



Serie Proyectos de Investigación e Innovación

Superintendencia de Seguridad Social
Santiago - Chile

INFORME FINAL

Evaluación de flujo cerebral mediante Doppler Transcraneal: Eventual predictor de mal agudo de montaña en trabajadores que se desempeñan sobre 2400 msnm (CÓDIGO 229-2018)

Gabriel Mansilla Lucero
2019





SUPERINTENDENCIA DE SEGURIDAD SOCIAL

SUPERINTENDENCE OF SOCIAL SECURITY

La serie Proyectos de Investigación e Innovación corresponde a una línea de publicaciones de la Superintendencia de Seguridad Social, que tiene por objetivo divulgar los trabajos de investigación e innovación en Prevención de Accidentes y Enfermedades del Trabajo financiados por los recursos del Seguro Social de la Ley 16.744.

Los trabajos aquí publicados son los informes finales y están disponibles para su conocimiento y uso. Los contenidos, análisis y conclusiones expresados son de exclusiva responsabilidad de su(s) autor(es), y no reflejan necesariamente la opinión de la Superintendencia de Seguridad Social.

Si requiere de mayor información, sobre el estudio o proyecto escriba a: investigaciones@suseso.cl.

Si desea conocer otras publicaciones, artículos de investigación y proyectos de la Superintendencia de Seguridad Social, visite nuestro sitio web: www.suseso.cl.

The Research and Innovation Projects series corresponds to a line of publications of the Superintendence of Social Security, which aims to disseminate the research and innovation work in the Prevention of Occupational Accidents and Illnesses financed by the resources of Law Insurance 16,744.

The papers published here are the final reports and are available for your knowledge and use. The content, analysis and conclusions are solely the responsibility of the author (s), and do not necessarily reflect the opinion of the Superintendence of Social Security.

For further information, please write to: investigaciones@suseso.cl.

For other publications, research papers and projects of the Superintendence of Social Security, please visit our website: www.suseso.cl.

Superintendencia de Seguridad Social
Huérfanos 1376
Santiago, Chile.



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN EN PREVENCIÓN DE ACCIDENTES DEL TRABAJO Y ENFERMEDADES PROFESIONALES

INFORME FINAL PROYECTO

**Evaluación de flujo cerebral mediante Doppler Transcraneal:
Eventual predictor de mal agudo de montaña en trabajadores que
se desempeñan sobre 2400 msnm (CÓDIGO 229-2018)**

Organismo Administrador
Asociación Chilena de Seguridad

Fecha del Informe: 06-06-2019

Autores: GSE Salud Consultores LTDA.
Investigador Principal: Gabriel Mansilla Lucero
Co-Investigador: Eloy Mansilla Lucero
Investigadores: Gonzalo Valdivia Cabrera
Lisette Irarrazabal Vargas
Santiago Mansilla Pérez

Este trabajo fue seleccionado en la Convocatoria de Proyectos de Investigación e Innovación en Prevención de Accidentes y Enfermedades Profesionales 2018 de la Superintendencia de Seguridad Social (Chile) y fue financiado por la Asociación Chilena de Seguridad, a través de la Fundación Científica y Tecnológica (FUCYT-ACHS), con recursos del Seguro Social de la Ley N°16.744 de Accidentes del Trabajo y Enfermedades Profesionales.

Índice

1 . Resumen del proyecto	3
2 . Antecedentes del estudio	3
3 . Definición del Problema	4
Planteamiento del problema	4
Pregunta de investigación	4
4 . Objetivo General	5
Objetivos Específicos	5
5 . Hipótesis	5
6 . Marco Teórico/Resultados	5
Artículo de revisión	5
Introducción	5
Trabajo en altura	6
Salud Laboral en la minería Chilena	7
Estrategias de evaluación previas a la exposición en altura	8
Cuestionarios Lake Louis y Chinese AMS score	8
Exámenes clínicos y de laboratorio	9
Variabilidad cardiaca	9
Evaluación del flujo cerebral - Doppler Transcraneal	10
7 . Metodología	11
8 . Resultados	11
9 . Discusión	12
Comportamiento del flujo arterial cerebral en la exposición de altura	12
Valoración de Doppler como predictor de mal agudo de montaña	14
10 . Agradecimientos	14
11 . Conflictos de interés	14
12 . Bibliografía	17

1. Resumen del proyecto

Introducción: En la actualidad los métodos que se utilizan para la evaluación pre-ocupacional en trabajadores que se desempeñan en altura geográfica carecen de un buen carácter predictor para el mal agudo de montaña. El examen vigente no ha sido específico para predecir el mal agudo de montaña. Una evaluación del flujo cerebral no invasiva, mediante Eco Doppler Transcraneal podría ser una herramienta evaluativa que permitiría predecir el mal agudo de montaña en el examen pre ocupacional considerando evidencia recientemente disponible que proyecta esta evaluación promisoramente. **Objetivos:** Establecer, mediante un protocolo de búsqueda sistemática, la utilidad de la evaluación del flujo cerebral a través del eco Doppler Transcraneal, como instrumento diagnóstico del desarrollo de mal agudo de montaña (MAM) en trabajadores que se exponen por sobre los 2.400 metros de altura geográfica. **Método:** Se realizó una revisión sistemática desarrollando una búsqueda electrónica en las bases de datos PUBMED, MEDLINE, LILACS y CINALH, usando una interfaz de búsqueda en términos Mesh. Se consideraron todos los trabajos publicados en idioma español e inglés que incluían estudios experimentales u observacionales con seres humanos, ya fueran trabajos en terreno o de laboratorio excluyendo el estudio en animales, entre los años 1985-2017. **Resultados:** Se encontraron 21 artículos, 20 en inglés y 1 en español que cumplían con el criterio de inclusión, **Discusión/conclusión:** Si bien se necesitan más estudios de campo y en población trabajadora, el ecodoppler transcraneal podría ser una herramienta de tamizaje efectiva para la valoración del mal agudo de montaña en individuos que se exponen a altura geográfica por sobre los 2.400m por sobre el nivel del mar.

2. Antecedentes del estudio

El estudio se enmarca en el concurso “Proyectos de investigación e innovación en prevención de accidentes y enfermedades profesionales año 2018” promocionado por la Superintendencia de Seguridad Social SUSESO, la cual a través de fondos provenientes de las mutuales, se adjudicó la Asociación Chilena de Seguridad (ACHS)

El estudio realizará una revisión sistemática de la literatura científica, a fin de evaluar evidencia científica disponible respecto de la potencial utilidad de la técnica Eco Doppler Transcraneal, como una herramienta adecuada de cribaje para el desarrollo de mal agudo de montaña, enmarcado en su utilización en trabajadores que se desempeñan a más de 2.400 metros de altura geográfica sobre el nivel del mar

3. Definición del Problema

El trabajador chileno tiene garantizados sus derechos constitucionales, civiles y políticos, siendo en consecuencia responsabilidad del Estado y de las empresas el velar por el cuidado de su salud resguardando en todo lo posible la exposición a riesgos del trabajo.

El trabajo en altura se realiza naturalmente en diversos sectores industriales tales como aduanas, observación astronómica, defensa, turismo, electricidad, minería, entre otros. Es en este último rubro es donde nuestro país tiene una gran volumen de trabajadores. 218.160 trabajadores actualmente se desempeñan en el rubro minero de los cuales unos 120.000 trabajadores están expuestos a condiciones laborales que los exponen a trabajo sobre los 2.400 metros de altura sobre el nivel del mar. La exposición intermitente aguda de forma crónica a estas alturas, desencadena varios cambios fisiológicos que pueden ser dañinos para la salud, entre ellos, en casos graves que pueden causar incluso la muerte.

Identificar estrategias de detección de trabajadores proclives a experimentar el mal agudo de montaña, significará un menor riesgo para los trabajadores expuestos, mediante intervenciones en factores propios de la exposición a altura geográfica, acorde a las recomendaciones que puedan obtenerse del análisis de estudios realizados en el mundo.

Planteamiento del problema

El desarrollo del mal agudo de montaña es aún un tema relevante de investigación en la última década. Diversos y variados estudios y evaluaciones no han podido aún determinar en forma definitiva un factor predictor para esta condición. Sin embargo, hay actualmente nuevos procedimientos clínicos desarrollados mediante técnicas de evaluación de flujo cerebral que podrían ser utilizados en la evaluación pre ocupacional a los trabajadores que se expongan a alturas por sobre los 2.400 metros. La fisiopatología de esta condición guarda vinculación con alteraciones en la esfera de la circulación, metabolismo y funcionalidad del cerebro.

Pregunta de investigación

¿La evaluación del flujo cerebral medida mediante el uso de Doppler Transcraneal (DTC), presenta ventajas sobre los exámenes pre ocupacionales realizados actualmente en Chile como herramienta predictiva para identificar el riesgo de padecer mal agudo de montaña (MAM), en trabajadores que se exponen rutinariamente a condiciones de altura geográfica sobre los 2400 metros?

4. Objetivo General

Establecer, mediante un protocolo de búsqueda sistemática, la utilidad de la evaluación del flujo cerebral a través del eco Doppler Transcraneal, como instrumento diagnóstico del desarrollo de mal agudo de montaña (MAM) en trabajadores que se exponen por sobre los 2.400 metros de altura geográfica.

Objetivos Específicos

- Comparar el desempeño de la evaluación del flujo cerebral con eco Doppler transcraneal con la batería de exámenes pre ocupacionales habitualmente disponibles para trabajadores expuestos a altura geográfica.
- Evaluar la eficacia pronóstica del uso del eco Doppler transcraneal para predecir el mal agudo de montaña.
- Generar un marco teórico para futuras intervenciones con eco Doppler transcraneal para la evaluación pre-ocupacionales de trabajadores que se desempeñan por sobre los 2.400 metros de altura geográfica.
- Analizar evidencia sobre estrategias alternativas a las utilizadas regularmente en nuestro país para la evaluación pre-ocupacional de trabajadores que se expongan a altura geográfica por sobre los 2.400 metros

5. Hipótesis

El ecodoppler transcraneal es una herramienta para la valoración pre-ocupacional de mal agudo de montaña de modo de tamizaje para la población trabajadora Chilena que se desempeña en altura geográfica por sobre los 2.400 metros.

6. Marco Teórico/Resultados

Artículo de revisión

Evaluación de flujo cerebral mediante Doppler Transcraneal: Eventual predictor de mal agudo de montaña en trabajadores que se desempeñan sobre 2400 msnm.

Mansilla G., Mansilla E., Valdivia G., Irarrazabal L., Mansilla S.

Introducción

Diversas actividades laborales como minería, investigación y astronomía, actividades recreativas como turismo y deporte se realizan en altura geográfica (AG). Se entiende como

AG la distancia vertical de un punto de la tierra respecto al nivel del mar (cota cero).

Al realizar actividades en AG los individuos se encuentran expuestos a condiciones ambientales de mayor exigencia física. Si bien podemos considerar que, en las actividades como turismo, recreación o deporte, la exposición sobre los 3000 metros de altura es relativamente esporádica, los trabajadores en altura geográfica se encuentran sometidos de forma constante a esta exposición ambiental ya sea permanente o intermitentemente, lo que los sitúa en una situación de mayor vulnerabilidad para su salud física.

Al aumentar la altitud geográfica, la presión barométrica total disminuye progresivamente, dando como resultado una reducción significativa de la presión parcial de oxígeno (PO₂), originando la condición denominada hipoxia hipobárica. Por razones logísticas vinculadas con la dificultad de estudiar in situ el fenómeno, se suele estudiar la hipoxia en condiciones de laboratorio, simulando la disminución de presión barométrica y la consecuente reducción de la fracción de oxígeno inspirado, reduciendo de esta forma la presión parcial de oxígeno (1,2). La respuesta natural a la hipoxia hipobárica está influenciada por la magnitud del estímulo, esto quiere decir que la respuesta es dependiente del nivel de altura geográfica a la que se encuentre el individuo.(3)

El comportamiento fisiológico de un sujeto sometido a una altura geográfica entre los ~2.000 y 2.500 m, es similar al comportamiento fisiológico estimado a nivel del mar; si se toma como referente, la curva de disociación de oxihemoglobina se puede decir que se comporta de manera similar en ambas condiciones(4). Aun así, la respuesta fisiológica inicial ante la exposición a altura geográfica es capaz de gatillar una estimulación hipóxica de los cuerpos carotídeos lo que desencadena una serie de cambios fisiológicos y metabólicos, como por ejemplo la alcalosis respiratoria.

La valoración preventiva de la condición de salud del sujeto y su capacidad para sostener un trabajo en altura geográfica es necesaria para reducir el riesgo de los efectos derivados de la exposición a hipoxia hipobárica, como son lo son el mal agudo de montaña, el edema cerebral, el edema cardiopulmonar o la muerte (entre otros). En la actualidad no existe suficiente evidencia que respalde la aplicación de una técnica de tamizaje adecuada para la valoración preventiva del hecho de experimentar mal agudo de montaña. (5)

Trabajo en altura

En diversas actividades económicas tales como aduanas, observación astronómica, defensa, turismo, electricidad y minería se realiza trabajo en altura. Es en el rubro de la minería donde nuestro país tiene un gran volumen de trabajadores desempeñándose en condiciones de altura. Actualmente(6) indica que 218.160 trabajadores se desempeñan en el rubro minero, de los cuales 120.000 realizan sus actividades por encima de 2.400 metros sobre el nivel del mar.

Para mantener los niveles de producción requeridos en la minería de nuestro país, el trabajo

se realiza en turnos, estos son en modalidad diurna y nocturna, reconociéndose así que en Chile hay una población laboral expuesta de forma crónica intermitente a la altura geográfica. El principal tipo de turno utilizado en minería es el denominado 7 x 7 (7 días de trabajo con 7 días de descanso) (6). Este sistema de turno aumentaría el riesgo para la salud del trabajador por el hecho de establecer cortos periodos de adaptación, llegando a generar una particular condición de exposición aguda intermitente a altura, pero sostenida en el tiempo generando respuestas fisiológicas de tipo crónica (6).

Es una responsabilidad social considerar las condiciones de salud de aquellos sujetos que se desempeñarán en altura. Los métodos que se utilizan en la actualidad para la evaluación pre-ocupacional en trabajadores que se desempeñarán en AG carecen de un buen carácter predictor para el mal agudo de montaña(4,7). Karinen et (7) al describe la falta de métodos efectivos para la valoración de mal agudo de montaña y la deficiencia para estimar o predecir la incidencia del mismo, en nuestro país el examen vigente consta de la aplicación de una encuesta de salud general, exámenes de laboratorio, ECG de reposo, radiografía de tórax y cuestionario de Lake Louis.(8,9)

Salud Laboral en la minería Chilena

El Ministerio de Salud a través de la “Guía Técnica: Sobre exposición ocupacional a hipobaría intermitente crónica por gran altitud” (10) establece los procedimientos y estandariza los criterios para realizar la vigilancia epidemiológica y la evaluación de la salud de los trabajadores expuestos a hipobaría. La guía incorpora la recomendación de la batería de exámenes pre-ocupacionales necesarios para pesquisar contraindicaciones para la exposición a hipobaría intermitente, asimismo, especifica el perfil de la población trabajadora que deberá ser evaluada de forma preocupacional.

La evaluación pre-ocupacional debe realizarse a todo trabajador previo a su contratación, cuando se va a exponer a gran altitud por más de 6 meses. La evaluación pre-ocupacional es practicada por los organismos administradores del seguro de la Ley N° 16.744 (OAL)(10); para ello se debe realizar un estudio de salud del trabajador empleando una batería de exámenes determinada por criterio médico y edad del trabajador, con una reevaluación a repetir cada 5 años. La batería de exámenes propuesta por el MINSAL contempla: Una Encuesta de salud; conjunto de exámenes clínicos y de laboratorio, mediciones que incluyen peso, talla, presión arterial, pulso, electrocardiograma de reposo, radiografía antero posterior de tórax, hemoglobina, glicemia en ayunas, creatininemia, perfil lipídico, calculándose el Índice de riesgo cardiovascular y aplicándose el cuestionario de Lake Louis, a ello se agrega una evaluación médica. (7)

Para trabajadores que se verán expuestos a alturas mayores a 5.000 metros de altura geográfica se agrega a la batería de exámenes un test de esfuerzo, esto generará un perfil clínico del trabajador que se expondrá a altura geográfica(10). En la actualidad no existe ninguna otra batería de exámenes preventivos para los trabajadores que se exponen a hipobaría. La batería de exámenes descrita tiene como objetivo, el descartar una patología

cardiovascular. No obstante, la batería actual carece de validación para identificar riesgo de desarrollar mal agudo de montaña y las complicaciones asociadas, presentado comúnmente en las personas que ascienden por sobre los 2.400 metros

Estrategias de evaluación previas a la exposición en altura

Actualmente no existe un acuerdo que establezca criterios unificados para la evaluación clínica de la exposición a altura(11), Brodmann Maeder (11) describe la existencia de cierta organización de datos por parte de los investigadores en altura, estos pueden ser considerados significativos para la evaluación del mal agudo de montaña o la elaboración de una guía clínica para las futuras investigaciones del tema, asimismo, describe la necesidad de llegar a un consenso para estudiar de mejor manera el mal agudo de montaña. Para llegar a un consenso, es pertinente considerar la experiencia nacional e internacional, y variables de mayor peso como : la altura geográfica, la edad, sexo, existencia de exposición previa, historia de mal agudo de montaña (MAM), historia de edema agudo (pulmonar o cardiaco), cefalea, SpO₂, debilidad muscular, disnea, tos, frecuencia respiratoria, farmacología, entre otros(6,7,11), estas observaciones inducen a revisar los actuales protocolos de evaluación previa a la exposición a altura geográfica; considerando los parámetros clínicos antes mencionados.

No obstante, el conocimiento en detalle de o los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la presentación del mal agudo de montaña (MAM) sigue siendo un desafío para la ciencia actual, muchos autores han intentado desarrollar herramientas para predecir la susceptibilidad de MAM. La herramienta más comúnmente investigada es el monitoreo de Saturación parcial de oxígeno (SpO₂) en ascenso(5,11,12): En la actualidad dicho monitoreo parece no mostrar una alta precisión diagnóstica como forma preventiva del MAM, esto debido al bajo poder predictivo de esta herramienta generando falsos negativos, y por lo tanto, no han sido ampliamente aceptados (5,11,13).

En la literatura específica se han encontrado técnicas e instrumentos de evaluación de interés para mejorar la predicción de MAM las cuales son:

Cuestionarios Lake Louis y Chinese AMS score

El cuestionario Lake Louis (LLS) es ampliamente utilizado en la literatura científica y es considerado el gold estándar para la valoración de MAM. El cuestionario Lake Louis es un instrumento autoadministrado sobre síntomas de cefalea, síntomas gastrointestinales, fatiga/debilidad, vértigo/mareos, alteraciones de sueño, letargo, ataxia, edemas periféricos (8).

Asimismo, la puntuación China de MAM (8,9) se ha estado utilizando en las últimas investigaciones (1,2,14–18), e incluye la valoración de cefalea y vómitos como síntomas diagnósticos específicos de MAM; Además, el CAS incluye identificación de sintomatología como mareos, náuseas, palpitaciones, respiración corta, dolor de pecho, fotopsias,

insomnio, anorexia, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, cianosis labial, letargo y adormecimiento de las extremidades. La utilización de este score, ha dado respuesta en la estimación principalmente en valoración de individuos expuestos a altura geográfica y se ha estimado su comparación con el score encontrado a nivel del mar. Tanto el Cuestionario de Lake Louis como el score Chino para mal agudo de montaña correlacionan bien el estado de MAM en ascensos rápidos (9) y en la valoración directa en exposición a altura geográfica, no tienen mucha significancia como valoración previa para estimar un posible riesgo de MAM (19);

Exámenes clínicos y de laboratorio

Los exámenes de laboratorio se han utilizado de forma continua y universalmente en la mayoría de las investigaciones sobre exposición a altura geográfica, también son utilizados como procedimientos de evaluaciones preocupacionales o de control a la población expuesta, sin embargo, no se ha podido establecer una correlación fuerte de que sean elementos que puedan ser predictores de MAM. Las mediciones más comúnmente utilizadas son: la valoración de la presión sanguínea, evaluación saturación de oxígeno por oximetría directa, espirometría, antropometría, análisis clínica por parte de especialista, perfil bioquímico y hematocrito(20), los cuales tienen carácter normativo legal en nuestro país (10) y una trascendencia al evaluar patologías que se pudiesen agravar con la altura, pero tienen un bajo poder predictor para el MAM(7).

Si bien hay consenso de que la valoración previa a través de sólo exámenes de laboratorio, no tiene capacidad predictora de MAM, si tienen un valor significativo sobre el proceso de relación directa entre el “agravamiento” de patologías cardiacas o respiratorias con la presencia o no de MAM en individuos que se exponen a alturas por sobre los 2.400 metros, tanto en la evaluación del proceso de descompensación cardio – respiratoria, como la evaluación del daño y gravedad de la enfermedad de altura geográfica. (3,10,19)

Variabilidad cardiaca

La valoración del high rate variability (HRV) es la variación entre latido y latido en intervalos R-R en un electrocardiograma. Se ha sugerido que HRV puede ser un sistema de control para censar el funcionamiento sistema nervioso autónomo(5,21). Este indicador podría tener relevancia para valorar cómo se comporta el sistema circulatorio ante la exposición a hipoxia hipobárica(5). Sin embargo, esta valoración realizada a través de un electrocardiograma, puede ser poco efectiva para su aplicabilidad en altura, para aquella población expuesta a AG como son los trabajadores de minería o deportistas. La alternativa de evaluación en este caso es realizar la medición de la variabilidad del ritmo cardiaco (VRC) con otros dispositivos y consiste en un análisis de la variación de tiempo entre latidos cardiacos consecutivos, la cual es dependiente de la regulación de la frecuencia cardiaca. La VRC refleja la capacidad de adaptación del sistema nervioso autónomo (SNA) a diferentes estímulos, esta evaluación se puede lograr con un monitoreo continuo de la frecuencia cardiaca con dispositivos de sensor cardiaco inteligente (Ejemplo: tecnología Polartec o

dispositivos Garmin). El balance del Sistema nervioso autónomo (SNA), compuesto por el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema parasimpático (SNP), controla la frecuencia cardíaca y es responsable de su variabilidad. La VRC se puede analizar en el dominio del tiempo, cuyas variables son desviación estándar de rangos NN (R-R)(SDNN), SDSD, Raíz media cuadrática de las diferencias sucesivas (RMSSD), el número de pares de procesos NN sucesivos que difieren en más de 50 milisegundos (ms) (NN50) y la proporción de NN50 divididos por el total de intervalos NN (pNN50%). También se puede analizar en el dominio de la frecuencia, cuyas variables son VLF (potencia de muy baja frecuencia), LF %(potencia de baja frecuencia, refleja la actividad del SNS y SNP), HF% (potencia de alta frecuencia, refleja principalmente la actividad del SNP) y LF/HF.

Otra forma de evaluar la HRV es realizar el análisis espectral, a través del gráfico de Poincare y sus variables son SD1 y SD2 (7,21,22). Se ha descrito que la VRC en sujetos expuestos a altura geográfica que sufren MAM es diferente a aquellos que no lo sufren. Esto se demuestra a través de un leve aumento de LF/HF, y un aumento significativo de la LF, RMSSD y SDNN, reflejando un leve predominio de la actividad simpática (10,21). Por otra parte, un estudio reveló que sujetos susceptibles a MAM tenían menor variabilidad del ritmo cardíaco previo a la manifestación clínica de los síntomas. Esta técnica se ha estado evaluando en la literatura y aún se encuentran valoraciones diversas según las condicionantes (sexo, grado de altura, lugar de reposo en altura y condiciones previas de exposición a altura geográfica).

Evaluación del flujo cerebral - Doppler Transcraneal

El Eco Doppler Transcraneal es una técnica no invasiva de medición del flujo cerebral a través de ultrasonido. Es un examen de bajo costo y puede realizarse a la cabecera del paciente permitiendo mediciones en lugares distintos a los recintos hospitalarios. No requiere de la inyección de medios de contraste y no provoca ningún efecto secundario. Entrega información en tiempo real del estado de la circulación intracraneal ponderando distintos parámetros obtenidos con el efecto Doppler tales como la Velocidad Media de la sangre a través de un vaso, Velocidad de Pico Sistólico, Velocidad de Fin de Diástole, Índice de Pulsatilidad de Goseling, Índice de Resistividad y Relación Sisto/Diastólica. La alteración de los parámetros anteriormente descritos permite diagnosticar estenosis arteriales, oclusiones arteriales, aterosclerosis, aumento de presión intracraneal, uso de circulación colateral y fallas en la autorregulación del flujo cerebral.

La autorregulación del flujo cerebral (ARFC) puede medirse a través de la reserva vascular cerebral (capacidad de vasodilatación cerebral) utilizando el test de apnea o de inhalación de CO₂. La ARFC es requisito básico para mantener una correcta perfusión del tejido cerebral, mantener la homeostasis del medio neuronal y permitir finalmente un correcto funcionamiento del tejido nervioso. La ARFC se encuentra afectada en diversas patologías tales como el Ataque cerebro Vascular (ACV), daño microangiopático, aterosclerosis, hipertensión, diabetes, disautonomía, etc. En la actualidad hay evidencia de que condiciones ambientales extremas como la exposición a altura geográfica afectan el estado

de autorregulación de flujo cerebral. Ensayos controlados muestran que fallas en ARFC, un menor grado de respuesta vascular frente a estímulos como el CO₂ o una menor vasodilatación en la prueba de apnea a nivel del mar son predictores de mal de altura. Diversos estudios clínicos utilizando diversos métodos apuntan a que los síntomas de mal de altura son provocados por una desregulación de los mecanismos de control del flujo cerebral.

7. Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PUBMED, MEDLINE, LILACS y CINALH, usando una interfaz de búsqueda en términos Mesh. Se consideraron todos los trabajos publicados en idioma español e inglés que incluían estudios experimentales u observacionales con seres humanos, ya fueran trabajos en terreno o de laboratorio excluyendo el estudio en animales, entre los años 1985-2017. (23,24)

Las palabras clave utilizadas fueron: Transcranial doppler (TCD) “ALL”, Altitude Sickness “MESH” y Work “ALL” unidos dichos términos por los operadores booleanos “and” y “or”; los criterios de inclusión definidos fueron:

- si se consideró el uso de técnicas ultrasonográficas para la evaluación del flujo cerebral,
- si se describían técnicas de tamizaje sobre el mal agudo de montaña en la evaluación,
- trabajos que consideraban evaluaciones de mal agudo de montaña producido en cámara hipobárica o exposiciones a altura geográfica por sobre los 2400 metros,
- trabajos que incorporaban a trabajadores en su muestra de expuestos a altura geográfica, independiente del tipo de turno que realice.

Los criterios de exclusión fueron:

- estudios que no consideraban evaluación de altura,
- estudios que se realizara evaluación por Doppler ultrasonográfico de flujo cardiaco,
- estudios realizados en animales,
- estudios que contenían en su evaluación sólo metodología cualitativa,
- trabajos que se enfocaran en hipoxia pulmonar.

Se encontraron 21 artículos, 20 en inglés y 1 en español, publicados entre 1985 y 2016 que cumplían los criterios de inclusión descritos anteriormente; se procedió a la revisión literaria de cada uno de los trabajos seleccionados, se realizó una ficha bibliográfica, desarrollando campos de interés para la construcción de los resultados.

8. Resultados

La búsqueda estuvo condicionada, como criterio de inclusión, a población trabajadora (lo que se desprende de la palabra “Work” (all)). Esto permitió tener una visión sobre la

literatura existente, la cual arrojó dos artículos que incluían todos los criterios por lo que se amplió la búsqueda a una combinación de los términos con el fin de tener una mayor masa crítica de estudios para realizar la revisión, con esto se utilizó las palabras claves “altitude sickness” y “Doppler”, utilizando términos booleanos “AND” y “OR”, se construyó el siguiente path de búsqueda:

(“altitude sickness”[MeSH Terms] OR (“altitude”[All Fields] AND “sickness”[All Fields]) OR “altitude sickness”[All Fields]) AND doppler [All Fields]

También se aumentaron los términos de inclusión considerando aquellos que consideraban a la población no trabajadora.

Asimismo, los trabajos describen investigaciones realizadas tanto en laboratorio como en ascenso en terreno o una combinación de ellas.

En cuanto a la muestra seleccionada, sólo un estudio utilizó muestra de trabajadores, el resto fue en individuos sanos con y sin exposición a altura geográfica, doce de los estudios fueron en individuos montañistas de experiencia en el ascenso a altura por sobre los 3.000 metros de altura geográfica.

El N promedio de todos los estudios es de 35 sujetos, cabe señalar que uno de los estudios contó con un N de 385 sujetos. Si se excluye este último estudio el promedio de la muestra se reduce a 18 sujetos.

Del total de sujetos de los trabajos revisados (772), sólo 55 individuos fueron del sexo femenino, y uno de los estudios no declaró el sexo de sus participantes.

De los 22 artículos revisados, 12 de ellos describieron como potencial herramienta al ecodoppler transcraneal para prevenir y diagnosticar el mal agudo de montaña, mientras que de los otros diez, tres estudios se basan en evaluaciones de flujo cerebral en pacientes que se exponen a altura geográfica pero no consideran una evaluación previa de parámetros y los otros siete estudios muestran que no se puede relacionar el mal agudo de montaña con una valoración de flujo cerebral medida por eco Doppler transcraneal.

9. Discusión

Comportamiento del flujo arterial cerebral en la exposición de altura.

Si analizamos la literatura referida a evaluación del flujo cerebral y su implicancia en la valoración de la presencia o no de mal agudo de montaña, encontramos diversas técnicas relacionadas con la aproximación del eco Doppler transcraneal, los autores utilizan distintos tipo de relaciones aritméticas para obtener el diámetro arterial(1,25–27), los modelos utilizados son distintos en todos los trabajos seleccionados. Principalmente se supone que el diámetro arterial de los grandes vasos es estable, precisamente el segmento arterial donde se apunta la onda Doppler. Por el contrario se asume que la arteriolas presentan un

diámetro que varía para permitir la autorregulación, el flujo medido por TCD no mide directamente el flujo en las arteriolas (28).

El flujo sanguíneo de las carótidas en la mayoría de los trabajos evaluados aumenta su velocidad cuando el sujeto se expone a altura por sobre los 2.400 m por sobre el nivel del mar. Varios autores como Singh, Kety, Schmidt, Severinghaus, L. Norcliffe y M. Rivera describen que la respuesta autónoma refleja de los vasos arteriulares ante la hipoxemia producida por la exposición a altura geográfica, determina una respuesta adaptativa que es aumentar el flujo hacia las zonas posteriores cerebrales, por otro lado, autores sugieren que falta información para caracterizar una diferenciación en el flujo arterial cerebral en el mal agudo de montaña, debido a que la mayoría de los estudios presentan un número bajo de sujetos y una población con exposición previa a altura. Baumgartner describe en su análisis de alturas simuladas en cámara hipobárica, que no existe relación entre la velocidad de flujo de la arteria carótida interna y el mal agudo de montaña, el flujo se mantendría constante en el tiempo en la simulaciones diferentes de altura, sus resultados se contraponen a los resultados de J. Berré que describe una baja en flujo cerebral en el ascenso y se contrapone también con los resultados que muestra Otis sobre un aumento de flujo cerebral en el ascenso y en el proceso de estabilización de signos relacionados con el mal agudo de montaña. Si se considera que la mayoría de los trabajos posee un N pequeño y utilizan distinta metodología y protocolos diversos de evaluación se sugiere realizar más estudios, especialmente en trabajadores con exposición intermitente a altura geográfica que determinen si el flujo cerebral se ve alterado y de qué forma ante la exposición a hipobárica. Fisiopatología del mal agudo de montaña.

Aun cuando todos los autores de los trabajos estudiados establecen parámetros de control para el estudio del fenómeno de la exposición a hipobaría, en sus conclusiones estiman que falta información y estudios para definir la fisiopatología del mal agudo de montaña. Asimismo, los autores describen ciertas teorías sobre el fenómeno; algunos autores lo explican a través de los cambios hemodinámicos existentes en el cerebro, Shi-Zhu Bian (26) y otros describen el rol del sistema parasimpático en la regulación del flujo cerebral, esta relación estaría fuertemente relacionada con MAM debido a su activación por parte de la hipoxemia resultante a la exposición a AG. Por otro lado, Masahiro (1) describe la presencia de cambios hemodinámicos y estructurales en los vasos sanguíneos que dan irrigación a la parte posterior del cerebro. Autores como Subudhi (17,18) describen que el fenómeno se debe exclusivamente a la respuesta biológica de los tejidos ante la poca disponibilidad de oxígeno.

Los autores incluidos en esta revisión estiman que se debe seguir estudiando este fenómeno, considerando como fundamental el trabajo realizado en campo o terreno, evaluar población que se haya expuesto así como evaluar individuos que nunca han presentado exposición a AG. La posibilidad de trabajar con un número de casos mayor a lo utilizado en la generalidad de los trabajos consultados ayudaría a establecer conclusiones más categóricas para el entendimiento de la fisiopatología del MAM.

Valoración de Doppler como predictor de mal agudo de montaña

De los trabajos revisados, 14 estudios (2,14–18,25–27,29–33) realizaron una evaluación basal a nivel del mar (máximo 100 metros sobre el nivel del mar) y luego una evaluación en altura (mínimo de 3000 metros por sobre el nivel del mar), de ellos sólo 3 (15,29,32) estudios describieron que no existía relación en variaciones del flujo cerebral media a través de Doppler transcraneal, el resto de los estudios describen una relación entre la exposición a hipoxia hipobárica y el flujo cerebral principalmente en arteria cerebral media, con ello consideramos que el Doppler Transcraneal puede ser un potencial examen de tamizaje para evitar el mal agudo de montaña. Las investigaciones que efectuaron una apreciación negativa del valor predictor del Doppler Transcraneal se basan principalmente en apreciaciones teóricas de la comparación de la sintomatología de mal agudo de montaña con el score de Lake Louis, evaluando a sujetos que han tenido experiencia en altura o son nativos de altura. El diseño de varios estudios considera muestras tomadas en laboratorio simulando la hipoxemia, condiciones que podrían variar en la población de trabajadores que se exponen a altura geográfica. Para Mark H Wilson la valoración ideal para el estudio de MAM es en terreno con un análisis profundo de las condiciones ambientales y fisiológicas de los sujetos de estudio. El evidenciar cambios reales en la dinámica de flujos cerebrales debido a condiciones ambientales de presión, viento, temperatura, parecen ser significativos en la sintomatología de mal agudo de montaña. Shi-Zhu Bian (26) en un estudio significativo de 385 casos demostró que la valoración del flujo cerebral por medio de eco Doppler transcraneal puede ser un predictor de mal agudo de montaña, y corrobora los cambios de flujo cerebral obtenidos por otros autores.

10. Agradecimientos

El estudio se enmarca en el concurso público de la Superintendencia de Seguridad Social de Chile, adjudicado por la Asociación Chilena de Seguridad Cámara Chilena de la Construcción, del año 2018 que permitieron el financiamiento para esta revisión.

11. Conflictos de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Tabla 1: trabajos revisados con sus principales características.

Autores principales	Año del estudio	País origen del estudio	Número Sujetos de Estudio	Cantidad de M y F	Técnicas utilizadas para evaluación	Evaluated en terreno / Laboratorio	Trabajadores/ Si - No	Deportistas Si - No	Cuestionario para evaluar MAM	Nivel máximo de altura geográfica (metros)	Evaluación previa de parámetros clínicos	Se puede usar como predictor el doppler?
Cochand, Wild M, et al.(14)	2011	Rusia	18	13 M 5 F	Evaluación en tierra 7 días antes y luego 6 horas después de subir	terreno	No	Si	Lake Louis	3800	si	Si
Baumgartner, et al.(34)	2018	Alemania	22	22 M	Evaluación en a nivel del mar en cámara hiperbárica.	laboratorio	No	No	No especificada	4559 simulación en laboratorio	No	No
Subudhi, et al.(18)	2013	USA	21	12M 9 F	Evaluación en terreno, luego subida altura en la paz Bolivia	Terreno	No	No	Lake Louis	5260	Si	Si
Mark H Wilson et al.(25)	2011	UK	24	18M 6 F	Eco Doppler en altura, RNM a nivel del mar, subida al Everest, saturación de oxígeno, hemoglobina, ETCO ₂ ,	A nivel del mal MRA, saturometría o ₂	No	Si	No especificada	7950	Si	Si
Subudhi, Andrew W. et al.(17)	2015	USA	11	5M 6F	Finger plethysmography (presión arterial dedos), medición de gases inspirados O ₂ y CO ₂ , SPO ₂ , ECG, Thigh-cuff tests para el eco doppler	Terreno	No	No	Lake Louis	3424	Si	Si
J. Berre et al.(35)	1999	Bélgica	20	11M 9F	Rx tórax, ECG, End-tidal PCO ₂ , SPO ₂ ,	Laboratorio	No	Si	No especificada	Hipoxia inducida en laboratorio	No	No
Palma J., et al(16)	2006	USA	9	9M	Lake Louise score, Spielberger-1 score, Subjective Exercise Experiences Scale positive score, and Symptom Checklist-90 surveys	Terreno	No	No	Lake Louis	4300	Si	No
Norcliffe L., et al.(33)	2005	Perú	18		SATO ₂ , ETCO ₂	Terreno	Si	No	Otra escala	4338	Si	Si
Villien M., et al.(29)	2013	Francia	11	11M	MRI basal, examen clínico, SATO ₂	Terreno	No	No	Lake Louis	4350	Si	No
Oelz O. et al.(36)	2003	USA	20	19M 1F	aire con O ₂ , Doppler, examen sangre arteria, pneumotógrafo, SATO ₂ ,	Laboratorio en altura	Si	Si	Environmental Symptom Questionnaire. Cuestionario de Sampson	4559	No	Si

Lysakowski C., et al.(15)	2004	Italia	70	NESP	SATO2,	Terreno	No	No	Lake Louis	4559	Si	No
Horiuchi M., et al.(1)	2016	Japón	11	11M	Entrenamiento de ciclismo incremental con FiO2 de 14%, ejercicio + Lake Louis	Laboratorio	No	No	Lake Louis	Hipoxia inducida en laboratorio	No	Si
Van Osta A., et al.(2)	2005	Alemania	35	29M 6F	Doppler, presión arterial. Realizaban una hipotensión y medían de forma continua la velocidad, administración de dexametazona y placebo. SATO2	Terreno	No	No	Environmental Symptom Questionnaire. cuestionario de Sampson	4559	Si	Si
Shi-Zhu Bian, et al.(26)	2015	China	385	385M	Presión arterial, SPO2, Ecocardiograma, doppler en cerebral media, arteria vertebral, arteria basilar, evaluaciones base y en altura	Terreno	No	No	Escala de dolor de cabeza	4235	Si	Si
Iwasaki K., et al.(30)	2011	USA	11	11M	Evaluación a nivel del mar con FiO2 de 10% (emulando la encontrada en altura), luego evaluación en altura 1 mes de residencia, se evalúa End-tidal carbon dioxide, SATO2, presión arterial	Terreno	No	Si	No especificada	5260	Si	Si
Feddersen B., et al.(37)	2015	Alemania	26	20M 12F	SATO2, EtCO2, cerebral oximeter, ecodoppler transcraneal, electro encéfalo grama,	Terreno	No	Si	Lake Louis	5050	Si	Si
Otis S.M., et al.(31)	1988	USA	10	4M 6F	Evaluación a nivel del mar y luego subida al Everest. Presión arterial.	Terreno	No	Si	Escala propuesta por los investigadores	4023	Si	Si
Feddersen B., et al.(37)	2006	Alemania	32	20M 12F	Electroencefalograma, doppler, etCO2, SATO2, se evaluó en un trekking en constante ascenso desde los 2620 m	Terreno	No	Si	Lake Louis	5050	Si	No
Mark H. Wilson, et al.(38)	2011	Inglaterra	1	1M	Eco Doppler transcraneal	No	No	Si	No especificada	5300	No	No
Imray, et al.(27)	2014	Inglaterra	9	8M 1F	SATO2, ETCO2, ecodoppler, FC, Presión arterial, hemoglobina concentración.	Terreno	No	Si	Lake Louis	4392	Si	No concluyente

12. Bibliografía

1. Horiuchi M, Endo J, Dobashi S, Kiuchi M, Koyama K, Subudhi AW. Effect of progressive normobaric hypoxia on dynamic cerebral autoregulation. *Exp Physiol*. 2016;101(10):1276–84.
2. Van Osta A, Moraine JJ, Mélot C, Mairböurl H, Maggiorini M, Naeije R. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke*. 2005;36(3):557–60.
3. Hurtado A. La Influencia De La Altura Sobre El Hombre'. *Bull Pan American Heal Organizacion*. 1972;VI(3):37–42.
4. S. DS, H. N, C. G, D. S, F. B, D. M. Working over 5,000 m: medical check-up. *Ann Ig* [Internet]. 2016;28(3):233–42. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619240093%0Ahttp://dx.doi.org/10.7416/ai.2016.2102>
5. Sutherland A, Freer J, Evans L, Dolci A, Crotti M, Macdonald JH. MEDEX 2015: Heart Rate Variability Predicts Development of Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol*. 2017;18(3):199–208.
6. Escuela de Salud Pública Universidad de Chile S de SS. Estudio de los efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de trabajadores de faenas mineras [Internet]. Santiago, Chile: Superintendencia de Seguridad Social; 2015. p. 79. Available from: <https://www.suseso.cl/607/w3-article-18538.html>
7. Karinen HM, Peltonen JE, Kähönen M, Tikkanen HO. Prediction of Acute Mountain Sickness by Monitoring Arterial Oxygen Saturation During Ascent. *High Alt Med Biol*. 2010;11(4):325–32.
8. Bastidas AR, Bautista W, Cifuentes C. Aplicación del cuestionario de Lake Louise en un grupo de militares con enfermedad inducida por la altura. 2009;(1):143–7.
9. Wu J, Gu H, Luo Y. Differences between the “Chinese AMS Score” and the lake louise score in the diagnosis of acute mountain sickness. *Med (United States)*. 2016;95(21):1–7.
10. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Salud Ocupacional. Sobre Exposición Ocupacional a Hipobaría [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2012. p. 1–28. Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/guia_hipobaria_altitud.pdf
11. Brodmann Maeder M, Brugger H, Pun M, Strapazon G, Dal Cappello T, Maggiorini M, et al. The STAR Data Reporting Guidelines for Clinical High Altitude Research. *High Alt Med Biol*. 2018;19(1):7–14.
12. Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canoui-Poitrine F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):192–8.
13. Willie CK, Smith KJ, Day TA, Ray LA, Lewis NCS, Bakker A, et al. Regional cerebral blood flow in humans at high altitude: gradual ascent and 2 wk at 5,050 m. *J Appl Physiol*. 2013;116(7):905–10.

14. Cochand NJ, Wild M, Brugniaux J V., Davies PJ, Evans KA, Wise RG, et al. Sea-level assessment of dynamic cerebral autoregulation predicts susceptibility to acute mountain sickness at high altitude. *Stroke*. 2011;42(12):3628–30.
15. LYSAKOWSKI C, ELM E VON, DUMONT L, JUNOD J-D, TASSONYI E, KAYSER B, et al. Effect of magnesium, high altitude and acute mountain sickness on blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Clin Sci*. 2004;106(3):279–85.
16. Palma J, Macedonia C, Deuster P, Olsen C, Mozayeni BR, Crutchfield KE. Cerebrovascular dynamics and vascular endothelial growth factor in acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med*. 2006;17(1):1–7.
17. Subudhi AW, Grajzel K, Langolf RJ, Roach RC, Panerai RB, Davis JE. Cerebral autoregulation index at high altitude assessed by thigh-cuff and transfer function analysis techniques. *Exp Physiol*. 2015;100(2):173–81.
18. Subudhi AW, Fan J-L, Evero O, Bourdillon N, Kayser B, Julian CG, et al. AltitudeOmics: cerebral autoregulation during ascent, acclimatization, and re-exposure to high altitude and its relation with acute mountain sickness. *J Appl Physiol*. 2013;116(7):724–9.
19. Liptzin DR, Abman SH, Giesenhagen A, Ivy DD. An Approach to Children with Pulmonary Edema at High Altitude. *High Alt Med Biol*. 2018;19(1):91–8.
20. Campbell AD, McIntosh SE, Nyberg A, Powell AP, Schoene RB, Hackett P. Risk Stratification for Athletes and Adventurers in High-Altitude Environments. *Clin J Sport Med*. 2015;25(5):404–11.
21. H. S, T. K, W.-J. L, J.-Y. C. Non-high altitude methods for rapid screening of susceptibility to acute mountain sickness. *BMC Public Health* [Internet]. 2013;13:902. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604574504%0Ahttp://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-902>
22. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: A review. *Med Biol Eng Comput*. 2006;44(12):1031–51.
23. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps for a sistematic review. 2003;
24. Pollock A, Berge E. How to do a systematic review. *Int J Stroke*. 2018;13(2):138–56.
25. Wilson MH, Edsell MEG, Davagnanam I, Hirani SP, Martin DS, Levett DZH, et al. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxiaan ultrasound and MRI study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(10):2019–29.
26. Bian SZ, Jin J, Li QN, Yu J, Tang CF, Rao RS, et al. Hemodynamic characteristics of high-altitude headache following acute high altitude exposure at 3700 m in young Chinese men. *J Headache Pain*. 2015;16(1).
27. Imray C, Chan C, Stubbings A, Rhodes H, Patey S, Wilson MH, et al. Time Course Variations in the Mechanisms by Which Cerebral Oxygen Delivery Is Maintained on Exposure to Hypoxia/Altitude. *High Alt Med Biol*. 2014;15(1):21–7.
28. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):175–91.

29. M. Villien, Bouzat P., T. Rupp, P. Robach, L. Lamalle, I. Troprès, F. Estève, A. Krainik, P. Lévy, J.M. Warnking SV. Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO₂ measured by arterial spin labeling after 6days at 4350m. *Neuroimage* [Internet]. 2013;72:272–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368448164%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.066>
30. Iwasaki KI, Zhang R, Zuckerman JH, Ogawa Y, Hansen LH, Levine BD. Impaired dynamic cerebral autoregulation at extreme high altitude even after acclimatization. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(1):283–92.
31. Otis SM, Rossman ME, Schneider PA, Rush MP, Ringelstein EB. Relationship of cerebral blood flow regulation to acute mountain sickness. *J Ultrasound Med.* 1989;8(3):143–8.
32. Feddersen B, Ausserer H, Neupane P, Thanbichler F, Depaulis A, Waanders R, et al. Right temporal cerebral dysfunction heralds symptoms of acute mountain sickness. *J Neurol.* 2007;254(3):359–63.
33. Norcliffe LJ, Rivera-Ch M, Claydon VE, Moore JP, Leon-Velarde F, Appenzeller O, et al. Cerebrovascular responses to hypoxia and hypocapnia in high-altitude dwellers. *J Physiol.* 2005;566(1):287–94.
34. Baumgartner RW, Spyridopoulos I, Bärtsch P, Maggiorini M, Oelz O. Acute mountain sickness is not related to cerebral blood flow: a decompression chamber study. *J Appl Physiol.* 2017;86(5):1578–82.
35. Berré J, Vachiéry JL, Moraine JJ, Naeije R. Cerebral blood flow velocity responses to hypoxia in subjects who are susceptible to high-altitude pulmonary oedema. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999;80(4):260–3.
36. Oelz O, Bärtsch P, Waber U, Maggiorini M, Baumgartner R. Comparison of carbon-dioxide-enriched, oxygen-enriched, and normal air in treatment of acute mountain sickness. *Lancet* [Internet]. 2003;336(8718):772–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067369093240P>
37. Feddersen B, Neupane P, Thanbichler F, Hadolt I, Sattelmeyer V, Pfefferkorn T, et al. Regional differences in the cerebral blood flow velocity response to hypobaric hypoxia at high altitudes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(11):1846–51.
38. Wilson MH, Levett DZ, Dhillon S, Mitchell K, Morgan J, Grocott MPW, et al. Stroke at high altitude diagnosed in the field using portable ultrasound. *Wilderness Environ Med* [Internet]. 2011;22(1):54–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wem.2010.10.007>