

Efecto de la exposición aguda a la hipoxia sobre la modulación neurovegetativa en reposo y al ejercicio.

Effect of the acute exposure to the hypoxia on the neurovegetative modulation in rest and in exercise.

Camilo Povea^{1,2}
Jean-Pierre Fouillot²
Jean-Paul Richalet²

Resumen

Las respuestas ventilatorias y cardíacas con la exposición aguda a la hipoxia muestran una enorme variación individual. Nosotros consideramos que el sistema nervioso autónomo (SNA) contribuye de manera importante con la variabilidad de esta respuesta. Con el fin de establecer las características de la respuesta de los quimiorreceptores a la hipoxia aguda, se efectuó un test de sensibilidad a la hipoxia en 132 sujetos. Durante este test se analizaron las respuestas ventilatorias y cardíacas con una hipoxia simulada de 4.800 metros ($FiO_2 = 11,5\%$), en reposo y durante un ejercicio en bicicleta ergométrica, así como las modificaciones en la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC). La exposición a la hipoxia aguda

en reposo produjo una disminución significativa de la VRC con relación a la normoxia: potencia espectral total, del componente de alta frecuencia (de $1.389 \pm 846 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ a $1.139,5 \pm 748 \text{ ms}^2/\text{Hz}$; $p < 0,001$) y del componente espectral de baja frecuencia (de $1.319 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ a $1.169 \pm 878 \text{ ms}^2/\text{Hz}$; ($p < 0,001$) así como un aumento significativo del índice entre los dos componentes (BF/AF) $1,10 \pm 0,7$ a $1,40 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). La hipoxia aguda produce entonces una disminución de la modulación ejercida por el sistema nervioso parasimpático y un aumento de la modulación simpático adrenérgica.

Palabras claves: Variabilidad del ritmo cardíaco, ejercicio en hipoxia, test de sensibilidad a la hipoxia.

Abstract

Cardiovascular responses to acute hypoxia show significant inter-individual variability. We hypothesized that the autonomic nervous system plays an important role in this variability.

Cardiac and ventilatory responses to hypoxia as well as the modifications in spectral components of heart rate variability (HRV) were measured in 132 subjects at rest and during exercise in normoxia and during simulated hypoxia at 4800 m ($FiO_2 = 11.5\%$). In all subjects, acute hypoxia at rest significantly decreased HRV (in ms^2/Hz): total spectral power (from 3944.8 ± 1855 in normoxia to 3417.6 ± 1889 in hypoxia $p < 0.05$), the high frequency component (from 1389 ± 847 in normoxia to 1139.5 ± 748 in hypoxia $p < 0.001$) and the low frequency component (from 1319 ± 843 in normoxia to 1169 ± 878 in hypoxia $p < 0.001$). The low frequency/high frequency ratio at rest increased from 1.1 ± 0.7 in normoxia to 1.4 ± 0.9 in hypoxia ($p < 0.001$). These findings suggest that acute hypoxia results in decreased parasympathetic and increased sympatho-adrenergic modulation.

¹Fundación Cardio Infantil - Instituto de Cardiología Cardiosport-FCI, Bogotá DC Colombia.

²ARPE, Laboratorio "Respuestas celulares y funcionales a la hipoxia", UFR de Medicina, Universidad Paris XIII, Bobigny, Francia

Fecha de recepción: Mayo 9 de 2009

Fecha de aceptación: Agosto 6 de 2009

Key Words: Heart rate variability, exercise hypoxia, sensitivity to hypoxia.

Introducción

La exposición a la hipoxia aguda produce modificaciones fisiológicas importantes en los sistemas respiratorio, cardiovascular y autónomo. Numerosos autores coinciden en afirmar que la regulación inicial de estos fenómenos se origina en el eje simpático adrenal (1, 2, 3) en donde la influencia de la hipoxia produce aumento del cronotropismo y del gasto cardíaco, incremento moderado de la presión arterial sistémica, disminución de las resistencias vasculares totales y redistribución del flujo sanguíneo hacia los órganos con necesidades metabólicas aumentadas (4). Otros autores, (1, 5, 6), han descrito un aumento de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, demostrando así un incremento de la actividad simpática en la hipoxia aguda. Igualmente, otros estudios (4, 7) de la actividad nerviosa muscular simpática (MSNA) han demostrado un incremento de la actividad del nervio peroneal. Pocos estudios describen las modificaciones del parasimpático con la hipoxia aguda; aunque se han observado un aumento de la actividad parasimpática de las glándulas salivares (8) y en la densidad y la afinidad de los receptores muscarínicos (9).

La evaluación no invasiva de las actividades del sistema nervioso autónomo (SNA) es posible gracias a la utilización del análisis espectral del ritmo cardíaco (10). El intervalo latido a latido (R-R en un registro electrocardiográfico) cambia y origina la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC). Estas variaciones son el reflejo de la contribución relativa de las dos ramas del SNA (simpático y parasimpático). Estudios que incluyen manipulaciones fisiológicas o farmacológicas, demuestran que el análisis espectral del ritmo cardíaco permite cuantificar esta contribución (11, 12). La banda de alta frecuencia (AF) superior a 0,15 Hz corresponde a la frecuencia respiratoria y se asocia con la actividad parasimpática cardíaca. La banda de baja frecuencia (BF), comprendida entre 0,05 y 0,15 Hz, está asociada a las oscilaciones de la presión arterial. Su interpretación es mucho más compleja, en razón

de su origen mixto, tanto simpático como parasimpático. Durante el reposo, el índice BF/AF refleja el equilibrio entre las modulaciones de las dos ramas del SNA y podría considerarse como un indicador de la modulación del sistema simpático (13, 15). De esta forma, el análisis espectral de la VRC puede constituirse en un testigo indirecto de la modulación de la actividad neurovegetativa ejercida sobre el sistema cardiovascular.

El creciente número de personas que realizan viajes a alturas superiores a 2.500 metros ha aumentado la incidencia de síntomas relacionados con la respuesta inadecuada frente a una exposición a la hipoxia. En este estudio, nosotros medimos el espectro de energía del ritmo cardíaco durante un test de sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia (14), correlacionada con la ocurrencia de manifestaciones del mal agudo de montaña (MAM). Durante este test, se realizó un registro de la frecuencia cardíaca latido a latido, de la ventilación pulmonar, de la saturación arterial de oxígeno en reposo y durante un ejercicio submáximo, en condiciones de normoxia y de hipoxia a una altura simulada equivalente a 4.800 metros sobre el nivel del mar. El propósito de este estudio es investigar la modulación neurovegetativa mediante el análisis espectral de la VRC, como respuesta a la hipoxia aguda en reposo y durante un ejercicio submáximo.

Materiales y métodos

Población

Como parte de los controles médicos realizados a las personas que tendrían que realizar una exposición a diferentes alturas (superiores a 2.500 metros) sobre el nivel de mar en diferentes latitudes y durante la consulta de medicina del deporte del Hospital Cochin-Tarnier en París, se estudió la respuesta cardíaca y ventilatoria a la hipoxia de 132 sujetos durante un test de sensibilidad a la hipoxia, que se realiza con el fin de evaluar el riesgo de aparición de MAM. Se realizaron registros de la frecuencia cardíaca en 85 hombres y en 47 mujeres. Las características generales de la población estudiada se presentan en la tabla No 1.

	Hombres	Mujeres	Total
	n = 85	n = 47	n = 132
Edad (años)	39,3 ± 12,0	45,6 ± 12,1	41,5 ± 12,4
Peso (Kg)	75,3 ± 9,3	61,2 ± 7,5	70,3 ± 11,0
Talla (cm)	177,8 ± 6,6	165,7 ± 5,8	173,5 ± 8,6
$\dot{V} O_2 \text{max}$ (ml .kg. ⁻¹ .min ⁻¹)	40,3 ± 8,0	30,7 ± 6,7	36,9 ± 8,8

Valores promedio ± Desviación estándar. Consumo máximo de oxígeno ($\dot{V} O_2$); n, número de sujetos.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

Recolección de datos

Los parámetros respiratorios fueron medidos utilizando el ergoespirómetro CPX Medgraphics®. El registro electrocardiográfico y de la frecuencia cardiaca fueron recogidos por el ergómetro Cardiovit CS-200 Schiller®, la saturación de oxígeno por el oxímetro de pulso Ohmeda® Biox 3740, y la recolección de los periodos cardiacos mediante el Cardifrecuenciómetro Baumman® BHL6000. Los registros de los periodos cardiacos fueron transferidos a un computador en formato ASCII para el posterior análisis de la VRC.

Análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco

Después de eliminar todos los artefactos y eventuales extrasístoles aisladas de los registros de los periodos cardiacos, se calcularon los diferentes componentes espectrales de la VRC utilizando un software empleado en otras investigaciones (15): la potencia espectral total (PT) y las bandas de frecuencia de la energía muy baja (MBF) <0,05 Hz, baja (BF) comprendida entre 0,05 y 0,15 Hz, y alta (AF) >0,15 Hz en unidades brutas (ms²/Hz) y en porcentajes, así como el índice entre los componentes de baja y alta frecuencia (BF/AF).

Protocolo

Se estudió la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia de acuerdo al protocolo establecido por Richalet (14) y empleado en estudios precedentes (15): este protocolo incluye una fase de normoxia en reposo durante un total de cinco minutos, seguida de cinco

minutos durante los cuales, los sujetos respiran una mezcla hipóxica a 11,5% O₂ (que equivale a una altura de 4.800 m), posteriormente, aun en hipoxia, se realizan entre 4 y 6 minutos de ejercicio en bicicleta ergométrica en el cual la frecuencia cardiaca esté entre 125 y 135 latidos por minuto, seguido de un ejercicio con la misma potencia en normoxia durante 4 a 6 minutos. La prueba se continuaba hasta alcanzar el consumo máximo de oxígeno ($\dot{V} O_2 \text{max}$). De esta forma, el test de sensibilidad a la hipoxia combina dos situaciones fisiológicas, hipoxia o normoxia en reposo y al ejercicio. Creando cuatro situaciones experimentales diferentes: normoxia reposo (NR), hipoxia reposo (HR), ejercicio en hipoxia (HE) y ejercicio en normoxia (NE) (Figura 1.). Se registraron la frecuencia cardiaca (FC), la ventilación pulmonar (VE), la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) en reposo y durante el ejercicio. Este test permite entonces estudiar las respuestas ventilatoria y cardiaca de los sujetos frente a una disminución de la presión parcial de oxígeno y calificar la calidad de las respuestas frente a la disminución de la SaO₂.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el programa STATISTICA para Windows 1999 [Computer program manual] (StatSoft Inc., Tulsa, OK). Los resultados se presentan en forma de promedios desviación estándar. El test estadístico t de student se utilizó para comparar las respuestas en normoxia y en hipoxia. Un valor p<0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

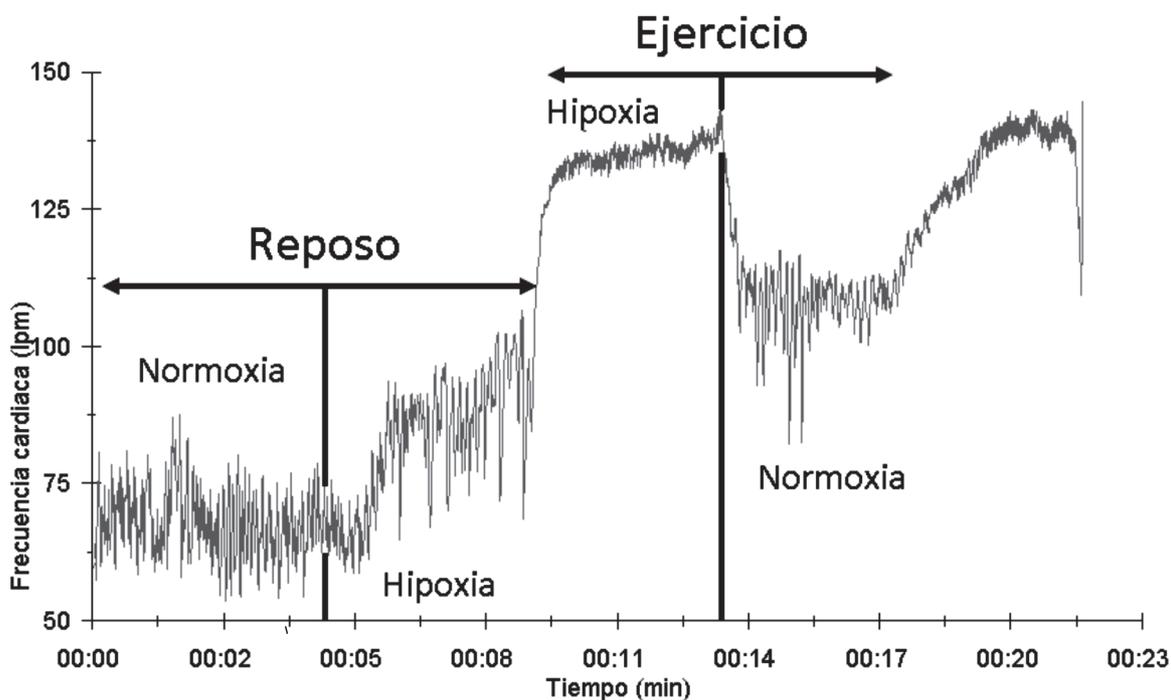


Figura 1. Tacograma intervalos R-R, durante las cuatro fases del test de sensibilidad a la hipoxia, la hipoxia equivale a un FiO₂ del 11,5% (4.800 msnm): normoxia reposo, hipoxia reposo, hipoxia ejercicio, normoxia ejercicio

Resultados

Efectos de la hipoxia aguda

La hipoxia (11,5% O₂), produce en reposo y durante el ejercicio, una disminución significativa de la SaO₂, así como un aumento significativo de la ventilación (VE). La frecuencia cardiaca aumenta de 78,8 lpm a 87,6 lpm (p<0,001) en reposo y de 120 lpm a 137,5 lpm (p<0,001) en ejercicio (figura 2).

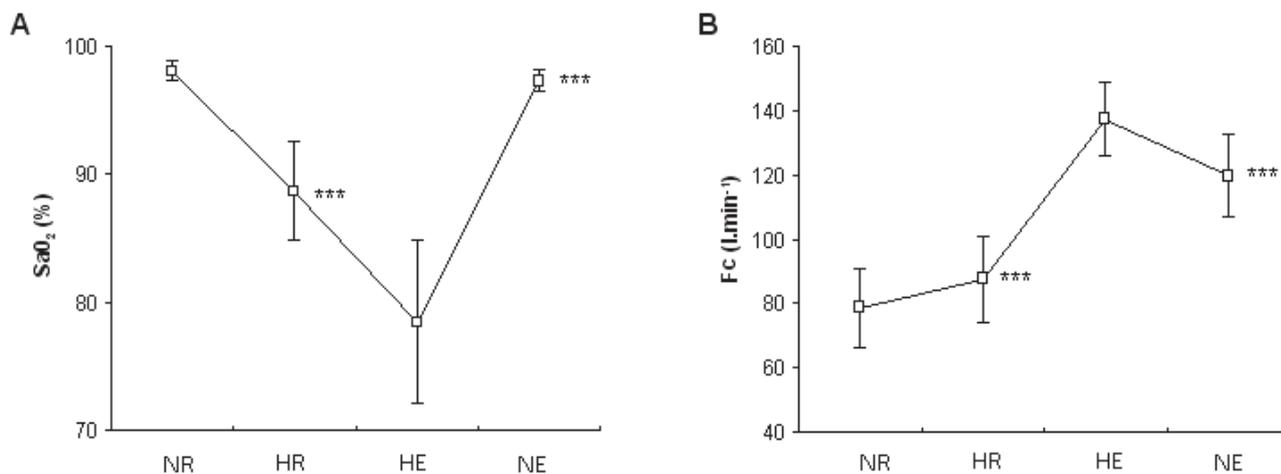
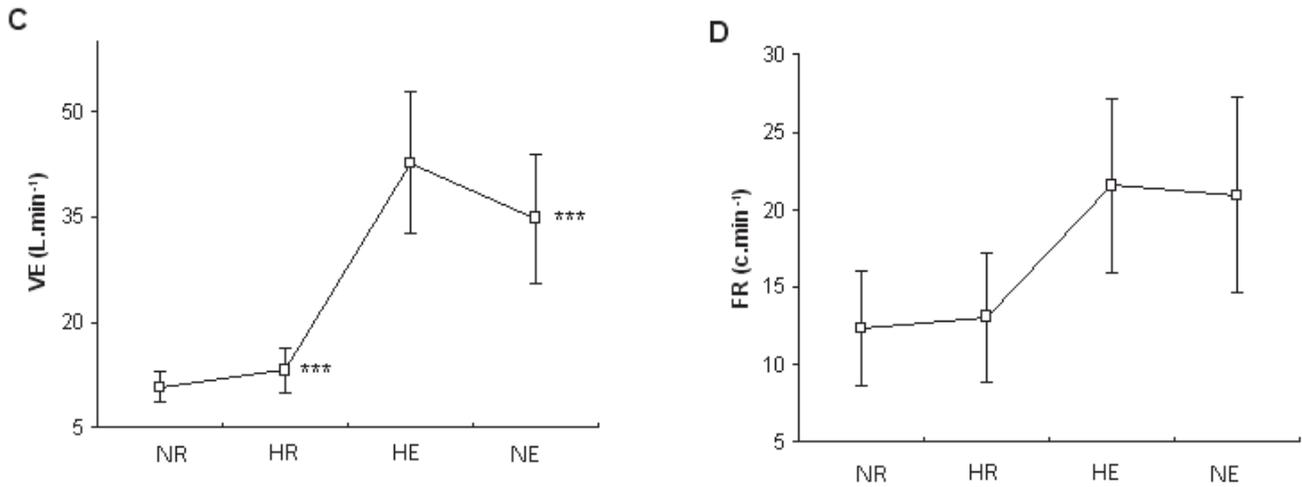


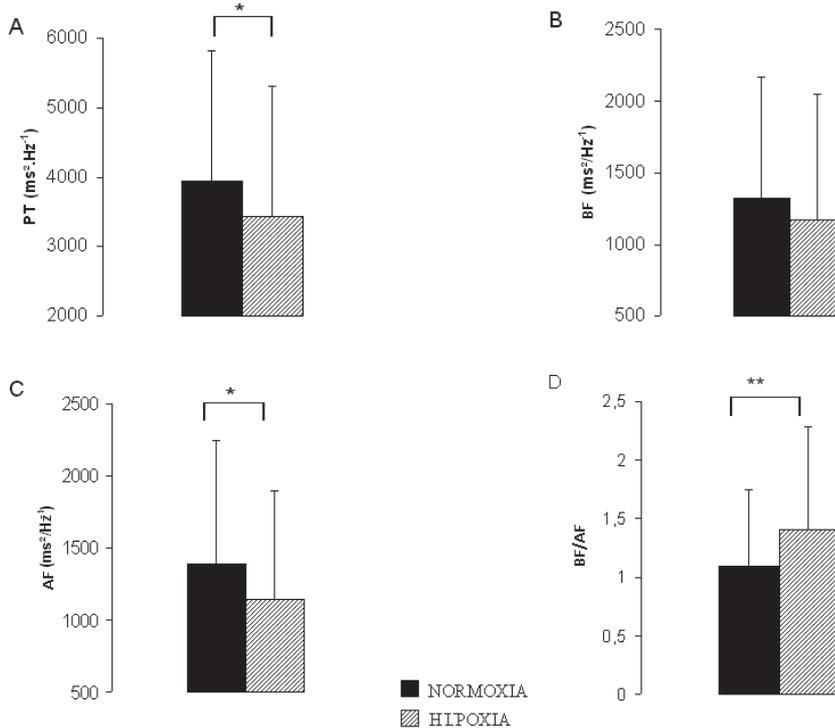
Figura 2. A. Saturación Arterial de Oxígeno (SaO₂). B. Frecuencia Cardiaca (FC).



Barras y líneas muestra los promedios ± desviación estándar. *, ***: p<0,05, p<0,001, comparación de la hipoxia versus normoxia, respectivamente.

C. Ventilación (VE). D. Frecuencia Respiratoria (FR); en reposo y durante el ejercicio.

El análisis de los componentes frecuenciales del espectro energía de la VRC en hipoxia muestran una disminución de la PT ($3.9441 \pm 1,855 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ en normoxia vs $3.4171 \pm 1,889 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ en hipoxia; $p<0,001$) y de la potencia del componente BF (de $1.319 \pm 843 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ en normoxia a $1.169 \pm 878 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ en hipoxia ($p<0,001$), el componente AF disminuye (de $1.389 \pm 846 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ en normoxia a $1.139 \pm 846 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ en hipoxia ; $p<0,001$) y el índice BF/AF, muestra un aumento de $1,10 \pm 0,7$ en normoxia a $1,40 \pm 0,9$ en hipoxia ($p<0,001$) (figura 3).



Barras y líneas muestran los promedios ± desviación estándar. *, ***: p<0,05, p<0,001, hipoxia versus normoxia.

Figura 3. Componentes espectrales del ritmo cardiaco en normoxia y durante la hipoxia en reposo en la población total: (A). Potencia espectral total. (B). Baja Frecuencia. (C). Alta Frecuencia. (D). Índice BF/AF.

Discusión

La principal conclusión de este estudio es que la exposición a la hipoxia aguda en reposo produce una disminución significativa de la VRC, una disminución de la potencia espectral total, de la potencia de los componentes AF y un aumento del índice BF /AF. La hipoxia aguda produce una disminución de la modulación ejercida por el sistema nervioso parasimpático y un aumento de la modulación simpático-adrenérgica.

La respuesta cardiaca en hipoxia aguda

Desde los primeros segundos que siguen a la disminución de la SaO₂, la hipoxia aguda produce un aumento de la frecuencia cardiaca y de la ventilación pulmonar, descrita por Paul Bert en 18,75. Este aumento de la FC es el resultado de una elevación del tono simpático adrenérgico y de una disminución del tono parasimpático que ha sido descrita por numerosos autores y mediante diferentes métodos (4, 7, 16-20).

El análisis espectral del ritmo cardiaco nos ha permitido apreciar en reposo, un aumento significativo en el índice BF/AF que resulta de una disminución más fuerte de la AF que de la BF y podría corresponder a esta modulación del sistema nervioso autónomo por la hipoxia. Un estudio realizado (19) en el segundo día de la llegada a una altura de 4.970 metros en sujetos nativos del nivel del mar y que residían allí, demostró un aumento del componente AF en unidades normalizadas, al igual que otros estudios realizados después de cuatro días a 4.500 metros (20) y luego de 15 minutos a 4.800 metros (21). Estos estudios demostraron una disminución de la potencia espectral total de AF así como un aumento del índice BF/AF. Este aumento del índice BF/AF se encuentra igualmente al cuarto y al decimosegundo día a 4.300 metros (16), después de dos horas a 3.700 metros (22), luego de un mes a 5.050 metros (17,18). Nosotros lo hemos constatado entre el primero y el quinto minuto de exposición a una altura simulada de 4.800 metros y en una muestra poblacional importante.

El predominio simpático demostrado por el aumento del componente BF y del índice BF/AF contrasta con la disminución de la VRC y de la PT del espectro de energía (16,17,20,22). Todos estos estudios exploran la VRC únicamente en reposo en decúbito, mientras que los sujetos de nuestro estudio se encontraban sentados sobre la bicicleta ergométrica, antes de realizar ejercicio submáximo en hipoxia. Nosotros encontramos que en reposo, una exposición breve (cuatro a cinco minutos) a una hipoxia de 11,5% de oxígeno provoca un aumento del índice BF/AF y una disminución del componente AF, relacionándose de esta forma con un aumento de la actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática.

La respuesta cardiaca en hipoxia ejercicio

Durante el ejercicio físico la VRC disminuye con el aumento de la FC, en razón de una disminución matemática de las diferencias entre los periodos que es proporcional a la disminución entre periodo y periodo (R-R) (23). Además, la disminución marcada del freno parasimpático (casi completa por encima de 120 latidos por minuto) produce una disminución del componente AF. El componente BF debería entonces elevarse paralelamente con el aumento del tono simpático. Todos los autores coinciden en describir una disminución del componente BF y un aumento del índice BF/AF que puede corresponder a un aumento de la actividad simpática durante el ejercicio (24, 25).

La contradicción aparente entre un aumento del tono simpático adrenérgico durante el esfuerzo y una disminución del componente BF de connotación simpática es comprensible por el origen complejo de este componente. La energía del pico BF está disminuida por la presencia de bloqueo farmacológico β -adrenérgico, pero ésta disminución es completa cuando se adiciona un bloqueo parasimpático con atropina (11). De esta manera la disminución del tono parasimpático durante el ejercicio es susceptible de producir igualmente una disminución del componente BF.

De otro lado, luego de una disminución notable del tono parasimpático en ejercicio podría esperarse una desaparición del componente AF. Este componente está disminuido pero no desaparece. El aumento de la ventilación durante el ejercicio y la depresión intrapleurales es susceptible de determinar un estiramiento de los tejidos mediastinales y un estiramiento rítmico del nodo sinusal (26). El eje eléctrico del corazón varía con la ventilación y conduce a una modificación de la posición temporal del umbral de detección de la onda R, y en consecuencia produce una discreta variación de los periodos cardiacos que se sincroniza con la ventilación (27). Este aumento de la energía del componente AF en el ejercicio persiste cuando se utiliza atropina siendo totalmente independiente de la actividad parasimpática.

El análisis de estos resultados es complejo, toda vez que los criterios de interpretación de la VRC en reposo no corresponden necesariamente a los mismos que en el ejercicio y en hipoxia. Si en normoxia reposo, una estimulación simpática produce un aumento de la BF y del índice BF/AF, el aumento del tono simpático en altura se traduce generalmente en una disminución de la VRC.

Una disminución de la VRC podría indicar una reducción de la sensibilidad del SNA frente a la incapacidad del cuerpo para adaptarse a condiciones extremas (28, 29). Una escasa sensibilidad del SNA en altura, podría proteger los órganos de estímulos simpáticos excesivos y continuos durante una estadía prolongada en altura (30). La hiperactividad del sistema nervioso simpático y la contra-regulación de los receptores β -adrenérgicos han sido demostradas durante la aclimatación a la altura (31). Esta modificación se considera como benéfica para proteger los órganos, incluyendo el corazón, de una estimulación simpática excesiva y prolongada en la altura.

Este fenómeno podría constituirse en un criterio adicional de la detección de una disminución de la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia, factor de riesgo conocido de una mayor susceptibilidad para desarrollar mal agudo de montaña.

El test de sensibilidad a la hipoxia está orientado a diferenciar los individuos que tienen una respuesta adecuada frente a la disminución de la presión parcial de oxígeno, quienes aumentan la ventilación pulmonar y la frecuencia cardiaca en hipoxia (buenos respondedores), de aquellos que no modifican adecuadamente dichos parámetros (malos respondedores). Hasta el momento no existen estudios acerca de la variación interindividual de la respuesta autonómica en la hipoxia. Sería importante determinar en el futuro si la sensibilidad de la respuesta cardiovascular a la hipoxia en los sujetos denominados "buenos respondedores" y la de los denominados "malos respondedores" se asocia con un estado neurovegetativo particular.

Las dimensiones de la VRC representan una respuesta integrada a múltiples influencias, los cambios de los intervalos R-R sobre un registro de corta duración, pueden reflejar numerosos factores: control simpático cardiaco, control vagal cardiaco, receptores β -adrenérgicos y muscarínicos, sensibilidad del nodo sinusal, efectos mecánicos de la respiración, sensibilidad de los barorreceptores, catecolaminas y otros productos cronotrópicos humorales. Pese a condiciones fisiológicas extremas tales como la hipoxia aguda, esta aproximación individual puede permitir la detección de sujetos con una mejor resistencia a la hipoxia, sugiriendo posibles medidas protectoras.

Referencias

1. Cunningham WL, Becker EJ, and Kreuzer F. Catecholamines in plasma and urine at high altitude. *J Appl Physiol* 20: 607-610, 1965.
2. Maher JT, Manchada SC, Cymerman A, Wolfe DL, and Hartley LH. Cardiovascular responsiveness to β -adrenergic stimulation and blockade in chronic hypoxia. *Am J Physiol* 228: 487-481, 1975.
3. Koller EA, Drechsel S, Hess T, Macherel P, and Boutellier U. Effects of atropine and propranolol on the respiratory, circulatory, and ECG responses to high altitude in man. *Eur J Appl Physiol* 57: 163-172, 1988.

4. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, and Abboud F. Influence of ventilation and hypocapnie on sympathetic nerve response to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 67: 2095-2100, 1989.
5. Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, Butterfield GE, Groves BM, Sutton JR, Wolfel EE, and Reeves JT. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol* 261: 419-424, 1991.
6. Reeves JT, Mazzeo RS, Wolfel EE, and Young AJ. Increased arterial pressure after acclimatization to 4300 m: possible role of norepinephrine. *Int J Sports Med* 13: S18-S21, 1992.
7. Saito M, Mano T, Iwase S, Koga K, Abe H and Yamazaki Y. Responses in muscle sympathetic activity to acute hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 65: 1548-1552, 1988.
8. Pilardeau P, Richalet JP, Bouissou P, Vaysse J, Larmignat P, and Boom A. Saliva flow and composition in humans exposed to acute hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 59: 450-453, 1990.
9. Richalet JP, Kacimi R, and Antezana A-M. The control of cardiac chronotropic function in hypobaric hypoxia. *Int J Sports Med* 13: S22-24, 1992.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *Circulation* 93: 1043-1065, 1996.
11. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, and Benson H. Assesment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis, *Am J Physiol* 248: 151-153, 1985.
12. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, and Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control, *Science* 213: 220-222, 1981.
13. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerruti S, and Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variability as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ. Res* 59: 178-193, 1986.
14. Richalet JP, Kéromès A, Dersch B, Corizzi F, Mehdioui H, Pophillat B, Chardonnet H, Tassery F, Herry J-P, Rathat C, Chaduteau C, and Darnaud B. Physiological characteristics of high altitude climbers. *Science et Sport* 3: 89-108, 1988.
15. Povea C., Schmitt L., Brugniaux J., Nicolet G., Richalet J.P., Fouillot J.P. Effects of Intermittent Hypoxia on Heart Rate Variabilty during Rest and Exercise. *High altitude medicine & biology*, 6, 3: 215–225, 2005.
16. Hughson RL, Yamamoto Y, McCullough RE, Sutton JR, and Reeves JT. Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis. *J Appl Physiol* 77: 2537–2542, 1994.
17. Perini R, Milesi S, Biancardi L, Veicsteinas A. Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans. *Eur J Appi Physiol* 73: 521-528, 1996.
18. Farinelli CCJ, Kayser B, Binzoni T, Cerretelli P, and Girardier L. Autonomic nervous control of heart rate at altitude (5050 m). *Eur J Appl Physiol* 69: 502-507, 1994.
19. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Greene R, Martignoni E, Anand I, and Appenzeller O. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clinical Science* 95: 565-573, 1998.
20. Sevre K, Bendz B, Hanko E, Nakstad AR, Hauge A, Kasin JI, Lefrandt JD, Smit AJ, Eide I and Rostrup M. Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude *Acta Physiol Scand* 173: 409-417, 2001.
21. Roche F, Reynaud C, Garet M, Pichot V, Costes F, and Barthélémy JC. Cardiac baroreflex control in humans during and immediately after brief exposure to simulated high altitude. *Clin Physiol & Func Im* 22: 301-306, 2002.

22. Kanai M, Nishihara F, Shiga T, Shimada H, and Saito S. Alterations in autonomic nervous control of heart rate among tourists at 2700 and 3700 m above sea level Wilderness and Environmental Medicine 2: 8-12, 2001.
23. Povea C, Análisis espectral del ritmo cardiaco, utilidad en el deporte. Acta Colombiana de Medicina de Deporte. 12: 2; 3-15, 2006.
24. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, and Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. Am J Physiol 256: 132-141, 1989.
25. Yamamoto Y, Hoshikawa Y, and Miyashita M. Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise. J Appl Physiol 81: 1223-1229, 1996.
26. Bernardi L, Keller F, Sanders M, Reddy PS, Griffith B, Meno F, and Pinsky MR. Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. J Appl Physiol 67:1447-1455, 1989.
27. Casadei B, Moon J, Johnston J, Caiazza A, and Sleight P. Is respiratory sinus arrhythmia a good index of cardiac vagal tone in exercise?. J Appl Physiol 81: 556-564, 1996.
28. Trimarco B, Chierchia S, Lembo G, De Luca, Ricciardelli B, Condorelli G, Volpe M, and Condorelli M. Prolonged duration of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease and impaired cardiopulmonary baroreceptor sensitivity. Circulation 81:1792-1802, 1990.
29. Barron HV and Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. Lancet 351:461-462, 1998.
30. Voelkel NF, Hegstrand L, Reeves JT, McMurty IF, and Molinoff PB. Effects of hypoxia on density of β -adrenergic receptors. J Appl Physiol 50: 363-366, 1981.
31. Favret F and Richalet JP. Exercise and hypoxia: the role of autonomic nervous system. Respiratory Physiology & Neurobiology 158 280–286, 2007



REVISTA COLOMBIANA DE MEDICINA
FÍSICA Y REHABILITACIÓN