

# Operación Everest II

**Autor:** Peter D. Wagner

**High Altitude Medicine & Biology Vol. 11, N° 2, 2010**

**Traducción:** Carlos H. Bevilacqua<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Esta traducción se ha efectuado con el consentimiento del autor y de la revista High Altitude Medicine & Biology, quienes no se responsabilizan por la exactitud de la misma. Por el mismo motivo hemos decidido respetar el formato original de las referencias, a pesar de que no se adapte a las normas habituales de la RAMR.

## Agradecimiento especial

La Revista Americana de Medicina Respiratoria desea expresar su gratitud al Dr. Peter Wagner, quien desde hace tres años es miembro del comité editorial, por haber solicitado y conseguido que la revista High Altitude Medicine & Biology nos permitiera traducir y publicar el siguiente artículo de su autoría. También, por supuesto, queremos agradecerle su participación habitual en nuestra revista, que crece diariamente gracias a contribuciones como la suya.

Carlos M. Luna  
Editor Jefe

---

## Resumen

En octubre de 1985, hace casi 25 años, 8 sujetos y 25 investigadores se encontraron en las cámaras de altura del Instituto de Investigación para la Medicina Ambiental del Ejército de los Estados Unidos (USARIEM) en Natick, Massachusetts, para estudiar las respuestas humanas a un ascenso simulado de 40 días al Monte Everest, llamándolo Operación Everest II (OE II). Liderados por Charlie Houston, John Sutton, y Allen Cymerman, estos investigadores condujeron un gran número de investigaciones a través de varios sistemas orgánicos, a medida que los sujetos eran gradualmente “descomprimidos” durante 40 días, equivalentes a una campaña al Everest. Allí los sujetos alcanzaron un  $\text{VO}_2\text{max}$  (máxima capacidad de consumo de oxígeno) de 15,3ml/Kg/min (28% de los valores iniciales a nivel del mar) a 100W y  $\text{PO}_2$  y  $\text{PCO}_2$  de aproximadamente 28 y 10mm Hg respectivamente. La función cardíaca resistió la hipoxia, pero no los pulmones: las alteraciones de la relación ventilación-perfusión y la limitación a la difusión redujeron considerablemente la oxigenación. La resistencia vascular pulmonar se incrementó, y no era reversible a la administración de oxígeno, pero se redujo durante el ejercicio. Se desarrolló atrofia muscular, pero la estructura muscular y su función no fueron afectadas en modo alguno. Algunos déficits neurológicos (cognitivos y de memoria) persistieron al retorno a nivel del mar, más aun en quienes exhibieron alta respuesta ventilatoria a la hipoxia, con función motora esencialmente preservada. Un 9% de pérdida de peso (a pesar de una dieta sin restricciones) correspondió fundamentalmente al músculo (67%), y excedió en un 2% lo esperable del balance entre ingresos y gastos de energía. Ocurrieron algunos cambios inmunológicos y del metabolismo lipídico de significación incierta. La experiencia OE II fue única por la diversidad y complejidad de estudios llevados a cabo por una misma cohorte de valerosos sujetos. Estos estudios nunca pudieron haber sido llevados a cabo en terreno, y por lo tanto, estudios complementarios como la Expedición Americana al Everest de Investigación Médica (AMREE), a pesar de su más limitada amplitud, sirve como banco de pruebas de estudios de cabina como el OE II.

**Palabras clave** > función ventricular, respuesta vascular pulmonar, intercambio pulmonar gaseoso

## Abstract

### Operation Everest II

8 subjects and 27 investigators met at the United States Army Research Institute for Environmental Medicine (USARIEM) altitude chambers in Natick, Massachusetts, to study human responses to a simulated 40-day ascent of Mt. Everest, termed Operation Everest II (OE II). Led by Charlie Houston, John Sutton, and Allen Cymerman, these investigators conducted a large number of investigations across several organ systems as the subjects were gradually decompressed over 40 days to the Everest summit equivalent. There the subjects reached a  $\dot{V}V_{O2max}$  of 15.3 mL/kg/min (28% of initial sea-level values) at 100 W and arterial  $PO_2$  and  $PCO_2$  of \*28 and \*10mm Hg, respectively. Cardiac function resisted hypoxia, but the lungs could not: ventilation-perfusion inequality and  $O_2$  diffusion limitation reduced arterial oxygenation considerably. Pulmonary vascular resistance was increased, was not reversible after short-term hyperoxia, but was reduced during exercise. Skeletal muscle atrophy occurred, but muscle structure and function were otherwise remarkably unaffected. Neurological deficits (cognition and memory) persisted after return to sea level, more so in those with high hypoxic ventilatory responsiveness, with motor function essentially spared. Nine percent body weight loss (despite an unrestricted diet) was mainly (67%) from muscle and exceeded the 2% predicted from energy intake-expenditure balance. Some immunological and lipid metabolic changes occurred, of uncertain mechanism or significance. OE II was unique in the diversity and complexity of studies carried out on a single, courageous cohort of subjects. These studies could never have been carried out in the field, and thus complement studies such as the American Medical Research Expedition to Everest (AMREE) that, although more limited in scope, serve as benchmarks and reality checks for chamber studies like OE II.

**Key Words** > ventricular function; pulmonary vascular response; pulmonary gas exchange

## Introducción

En el otoño de 1985, hace casi exactamente 25 años, Charlie Houston, John Sutton, y Allen Cymerman (como investigadores principales) convocaron un grupo de adultos varones, jóvenes normales, como voluntarios para las investigaciones, y 27 investigadores científicos (Houston et al., 1991) en el USARIEM, en Natick, Massachusetts. Uno de los investigadores fue Jack Reeves, que tuvo un rol preponderante en lo que se llamó la Operación Everest II (OE II). También participaron Richard Riley y Charlie Houston. Desgraciadamente estos investigadores han desaparecido, y esta revisión se escribe en honor a sus nombres.

El objetivo de OE II fue estudiar la amplia gama de respuestas biológicas en camino a, y más tarde a la altitud extrema simulada, a medida que los sujetos eran sometidos a una gradual disminución de la presión barométrica, hasta alcanzar la  $PO_2$  inspirada de la cima del Everest, que se estima en 43mm Hg.

Los investigadores de OE II estudiaron las respuestas cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, hematológicas, musculares, inmunológicas y neurales, durante la vigilia y el sueño de los 8 sujetos. Hasta hoy, estos estudios han dado origen a 33 trabajos de investigación publicados en revistas con arbitraje y 16 revisiones.

## Características únicas del OE II

En virtud de que ha habido muchos estudios de investigación sobre grandes alturas, antes y después de éste, la pregunta esencial es qué tiene de único el OE II. La respuesta reside en dos factores: la extensión de estudios interdisciplinarios conducidos en paralelo y en serie por un gran número de investigadores sobre la misma cohorte de individuos, y la capacidad para realizar muchas mediciones invasivas y/o técnicamente complejas, como la colocación de catéteres o biopsias de tejido o complejas adquisiciones de señales eléctricas, o cosas parecidas. Los logros del OE II nunca hu-

bieran sido posibles en el terreno. Por ejemplo: la colocación de catéteres arteriales y venosos que permitían el muestreo de sangre durante el ejercicio máximo, no ya a nivel del mar como al comienzo del OE II, sino a PB de 347mmHg (equivalente a 6.100m) o a PB 282mmHg (7.600m) o PB de 253mmHg, equivalente a los 8.848m de la cima. Las altitudes establecidas surgen de las tablas de la Organización Internacional de la Aviación Civil. La presión barométrica de la cima fue establecida a sólo 240mmHg, para compensar la FIO<sub>2</sub> de la cámara de 0,22. Esto se hizo para mantener la PIO<sub>2</sub> de la cámara a 43mmHg, equivalente a lo verdaderamente existente en la cima. Por simplicidad, en adelante la PB de la cima será referida como 253mmHg.

### Estudios de cabina y expediciones en terreno

Probablemente sea útil tratar aquí la inevitable polémica que genera la comparación entre estudios de fisiología de la altura en cabina y los de terreno, y una vez despejado este tema, enfocarnos en lo que el OE II logró. Es innegable que los estudios de terreno examinan “la cosa real”. Se incluyen allí injurias multidimensionales al organismo: hipoxia, ejercicio, frío, viento, stress de la ansiedad y el miedo, insuficiencias nutricionales potenciales, eventuales interrupciones del sueño, injurias, enfermedades, etc. Por supuesto que también se cuenta con las recompensas de la sensación de los logros alcanzados, la camaradería y la belleza natural de las montañas. Las injurias adicionales a la hipoxia pueden afectar el objetivo primario de la investigación, que focaliza en la hipoxia, y produce resultados que pueden ser diferentes a niveles similares de hipoxia, por influencia de los factores antes mencionados. Estos factores (la injuria, el clima o la enfermedad) pueden eventualmente resultar en fracaso de la expedición. Además, no todos los sujetos serán capaces de hacer cumbre en el Everest sin oxígeno adicional, y la ventilación con hipoxia intermitente puede producir efectos fisiológicos distintos de los logrados en “cabina”, donde sólo se respira aire ambiente. Asimismo, en los estudios de terreno, donde se requieren ascensos y descensos antes de alcanzar la cima, y la altitud no se alcanza de un modo progresivo, esto puede alterar también la comparación de los resultados.

En el OE II los estudios de cabina algunas noches incluían pequeños descensos.

Los estudios de cabina generalmente sólo simulaban la hipoxia, y en menor medida un ejercicio físico de alta exigencia, diferente de la trepada en un ambiente estrecho, y asediados por una horda de investigadores (que los someten a extracciones de sangre, y miden todo lo que pueden, con procedimientos que implican riesgos potenciales), aburrimiento, contacto forzado y cercano con los demás sujetos de investigación, confinamiento dentro de una pequeña cámara hermética. No hay logros de ascenso, y la belleza de la montaña está verdaderamente ausente. En cambio, hay una cama donde dormir, un baño donde sentarse, una ducha y buena comida siempre al alcance de la mano, y en caso de enfermedad, la puerta de la cámara puede abrirse en segundos para recibir atención. El beneficio real de los estudios en cabina es que pueden realizarse una vasta y más compleja variedad de investigaciones que las que pueden llevarse a cabo en campo, y que algunos factores extraños, como el frío y la injuria, se pueden controlar.

Los estudios de cámara y de terreno tienen sus pros y sus contras. Este autor cree que en su complementariedad ambos son valiosos. En el sentido que la hipoxia es el tema dominante, los hallazgos pueden ser similares. Pero otras diferencias deben considerarse al comparar los resultados. Para el estudio OE II una limitación del estudio en cámara fue la velocidad de despresurización. Los sujetos fueron “ascendidos” algo más rápido que los de la expedición al Everest. Una consecuencia de este rápido perfil de descompresión fue que la mayoría de los sujetos que pasaron los 6.100m desarrolló edema de pulmón de la altura, y los ascensos debieron ser interrumpidos por pequeños descensos nocturnos, hasta que los sujetos se recuperaran. Las respuestas a la altura dependientes de la rapidez del ascenso pudieron deberse a la programación de ascensos rápidos, y de hecho mucho se ha escrito a propósito de la menor aclimatización, de los sujetos de OE II, respecto de los de la verdadera expedición al Everest. Se puntualizará más tarde en esta revisión que las similitudes son mayores que las diferencias para muchas variables. Otra limitación del OE II fue que a causa de las frecuentes extracciones sanguíneas de muchos de los investigadores, el incremento en la concentración de hemoglobina (Hb) inducido por la hipoxia fue atenuado, en

cierta medida, de un incremento promedio de 13,3 a sólo 16,9g/dl (Groves et al., 1987). Durante la expedición en terreno, la Hb alcanzó los 18,4g/dl a 8050m de altura (Winslow et al., 1984). En el sentido que las altas concentraciones de Hb son fisiológicamente beneficiosas en la altura, hecho sobre el que no hay acuerdo de que éste sea el caso (Calbet et al., 2002), probablemente esto produjo resultados submáximos en el contexto del ejercicio máximo y la función cardiaca.

Corresponde decir que el OE II produjo muchas primicias históricas, y esto y otros importantes hallazgos son ahora subrayados con apologías para sus autores, en el resto de la revisión. El orden de su presentación no representa la importancia relativa de los mismos, es más, debe decirse que no es posible en un espacio muy acotado hacer referencia a cada uno de los resultados en detalle, o cómo se produjeron los cambios con cada paso en el proceso de la progresiva descompresión. De hecho, no se puede discutir aquí cada hallazgo. Haremos foco especialmente en los hallazgos más novedosos o importantes, especialmente al punto equivalente de la cima. Quince de las treinta primeras publicaciones generadas por estas investigaciones del OE II son citadas en este texto, las quince remanentes aparecen en las citas bibliográficas, junto con cinco artículos de revisión.

### Capacidad de ejercicio:

Como se conoce desde hace muchos años, la capacidad del ejercicio medido como  $VO_2$ max cae progresivamente con la altura. En el sujeto moderadamente entrenado de la OE II el  $VO_2$ max cayó de un promedio de 4,13L/min (49,1mL/kg/min) a 370W a nivel del mar, hasta 1,17 L/min (15,3mL/kg/min) a 100W en la cima. Los datos son llamativamente parecidos a los de Pough et al (1964) durante todo el tiempo del ascenso. A alturas extremas, los datos son indistinguibles de los del AMMRE (West et al, 1983), a pesar de que los sujetos de esa expedición tenían valores superiores de  $VO_2$ max a nivel del mar.

En la cumbre, el  $VO_2$ max era el 28% del valor inicial a nivel del mar, indicando una pérdida del 72% de la capacidad de ejercicio. La mayor parte de este efecto, aunque no todo, se debe al efecto directo de la hipoxia sobre el transporte de oxígeno. De todos modos, algo es producido por pérdida de masa muscular, y posiblemente pérdida de "entrenamiento" por el confinamiento en una pequeña

cámara de presión durante 40 días. El  $VO_2$ max a nivel del mar fue medido algunas horas después del descenso y se encontró que era de 3,30 L/min (42,5 mL/kg/min), que constituye el 80% de los valores pre-estudio. Esto permite reflexionar entre las contribuciones relativas de la hipoxia en sí misma, en comparación con estos otros factores, ya que el efecto de la hipoxia debiera ser instantáneamente reversible, mientras que los otros requerirán de tiempo y posiblemente re-entrenamiento para su recuperación. Por lo tanto, comparando con los valores inmediatos post OE II, la hipoxia equivalente a la cumbre del Everest redujo el  $VO_2$ max en un 64%, explicando casi toda la pérdida del 72% respecto de los valores previos al estudio. Resulta entonces que la pérdida de entrenamiento o de masa muscular tuvo una mínima contribución en la reducción de la capacidad de ejercicio.

### Función del ventrículo izquierdo

Es bien conocido que el gasto cardiaco en ejercicio máximo es más bajo en hipoxia crónica que a nivel del mar. Esto también se verificó en el OE II. Durante el ejercicio máximo, y a presiones atmosféricas de 760, 347, 282 y 253mmHg el gasto cardiaco promedió 24,2, 20,3, 15,9, and 16,1 L/min, respectivamente (Sutton et al., 1988). Refiriéndonos a la similitud de los datos medidos de las últimas dos alturas, debe considerarse que las mediciones a 253mmHg ocurrieron dentro de la primera hora después de abandonar los 282mmHg y por lo tanto representan un grado de hipoxia agregado agudamente. En cambio, los valores obtenidos a 347 y 282 mmHg muestran datos obtenidos después de varios días a esa altitud.

En el OE II, nosotros intentamos investigar, al menos en parte, la causa de esta caída en el gasto cardiaco máximo. Algunas explicaciones potenciales incluyen (1) la disfunción ventricular hipóxica, (2) la reducción del retorno venoso (probablemente por hipovolemia), generando así presiones de fin de lleno ventricular disminuidas, (3) alteración del estímulo autonómico del corazón, o (4) reducción de la demanda de flujo sanguíneo, secundario a la reducción de la demanda de oxígeno, por otros efectos de la hipoxia en el transporte de oxígeno. Como ya lo señalaron Reeves y col (1987), muestran que cualquiera sea el nivel de presiones auriculares derecha e izquierda, como estimaciones de las presiones de llenado de los respectivos ventrículos,

los gastos cardiacos son en todo caso algo mayores que los esperables, y no menores, a medida que se gana altura. Lo mismo ocurre cuando se analiza el volumen de eyección en lugar del gasto total. Esto ocurre en presencia de un incremento en las resistencias vasculares sistémicas que acompañan el incremento de altitud (Reeves et al. 1987). De hecho, empleando ecocardiografía, Suárez y col. (1987) encontraron que los valores de función ventricular eran parecidos en todas las altitudes, comparados con los obtenidas a nivel del mar, o ligeramente superiores.

En el OEII no se realizaron intervenciones de expansión del volumen con fluidos o de interrupción del estímulo autonómico, con el objeto de explorar el posible rol de las reducciones en las presiones de llenado o las alteraciones del control autonómico, respectivamente, pero los datos demuestran claramente que la función cardiaca no fue afectada a ninguna altitud. Por ello no hubo defecto de la función cardiaca por hipoxia, y no puede explicarse así la reducción en el gasto cardiaco máximo. En este estudio de cabina parece improbable una disminución del gasto por hipovolemia, exhibido por un tercio de los sujetos, habida cuenta del buen soporte nutricional. Otros estudios han demostrado que, restaurando las frecuencias cardiacas máximas reducidas por inhibición vagal que se observan a nivel del mar (Boushel et al. 2001), no aumenta el gasto cardiaco máximo en alturas extremas. Esto deja como explicación más probable la referida a la reducción de la demanda de oxígeno. Lo que está claro es que el corazón funciona bien con una  $PO_2$  de 30 mmHg o menos, aun durante el ejercicio.

### **Función del ventrículo derecho y respuestas vasculares pulmonares**

La función del ventrículo derecho (VD) también fue bien preservada en las alturas, a pesar de una substancial hipertensión pulmonar (P. ej. 34mmHg a PB de 282mmHg (Groves et al. 1987). Las presiones de lleno del VD no estaban elevadas y no hubo evidencias de fallo cardiaco derecho. Con el incremento de la altitud no hubo sugerencias de que el gasto cardiaco cayera a ningún nivel de presión de llenado. Si algo pasa es lo contrario (Reeves et al., 1987).

La vasoconstricción pulmonar hipóxica es una conocida consecuencia de la altitud, que resulta en

hipertensión arterial pulmonar, y eventualmente hipertrofia del VD. La resistencia vascular pulmonar ciertamente se incrementa progresivamente con la altura, excepto durante el cambio hipóxico agudo entre los 282 y 253 de PB de la cumbre, y que se explicaría porque esto ocurrió en sólo 30 minutos. Esto se encontró en situaciones de ejercicio y en reposo. La administración aguda de oxígeno al 100% (en 30 minutos) no consiguió revertirlo ni alteró la resistencia vascular pulmonar de reposo durante el ejercicio, aunque sólo unos pocos minutos de ejercicio claramente disminuyeron la resistencia vascular pulmonar. Esto tal vez se deba a que la remodelación hipóxica de las pequeñas arterias pulmonares no es tan rápidamente reversible a la ventilación con oxígeno puro, mientras que durante el ejercicio la distensión y el reclutamiento de capilares explica una caída de la resistencia. La llamativa caída de la resistencia vascular pulmonar en la cima, en cualquier condición, fue inesperada y permanece sin explicación. Una hipótesis sería su vinculación con alteración de la función autonómica, propia de la descompresión aguda en la cima.

### **Intercambio gaseoso pulmonar**

El intercambio gaseoso pulmonar puede ser examinado de varios modos. Es bien conocido que la mayor respuesta a la hipoxia es la hiperventilación, y su magnitud se refleja en los valores de  $PCO_2$  y  $PO_2$ . A nivel del mar, los sujetos del OE II hiperventilaban, probablemente porque las muestras se tomaron inmediatamente antes de una prueba de ejercicio graduado hasta  $VO_{2max}$ . Esto tal vez explique la  $PCO_2$  tan baja, comparada con otros estudios. De todos modos, a todas las alturas, excepto en la cumbre, los valores son indistinguibles de los del AMREE and Rahn y Otis (1949). Es de interés la observación de que en la cima del OE II la  $PO_2$  alveolar fue ligeramente más baja y la  $PCO_2$  ligeramente más alta que la hallada en el AMREE. El esquema de tensión de los gases en todos los estudios sugiere que el programa de rápida descompresión del OE II no alteró la respuesta ventilatoria a la hipoxia durante el reposo, hasta los 7600m. Como surge de los datos obtenidos en el AMREE, las muestras fueron recogidas sólo después de que el sujeto alcanzara la cumbre y habiendo transcurrido varias horas, habiendo recibido oxígeno suplementario y realizado gran esfuerzo. En el OE

II, los datos de la cumbre fueron obtenidos en un periodo de alrededor de 30 minutos después de la descompresión de PB 282mmHg (7600 m), tiempo en que los sujetos estaban en reposo, respirando aire ambiente. Debe señalarse que la respuesta a la hipoxia de la población normal es amplia. Así, las diferencia de valores en la cima no deben ser sobreinterpretadas, ya que las muestras obtenidas provenían de dos grupos pequeños, y siguiendo dos historias de ascenso bien diferentes. Además de las medidas de la  $PO_2$  y la  $PCO_2$  alveolares, se midieron las respuestas a la hipoxia y a la hipercapnia durante el ascenso a PB de 305mmHg, y se las encontró exageradas a medida que se ganaba altura (Schoene et al. 1990).

El intercambio gaseoso es afectado también por alteraciones en la relación ventilación-perfusión, lo que fue directamente mostrado por el OE II (Wagner et al., 1987b). En algunos sujetos, a medida que se ganaba altura, las alteraciones del intercambio gaseoso semejaban las de un paciente con fallo respiratorio moderado, y unos pocos como pacientes con distress, en el ámbito de una unidad de cuidados intensivos. Es difícil imaginar que semejante alteración de la relación ventilación-perfusión sea producida por otra causa que el edema de pulmón de la altura. Sin embargo, aun la marcada desigualdad a alturas extremas se manifestó poco en el valor del gradiente alvéolo-arterial para el oxígeno, debido a la forma y la inclinación de la curva de disociación de la oxihemoglobina (Wagner, 2001).

Finalmente, se creía que habría limitación a la difusión alvéolo-capilar, que tendría un efecto en la transferencia de oxígeno y en la saturación, a medida que se ganaba altura (West and Wagner, 1980). Así fue en el caso de OE II (Wagner et al., 1987b), donde en la cima, y en máximo ejercicio, la difusión fue responsable de 6 mmHg de gradiente alvéolo-arterial. A pesar de que 6 mmHg pueden parecer insignificantes, la  $PO_2$  era de 28 mmHg, resultando así en una reducción de aproximadamente el 15% de la saturación de oxígeno.

Como resultado de las alteraciones de la  $FIO_2$ , de las alteraciones de la relación ventilación-perfusión y de la difusión, la  $PO_2$  y la  $PCO_2$  en la cima en reposo fueron de 30,3 y 11,2 mmHg respectivamente. Durante el ejercicio a 60W fueron de 27,8 y de 10,7 respectivamente, y a 120W de 27,6 y 9,6 respectivamente. Estos números increíbles lo dejan a uno incapaz de imaginar cuál será la mínima  $PO_2$

arterial no dañina, capaz de producir “aclimatación” en un tiempo suficiente. En este mismo número, Grocott et al. (2010) comunican mediciones de gases arteriales durante la expedición Caudwell Xtreme Everest, y encontraron valores medios de 24,6 mmHg ( $PO_2$ ) y 13,3 mmHg ( $PCO_2$ ) a 8400m, en descenso desde la cumbre. La  $PO_2$  fue más baja, y la  $PCO_2$  más alta que las halladas en el OE II, pero el pequeño número de los sujetos examinados, y las diferentes circunstancias, como el esfuerzo extremo del verdadero ascenso, y el empleo intermitente de oxígeno suplementario, hacen difícil la interpretación de estas pequeñas diferencias.

### Balance ácido-base

A pesar de no ser un objetivo principal del OE II, una vez que los catéteres estuvieron colocados, se examinaron los cambios en el ácido-base durante el reposo y el ejercicio a diferentes alturas (a nivel del mar y a PB de 429, 347, 282 y 253mmHg). El pH arterial en reposo no subió tanto como se infería de los datos del AMREE, estimado entre 7,7 y 7,8, basados en los valores medidos de  $PCO_2$  y exceso de bases (West, 2010). A nivel del mar, y en las siguientes 4 altitudes progresivas los pH arteriales promediaron: 7,43, 7,46, 7,50, 7,53, y 7,56 (Sutton et al. 1988). Los valores correspondientes de exceso de bases fueron de -1, -4, -5, -9, y -9 mEq/L. Excepto para las mediciones de la cumbre, las razones para las diferencias en las mediciones entre el OE II y el AMREE, no pueden buscarse en cambios en la  $PO_2$ , y por lo tanto estarán reflejando cambios en la compensación renal. De todos modos, las diferencias observadas en la cima pueden estar influenciadas por la más alta  $PCO_2$  (11 mmHg) en el OE II. Si la  $PCO_2$  hubiese sido de 8 mmHg como en el AMREE el pH hubiera sido de 7,65, en lugar de 7,56, como efectivamente se midió. Aun así, es un poco menos que lo observado en el AMREE.

### Intercambio gaseoso periférico

El intercambio gaseoso periférico no fue un objetivo del OE II. Sin embargo, resultaron llamativos los altos valores de  $PO_2$  venosa mixta ( $PvO_2$ ) durante el ejercicio máximo en la altura. A nivel del mar, la  $PvO_2$  era de 18,5 mmHg a  $VO_2$  max. En la cima era aún de 13,8 mmHg. Esto podría en parte reflejar una  $PO_2$  más alta en la sangre venosa retornando

de tejidos distintos del corazón y los músculos, pero es difícil imaginar que esto pueda explicar todo el oxígeno residual en la sangre venosa mixta. Una observación casual que derivó en el desarrollo de un tratamiento más amplio del intercambio de oxígeno en el músculo (Wagner, 1996), y que nunca hubiera sido posible sin la medición de la  $PvO_2$  mixta a  $VO_2$  max, y a distintas alturas, un grupo de datos medidos no disponibles antes. Se encontró que con el incremento de la altitud, no sólo cayó progresivamente la  $VO_2$  max, sino que lo mismo ocurrió con la  $PvO_2$ . Esto de por sí puede no parecer sorprendente, pero lo que cautivó nuestra atención fue que la caída en la  $PvO_2$  era muy cercanamente proporcional a la del  $VO_2$  max. Ya que la  $PvO_2$  puede considerarse un reflejo del gradiente de difusión para el oxígeno entre la sangre y las mitocondrias de los músculos, la relación proporcional se propuso como evidencia de que el movimiento difusivo del  $O_2$  entre la sangre y las mitocondrias del músculo estaba limitado por la difusión, contribuyendo así a la limitación del  $VO_2$  max en la altura. Esta hipótesis incubó un nuevo y completo programa de investigación que verdaderamente confirmó la limitación del transporte de oxígeno muscular por la difusión, como factor primordial en la limitación del  $VO_2$  max, en sujetos sanos en altura o a nivel del mar (explicando también los altos valores de  $PvO_2$ ) Roca et al., 1989; Hogan et al., 1991; Richardson et al. 1998.

### Función del músculo esquelético

El gran interés del transporte de oxígeno en la altura surge parcialmente por la necesidad de  $O_2$  de los músculos esqueléticos, que lo requieren durante el escalamiento. Por ello, estudiar la adaptación del músculo esquelético a la altitud se constituyó en foco del OE II. Green y col. (1989b) biopsiaron el músculo vasto lateral a nivel del mar antes del OE II, también a 288mmHg, y nuevamente al finalizar el OE II. Algo sorprendentemente, no encontraron ningún cambio en las actividades metabólicas máximas de los músculos entre los exámenes pre-OE II y los 282 mmHg (equivalentes a 7600m). Las determinaciones de enzimas reflejaron los pasos metabólicos más importantes, beta-oxidación de los ácidos grasos, glicogenolisis, glicólisis, el ciclo del ácido cítrico, la fosforilación de la glucosa y las transferencias de fosfatos de alta energía. De todos modos, los datos obtenidos al regreso a nivel del mar indicaron una

disminución de la actividad de algunas enzimas claves, y el examen progresivo de la actividad enzimática durante todo el estudio mostró cambios que nos permiten sugerir que pudo haber niveles de actividad aumentados de algunas enzimas en la primera fase del ascenso (PB 380mmHg), que después cayó, con el incremento de la altura y el paso del tiempo. Esto es una hipótesis, no una conclusión. De todos modos, los hallazgos se contaminan por la disminución de la actividad física de los sujetos, a medida que se gana altura. Hay entonces una combinación de hipoxia progresiva, menor actividad física con el paso del tiempo y alcalosis. Determinar si la hipoxia de la altitud extrema por sí misma altera los potenciales metabólicos requeriría de la comparación con un grupo control semejante en actividad física y en estado ácido-base, como mínimo. Green y col. (1989b) también encontraron que la altitud extrema no conduce a diferencias en los depósitos de glicógeno o su empleo durante el ejercicio. Y que las reducciones de ATP y de fosfato de cretina (compuestos de alta energía) inducidas durante el ejercicio eran similares entre los medidos a nivel del mar o en altitudes extremas.

El OE II fue una oportunidad única para conocer un poco más de la "paradoja del lactato" (las observaciones de que a pesar de la hipoxia extrema el nivel de lactato en sangre para un determinado nivel de ejercicio aumenta menos después de un tiempo en la altura que el medido apenas ascendido o en ascenso, y que los niveles de lactato en situación de fatiga extrema son progresivamente más bajos, a medida que se gana altura). A partir de las biopsias musculares se encontró que los niveles de lactato en ese tejido durante el ejercicio extenuante estaban muy reducidos en la altura, compatible con menores capacidades de trabajo (Green et al., 1989a). Por lo tanto, los bajos niveles de lactato parecen reflejar bajos niveles de lactato en el músculo.

La estructura muscular fue afectada (MacDougall et al., 1991). La superficie de corte de ambas fibras musculares tipo I y tipo II estaban significativamente reducidas, compatibles con la bien conocida propensión a la pérdida de masa muscular y peso corporal en altitud extrema. La densidad capilar muscular estaba aumentada, pero sólo como resultado de pérdida de superficies de corte de las fibras. El número de capilares musculares no estaba alterado. Esto es sorprendente,

ya que se supone que la angiogénesis muscular es conducida, al menos en parte, por genes sensibles a la hipoxia, tales como el VEGF, posiblemente activado por HIF-1 $\alpha$  (Forsythe et al. 1996) La función neuromuscular también ha sido estudiada en el OE II (Garner et al., 1990) empleando un pequeño grupo muscular (dorsiflexores del tobillo). Los efectos de la altura extrema fueron entre leves e inexistentes, con una capacidad de generación de fuerza y de transmisión neuromuscular conservados. Hubo evidencias de una fatigabilidad muscular levemente aumentada.

En todos los sujetos, sólo se demostró disminución de la masa muscular. Sorprendentemente, otros cambios fueron leves o nulos.

### Función neurológica

A pesar de que la función neuromuscular fue preservada, las pruebas neuropsicológicas revelaron déficits claros, resultantes de la hipoxia extrema en el OE II. Hornbein y col. (1989) encontraron déficits de memoria visual y verbal, que se prolongó aun después de alcanzar el nivel del mar. Un hallazgo provocativo también descrito por Hornbein, y como evidente también en el AMREE fue que los sujetos con mayores respuestas ventilatorias a la hipoxia, manifestaron mayores déficits neurofisiológicos. Esto no era esperable, ya que una mayor ventilación debiera conducir a una mayor oxigenación arterial y por ello cerebral. Hornbein propuso que el más alto grado de hipocapnia, asociada a ventilación más alta, pudo haber causado suficiente vasoconstricción arterial, para sobrepasar los efectos de la PO<sub>2</sub> más alta, y así reducir la disponibilidad total de oxígeno cerebral. Esto permanece para ser demostrado. Kennedy y col (1989) también estudiaron la función del sistema nervioso central durante el OE II y encontraron deterioro cognitivo. La función motora fue mínimamente afectada. Finalmente, en el OE II, Kobrnick et al. (1988) encontraron que la sensibilidad visual al contraste no fue afectada por la altura.

### Función inmunológica

Una variedad de alteraciones inmunológicas in vivo e in vitro fueron encontradas en los 7 sujetos sometidos al ascenso durante el OE II. Los niveles de inmunoglobulinas IgA e IgM crecieron

a los 7600m, mientras que las producciones in vitro de los mononucleares de la sangre periférica permaneció sin cambios. La producción in vitro, espontánea y estimulada de interferon y NK contra la línea celular K562 permaneció sin cambios, y no se observó incremento en la generación de factores antinucleares en sangre periférica de ninguno de los sujetos. La inmunidad mucosa tampoco se alteró, determinada por la medición de los niveles de IgA y lisozima. En cambio, hubo una inhibición in vitro de la función de las células T, documentada por una disminución del 50% a las 24hs de cultivo en la síntesis de proteínas estimuladas por PHA, seguido de una reducción en la proliferación del 33% a las 72hs, por captación de timidina. El análisis simultáneo de las células mononucleares de la sangre periférica por citometría de flujo mostró un aumento de monocitos circulantes sin cambios en las estirpes de células B y T. Estos hallazgos sugieren que la exposición a la hipoxia con frecuencia altera la regulación y función de la inmunidad normal, más manifiesto en las funciones de las células T que las B, o la inmunidad mucosa a través de alteraciones en la inmunidad adaptativa normal, posiblemente mediada por citoquinas derivadas de los monocitos. Alteraciones inmunológicas similares in vivo e in vitro han sido observadas en sujetos expuestos a otros ambientes “estresantes”, como vuelos espaciales o militares, o expediciones de montañismo (Meehan et al., 1992; Meehan et al., 2001).

### Respuestas metabólicas y hormonales, nutrición y composición corporal

Es bien conocido que pasar cierto tiempo en la altura produce pérdida de peso corporal. Esto puede producirse por pérdida de la masa grasa, por pérdida de masa no grasa o por ambas, y los factores causantes incluyen la hipoxia, una dieta pobre, malabsorción, el aumento de la actividad física, la deshidratación o el stress. En el OE II, algunos de estos factores pueden ser excluidos. Rose y col. (1988) mostraron que los sujetos perdieron 9% del peso corporal, con una dieta muy agradable de más de 3000kcal/día y de sus comidas favoritas. A pesar de la disponibilidad de comida, los ingresos cayeron de modo sustancial y progresivo de 3136 a 1789 kcal/día. De todos modos, aun esta caída de los ingresos, dados los niveles de actividad física, la pérdida de peso debió alcanzar solo el 2%, de acuerdo con las estimaciones de Rose.



La deshidratación pudo contribuir a la pérdida de peso, pero una grosera estimación del balance de fluidos (ingreso de fluidos vs. débito urinario) mostró que los sujetos mantenían su hidratación, pero el fluido perdido con las heces, con la hiperventilación y la sudoración no fueron considerados. Los escaneos con tomografía computada mostraron que la mayor parte de la pérdida de peso provino de fuentes libres de grasa (67%), especialmente músculo. La malabsorción no fue medida, pero estos datos sugieren que la hipoxia por sí sola explica la mayoría de los hallazgos. Young y col. (1989) midieron lípidos plasmáticos y ciertos perfiles hormonales, y encontraron cambios sustanciales durante el OE II, a pesar de que sus mecanismos, significado y duración permanecen sin establecerse. Los niveles de colesterolemia en ayunas cayeron alrededor de un 30%, y los niveles de insulina y triglicéridos se duplicaron, sin cambios en el glucagón. Los niveles de norepinefrina se triplicaron (sin cambios en la epinefrina). Sólo podemos especular que un incremento en el metabolismo pudo haber causado esa pérdida de peso.

## Conclusiones

En conclusión, el OE II fue un estudio llamativo, único en la amplitud y profundidad de tópicos estudiados y métodos empleados. Encontramos que a alturas extremas el corazón funciona bien, pero los pulmones no (a pesar de que pueden mantener una hiperventilación masiva, hay una sustancial alteración de la relación ventilación-perfusión y limitación de la difusión durante el ejercicio). La compensación renal por la hipercapnia está lejos de ser completa, después de 40 días de hipoxia progresiva. La atrofia muscular aparece como responsable de la mayor parte de la pérdida de peso, pero la hipoxia no produce angiogénesis o adaptaciones metabólicas suficientes para sobrellevar la pérdida de oxígeno. La sangre muestra signos de alteración del metabolismo lipídico y de la función inmune. Las funciones cognitivas están alteradas, pero al final del día los sujetos normales pueden aun ejercitarse a 100W (el equivalente a una marcha moderadamente lenta a nivel del mar), a pesar de una  $PO_2$  menor de 30 mmHg.

**Agradecimientos:** Este trabajo fue financiado por Los Institutos Nacionales de la Salud P01 HL091830.

El autor quiere agradecer a Dr. Madeleine Rose y Dr. Richard Meehan por la ayuda en la descripción de los hallazgos nutricionales e inmunológicos del OE II, respectivamente.

## Referencias

- Boushel R., Radegran G., Calbet J.A.L., Sondergaard H., Wagner P.D., and Saltin B. (2001). Parasympathetic neural activity accounts for the lowering of exercise heart rate at high altitude. *Circulation*. 104: 1785-1791.
- Calbet J.A.L., Radegran G., Boushel R., Sondergaard H., Saltin B., and Wagner P.D. (2002). Effect of blood haemoglobin on  $VO_2$ MAX and cardiovascular function in lowlanders acclimatized to 5260 m. *J. Physiol*. 545: 715-728.
- Forsythe J.A., Jiang B.-H., Iyer N.V., Agani F., Leung S.W., Koos R.D., and Semenza G.L. (1996). Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol. Cell Biol*. 16: 4604-4613.
- Garner S.H., Sutton J.R., Burse R.L., McComas A.J., Cymerman A., and Houston C.S. (1990). Operation Everest II: neuromuscular performance under conditions of extreme simulated altitude. *J. Appl. Physiol*. 68: 1167-1172.
- Green H.J., Sutton J.R., Cymerman A., Young P.M., and Houston C.S. (1989a). Operation Everest II: adaptations in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol*. 66: 2454-2461.
- Green H.J., Sutton J., Young P., Cymerman A., and Houston C.S. (1989b). Operation Everest II: muscle energetics during maximal exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol*. 66: 142-150.
- Grocott M.P.W., Martin D.S., Wilson M.H., Mitchell K., Dhillon S., Mythen M.G., Montgomery H.E., and Levett D.Z.H. (2010). Caudwell Xtreme Everest. *High Alt. Med. Biol*. 11.
- Groves B.M., Reeves J.T., Sutton J.R., Wagner P.D., Cymerman A., Malconian M.K., Rock P.B., Young P.M., and Houston C.S. (1987). Operation Everest II: elevated high-altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen. *J. Appl. Physiol*. 63: 521-530.
- Hogan M.C., Bebout D.E., and Wagner P.D. (1991). Effect of increased Hb- $O_2$  affinity on  $VO_2$ max at constant  $O_2$  delivery in dog muscle in situ. *J. Appl. Physiol*. 70:2656-2662.
- Hornbein T.F., Townes B.D., Schoene R.B., Sutton J.R., and Houston C.S. (1989). The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N. Engl. J. Med*. 321: 1714-1719.
- Houston C.S., Cymerman A., and Sutton J.R. (1991). Operation Everest II: Biomedical Studies During a Simulated Ascent of Mt. Everest. US Army Research Institute of Environmental Medicine, Natick, MA.
- Kennedy R.S., Dunlap W.P., Banderet L.E., Smith M.G., and Houston C.S. (1989). Cognitive performance deficits in a simulated climb of Mt. Everest: Operation Everest II. *Aviat. Space Environ. Med*. 60: 99-104.
- Kobrick J.L., Crohn E., Shukitt B., Houston C.S., Sutton J.R., and Cymerman A. (1988). Operation Everest II: lack of an effect of extreme altitude on visual contrast sensitivity. *Aviat. Space Environ. Med*. 59: 160-164.
- MacDougall J.D., Green H.J., Sutton J.R., Coates G., Cymerman A., Young P., and Houston C.S. (1991). Operation Everest II: structural adaptations in skeletal muscle in response to extreme simulated altitude. *Acta Physiol. Scand*. 142: 421-427.

- Meehan R.T., Neale L.S., Kraus E.T., Stuart C.A., Smith M.L., Cintron N.M., and Sams C.F. (1992). Alterations in human mononuclear leukocytes following space flight. *Immunology* 76: 491-497.
  - Meehan R.T., Uchakin P.H., and Sams C.F. (2001). High altitude and human immune responsiveness. In: *High Altitude: An Exploration of Human Adaptation*. T. F. Hornbein and R. B. Schoene, eds. Marcel Dekker, New York; pp. 645-661.
  - Pugh L.G.C.E., Gill M.B., Lahiri S., Milledge J.S., Ward M.P., and West J.B. (1964). Muscular exercise at great altitudes. *J. Appl. Physiol.* 19: 431-440.
  - Rahn H., and Otis A.B. (1949). Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude. *Am. J. Physiol.* 157: 445-462.
  - Reeves J.T., Groves B.M., Sutton J.R., Wagner P.D., Cymerman A., Malconian M.K., Rock P.B., Young P.M., and Houston C.S. (1987). Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J. Appl. Physiol.* 63: 531-539.
  - Richardson R.S., Tagore K., Haseler L., Jordan M., and Wagner P.D. (1998). Increased  $VO_2$  max with a right shifted Hb- $O_2$  dissociation curve at a constant  $O_2$  delivery in dog muscle in situ. *J. Appl. Physiol.* 84: 995-1002.
  - Roca J., Hogan M.C., Story D., Bebout D.E., Haab P., Gonzalez R., Ueno O., and Wagner P.D. (1989). Evidence for tissue diffusion limitation of  $VO_2$  max in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 67: 291-299.
  - Rose M.S., Houston C.S., Fulco C.S., Coates G., Sutton J.R., and Cymerman A. (1988). Operation Everest II: nutrition and body composition. *J. Appl. Physiol.* 65: 2545-2551.
  - Schoene R.B., Roach R.C., Hackett P.H., Sutton J.R., Cymerman A., and Houston C.S. (1990). Operation Everest II: ventilatory adaptation during gradual decompression to extreme altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.* 22: 804-810.
  - Suarez J., Alexander J.K., and Houston C.S. (1987). Enhanced left ventricular systolic performance at high altitude during Operation Everest II. *Am. J. Cardiol.* 60: 137-142.
  - Sutton J.R., Reeves J.T., Wagner P.D., Groves B.M., Cymerman A., Malconian, M.K., Rock P.B., Young P.M., Walter S.D., and Houston C.S. (1988). Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J. Appl. Physiol.* 64: 1309-1321.
  - Wagner P.D. (1996). Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu. Rev. Physiol.* 58:21-50.
  - Wagner P.D. (2001). Gas exchange. In: *High Altitude: An Exploration of Human Adaptation*. T. F. Hornbein and R. B. Schoene, eds. Marcel Dekker, New York; pp. 199-234.
  - Wagner P.D., Hedenstierna G., and Bylin G. (1987a). Ventilation-perfusion inequality in chronic asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136: 605-612.
  - Wagner P.D., Sutton J.R., Reeves J.T., Cymerman A., Groves B.M., and Malconian M.K. (1987b). Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *J. Appl. Physiol.* 63: 2348-2359.
  - West J.B. (2010). American Medical Research Expedition to Everest. *High Alt. Med. Biol.* 11: 103-110.
  - West J.B., Lahiri S., Maret K.H., Peters R.M., and Pizzo P.J. (1983). Barometric pressures at extreme altitudes on Mt. Everest: physiological significance. *J. Appl. Physiol.* 54: 1188-1194.
  - West J.B., and Wagner P.D. (1980). Predicted gas exchange on the summit of Mt. Everest. *Respir. Physiol.* 42: 1-16.
  - Winslow R.M., Samaja M., and West J.B. (1984). Red cell function at extreme altitude on Mount Everest. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 56: 109-116.
  - Young P.M., Rose M.S., Sutton J.R., Green H.J., Cymerman A. and Houston C.S. (1989). Operation Everest II: plasma lipid and hormonal responses during a simulated ascent of Mt. Everest. *J. Appl. Physiol.* 66: 1430-1435.
- ### Publicaciones adicionales emanadas de las investigaciones originales de la Expedición OE II
- Andrew M., O'Brodovich H., and Sutton J. (1987). Operation Everest II: coagulation system during prolonged decompression to 282 torr. *J. Appl. Physiol.* 63:1262-1267.
  - Anholm J.D., Powles A.C., Downey R. 3rd, Houston C.S., Sutton J.R., Bonnet M.H., and Cymerman A. (1992). Operation Everest II: arterial oxygen saturation and sleep at extreme simulated altitude. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145(4 Pt. 1): 817-826.
  - Cymerman A., Reeves J.T., Sutton J.R., Rock P.B., Groves B.M., Malconian M.K., Young P.M., Wagner P.D., and Houston C.S. (1989). Operation Everest II: maximal oxygen uptake at extreme altitude. *J. Appl. Physiol.* 66: 2446-2453.
  - Forte V.A. Jr., Malconian M.K., Burse R.L., Rock P.B., Young P.M., Trad L.A., Ruscio B.A., Sutton J.R., Houston C.S., and Cymerman A. (1989). Operation Everest II: comparison of four instruments for measuring blood  $O_2$  saturation. *J. Appl. Physiol.* 67: 2135-2140.
  - Malconian M., Hultgren H., Nitta M., Anholm J., Houston C., and Fails H. (1990) The sleep electrocardiogram at extreme altitudes (Operation Everest II). *Am. J. Cardiol.* 65: 1014-1020.
  - Malconian M., Rock P., Hultgren H., Donner H., Cymerman A., Groves B., Reeves J., Alexander J., Sutton J., Nitta M., et al. (1990). The electrocardiogram at rest and exercise during a simulated ascent of Mt. Everest (Operation Everest II). *Am. J. Cardiol.* 65: 1475-1480.
  - Malconian M.K., Rock P., Devine J., Cymerman A., Sutton J.R., and Houston C.S. (1987). Operation Everest II: Altitude decompression sickness during repeated altitude exposure. *Aviat. Space Environ. Med.* 58: 679-682.
  - Malconian M.K., Rock P.B., Reeves J.T., Cymerman A., and Houston C.S. (1993). Operation Everest II: gas tensions in expired air and arterial blood at extreme altitude. *Aviat. Space Environ. Med.* 64: 37-42.
  - Reeves J.T., Groves B.M., Cymerman A., Sutton J.R., Wagner P.D., Turkevich D., and Houston C.S. (1990). Operation Everest II: cardiac filling pressures during cycle exercise at sea level. *Respir. Physiol.* 80: 147-154.
  - Reeves J.T., Groves B.M., Sutton J.R., Wagner P.D., Cymerman A., Malconian M.K., Rock P.B., Young P.M., Alexander J.K., and Houston C.S. (1987). Oxygen transport during exercise at extreme altitude: Operation Everest II. *Ann. Emerg. Med.* 16: 993-998.
  - Reeves J.T., Linehan J.H., and Stenmark K.R. (2005). Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 288: L419-L425.

- Wagner P.D., Wagner H.E., Groves B.M., Cymerman A., and Houston C.S. (2007). Hemoglobin P50 during a simulated ascent of Mt. Everest, Operation Everest II. *High Alt. Med. Biol.* 8: 32-42.
- Welsh C.H., Wagner P.D., Reeves J.T., Lynch D., Cink T.M., Armstrong J., Malconian M.K., Rock P.B., and Houston C.S. (1993). Operation Everest. II: spirometric and radiographic changes in acclimatized humans at simulated high altitudes. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147: 1239-1244.
- Yamamoto Y., Hughson R.L., Sutton J.R., Houston C.S., Cymerman A., Fallen E.L., and Kamath M.V. (1993). Operation Everest II: an indication of deterministic chaos in human heart rate variability at simulated extreme altitude. *Biol. Cybern.* 69: 205-212.
- Young P.M., Sutton J.R., Green H.J., Reeves J.T., Rock P.B., Houston C.S., and Cymerman A. (1992). Operation Everest II: metabolic and hormonal responses to incremental exercise to exhaustion. *J. Appl. Physiol.* 73: 2574-2579.

## Revisiones

- Houston C.S., Sutton J.R., Cymerman A., and Reeves J.T. (1987). Operation Everest II: man at extreme altitude. *J. Appl. Physiol.* 63: 877-882.
- Reeves J.T., Houston C.S., and Sutton J.R. (1989). Operation Everest II: resistance and susceptibility to chronic hypoxia in man. *J. Royal Soc. Med.* 82: 513-514.
- Reeves J.T., Wolfel E.E., Green H.J., Mazzeo R.S., Young A.J., Sutton J.R., and Brooks G.A. (1992). Oxygen transport during exercise at altitude and the lactate paradox: lessons from Operation Everest II and Pikes Peak. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 20: 275-296.
- Sutton J.R., Maher J.T., and Houston C.S. (1983). Operation Everest II. *Prog. Clin. Biol. Res.* 136: 221-233.
- Sutton J.R., Reeves J.T., Groves B.M., Wagner P.D., Alexander J.K., Hultgren H.N., Cymerman A., and Houston C.S. (1992). Oxygen transport and cardiovascular function at extreme altitude: lessons from Operation Everest II. *Int. J. Sports Med.* 13(Suppl. 1): S13-S18.