICOS MAL AGUDO DE MONTAÑA			
RELACIÓN ENTRE VARIABLES	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	p
Alteraciones mentales / Altitud en el trabajo	1,63	1,12-2,36	0,009
Alteraciones mentales / Episodios deshidratación	1,95	1,38-2,74	0,0002
Ataxia / Altitud en el trabajo	1,49	1,02-2,19	0,03
Ataxia / Cenas copiosas	1,36	0,89-2,08	0,17
Ataxia / Hábito deportivo	0,72	0,5-1,05	0,09
Ataxia / Episodios deshidratación	1,70	1,18-2,46	0,006
Edemas periféricos / Sexo H-M	0,68	0,49-0,94	0,02
Edemas periféricos / Tabaquismo	1,27	0,91-1,78	0,17
Edemas periféricos / Episodios deshidratación	1,66	1,20-2,29	0,003
Score determinantes clínicos MAM / Sexo H-M	0,84	0,67-1,04	0,13
Score determinantes clínicos MAM / Episodios deshidratación	1,38	1,12-1,71	0,006

Factores predictores de presentar problemas de salud relacionados según factores laborales de exposición y hábitos

Diagnosticados

En el análisis de regresión logística incondicional practicado obtenemos que los factores predictivos de presentar problemas de salud diagnosticados clínicamente con relación a la exposición intermitente crónica a hipoxia hipobárica son los que se describen a continuación para cada uno de los problemas de salud.

En la tabla 8 se recogen el valor de la odds ratio y sus límites de confianza al 95%, su error estándar, la Z de Wald (determinada por la fracción coeficiente de regresión logística partido por el error estándar), así como la significación estadística de las

variables predictoras, y el área bajo la curva ROC que explica parcialmente el modelo predictivo.

En cuanto a la hipertensión arterial encontramos que: (tabla 8)

- El riesgo de presentarla es 6 veces mayor mayor en la población laboral estudiada de 50 o más años que en los menores de 50 años de edad.
- El riesgo de presentar hipertensión arterial es menor (0,36) en los trabajadores que desarrollan su actividad en alturas superiores a 2600 m que los que lo hacen a 2.100 m.
- El modelo predictivo calculado explica el 84,44% de lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

Tabla 8. Factores predictores de diagnósticos clínicos relacionados con la exposición intermitente crónica a hipoxia hipobárica

Variables	Odds Ratio	Límites de confianza al 95%	p	Error estándar	Z Wald	Área bajo la curva ROC
Hipertensión arterial	-	-	-	-	-	0,8444
>=50 años	5,89	1,72-20,21	0,005	3,705903	2,82	
Altitud trabajo	0,36	0,10-1,21	0,1	0,2235314	-1,65	

Autopercibidos

En el análisis de regresión logística incondicional practicado obtenemos que los factores predictivos de presentar problemas de salud autopercibidos por el propio trabajador, con relación a la exposición intermitente crónica a hipoxia hipobárica, son los que se describen a continuación para cada uno de los problemas de salud.

En la tabla 9 se recogen el valor de la odds ratio y sus límites de confianza al 95%, su error estándar, la Z de Wald (determinada por la fracción coeficiente de regresión logística partido por el error estándar), así como la significación estadística de las variables predictoras, y el área bajo la curva ROC que explica parcialmente el modelo predictivo. (tabla 9)

En cuanto a la cefalea encontramos que:

- El sexo aparece como un factor predictor. Los trabajadores (hombres) estudiados tienen un riesgo menor (0,54) de presentar cefalea que las trabajadoras (mujeres) estudiadas.
- El modelo predictivo calculado para la cefalea explica el 71,24% de lo que

sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

En cuanto a la disminución de apetito, náuseas y vómitos encontramos que:

- También el sexo aparece como un factor predictor. Los trabajadores (hombres) estudiados tienen un riesgo menor (0,39) de presentar cefalea que las trabajadoras (mujeres) estudiadas.
- El modelo predictivo calculado para la disminución de apetito, náuseas y vómitos explica el 61,89% de lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

En cuanto a la presencia de fatiga y debilidad encontramos que:

- El riesgo de presentar fatiga y debilidad es menor (0,19) en la población laboral estudiada de 50 o más años que en los menores de 50 años de edad.
- Exposición laboral: los años de exposición laboral incrementan en un 6% el riesgo de presentar fatiga y debilidad.
- Haber presentado episodios de deshidratación supone un riesgo 5 veces mayor de presentar fatiga y debilidad.
- El modelo predictivo calculado para la disminución de apetito, náuseas y vómitos explica el 77,45% de lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

En cuanto a haber presentado episodios de mareo y vértigo encontramos que:

- Los años de exposición laboral incrementan en un 3% el riesgo de presentar mareo y vértigo.
- Haber presentado episodios de deshidratación supone un riesgo 2 veces mayor (2,34) de presentar fatiga y debilidad.
- El modelo predictivo calculado para la mareo y vértigo explica el 66,61% de lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

En cuanto a haber presentado episodios de dificultad para dormir encontramos que:

- Los años de exposición laboral incrementan en un 5% el riesgo de presentar algún episodio de dificultad para dormir.
- Haber presentado episodios de deshidratación supone un riesgo 4 veces mayor de presentar dificultad para dormir.
- El modelo predictivo calculado para dificultad para dormir explica el 70,71% de lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

En cuanto a haber presentado una puntuación en el cuestionario de Lake Louise superior a cero encontramos que:

- Los trabajadores de 50 años o más presentan un riesgo menor (0,3) de obtener una puntuación superior a cero.
- Los años de exposición laboral incrementan en un 11% el riesgo de presentar una puntuación superior a cero.
- El modelo predictivo calculado para dificultad para dormir explica el 75,74% de

lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

Tabla 9. Factores predictores de problemas de salud autopercebidos relacionados con la exposición intermitente crónica a hipoxia hipobárica

Variables	Odds Ratio	Límites de confianza al 95%	p	Error estándar	Z Wald	Área bajo la curva ROC
Cefalea	-	-	-	-	-	0,7124
Sexo	0,54	0,26-1,10	0,09	0,1959884	-1,7	
Disminución de apetito, náuseas, vómitos	-	-	-	-	-	0,6189
Sexo	0,39	0,20-0,79	0,009	0,1397032	-2,63	
Fatiga y debilidad	-	-	-	-	-	0,7745
>=50 años	0,19	0,08-0,47	0,0001	0,0884129	-3,61	
Exposición años	1,06	1-1,12	0,052	0,030285	1,94	
Episodio de deshidratación	5	1,06-23,55	0,0041	3,956057	2,04	
Mareo y vértigo	-	-	-	-	-	0,6661
Exposición años	1,03	0,99-1,07	0,128	0,0194949	1,52	
Episodio deshidratación	2,34	1,24-4,42	0,009	0,7604764	2,62	
Dificultad para dormir	-	-	-	-	-	0,7071
Exposición años	1,05	1,01-1,1	0,011	0,0212691	2,56	
Episodio deshidratación	4,17	2,16-8,05	0,0001	1,398008	4,27	
Puntuación cuestionario Lake Louise	-	-	-	-	-	0,7574
>=50 años	0,3	0,08-1,06	0,061	0,2063561	0,061	
Exposición años	1,11	1,01-1,22	0,033	0,0549395	2,13	

Determinantes clínicos autopercebidos

En el análisis de regresión logística incondicional practicado obtenemos que los factores predictivos de presentar los determinantes clínicos de mal agudo de montaña, con relación a la exposición intermitente crónica a hipoxia hipobárica, son los que se describen a continuación para cada uno de los problemas de salud.

En la tabla 10 se recogen el valor de la odds ratio y sus límites de confianza al 95%, su error estándar, la Z de Wald (determinada por la fracción coeficiente de regresión logística partido por el error estándar), así como la significación estadística de las variables predictoras, y el área bajo la curva ROC que explica parcialmente el modelo predictivo. Tabla 10.

En cuanto a la existencia de alteraciones mentales como letargo, sopor, desorientación, confusión o estupor, en alguna ocasión encontramos que:

- El riesgo de presentar alteraciones mentales como las descritas es doble en los trabajadores que desarrollan su actividad en alturas superiores a 2600 m que los que lo hacen a 2.100 m.
- Los trabajadores que han padecido episodios de deshidratación tiene un riesgo triple de presentar alteraciones mentales como las descritas.
- El modelo predictivo calculado para las alteraciones mentales descritas explica el 69% de lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

En cuanto a la ataxia encontramos que:

- El riesgo de ataxia es dos veces y media superior en los trabajadores que desarrollan su actividad en alturas superiores a 2600 m que los que lo hacen a 2.100 m.
- Los años de exposición laboral incrementan en un 4% el riesgo de presentar una puntuación superior a cero.
- Los trabajadores que practican algún ejercicio físico regularmente tienen menor riesgo (0,51) de hacer episodios de ataxia que los que no lo practican.
- El modelo predictivo calculado para ataxia explica el 66,37% de lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

En cuanto a los edemas periféricos encontramos que:

- Los trabajadores (hombres) estudiados tienen un riesgo menor (0,36) de presentar edemas periféricos que las trabajadoras (mujeres) estudiadas.
- El índice de masa corporal superior al normal incrementa el riesgo de presentar edemas periféricos en un 8%.
- El tabaquismo incrementa el riesgo de presentar edemas periféricos en un 42%.
- El modelo predictivo calculado para edemas periféricos explica el 66,37% de lo que sucede, como muestra el área bajo la curva ROC.

En cuanto a los puntuación sobre los determinantes clínicos de mal agudo de montaña de Lake Louise encontramos que:

- Los trabajadores (hombres) estudiados tienen un riesgo menor (0,49) de presentar una puntuación mayor que cero que las trabajadoras (mujeres) estudiadas.
- Los años de exposición laboral incrementan en un 3% el riesgo de presentar una puntuación superior a cero.

Tabla 10. Factores predictores de determinantes clínicos de mal agudo de montaña autopercebidos relacionados con la exposición intermitente crónica a hipoxia hipobárica

Variables	Odds Ratio	Límites de confianza al 95%	p	Error estándar	Z Wald	Área bajo la curva ROC
Alteraciones mentales						0,6899
Altitud en el trabajo	2,01	1,1-3,64	0,022	0,6112309	2,28	
Deshidratación	3,11	1,63-5,04	0,001	1,027552	3,43	
Ataxia						0,6637
Altitud trabajo	2,52	1,34-4,74	0,004	0,8123461	2,87	
Exposición años	1,04	1-1,08	0,056	0,205741	1,91	
Hábito deportivo	0,51	0,27-0,97	0,039	0,1660437	-2,07	
Edemas periféricos						0,6687
Sexo	0,36	0,18-0,7	0,003	0,1238172	-2,97	
Índice masa corporal	1,08	0,99-1,17	0,071	0,438407	1,81	
Tabaquismo	1,42	1,02-1,98	0,037	0,2389274	2,09	
Puntuación determinantes clínicos Lake Louise						0,6215
Sexo	0,49	0,25-0,96	0,036	0,167585	-2,09	
Exposición años	1,03	1-1,07	0,083	0,0192144	1,73	

CONCLUSIONES

1. La población laboral estudiada como promedio tiene 45 años, mínimo sobrepeso, practica alguna actividad física regularmente, consumidores moderados de alcohol o abstemios, fuman el 30% y el 26% ha tenido episodios de deshidratación.
2. Los pocos casos de hemoglobina y hematocrito elevados corresponden a fumadores de 20 cigarrillos o más diarios o exfumadores muy recientes de consumo similar.
3. Trabajar a una altitud de 2600 metros disminuye el riesgo de hipertensión arterial, e incrementa el riesgo de presentar alteraciones mentales relacionadas con la consciencia (sopor, letargo, confusión o estupor) y con la ataxia. De la misma forma se confirma en los respectivos modelos predictivos.
4. La deshidratación se asocia con cefalea, fatiga y debilidad, mareos o vértigo y dificultad para dormir, alteraciones mentales relativas al área de la consciencia, ataxia y edemas periféricos.
5. Tener 50 o más años de edad se asocia a un aumento de casos de hipertensión arterial documentados clínicamente y con menor riesgo de de fatiga y debilidad.
6. El sexo femenino se asocia con cefalea; disminución del apetito, náuseas y vómitos; y edemas periféricos.
7. El tabaquismo es un factor predictor de presentar edemas periféricos como pone de manifiesto el modelo predictivo.

RECOMENDACIONES

- La vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos a hipoxia hipobárica intermitente crónica debe hacerse basada en protocolos de vigilancia sanitaria específica, en función de los riesgos específicos a los que se exponen los trabajadores
- Además de lo anterior debe acompañarse de una vigilancia de la salud activa encaminada a diagnosticar precozmente los problemas de salud relacionados con la exposición laboral a hipoxia hipobárica intermitente crónica, obtenidos en el estudio y que son los siguientes:
 - Alteraciones mentales relacionadas con la consciencia (sopor, letargo, confusión o estupor), sin otra causa.
 - Ataxia, sin otra causa.
 - Episodios de cefalea, sin otra causa.
 - Episodios de fatiga y debilidad, sin otra causa.
 - Episodios de mareos o vértigo, sin otra causa.
 - Dificultad para dormir, sin otra causa.
 - Presencia de edemas periféricos, sin otra causa.
 - Prevenir los episodios de deshidratación con un aporte de líquidos adecuado
- Promoción de la salud para incrementar los hábitos saludables y preservar los ya existentes.
- Disminuir la prevalencia de tabaquismo

BIBLIOGRAFÍA

- Abarca GL, Salinas M, Silva J, Contreras RG. Predicción del mal agudo de montaña en Chile mediante una prueba en cámara hipobárica. *Cienc Trab.* 2007;9 (23):30-34.
- Abellan R, Ventura R, Remacha A, Rodríguez F, Pascual J, Segura J. Intermittent hypoxia exposure in a hypobaric chamber and erythropoietin abuse interpretation. *Journal of Sports Sciences* [serial on the Internet]. (2007, Sep), [cited June 21, 2009]; 25(11): 1241-1250. Available from: CINAHL.
- Allende M. 33 trabajadores de Sierra Nevada han muerto en 10 años por infarto o ictus. *Ideal.es.Granada.* 18 En .2009.
- Angerer, P., Petru, R., Englmann, I. Medical aspects of work under hypoxic conditions - Review of the literature and studies of affected persons 2009 *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* 44 (1), pp. 6-18.
- Appenzeller O, Minko T, Qualls C, Pozharov V, Gamboa J, Gamboa A, Wang Y. Cephalalgia. Migraine in the Andes and headache at sea level. 2005;25(12):1117-21.
- Askew E. Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology* 2002; 80:107.
- Askew EW. Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology.* 2002;180:107-120.
- Ausiello D, Benos D, Abboud F, Koopman W, editors. The physiologic basis of High altitude illness. *Ann Intern Med.* 2004; 141:789-800.
- Babcock C. The effect of intermittent simulated altitude via rebreathing on cycling performance. Ohio. The Ohio State University. 2007.
- Baciú I., Albu I., Chis I., Hrișcu M. The sympatho-adrenal response and erythropoietin production in adaptation to hypoxia. *Rom J Physiol* 2002 39-40:- (3 - 15) MEDLIN.
- Beidleman B, Muza S, Fulco C, Cymerman A, Sawka M, Lewis S, et al. Seven intermittent exposures to altitude improves exercise performance at 4300 m. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [serial on the Internet]. (2008), [cited June 21, 2009]; 40(1): 141-148. Available from: CINAHL.
- Beidleman B, Rock P, Muza S, Fulco C, Gibson L, Kamimori G, et al. Substrate oxidation is altered in women during exercise upon acute altitude exposure. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [serial on the Internet]. (2002, Mar), [cited June 21, 2009]; 34(3): 430-437. Available from: CINAHL.
- Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, Cymerman A, Ditzler D, Stulz D, Staab JE, Skrinar GS, Lewis SF, Sawka MN. Intermittent altitude exposures reduce acute mountain sickness at 4300 m. *Clin Sci (Lond).* 2004 Mar;106(3):321-8.
- Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, Cymerman A, Sawka MN, Lewis SF, Skinar GS. Seven Intermittent Exposures to Altitude Improves Exercise Performance at 4300 m. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2008;40(1):141-148.
- Bernardi L. Heart rate and cardiovascular variability at high altitude. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007 2007:- (6679 - 6681) MEDLINE.
- Bisson D., Prevención de los riesgos profesionales. Oficinas de turismo de montaña. Agence Nationale pour l'Amélioration des Conditions de Travail, 4, quai des Etoits, 69321 Lyon Cedex 05, France, Jan. 2006.
- Bonetti, D.L., Hopkins, W.G., Lowe, T.E., Kilding, A.E. Cycling performance following adaptation to two protocols of acutely intermittent hypoxia. *International Journal of Sports Physiology and Performance.* 2009; 4(1): 68-83.
- Bouquet C., Gardette B., Gortan C., Therme P., Abraini J.H. Color discrimination under chronic hypoxic conditions (simulated climb "Everest-Comex 97"). *Percept Mot Skills* 2000 90:1 (169 - 179) MEDLINE.
- Brito J, Siqués P, León-Velarde F, De la Cruz JJ, López V, Herruzo R. Chronic intermittent Hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of haematological, cardiovascular and renal effects. *High Alt Med Biol.* 2007;8(3): 236-244.
- Brito, J., Sique_s, P., Leo_n-Velarde, F., De La Cruz, J.J., Lo_pez, V., Herruzo, R. Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: Assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects 2007 *High Altitude Medicine and Biology* 8 (3), pp. 236-244.
- Brito J, Siqués P, León-Velarde F, Barrios L, De la Cruz JJ, López V, Herruzo et al. Chronic intermittent hypoxia al high altitude exposure for over 12 años: Assessment of haematological,

- cardiovascular and renal effects. *High altitude Medicine and Biology*. 2007.
- Brubaker PL. Adventure Travel and Type 1 Diabetes: The complicating effects of high altitude. *Diabetes Care*. 2005 Oct 1;28(10): 2563-72. In: ProQuest Health and Medical Complete [database on the Internet] [cited 2009 Jun 21]. Available from: <http://0-www.proquest.com.columbus.uhu.es:80/>; Document ID: 909253531
 - Brugniaux J, Hodges A, Hanly P, Poulin M. Cerebrovascular responses to altitude. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2007; 158:212-223.
 - Brugniaux J, Schmitt L, Robach P, Jeanvoine H, Zimmerman H, Nicolet G, Duvallet A, et al. Living high-training low: tolerance and acclimatization in elite endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology*. 2006;96: 66-77.
 - Brugniaux J, Schmitt L, Robach P, Jeanvoine H, Zimmerman H, Nicolet G et al. Living high training low: tolerance and acclimatization in elite endurance athletes. *European Journal of applied Physiology*. 2006;96:66-77.
 - Brundrett G. Sickness at high altitude: a literature review. *J R Soc Promot Health*. 2002;122(1):14-20.
 - Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Pühringer R, et al. Intermittent hypoxia increase exercise tolerance in elderly men with or without coronary artery disease. *Internacional Journal of Cardiology*, 2004; 96: 247-254.
 - Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Pühringer R, Tkatchouk E. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *J Cardiol*. 2004 ;96(2):247-54.
 - Burtscher, M. Arterial oxygen saturation during ascending to altitude under various conditions: Lessons from the field, 2008 *Journal of Science and Medicine in Sport* 11 (6), pp. 535-537.
 - Bustamante C, Ulloa R, Melo C, Muñoz M, Sanhueza X. Evaluaciones de aptitud laboral para trabajos de gran altitud. *Boletín científico. Asociación chilena de seguridad*. Dic. 2005; p: 62-65.
 - Calbet JAL. Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans. *J Physiol*. 2003 August 15; 551(Pt 1): 379-386.
 - Carlos S, Bolados A, Contreras G. Estudio de opinión en ginecólogos del norte de Chile: Problemas de fertilidad en altitud. *Cienc Trab*. 2007; 9(23): 35-38.
 - Chen S, Wang J, Lee W, Hou C, Ghen C, Laio Y, Lin C et al. Validity of the 3 min step test in moderate altitude: environmental temperature as a confounder. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2006. 31: 6, 726-730.
 - Chen Y.C., Lin F.C., Shiao G.M., Chang S.C. Am. Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation. *J. Med. Sci*. 2008 336:3 (248 - 253) MEDLINE.
 - Cogo A., Fischer R., Schoene R. Respiratory diseases and high altitude. *High Alt Med Biol* 2004 5:4 (435 - 444) MEDLINE.
 - Contreras G. Trabajando en altitud. Editorial. *Cienc Trab*. 2005; 16. Gamarra A. Una historia de malformaciones cardiacas en altura. *Archivos bolivianos de historia de la Medicina*. 2005; 11: 46-49.
 - Cornolo J, Brugniaux J, Macarlupu JL, Privat C, León-Velarde F, Richalet JP. Autonomic Adaptations in Andean Trained Participants to a 4220-m Altitude Marathon. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005; 37(12):2148-2153.
 - David Hodges. Survival rate low for melanoma of the foot and ankle *Medical Post*. Toronto: Sep 16, 2003. Tomo 39, No. 33; pág. 8.
 - Davis PR, Pattinson KT, Mason NP, Richards P, Hillebrandt D. *J R Army Med Corps*. High altitude illness. 2005 Dec;151(4):243-9.
 - De Gaudemaris R., Jalbert M., Barnavol B., Flores J.L., Artiéres P. Isnard E. Evaluación de las deficiencias e incapacidades de los operadores de remontes de esquí (datos de un estudio epidemiológico de 3.910 individuos)., *Archives des maladies professionnelles et de médecine du travail*, Feb. 2000, Vol.61, N°1, p.29-39. 17 ref.
 - Dillard T.A., Ewald F.W. Jr. The use of pulmonary function testing in piloting, air travel, mountain climbing, and diving *Clin. Chest Med*. 2001 22:4 (795 - 816) EMBASE.
 - Domej W., Trapp M., Miggitsch E.M., Krakher T., Riedlbauer R., Rohrer P., Schwabberger G. Arterial hypertension due to altitude *Wien. Med. Wochenschr*. 2008; 158:17-18 (503 - 508) EMBASE.
 - El Pilar Valle, M., Garcí_a-Godos, F., Woolcott, O.O., Marticorena, J.M., Rodríguez, V., Gutiérrez, I., Fernández-Da_vila, L., (...), Marticorena, E.A. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia 2006 *Journal of Nuclear Cardiology* 13 (1), pp. 69-74.
 - Essop M F. Cardiac metabolic adaptations in response to chronic hypoxia *J Physiol*. 2007

- November 1; 584(Pt 3): 715–726.
- Facco M, Zilli C, Siviero M, Ermolao A, Travain G, Baesso I, et al. Modulation of immune response by the acute and chronic exposure to high altitude. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [serial on the Internet]. (2005, May), [cited June 21, 2009]; 37(5): 768-774. Available from: CINAHL.
 - Facco M, Zilli Ch, Siviero M, Ermolao A, Travain G, Baesso I, et al. Modulation of Immune Response by the Acute and Chronic Exposure to High Altitude. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005; 37(5):768-774.
 - Farias J.G., Osorio J., Soto G., Brito J., Siques P., Reyes J.G. Sustained acclimatization in Chilean mine workers subjected to chronic intermittent hypoxia High Alt. *Med. Biol.* 2006 7:4 (302 - 306) EMBASE.
 - Farias J.G., Osorio J., Soto G., Brito J., Siques P., Reyes J.G. Sustained acclimatization in Chilean mine workers subjected to chronic intermittent hypoxia High Alt. *Med. Biol.* 2006 7:4 (302 - 306) EMBASE.
 - Feldman J, Mitchell G, Nattie E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annual Review of Neuroscience*. 2003;26:239-266. Lahiri S, Di Julio C, Roy A. Lessons from chronic intermittent and sustained hypoxia at high altitudes. *Respiratory physiology & Neurobiology*. 2002;130: 223-224.
 - Foster GE, McKenzie DC, Milsom WK, Sheel AW. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia. *J Physiol*. 2005;567(Pt 2):689-99.
 - Fu Q, Townsend NE, Shiller SM, Martini ER, Okazaki K, Shibata S, Truijens MJ, Rodríguez FA, Gore CJ, Stray-Gundersen J, Levine BD. Intermittent hypobaric hypoxia exposure does not cause sustained alterations in autonomic control of blood pressure in young athletes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(5):R1977-84.
 - 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. *International Journal of Environmental Health Research* [serial on the Internet]. (2007, Feb), [cited June 21, 2009]; 17(1): 53-60. Available from: CINAHL.
 - Grant S, MacLeod N, Kay J, Watt M, Patel S, Paterson A, et al. Sea level and acute responses to hypoxia: do they predict physiological responses and acute mountain sickness at altitude?. *British Journal of Sports Medicine* [serial on the Internet]. (2002, Apr), [cited June 21, 2009]; 36(2): 141-146. Available from: CINAHL.
 - Gupte SA, Wolin MS. Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing: implications for systemic and pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2008 June; 10(6): 1137–1152.
 - Hagobian T, Jacobs K, Subudhi A, Fattor J, Rock P, Muza S, et al. Cytokine response at high altitude: effects of exercise and antioxidants at 4300 m. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [serial on the Internet]. (2006, Feb), [cited June 21, 2009]; 38(2): 276-285. Available from: CINAHL.
 - Hagobian T, Jacobs K, Subudhi AW, Fator J, Rock PB, Muzza SR, Fulco CS, et al. Cytokine Responses at High Altitude: Effects of Exercise and Antioxidants at 4300 m. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2006;38(2):276-285.
 - Heinicke K, Heinicke I, Schmidt W, Wolfarth B. A three-week traditional altitude training increases hemoglobin mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *International Journal of Sports Medicine* [serial on the Internet]. (2005, June), [cited June 21, 2009]; 26(5): 350-355. Available from: CINAHL.
 - Heinicke K, Prommer N, Cajigal J, Viola T, Behn C, Schmidt W. Longterm exposure to intermittent hypoxia results in increased haemoglobin mass, reduced plasma volume, and elevated erythropoietin plasma levels in man. *Eur J Appl Physiol*. 2003;88(6):535-43.
 - Hiba J.C. Condiciones de trabajo, seguridad y salud ocupacional en la minería del Perú, Ginebra: OIT, 2002.
 - Hillenbrand P, Pahari AK, Soon Y, Subedi D, Bajracharya R, Gurung P, Lal BK, Marahatta R, Pradhan S, Rai D, Sharma S. Prevention of acute mountain sickness by acetazolamide in Nepali porters: a double-blind controlled trial. *Birmingham Medical Research Expeditionary Society. Wilderness Environ Med*. 2006 Summer;17(2):87-93.
 - Hsien-Hao Huang, Chih-Lu Han, Horng-Chin Yan, Woei-Yau Kao, et al. Oxidative stress and erythropoietin response in altitude exposure *Clinical and Investigative Medicine (Online)*. Ottawa: Dec 2008. Tomo 31, No. 6; pág. E380 (6 páginas).
 - Hussain MM, Aslam M. Hypoxia and pulmonary acclimatization at 4578 m altitude: the role of acetazolamide and dexamethasone. *J Pak Med Assoc*. 2003;53(10):451-458.

- Jane Bradbury. Early events in high altitude pulmonary oedema delineated *The Lancet*. London: Apr 28, 2001. Tomo 357, No. 9265; pág. 1342 (1 página).
- Jong-Shiang W, Lianb-Yu Ch, Li-Lan F, Mei-Ling Ch, May-Kueng W. *European Journal of Applied Physiology*. 2007; 100:127-135.
- Katayama K, Ishida K, Iwasaki K, Miyamura M. Effects of short term intermittent hypoxia on ventilatory chemosensitivity in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105:815-821.
- Katayama K, Sato K, Matsuo H, Hotta N, Sun Z, Ishida K, et al. Changes in ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia after intermittents hypoxia in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2005;146: 55-65.
- Lahiri S, Di Giulio, Roy A. Lessons from chronic intermittent and sustained hypoxia at high altitudes. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2002; 130:223.
- Lasso J. Problemas de sueño en altura geográfica: ¿ Mito o realidad?. *Cienc Trab*. 2004; 6(12): 64-69.
- Leuenberger U, Brubaker D., Quuraishi S, hogeman C, Imadogemu V, Gray K. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*. 2005;121:87-93.
- Los trabajadores de sierra Nevada preocupados por los infartos. *Granada hoy.com*. 17 en. 2009.
- Lundby C, Calbet JAL, Sander M, Van Hall G, Mazzeo RS, Stray-Gundersen J, et al. Exercise economy does not change after acclimatization to moderate to very high altitude. *Scandinavian Journal of Medicine and Science*. 2007 Jun 1;17(3): 281-291. In: ProQuest Health and Medical Complete [database on the Internet] [cited 2009 Jun 21]. Available from: <http://0-www.proquest.com.columbus.uhu.es:80/>; Document ID: 1271164251.
- Lundby C, Nielsen T K, Dela F, Damsgaard R. The influence of intermittent altitude exposure to 4100 m on exercise capacity and blood variables. *Scandinavian Journal of Medicine and Science*. 2005 Jun 1;15(3): 182-187. In: ProQuest Health and Medical Complete [database on the Internet] [cited 2009 Jun 21]. Available from: <http://0-www.proquest.com.columbus.uhu.es:80/>; Document ID: 896495981.
- Lundby C, Nielsen T, Dela F, Damsgaard R. The influence of intermittent altitude exposure to 4100 m on exercise capacity and blood variables. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* [serial on the Internet]. (2005, June), [cited June 21, 2009]; 15(3): 182-187.
- Lusina SJ C, Kennedy P M, Inglis J T, McKenzie D C, Ayas, N T, Sheel A W. Long-term intermittent hypoxia increases sympathetic activity and chemosensitivity during acute hypoxia in humans. *J Physiol*. 2006 September 15; 575(Pt 3): 961-970.
- Manukina EB, Downey HF, Mallet RT. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Experimental Biology and Medicine*. 2006;231(4):343-365.
- Mason N. The pathology of high altitude: An introduction to the disease states of high altitude *Curr. Anaesth. Crit. Care* 2000 11:2 (104 - 112) EMBASE.
- Morris D.S., Somner J., Donald M.J., McCormick I.J., Bourne R.R., Huang S.S., Aspinall P., Dhillon B. The eye at altitude. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2006 588:- (249 - 270) MEDLINE.
- Morris, D S, Somner, J E, Scott, K M MA, McCormick, I J C, Aspinall, P, Dhillon B. Corneal Thickness at High Altitude. *Cornea*. 2007; 26(3):308-311.
- Morton J, Cable N. The effects of intermittent hypoxic training on aerobic and anaerobic performance. *Ergonomics* [serial on the Internet]. (2005, Sep 15), [cited June 21, 2009]; 48(11-14): 1535-1546. Available from: CINAHL.
- Muza SR, Young AJ, Sawka MN, Forte VA, Rock PB, Fulco CS, Cymerman A. Ventilation after supplemental oxygen administration at high altitude. *Wilderness Environ Med*. 2004;15(1):18-24.
- Nicolas M., Thullier-Lestienne F., Bouquet C., Gardette B., Gortan C., Richalet J.P., Abraini J.H. A study of mood changes and personality during a 31-day period of chronic hypoxia in a hypobaric chamber (Everest-Comex 97). *Psychol Rep* 2000 86:1 (119 - 126) MEDLINE.
- Norcliffe LJ, Rivera-Ch M, Claydon VE, Moore JP, Leon-Velarde F, Appenzeller O, Hainsworth R. Cerebrovascular responses to hypoxia and hypocapnia in high-altitude dwellers. *J Physiol*. 2005;566(Pt 1):287-94.
- Oxidative stress and erythropoietin response in altitude exposure Hsien-Hao Huang, Chih-Lu Han, Horng-Chin Yan, Woei-Yau Kao, et al. *Clinical and Investigative Medicine (Online)*. Ottawa: Dec 2008. Tomo 31, No. 6; pág. E380 (6 páginas).
- Oztürk C, Sen A, Açikel C, Ilgenli T, Onem Y, Oztürk A, et al. QT dispersion during hypobaric hypoxia. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/Anatolian Journal of Cardiology* [serial on the Internet]. (2008, Aug), [cited June 21, 2009]; 8(4): 266-270. Available from: CINAHL. Modesti P, Vanni S, Morabito M, Modesti A, Marchetta M, Gamberi T, et al. Role of endothelin-1 in exposure to

- high altitude: Acute Mountain.
- Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* [serial on the Internet]. (2007, Mar 06), [cited June 21, 2009]; 115(9): 1132-1146. Available from: CINAHL.
 - Pesce JC. Particularidades del trabajo minero en alta montaña: Exposición intermitente crónica a la altitud. *Jornada sobre salud y seguridad en la minería*.2007.
 - Pidgeon G P, Tamosiuniene R MD , Chen Gang PhD, Leonard I, Belton O,Bradford A , Fitzgerald DJ.Intravascular Thrombosis After Hypoxia- Induced Pulmonary Hypertension: Regulation by Cyclooxygenase- 2.*Circulation*. 2004; 110(17):2701-2707.
 - Powell F L. The influence of chronic hypoxia upon chemoreception *Respir Physiol Neurobiol*. 2007 July 1; 157(1): 154–161.
 - Powell F, Fu Z.HIF-1 and ventilatory acclimatization to chronic Hypoxia. *Respiratory Physiology & Neurobiology*.2008; 164 : 282-287.
 - Prabhakar N, Peng Y, Jacono F, Kumar G,Dick T. Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importante of carotid body chemoreflexes. *Clinical and experimental Pharmacology & Phy siology*.2005; 32:447-449.
 - Querido J, Godwin J, Sheel A. Intermittent hypoxia reduces cerebrovascular sensitivity to isocapnic. hypoxia in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology*.2008; 161.1-9.
 - Querido J, Rupert J, Mckenzie D, Sheel A. Effects of intermittent hypoxia on the cerebrovascular response to submaximal exercise in humans. *European Journal of Applied Physiology*. 2009;105 :403-409.
 - Reboul C, Tanguy S, Gibault A, Dauzat M, Obert P.Chronic hypoxia exposure depresses aortic endothelium-dependent vasorelaxation in both sedentary and trained rats: involvement of L-arginine. *J Appl Physiol*. 2005 Sep;99(3):1029-35.
 - Reeves S, Gozal D. Developmental plasticity of respiratory control Following intermittent hypoxia. *Respiratory Physiology & Neurobiology*.2005;149: 301-311.
 - *Respiration Physiology*.2000; 121:163-171. Botella de Maglia J, Compte Torrero L. Saturación arterial de oxígeno a gran altitud. Estudio en montañeros no aclimatados y en habitantes de alta montaña.*Medicina Clínica*. 2005; 124: 172-176.
 - Richalet JP, Rivera M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Petitjean O, Bienvenu A, Lasne F, Moutereau S, León-Velarde F.Acetazolamide: a treatment for chronic mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1427-33.
 - Richalet, J.-P., Rivera, M., Bouchet, P., Chirinos, E., Onnen, I., Petitjean, O., Bienvenu, A., (...), León-Velarde, F. Acetazolamide: A treatment for chronic mountain sickness 2005 *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172 (11), pp. 1427-1433.
 - Richalet, J.-P., Donoso, M.V., Jime_nez, D., Antezana, A.-M., Hudson, C., Corte_s, G., Osorio, J., Leo_n, A. Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: A prospective study 2002 *High Altitude Medicine and Biology* 3 (2), pp. 159-166.
 - Robach P, Fulla Y, Westerterp K, Richalet J. Comparative response of EPO and soluble transferrin receptor at high altitude. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [serial on the Internet]. (2004, Sep), [cited June 21, 2009]; 36(9): 1493-1498. Available from: CINAHL.
 - Rodas g, Parra J, Sitjá J, Arteman A,Viscor G. Efecto de un programa combinado de entrenamiento físico e hipoxia hipobárica intermitente en la mejora del rendimiento físico de triatletas de alto nivel. *Apunts. Medicina de IZEsports*.
 - Rubin L J, Naeije R. Sildenafil for Enhanced Performance at High Altitude? *Annals of Internal Medicine*. 2004 Aug 3;141(3): 233-5. In: ProQuest Health and Medical Complete [database on the Internet] [cited 2009 Jun 21]. Available from: <http://0-www.proquest.com.columbus.uhu.es:80/>; Document ID: 671918831.
 - Sarybaev, A.S., Palasiewicz, G., Usupbaeva, D.A., Plywaczewski, R., Maripov, A.M., Sydykov, A.S., Mirrakhimov, M.M., (...), Zielinski, J. Effects of intermittent exposure to high altitude on pulmonary hemodynamics: A prospective study 2003 *High Altitude Medicine and Biology* 4 (4), pp. 455-463.
 - Schena F, Cuzzolin L, Rossi L, Pasetto M, Benoni G. Plasma nitrite/nitrate and erythropoietin levels in cross-country skiers during altitude training. *Journal of Sports Medicine & Physical Fitness* [serial on the Internet]. (2002, June), [cited June 21, 2009]; 42(2): 129-134. Available from: CINAHL.
 - Schmidt W, Heinicke K, Rojas J, Gomez J, Serrato M, Mora M, et al. Blood volume and haemoglobin mass in endurance athletes from moderate altitude. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [serial on the Internet]. (2002, Dec), [cited June 21, 2009]; 34(12): 1934-1940. Available from: CINAHL.

- Shave R E, Dawson E, Whyte G, George K, et al. Effect of prolonged exercise in a hypoxic environment on cardiac function and cardiac troponin T. *British Journal of Sports Medicine*. 2004 ;38(1): 86-8. In: ProQuest Health and Medical Complete [database on the Internet] [cited 2009 Jun 21]. Available from: <http://0-www.proquest.com.columbus.uhu.es:80/>; Document ID: 690437521.
- Shishir K. High altitude induced deep venous thrombosis: a study of 28 cases. *Indian Journal of Surgery*. 2006. 68: 2, 84-88.
- Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) study. *Circulation* [serial on the Internet]. (2006, Sep 26), [cited June 21, 2009]; 114(13): 1410-1416. Available from: CINAHL.
- Sierra Nevada es la estación más severa para el trabajo. *Granada hoy.com*. 28 En 2008.
- Sique_s Lee P., Brito J., León-Velarde F., Barrios L., de la Cruz J.J., López V., Herruzo R. Time course of cardiovascular and hematological responses in rats exposed to chronic intermittent hypobaric hypoxia (4600 m) *High Alt. Med. Biol.* 2006 7:1 (72 - 80) EMBASE.
- Sique_s Lee P., Brito J., León-Velarde F., Barrios L., de la Cruz J.J., López V., Herruzo R. Time course of cardiovascular and hematological responses in rats exposed to chronic intermittent hypobaric hypoxia (4600 m) *High Alt. Med. Biol.* 2006 7:1 (72 - 80) EMBASE.
- Sique_s Lee P., Brito J., León-Velarde F., Barrios L., de la Cruz J.J., López V., Herruzo R. Time course of cardiovascular and hematological responses in rats exposed to chronic intermittent hypobaric hypoxia (4600 m).
- Siqués P, Brito J, León-Velarde F, Barrios L, Cruz JJ, López V, et al. Time course of cardiovascular and hematological responses in rats exposed to chronic intermittent hypobaric hypoxia. *High Alt Med Biol.* 2006; 7(1): 72-80.
- Siqués P, Brito J, León-Velarde F. Intermittent work at high altitude: a new epidemiological situation. *Internacional Journal of environmental Health*.2007; 1(4): 595-607.
- Siqués P, Brito J, León-Velarde F , Barrios L , De La Cruz J J , López V, Herruzo R .Hematological and lipid profile changes in sea level natives after exposure to 3550m altitude for 8 months. *High Altitude Medicine & Biology*.2007.
- Siqués P, Brito J, León-Velarde F, Barrios L, De la Cruz JJ, López V et al. Time course of cardiovascular and hematological response in rats exposed to chronic intermittent hypobaric hypoxia (4600 m). *Mary Ann Liebert*.2006;7(1):72-80.
- Siqués P. Evolución y comportamiento de la respuesta cardiovascular y hematológica en hipoxia hipobárica intermitente crónica e hipoxia crónica a gran altura. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid.2007.
- Smith ML, Muenter NK. Effects of hypoxia on sympathetic neural control in humans.
- Sociedad Nacional de la minería de Chile. *Boletín minero*. Los avances en materia de medicina de altura.2009; 3p.
- Spooner LM, Olin JL, DeBellis RJ. Pharmacotherapy of high-altitude illness. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2007;1: 129-141.
- Subudhi A, Jacobs K, Hagobian T, Fattor J, Muza S, Fulco C, et al. Changes in ventilatory threshold at high altitude: effect of antioxidants. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [serial on the Internet]. (2006, Aug), [cited June 21, 2009]; 38(8): 1425-1431. Available from: CINAHL.
- Subudhi A, Sheen P, Frankland H, Pritcher M, Browne V, Honigman B, Roach R. Impairment of Cerebral Autoregulation during Hypobaric Hypoxia and Acute Mountain Sickness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.2006; 38(5) (Supplement):S76-S77.
- Subudhi AW, Andrew W, Jacobs KA, Hagobian T, Fattor JA, Muzza SR, Fulco CS et al.Changes in Ventilatory Threshold at High Altitude: Effect of Antioxidants. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2006; 38(8):1425-1431.
- Townsend NE, Gore CJ, Hahn AG, Aughey RJ, Clark SA, Kinsman TA, Mckena MJ, Hawley JA, Chow CM.Hypoxic ventilatory response is correlated with increased submaximal exercise ventilation after live high, train low.*European Journal of Applied Physiology*.2005;94: 207-215.
- Tschop M., Morrison K.M. Weight loss at high altitude *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001 502:- (237 - 247) EMBASE.
- Van Osta A, Moraine J, Mélot C, Mairbäurl H, Maggiorini M, Naeije R. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke* (00392499) [serial on the Internet]. (2005, Mar), [cited June 21, 2009]; 36(3): 557-560. Available from: CINAHL.
- Vargas m, Jiménez D, León-Velarde F, Osorio J, Mortola JP. Circadian patterns in men acclimatized to intermittent hypoxia. *Respiration Physiology*.2001;126:233-243.
- Vera A, Sepúlveda R, Contreras G. Auto-reporte de síntomas físicos y correlatos psicosociales en trabajadores de la minería. *Cienc Trab*.2006; 8(20): 74-78.

- Wang JS, Chen LY, Fu LL, Chen ML, Wong MK. Effects of moderate and severe intermittent hypoxia on vascular endothelial function and haemodynamic control in sedentary men. *Eur J Appl Physiol.* 2007 ;100(2):127-35.
- Wang JS, Lin HY, Cheng ML, Wong MK. Chronic intermittent hypoxia modulates eosinophil- and neutrophil-platelet aggregation and inflammatory cytokine secretion caused by strenuous exercise in men. *J Appl Physiol.* 2007;103(1):305-14.
- William E Kraus. Taking heart failure to new heights: Its pathophysiology at simulated altitude *The American Journal of Medicine.* New York: Oct 15, 2000. Tomo 109, No. 6; pág. 504.
- Wyss C, Koepfli P, Fretz G, Seebauer M, Schirlo C, Kaufmann P. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve. *Circulation [serial on the Internet].* (2003, Sep 09), [cited June 21, 2009]; 108(10): 1202-1207. Available from: CINAHL.
- Wyss, C , Koepfli P, Fretz G, Seebauer M, Schirlo C, Kaufmann P. Influence of Altitude Exposure on Coronary Flow Reserve. *Circulation.* 2003;108(10):1202-1207
- Zhang Y, Hu Y, Zhou F, Kong Z. Effects of 'living high, training low' on the immune function of red blood cells and on endurance performance in soccer players. *Journal of Exercise Science & Fitness [serial on the Internet].* (2005, July), [cited June 21, 2009]; 3(2): 81-86. Available from: CINAHL.
- Zhang Y, Hu Y, Zhou FY, Kong ZW. Effects of 'living high, training low' on the immune function of red blood cells and on endurance performance in soccer players. *Journal of Exercise Science & Fitness.* 2005. 3: 2, 81-86.
- Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L, Zubieta-Calleja N, Zubieta-Castillo G. Hypoventilation in chronic mountain sickness: a mechanism to preserve energy. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 4:425-30.