

## CONTRIBUCION PERUANA A LA HEMATOLOGIA EN POBLACIONES NATIVAS DE ALTURA

Gustavo F. Gonzales

Instituto de Investigaciones de la Altura y Departamento de Ciencias Fisiológicas  
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

### RESUMEN

La presente revisión analiza la investigación desarrollada por científicos peruanos y que han contribuido al conocimiento sobre la hematología del nativo de altura. La primera investigación peruana sobre el tema fue desarrollada por Juan Mayorga en 1892, y la siguiente en 1925 por Carlos Monge Medrano. Esta segunda experiencia fue la que originó la escuela peruana de biología de altura. La investigación sobre hematología del nativo de altura se desarrolla principalmente en dos centros, el de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (1892), y el del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (1961). Los investigadores de la Universidad San Marcos concluyen que la eritrocitosis de altura es adaptativa, en tanto los de Cayetano Heredia refieren que la eritrocitosis no es adaptativa. Esto sugiere la necesidad de una investigación conjunta que permita responder la pregunta sobre si el hombre peruano nativo de la altura se encuentra adaptado a ella.

### SUMMARY

The present review analyze researchs performed by peruvian investigators to contribute to the knowledge on hematology of natives at high altitude in Peru. The first peruvian research was developed by Juan Mayorga in 1892, and the second in 1925 by Carlos Monge Medrano. This second experience allowed the origin of the peruvian school of altitude biology. Researchs on hematology of natives at high altitude are performed mainly in the Universidad Nacional Mayor de San Marcos (1892) and in the Universidad Peruana Cayetano Heredia (1961).

Researchers from San Marcos University conclude that erythrocytosis is adaptative to live at high altitudes, whereas researchers from Cayetano Heredia University refer that erythrocytosis is not adaptative. This suggests the need for a further research aimed to answer the question if peruvian human being native at high altitude is adapted or not to live there.

---

### 1. INTRODUCCION

El Perú se caracteriza por estar atravesado en su longitud por una inmensa cordillera, que divide al país en tres regiones. En la sierra, a medida que se incrementa la altitud disminuye la temperatura, lo que en muchos lugares del mundo dificulta la vida de manera permanente; sin embargo, en la zona andina peruana, por su cercanía a la zona ecuatorial, los lugares de altura tienen una temperatura lo suficientemente tolerable para permitir tanto la vida animal como la humana.

La cordillera andina constituye un verdadero reto para el hombre que habita transitoria o permanentemente algunas de sus innumerables irregularidades, no sólo en lo referente a sus vías de comunicación, sino también en lo concerniente al aspecto económico, social, cultural y fundamentalmente a la vida misma.

El ambiente de las grandes alturas está caracterizado no sólo por una menor presión barométrica y menor presión parcial de oxígeno inspirado, sino también

por una menor temperatura ambiental, mayor sequedad del aire, mayores radiaciones solares, ultravioleta y cósmica ionizante. El Perú, país andino, tiene por estos motivos características geopolíticas, sociales y culturales muy peculiares, tal es el caso de las poblaciones situadas entre los 3500 y 4500 m cuyos habitantes, residentes de manera permanente, se constituyen en un laboratorio natural del efecto crónico de la altitud sobre el organismo.

El hombre de altura se convierte entonces, en un modelo interesante de la capacidad humana de tolerar la menor presión parcial de oxígeno en el aire inspirado. Todos los procesos adaptativos, que operan en forma integrada y armoniosa deben alcanzar en el nativo de altura, un estado fisiológico estable, en contraste a lo que sucede con el sujeto del llano expuesto agudamente a la altura. Por tanto, puede aplicarse correctamente el término de adaptación sólo al alto grado de tolerancia que exhibe el hombre a la baja presión barométrica, que le permite realizar grandes esfuerzos físicos y reproducirse sin dificultad y lograr que sus hijos sobrevivan, crezcan y se desarrollen sanos.



De lo anterior se origina la siguiente pregunta:

¿Existe realmente esta situación de adaptación en todos los nativos de los andes peruanos? O mejor dicho ¿El nativo andino del Perú está completamente adaptado desde el punto de vista poblacional para vivir en la altura?

Para responder esta interrogante es necesario primero definir los tipos de ajustes fisiológicos que operan durante la exposición a la altura, para posteriormente hacer un análisis de los estudios hematológicos que se han realizado en los nativos de los Andes peruanos.

## 2. TIPOS DE AJUSTES FISIOLÓGICOS DURANTE LA EXPOSICIÓN A LA ALTURA

Los diferentes tipos de mecanismos que emplea el organismo cuando se enfrenta a una situación de hipoxia son: la acomodación, la aclimatación y la adaptación (Gonzales y Villena, 1998).

### 2.1. ACOMODACIÓN

Se utiliza este término para describir la respuesta inicial del ser humano cuando se expone en forma aguda a la hipoxia de altura. En este período inicial hay un aumento marcado de la ventilación y de la frecuencia cardíaca (Gonzales y col, 1998).

### 2.2. ACLIMATACIÓN

Se presenta en los individuos que están temporalmente expuestos a la altura, y que en cierto grado les permite tolerar la altura. En esta fase hay un incremento en la eritropoyesis, se incrementa la concentración de hemoglobina, y mejora la capacidad de transporte de oxígeno. Se conoce también como aclimatación adquirida. Se considera que un individuo de nivel del mar se ha aclimatado a la altura cuando la saturación arterial de oxígeno luego de una caída significativa tiende a incrementarse; sin embargo nunca llega a ser similar al valor de nivel del mar, y cuando después de varios días, la frecuencia cardíaca que inicialmente se encontraba incrementada retorna a valores similares al de nivel del mar (Gonzales y col, 1998a).

### 2.3. ADAPTACIÓN

Este término es usado para describir el proceso de aclimatación natural que se encuentra en el hombre andino. Se dice que cualitativamente, la adaptación es idéntica a la aclimatación adquirida, pues el individuo en ambos casos puede realizar esfuerzo físico; sin em-

bargo en términos cuantitativos, la adaptación es más completa que la aclimatación. Esto quiere decir que un individuo adaptado a la altura puede realizar grandes esfuerzos físicos, en forma prolongada y sin dificultad, a diferencia del nativo de nivel del mar aclimatado a la altura, o del nativo de la altura no adaptado a la altura (Sime, 1995).

## 3. CONTRIBUCIÓN PERUANA AL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGÍA DEL NATIVO DE LA ALTURA.

### 3.1. GENERALIDADES

El desarrollo de la investigación básica y aplicada, relacionado con los aspectos hematológicos de la vida en las grandes alturas, en la que se incluye el estudio del nativo normal y aquel con patología, ha sido el objetivo fundamental de los Institutos de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, creado en 1940, y del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia desde su fundación el 22 de Setiembre de 1961.

Prestigian la labor de ambas Instituciones, centenares de publicaciones en revistas nacionales y extranjeras, así como en libros de resúmenes de Jornadas y Congresos.

Existen además contribuciones importantes de investigadores médicos de otros centros, tales como los del Hospital de Chulec en La Oroya, La Esperanza y Daniel Alcides Carrión en Cerro de Pasco, y estudios realizados por investigadores de Cusco, Puno y Huancayo, las cuales se mencionarán en la revisión.

La presente revisión incluye la información recopilada en revistas y libros tanto nacionales como internacionales. No se incluye la información aparecida como resúmenes de congreso, por no corresponder, de acuerdo a las normas internacionales, en la definición de publicación. En casos excepcionales, sobre todo cuando no exista otra información sobre el tema, se incluirán datos aparecidos en tesis.

La contribución peruana al estudio de la hematología del nativo de la altura puede resumirse en dos etapas importantes: La primera a cargo de investigadores bio-médicos de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos desde 1892 hasta la década del ochenta en el presente siglo.

La segunda etapa es desarrollada por investigadores bio-médicos en los laboratorios del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, desde 1961 hasta la actualidad.

## Contribución Peruana a la Hematología

### 3.2. PRIMERA ETAPA : LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS.

El estudiar los aspectos hematológicos en la vida en las grandes alturas es importante pues nos puede permitir aclarar los mecanismos que conllevan a la adaptación de los seres vivos a la altura.

Fue la observación inicial de Viault, en 1889, que permitió conocer al mundo que durante la exposición aguda a la altura ocurría una policitemia, es decir un incremento en la cantidad de glóbulos rojos en la sangre. Hasta ese año no se conocía la cantidad de glóbulos rojos en los nativos de la altura ni en aquellos expuestos agudamente a las grandes alturas (Viault, 1890).

Los cambios fisiológicos ocurridos por la exposición aguda a la altura, lo describe muy bien el investigador francés, Francois Gilbert Viault quien viajó al Perú en Octubre de 1889 permaneciendo durante tres semanas en la "Hacienda Mineral" de Morococha, Yauli situada a una altura de 4540 metros sobre el nivel del mar.

Dice Viault:

*"Uno puede suponer a priori que las razones fisiológicas que permiten al hombre y los animales soportar la atmósfera rarificada de las alturas debe ser el resultado de un aumento en la frecuencia de los movimientos respiratorios; o una aceleración del latido cardíaco que haría retornar más sangre al pulmón; o a un incremento en el elemento respiratorio de la sangre, es decir los glóbulos rojos; o a una mayor capacidad respiratoria de la hemoglobina; o finalmente, y esto es difícil de evaluar, a una reducción en las necesidades tisulares del oxígeno, es decir, a una disminución en la cantidad de oxidación tisular, o a una mayor eficiencia de oxidación".*

En esta brillante disquisición, Viault describe los procesos que acontecen para la acomodación y aclimatación a la altura. En la expedición del Dr. Viault a Morococha, le acompañó el Sr. Juan Mayorga, un estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Mayorga replica las experiencias de Viault e incorpora la medición de la hemoglobina, y concluye que el hombre y los animales que habitan las grandes alturas tienen una mayor cantidad de glóbulos rojos y de hemoglobina que los nivel mar.

Esta experiencia la presenta ante el Decano y catedráticos de la Facultad de Medicina al recibir la Contenta en su graduación, el 8 de Octubre de 1892. El documento íntegro de la presentación del Dr. Mayorga es publicada como homenaje en la Revista Archivos de Biología Andina en 1978 (Mayorga, 1978).

El Dr. Mayorga se constituye así, en el primer peruano que contribuye al estudio de la hematología del nativo de altura. Mayorga sugiere que este aumento considerable de glóbulos rojos y de la hemoglobina indica la consecución de la adaptación a la altura, arguyendo que la menor cantidad de oxígeno que debía existir en razón de la disminución de la presión barométrica se compensa con la mayor superficie de absorción (Mayorga, 1978). Los estudios de Mayorga se basan sin embargo en un número reducido de sujetos, y deviene más en una observación descriptiva que analítica.

Es claro de estos primeros estudios de que la mayor producción de glóbulos rojos (eritrocitosis) y mayor concentración de hemoglobina favorece la aclimatación (tal como ahora lo entendemos), pues permite aumentar el transportador de oxígeno. La pregunta que se origina de esta aseveración es:

¿La eritrocitosis y la mayor concentración de hemoglobina en el nativo de la altura favorece también la adaptación, como lo sugirió Mayorga en 1892?

Lo anterior revela que la investigación sobre hematología del nativo de las alturas del Perú se origina por influencia externa y no por interés nacional. El entusiasmo que generó el viaje de Viault caló sólo en la población estudiantil y no en ningún médico docente de la Facultad de Medicina de entonces. Fue por ello que en la expedición de Viault a Morococha lo acompañó Juan Mayorga un estudiante de medicina, y no otro profesional médico.

Después de la experiencia inicial de Viault y Mayorga tuvieron que transcurrir 33 años antes que otro científico peruano abordara el tema de la hematología del nativo de la altura.

Ello significa que la primera experiencia peruana, la de Mayorga, no tuvo mayor impacto, ni siquiera en el propio Mayorga, pues no se tienen referencias de que éste profesional haya continuado una línea de investigación sobre el tópico de altura, a pesar de la relevancia que tuvieron sus hallazgos, y cuyos méritos los cosechó Viault.

En 1925 se describe la enfermedad de Monge, cuya característica es el grado severo de policitemia (hoy conocido como eritrocitosis excesiva), con valores de hemoglobina que superan los 20 gr% y que impide al nativo de la altura vivir en ella sin sintomatología (Monge-M, 1925).

El siguiente estudio peruano de carácter científico, sobre eritrocitosis de la altura data de 1927, y se basa en los resultados de una expedición científica programada y dirigida por el Profesor Carlos Monge



Medrano y que se llevó a cabo en La Oroya en la sierra central a 3,800 metros de altura, y de la cual formó parte el profesor Alberto Hurtado. En este estudio se verifica el hallazgo de que los nativos de la altura presentan un aumento en el conteo de glóbulos rojos, de la hemoglobina, y de los reticulocitos.

Estos autores sugieren que la mayor actividad eritropoyética es debido a la hipoxia de altura (referido en Merino, 1974). Es interesante destacar que esta expedición no se origina como un interés particular del Profesor Monge Medrano o de sus discípulos en estudiar las características de la fisiología del hombre andino como inquietud de investigar nuestra realidad nacional, sino que más bien se desarrolla en una reacción contestataria de Monge Medrano frente a las afirmaciones del investigador inglés Barcroft y de sus colaboradores (Barcroft y col, 1923), quienes basados en sus experiencias realizadas entre 1921 y 1922 en la zona minera de Cerro de Pasco a 4340 m de altura, concluyen que el nativo de la altura era física e intelectualmente inferior al del nivel del mar.

Es necesario destacar, que la presencia de hipoxia en el organismo de los nativos de la altura es verificada en 1921-1922, por Barcroft y sus colaboradores (1923), quienes demuestran por primera vez la presencia de una baja saturación arterial de oxígeno en los habitantes de Cerro de Pasco (4340 m). Esta observación fue confirmada más tarde por Monge Medrano y col (1928) en La Oroya (3800 m) y por Hurtado (1932) en Morococha (4500 m).

En 1936, el Profesor Alberto Hurtado, introduce nuevas técnicas hematológicas tales como el hematocrito, la punción arterial, el análisis de gases en sangre, y la determinación del volumen sanguíneo, entre otras, que le permiten dar un gran aporte a Hurtado al conocimiento de la hematología del nativo de las grandes alturas (Hurtado, 1937; referido en Merino, 1974).

Es así, que se realizan estudios comparativos entre diversas alturas y se establece que el grado de eritrocitosis muestra una estrecha relación inversa con el grado de saturación arterial (Hurtado y col, 1945). Esto es, a menor saturación arterial de oxígeno, mayor la concentración de hemoglobina o el conteo de los hematíes.

El estudio de la sangre periférica demuestra que los leucocitos y las plaquetas no son afectados por la vida en las alturas (Hurtado y col, 1945). En base a estos hallazgos se logra diferenciar etiopatogénicamente a la policitemia de altura, de la policitemia Vera, donde los 3 elementos formes están incrementados. Los datos del Profesor Hurtado y col. demuestran también que el mayor volumen sanguíneo se debería a una mayor masa eritrocítica, de tal manera que el volumen plasmático es normal o discretamente disminuido.

Entre las décadas del 40 al 50, se desarrollan estudios basados en los aportes de los doctores Merino, Delgado y Reynafarje, empleándose técnicas novedosas para la época, como la inyección de  $Fe^{59}$  para evaluar la dinámica de la producción de glóbulos rojos. Así se demuestra, que la utilización del  $Fe^{59}$  es 25% mayor en los nativos de la altura que en el sujeto del nivel del mar (Reynafarje, Lozano y Valdivieso, 1959).

Los estudios en médula ósea del nativo de altura, demuestran que ésta es hiperplásica a expensa de la serie eritroide. A nivel del mar, solo un 20% de los elementos nucleados de la médula ósea pertenecen a la serie roja, mientras que en la altura esta proporción sube al 55%.

Los procesos de destrucción eritrocitaria fueron estudiados por primera vez en los nativos de la altura por Merino (1950). En ellos se observa una mayor tasa de hemólisis, que se evidencia por mayores niveles de bilirrubina no conjugada, aunque con el uso de Cr-51 se ha demostrado que el tiempo de vida del hematíe del nativo de altura es similar al del nivel del mar, lo cual descartaría al mayor proceso hemolítico como el mecanismo que explique la hiperbilirrubinemia.

Los estudios iniciales de Reynafarje y col (1964), llevan a postular que en la altura estaría aumentado un factor eritropoyético (eritropoyetina) y disminuido un factor inhibidor de la eritropoyesis, lo que produciría la policitemia de altura, y que cuando el sujeto de altura es expuesto a zonas bajas se incrementaría el factor inhibidor de la eritropoyesis (Reynafarje y col, 1972). Sin embargo, posteriormente, el mismo Reynafarje demuestra que los niveles de eritropoyetina, la hormona que estimula la eritropoyesis, son similares en el nativo de altura que en los de nivel del mar, debido a un equilibrio entre la formación y destrucción de los eritrocitos (Reynafarje, 1981).

Es aquí donde se generan nuevas interrogantes: ¿La hipoxia estimula la eritropoyesis de manera directa o de manera mediada?. Si no es mediada por la eritropoyetina, ¿Quién sería el mediador?

Reynafarje en 1990 escribe el libro: *La Adaptación a las grandes alturas. Contribución peruana a su estudio*, donde describe su experiencia a lo largo de 40 años, e igualmente compila los resultados de investigaciones de otros autores en diversas disciplinas relacionadas con la vida en las grandes alturas.

A Reynafarje uno de los más importantes investigadores peruanos en los estudios de hematología de la altura, le suceden J. Faura y F. López.

En términos generales se puede resumir de las actividades de investigación de los investigadores de la



## Contribución Peruana a la Hematología

Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y sus seguidores, que la eritrocitosis es un mecanismo de adaptación del hombre nativo de altura (Reynafarje y col, 1980).

Refiere Reynafarje y col (1980):

*“La policitemia es uno de los mecanismos responsables del alto grado de adaptación que se obtiene en la exposición permanente a la hipoxia de la altura. Sin embargo, ocasionalmente, tanto nativos de la altura como personas del nivel del mar, que han logrado aclimatarse en esos lugares elevados, pueden perder su adaptación, lo cual se refleja en una serie de signos y síntomas que han sido agrupados con el nombre de soroche crónico o Enfermedad de Monge”.*

Estos estudios realizados en el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, han resultado valiosos aportes a los estudios de los mecanismos de adaptación a la altura.

### 3.3. SEGUNDA ETAPA : LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

En 1961 se crea el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad de Ciencias Médicas y Biológicas (Hoy, Universidad Peruana Cayetano Heredia), cuyos miembros a lo largo de los 37 años de existencia de la institución han realizado numerosas investigaciones, que han permitido convertir al instituto en la actualidad en uno de los más importantes centros de estudios relacionados a la investigación en la altura.

El Instituto de Investigaciones de la Altura fue creado con la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas, hoy Universidad Peruana Cayetano Heredia, el 22 de Setiembre de 1961, y fue la primera unidad que entró en actividad gracias a los recursos obtenidos por el Profesor Alberto Hurtado, a través de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, USA).

El Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) desde su fundación realiza actividades de investigación básica y aplicada orientadas al conocimiento de la vida tanto a nivel del mar como a diferentes alturas hasta los 4848 msnm (Tielio). La población más estudiada por los investigadores del IIA es la de Cerro de Pasco (4340m), la ciudad capital de provincia, más alta del mundo, en la que se iniciaron las investigaciones en 1962 en el Hospital Obrero, para trasladarse 10 años después al actual Laboratorio en San Juan Pampa, distrito de Cerro de Pasco.

Si bien es cierto que el IIA no cuenta propiamente con un laboratorio de hematología, estos estudios se han realizado por los otros laboratorios como actividad multidisciplinaria (Gonzales y Villena, 1993). Muchos

de estos estudios se han realizado de manera colaborativa con el Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Ciencias y Filosofía de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

La mayor parte de la investigación hematológica del nativo de la altura se centra nuevamente en la eritrocitosis. Los estudios iniciales se basan en la premisa de que la eritrocitosis es adaptativa (Mori-Chávez, 1967). Sin embargo, posteriormente, los resultados de los diferentes estudios apuntan en la dirección contraria. Whittembury y Monge Cassinelli (Whittembury y Monge, 1972) describen que el hematocrito se incrementa con la edad en varones nativos de zonas de altura, como Puno (3800 m), Cerro de Pasco (4340 m) y Morococha (4500 m).

Basados a estos resultados, Monge Cassinelli y Whittembury, dan la voz de alerta, de que las poblaciones de altura se encuentran frente a un problema de salud pública, puesto que la eritrocitosis excesiva es uno de los signos cardinales del mal de montaña crónico. El hallazgo de estos dos brillantes investigadores permiten reorientar la investigación sobre hematología del nativo de altura.

Ambos investigadores posteriormente siguen caminos diferentes. Monge Cassinelli continúa enlazado a la investigación del nativo de la altura como profesor extraordinario del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en tanto que Whittembury en la década del ochenta migra a los Estados Unidos para continuar su carrera científica allí, alejado de los estudios sobre altura.

Monge Cassinelli fué fundador en 1961 de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Instituto de Investigaciones de la Altura, sin embargo, su interés por la eritrocitosis de la altura no empieza en ese entonces. Monge en 1961 forma parte del grupo de profesores que renuncian masivamente a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y fundan la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas (hoy Cayetano Heredia), y en esos años su actividad se aboca a la función renal del nativo de altura.

Es recién en la década de los setenta, probablemente influenciado por José Whittembury, donde Monge Cassinelli se involucra de manera importante en los estudios de la eritrocitosis de altura. La más importante contribución en este campo ha sido mostrar que el hematocrito se eleva significativamente con la edad (Whittembury y Monge, 1972) en las grandes alturas, y el proponer la posibilidad de que el mal de montaña crónico constituya una falta de adaptación de la población a las grandes alturas, y no una entidad clínica que afecta a algunos individuos (Whittembury y Monge, 1972; Monge y Whittembury, 1973).



Con el devenir de los años, Monge Cassinelli, hijo del insigne investigador Carlos Monge Medrano, se constituiría con brillo propio, en uno de los más grandes exponentes de los estudios del hombre nativo de la altura, y logrando que sus contribuciones tengan relevancia mundial.

Posterior al importante hallazgo de la relación del hematocrito con la edad, estos autores junto con Francisco Sime demuestran que la normal disminución de la ventilación con la edad va asociada a un aumento del hematocrito, agregando con ello, una posible relación causal entre la caída de la ventilación con la edad y la correspondiente elevación del hematocrito (Sime, Monge y Whittembury, 1975).

Monge Cassinelli con Whittembury inicialmente, y luego con Sime, Winslow, León-Velarde, Arregui y otros proponen que la eritrocitosis del nativo de la altura no es un mecanismo adaptativo, entendiendo a la adaptación como la capacidad de realizar esfuerzo físico en forma prolongada y sin dificultad; por el contrario, los pobladores andinos nativos de la altura que tienden a aumentar los niveles de hemoglobina en la altura de manera excesiva, no pueden realizar actividad física sin dificultad, por lo que no estarían adecuadamente adaptados para vivir en ese ambiente de baja presión. Así, Gonzales y Guerra-García (1978) no demuestran diferencias en los niveles de hemoglobina entre mineros y no mineros residentes a una misma altitud. Estos resultados son corroborados por otros autores posteriormente.

León-Velarde y col (1997) demuestran por primera vez que la mujer durante la post-menopausia en la altura disminuye notablemente su saturación arterial de oxígeno, en tanto que aumenta el hematocrito y el riesgo de mal de montaña crónico.

Gonzales (1998), Gonzales y col (1997;1998b) sugieren que la eritrocitosis y la menor saturación arterial de oxígeno son debidos a una mayor concentración plasmática de la relación testosterona estradiol, tanto en varones como en mujeres. La testosterona disminuye la ventilación durante el sueño y favorece la eritropoyesis, en tanto que el estradiol estimula la ventilación e inhibe la eritropoyesis.

Gonzales y col (1997), sugieren que la eritrocitosis sería un buen mecanismo de aclimatación pero no de adaptación a la altura.

Igualmente llegan a la conclusión de que la mayor relación testosterona/estradiol es buena para la aclimatación pero no para la adaptación. De esto se puede decir que la aclimatación se beneficia del aumento en los glóbulos rojos, en tanto que un individuo

adaptado no puede permitirse tener un aumento marcado de glóbulos rojos, pues pasado cierto límite produce sintomatología de mal de montaña crónico.

Monge Cassinelli con un grupo de extranjeros (Brown y col, 1981;1985) han desarrollado sensores que permiten la medición continua del contenido de oxígeno arterio-venoso, y la P50 (presión de oxígeno en la cual el 50% de la hemoglobina se une al oxígeno). Este grupo postula que el modelo de organismo que se adapta a la altura es aquel que tiene alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, situación que no ocurre en los nacidos en los Andes peruanos.

Esta definición de adaptación es específica para la altura y se basa en un marcador biológico involucrado con el transporte de oxígeno. No es motivo de esta revisión discutir la validez de un sólo parámetro de medida como marcador de adaptación, pero es interesante destacar que los individuos (humanos o animales) que tienen alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno no hacen eritrocitosis excesiva ni síntomas marcados de mal de montaña crónico.

En términos generales se puede resumir de las investigaciones realizadas por científicos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, que la eritrocitosis de la altura no es adaptativa.

### 3.4. HEMATOLOGIA DEL NATIVO DE LA ALTURA

Los estudios hematológicos realizados por los peruanos se han desarrollado cubriendo los siguientes aspectos:

- 3.4.1. Estudio de los hematíes y de la hemoglobina
- 3.4.2. Eritrocitosis de altura: ¿ventaja o desventaja?
- 3.4.3. Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.
- 3.4.4. Eritrocitosis excesiva y edad
- 3.4.5. Eritrocitosis excesiva y mal de montaña crónico
- 3.4.6. Eritrocitosis excesiva y mortalidad
- 3.4.7. Sangría y mal de montaña crónico
- 3.4.8. Hemoglobinas en la altura
- 3.4.9. Estudio de los leucocitos
- 3.4.10. Estudio de las plaquetas
- 3.4.11. Tiempo circulatorio en la altura
- 3.4.12. Grupos sanguíneos

En cuanto a la vida en la altura, se han estudiado diversas especies tales como: humanos, ratas, cobayos, llamas, alpacas, y aves. La presente revisión cubre principalmente aquella contribución orientada al humano.



Contribución Peruana a la Hematología

3.4.1. ESTUDIO DE HEMATIES Y HEMOGLOBINA CAMBIOS CON LA ALTITUD DE RESIDENCIA.

Cosío (1969) ha demostrado una relación directa entre el valor de la hemoglobina con la altitud; ésto es, a mayor altitud, mayor nivel de hemoglobina.

Los primeros estudios a moderada altitud fueron realizados por Torres y Campos (1959) en Arequipa (3227 m) encontrando valores de hematíes, hematocrito y hemoglobina ligeramente mayores que los observados a nivel del mar.

Otros estudios confirman hallazgos previos de que la masa eritrocitaria en hombres, se incrementa de acuerdo a la altura del lugar de residencia y que el hematocrito tiene una curva de tipo parabólica con la altitud. El mismo tipo de curva aunque de menor magnitud ocurre en mujeres, lo cual indicaría que el incremento de la masa eritrocitaria, es dependiente estrictamente de la hipoxia, ya que el incremento porcentual del hematocrito con la altura, es similar en ambos sexos (Gonzales y Guerra-García 1978; 1978a).

En la Tabla 1 se observan los valores del hematocrito en varones nativos de diferentes altitudes en el Perú.

Tabla 1. Valores del hematocrito en varones adultos nativos de nivel del mar, y de la altura.

Altitud (m)	Localidad	Hematocrito %	Autor-Año
150	Lima	43.20±4.25	Garmendia 1978
2327	Arequipa	48.70±2.75	Torres y Campos,1959
3280	Huancayo	51.43±5.14	Gonzales 1978
3500	Cusco	51.70±3.15	Garmendia 1978
4340	C. de Pasco	61.61±5.05	Gonzales 1978

Los datos representan el promedio ± desviación estandar.

Los nativos y residentes de la altura presentan estos niveles elevados de glóbulos rojos en cualquier región de altura del Perú. Así, se han observado niveles altos del hematocrito, tanto en los Andes Centrales (Morococha, La Oroya, Cerro de Pasco, Huancayo), como en los Andes del Sur del País (Cusco, Puno).

CAMBIOS CON EL AMBIENTE URBANO - RURAL

Se ha demostrado que en ambientes urbanos, los varones aumentan el hematocrito en función de la edad (Whittembury y Monge, 1972). Esto no se ha observado para peruanos nativos en zonas rurales a una altura de 4,200 m (Garruto y Dutt, 1983).

Esta diferencia puede ser debida al hecho de

que las poblaciones rurales pueden tener un mayor componente nativo (Quechua) que las poblaciones urbanizadas, quienes pueden tener un mayor componente hispano en su mestizaje. Esto podría indicar que las poblaciones rurales estarían mejor adaptadas a la altura que las poblaciones urbanizadas.

Ello puede ser verificado en el estudio de Tarazona-Santos y col (1997) en una población ubicada en Huancavelica (3680 m), de naturaleza étnica quechua y que se caracteriza por una baja tasa de mestizaje con poblaciones no indígenas. En este grupo poblacional no se ha observado cambios de la concentración de la hemoglobina con la edad.

Sería interesante estudiar la prevalencia de eritrocitosis excesiva y de mal de montaña crónico en poblaciones en que se pueda identificar una baja tasa de mestizaje no indígena. Teniendo en cuenta que el hematocrito correlaciona inversamente con la saturación arterial de oxígeno, la medición de esta última mediante la oximetría de pulso, método no invasivo, puede permitir el estudio en grandes poblaciones en tiempo más corto y con menores incomodidades para los voluntarios de la investigación.

CAMBIOS CON LA ACTIVIDAD MINERA

Una de las características de las poblaciones de altura en el Perú, es que muchas de éstas se encuentran en zonas mineras. Considerando que la vida en las minas se asocia a polución, la cual puede acentuar la hipoxia, se sugiere que la vida en las minas puede aumentar el grado de eritrocitosis. Rodríguez (1973) ha encontrado en 5817 determinaciones del hematocrito, que éste aumenta en mineros de manera progresiva de acuerdo a la altitud de residencia. De 500 m a 3500 m el hematocrito aumenta gradualmente de 44.9% a 52.1%, en tanto que de 3500 m 5000 m aumenta de manera más dramática de 52.1% a 62.7%, lo que determina una distribución parabólica entre la altitud y el nivel del hematocrito.

Sin embargo, Rodríguez, no compara sus datos en mineros con aquellos de poblaciones no mineras, para determinar si la actividad minera puede adicionarse o potenciarse al efecto de la altura.

Cosio (1965;1973) encuentra que la prevalencia de eritrocitosis excesiva (> 21 gr% de hemoglobina) es de 6.5% en mineros de alturas de 4000 a 4400 m, y se incrementa a 22.9% en mineros de alturas entre 4,400 y 5,000 m. Tampoco Cosío compara sus datos con aquellos obtenidos en pobladores no mineros.



**Tabla 2:** Valores de hemoglobina en varones normales nativos de Huánuco (2,000 m) y Cerro de Pasco (4,340 m) residentes en Cerro de Pasco: Comparación entre mineros y no mineros.

Ocupación	Lugar de nacimiento	Lugar de Residencia	Hemoglobina gr%
Mineros	Huánuco	C. de Pasco	19.09±1.79
No mineros	C. de Pasco	C. de Pasco	18.85±1.56
	Huánuco	C. de Pasco	19.57±1.40
	C. de Pasco	C. de Pasco	19.17±1.74

Fuente: Gonzales y Guerra-García (1978). Los datos son promedios ± DS

La comparación entre mineros y no mineros ha sido estudiada por primera vez, por Gonzales y Guerra-García (1978), demostrándose que en Cerro de Pasco a 4,340 m de altura, la hemoglobina de los trabajadores de las minas es similar a la observada en aquellos no mineros, pero residentes en la misma zona de estudio sugiriendo el efecto de la hipoxia de altura en la respuesta eritrocítica, y que ésta no es potenciada por la actividad minera (Tabla 2).

Frisancho (1983;1988) reporta por el contrario, una mayor concentración de hemoglobina en mineros que en no mineros. Su estudio es basado en el análisis de trabajos de otros autores.

Comparando datos en no mineros obtenidos por Gonzales y col en 1978 (Gonzales y col, 1994), y por Rodríguez en 1961-1962 en mineros (Rodríguez, 1973) residentes a diferentes altitudes del Perú, podemos concluir que no existen diferencias en los hematocritos entre mineros y no mineros (Tabla 3). Más recientemente, León-Velarde y Arregui (1994) demuestran en Cerro de Pasco (4340 m) que la concentración de hemoglobina es similar en mineros que en no mineros; del mismo modo, la saturación arterial de oxígeno fue similar en ambos grupos.

Con estos datos podemos finalmente concluir que la actividad minera no modifica el valor de la eritrocitosis inducida por la altura. Más aún, Data y col (1981) han demostrado que la unión del monóxido de carbono a la hemoglobina (HbCO) en mineros de la altura llega hasta valores del 8.2%, que son más altos que los observados en los no mineros de altura; los autores consideran que este mayor valor es insuficiente para incrementar los valores de la Hb por encima de los observados en nativos no mineros de la altura, lo cual contribuye a afirmar que la actividad minera no modifica el valor del hematocrito generado por la vida en la altura.

**Tabla 3.** Hematocrito (%) en varones adultos jóvenes mineros y no mineros residentes a diferentes altitudes.

Altitud (metros)	Mineros*	No mineros**
150	44.9	45.9
3260	51.4	52.9
4330	57.3	58.7

\*Rodríguez (1973). \*\* Gonzales, Góñez y Guerra García (1994).

**CAMBIOS ENTRE POBLACIONES ANDINAS E HIMALAYAS**

De acuerdo al análisis de una serie de estudios, se concluye que los hombres andinos a diferencia de aquellos del Himalaya tienen una capacidad limitada para la adaptación a la altura (Monge y col, 1990). Esto se basa, entre otros, en que los valores del hematocrito y de la hemoglobina son menores en los nativos de los Himalayas (Sherpas) que en los andinos viviendo a una misma altitud, sugiriendo diferencias genéticas.

Es probable que la mayor antigüedad de la población humana en los Himalayas que la de los Andinos haya favorecido la mayor adaptación a la altura de dicha población.

Winslow, Chapman y Monge (1990) estudiando nativos de la altura en Chile y en Nepal, ambos a 3700 m. encuentran que los niveles de hematocrito y de eritropoyetina sérica son mayores en los nativos de la altura de Chile que en los de Nepal. Se estudiaron en los Sherpas, la respuesta ventilatoria a la hipoxia, y se encuentra que aquellos que responden a la hipoxia tienen un menor hematocrito que los que no responden, sugiriendo que la sensibilidad ventilatoria a la hipoxia puede tener un rol en determinar el hematocrito en estos sujetos.

La antigüedad del peruano en los Andes no es de más de doce mil años. Si este tiempo es suficiente o no para una adaptación es difícil de precisar, puesto que a partir de 1535 con la conquista española ha ocurrido un gran mestizaje que puede haber afectado la calidad de la adaptación a la altura.

**CAMBIOS DURANTE EL CICLO VITAL  
RECIEN NACIDOS**

Los primeros estudios hematológicos en recién nacidos demuestran una relación directa entre la altura (La Oroya, 3700 m y Morococha, 4540 m) y los valores hematológicos, así como entre la altura y la bilirrubinemia. Sin embargo, los cambios hematológicos que ocurren durante los primeros 10 días de nacidos son similares a los de nivel del mar; igualmente la fragilidad osmótica de los eritrocitos de neonatos tanto a nivel del mar como en la altura son similares a los de adultos (Loret de Mola, 1955). El mayor conteo de glóbulos rojos en el recién nacido de la altura no se verifica en todos los estudios.

Los estudios hematológicos realizados por Cateriano (1971), demuestran que el hematocrito en sangre de cordón umbilical en la altura de Cerro de Pasco (4340 m) es similar al del nivel del mar. Esto significa-



## Contribución Peruana a la Hematología

ría, que la eritrocitosis observada en el nativo de altura por el efecto de la hipoxia ambiental se manifiesta después del nacimiento. Sin embargo, Hum (1987) encuentra en sangre venosa del recién nacido de Cerro de Pasco un valor promedio del hematocrito de 59.4% y de hemoglobina de 19.32 gr%, que es mayor a los que usualmente se reportan a nivel del mar (ver Tabla 4).

Reynafarje ha estudiado los aspectos hematológicos de recién nacidos en La Oroya (3,700 metros) y en Morococha (4,540 m), y los ha comparado con aquellos obtenidos en recién nacidos de nivel del mar. La hemoglobina, reticulocitos, volumen sanguíneo, médula ósea (células roja, mieloide y linfoides), longevidad de los hematíes (Reynafarje, 1959) y hierro sérico son similares a nivel del mar y en la altura (Reynafarje, 1984-85).

Es necesario anotar que en Morococha (4,540 m) el promedio de la hemoglobina es mayor que a nivel del mar, pero no se hace diferente por la dispersión de valores (Tabla 4), lo que sugiere que hay un número de neonatos con niveles altos de hemoglobina.

Es claro que la madre en la altura se encuentra en una situación con relación a la de nivel del mar, sin embargo no es clara la situación del feto en el útero. Es conocido que el feto tanto en las poblaciones a nivel del mar como en la altura se encuentran en situaciones de hipoxia, y se ha referido que el feto vive como si estuviera en el Monte Everest; sin embargo, no se sabe si el feto en la altura está más hipóxico o no que a nivel del mar. Lo cierto es que con el parto el feto pasa de un medio hipóxico a uno de mayor presión parcial de oxígeno. Si la hipoxia del feto fuera similar en la altura y a nivel del mar, los niveles de hematocrito y hemoglobina deberían ser similares en ambas poblaciones.

En estudio anterior (Ramos, Reynafarje y Villavicencio, 1967) encuentran valores de Hb de 19.1 gr% en un recién nacido de Morococha (4500 m), y de 19.1 gr% en Ticlio (4800 m), lo cual sugiere que por encima de 4000 m de altura si es posible observar niveles altos de hemoglobina, lo que podría indicar que los recién nacidos en alturas por encima de 4000 m han estado *in utero* en un ambiente de mayor hipoxia que a nivel del mar.

Esto se corrobora con el reciente hallazgo de que la saturación arterial de oxígeno del recién nacido en Cerro de Pasco (4340 m) es significativamente menor que a nivel del mar (Gonzales y Salirrosas, 1998).

Esta menor saturación arterial de oxígeno en los fetos en la altura sería el estímulo para la mayor eritropoyesis. Sería interesante estudiar prospectivamente si aquellos niños que nacieron con niveles altos de hemoglobina se van a desadaptar a diferencia

de aquellos con concentración normal de hemoglobina al nacimiento.

El volumen plasmático y el volumen sanguíneo total fueron similares en recién nacidos de nivel del mar y de La Oroya (3730 m) (Bermúdez, 1973).

Los niveles de hierro sérico en recién nacidos de La Oroya (3700 m) son similares a los de nivel del mar. Los niveles séricos caen significativamente al tercer día de 190.6 ug/100 ml a 102.71 ug/100 ml (Palacios y col, 1967).

La eritropoyesis se deprime apreciablemente después de 8 días de nacimiento. Esta depresión es significativamente mayor en el recién nacido de nivel del mar. Esta depresión puede ser debida al cambio de un ambiente hipóxico en el medio uterino a un medio ambiente de mayor presión barométrica.

La hiperplasia del tejido eritropoyético al nacer a nivel del mar y en la altura, como se ha dicho anteriormente se debe al ambiente hipóxico en que se desarrolla el feto (Reynafarje, 1959a). En estos casos hay aumento de la protoporfirina libre de los hematíes, un precursor de la hemoglobina (Ramos, Reynafarje y Villavicencio, 1967).

La protoporfirina se encuentra 5 veces más elevada en el recién nacido de la altura que a nivel del mar (Ramos, Reynafarje y Villavicencio, 1967). Este hallazgo favorecería la hipótesis de que la concentración de hemoglobina al nacer es mayor en la altura que a nivel del mar.

**Tabla 4. Niveles de hemoglobina en sangre de recién nacidos de nivel del mar y de la altura**

Lugar	Altitud (metros)	Hemoglobina (gr%)
Lima	150	15.4 ± 1.30
La Oroya	3700	16.0 ± 1.54
Morococha	4500	16.8 ± 2.57

Los datos son promedios ± desviación estándar. P: NS. Fuente: Reynafarje (1984-1985)

## INFANCIA

A los dos años de edad, los niños de Cerro de Pasco (4,340 m) presentan valores promedios de hematocrito (44.3%) mayores que a nivel del mar (31.5%) sugiriéndose que desde temprana edad se hace evidente el efecto de la altura sobre la mayor producción de glóbulos rojos (Gonzales y col, 1992).

Es interesante anotar que los valores del hematocrito en niños nativos de la altura (3400 m y



4341m) son mayores que los de adultos de nivel del mar (Gonzales y col, 1994; G33nez y col, 1993).

Como se aprecia en la Tabla 5, el hematocrito es m3s alto conforme aumenta la altitud de residencia (Gonzales y col, 1992;1994).

**Tabla 5. Hematocrito en ni3os de Lima (150 m), Cusco (3,400 m) y Cerro de Pasco (4340 m).**

Edad (a3os)	Lima (150 m)	Cusco (3400 m)	C. de Pasco(4340 m)
2-5	31.50±0.57		45.75±2.48
6	38.04±1.92		47.64±1.96
7	39.30±1.70	44.50±3.16	47.57±2.24
8	39.92±1.31	45.16±4.61	47.08±3.55

Los datos del hematocrito son promedios ± desviaci3n est3ndar. Fuente: Gonzales y col, 1994.

Se han observado niveles altos de hematocrito (>54%) en el 15% de ni3os nativos del Cusco (3,400 m) (G33nez y col, 1993). Esto sugiere que los procesos mal adaptativos se pueden presentar muy tempranamente en la vida en las grandes alturas.

Los valores del hematocrito en ni3os de la ciudad de Cusco (3400 m) son m3s altos que los observados en ni3os nacidos en Nu3oa (4000 m) y Macusani (4400 m) en Puno, Per3 (referido en Gonzales y col, 1994). Esta diferencia puede deberse a que la poblaci3n estudiada en Cusco es urbana, y la de Puno rural; es probable tambi3n que los pobladores de zonas rurales tengan un mayor componente quechua o aymara, que las poblaciones que habitan en las ciudades que pueden tener un mayor grado de mestizaje.

Los mayores niveles de hematocrito en ni3os de la altura con respecto a los de nivel del mar, no fueron debidos a diferencias en los niveles de andr3genos adrenales (G33nez y col, 1993).

**PUBERTAD**

Aunque los niveles del hematocrito son mayores en la altura, la naturaleza de sus variaciones con la maduraci3n sexual son similares que a nivel del mar. Asi en Cerro de Pasco (4,340m) se ha podido demostrar que el hematocrito practicamente no var3a de 6 a 13 a3os de edad (47.6±1.9 y 48.9±2.1, X±DS, respectivamente), posteriormente entre los 14 y 17 a3os y coincidente con la maduraci3n sexual ocurre un incremento acentuado del hematocrito que llega al valor del adulto. Esto es debido a que con la maduraci3n sexual ocurre un incremento en la producci3n de testosterona la cual tiene propiedades eritropoy3ticas.

**ADULTOS**

*Varones*

Hurtado y Guzm3n-Barr3n en 1930 estudian en 10 nativos de Huancayo (3280 m), los cuales nunca hab3an descendido a la costa, sus caracter3sticas hematol3gicas. En ellos se encuentra un mayor n3mero de hemat3es que a nivel del mar, que en algunos casos supera los 6 millones. Igualmente se observa un mayor porcentaje en la hemoglobina que tiene como promedio 88%, en tanto que a nivel del mar es de 75%. En esa 3poca, la hemoglobina se med3a en porcentaje.

La numeraci3n de leucocitos por lo general se encuentra entre cifras normales. De sus datos se desprende que en la altura hay una mayor actividad medular y del sistema ret3culo-endotelial. En los nativos de altura se ha demostrado igualmente que el gl3bulo rojo tiene un mayor volumen y di3metro resultando esto en una mayor 3rea de superficie (Hurtado, 1937). El di3metro medio de los gl3bulos rojos es de 7.48 micras en Lima y de 7.74 micras en Morococha (4500 m) (Hurtado, 1951).

Los estudios de m3dula 3sea demuestran una hiperplasia de la serie eritroide sobre las c3lulas mieloides. Los normoblastos fueron los elementos celulares m3s prominentes. Las c3lulas mieloides y los megacariocitos no estuvieron incrementados (Merino y Reynafarje, 1949).

La eritropoyesis acentuada est3 compensada por un aumento proporcional en los procesos de destrucci3n globular (Merino, 1950). Reynafarje y col (1959) han observado una mayor utilizaci3n en la altura, del hierro radioactivo inyectado endovenosamente, y Berl3n y col (1954) han indicado que el hemat3e circulante en la altura tiene un promedio de vida similar al hallado a nivel del mar.

Los niveles de coproporfirinas, en nativos varones y mujeres de altura (>3,700 m) fueron mayores que a nivel del mar (Huapaya y Ramos, 1969). Estos mayores niveles pueden ser explicados por la mayor producci3n de hemoglobina.

Se ha descrito que el hematocrito aumenta con la edad en varones residentes de Puno (3,800 m) y de Cerro de Pasco (4,340 m) (Whittembury y Monge, 1972). Asi, de 18 a 60 a3os se observa un incremento significativo del hematocrito, y que muchas veces sobrepasa los l3mites de la tolerancia. Este efecto sin embargo, no se ha observado en Huancayo (3,280 m) y Cusco (3,400 m) lo cual indicari3a que a altitudes por encima de 3,500 m. preci3n se observari3a el efecto del incremento del hematocrito con la edad.



## Contribución Feruana a la Hematología

Ha sido interés del Instituto de Investigaciones de la Altura estudiar la situación de aquellos nativos de nivel del mar, y de moderadas alturas (2,000m) que residen en las grandes alturas (4,340m). Así se ha tratado de establecer si los nativos de Lima (150m) y Huánuco (2,000m) incrementan en igual proporción la hemoglobina, durante su residencia a una altitud de 4,340 m. En los varones nacidos en Lima y Huánuco pero residentes en Cerro de Pasco a 4,340 m., por un periodo de 5 años, se observaron niveles de hemoglobina promedio de 19.32 y 19.26 gr. %, respectivamente que fueron similares a los de los nativos de Cerro de Pasco, 19.03gr.% (Gonzales y Guerra-García, 1978).

Concomitante con la mayor producción de glóbulos rojos que se traduce en mayor hematocrito y mayor cantidad de hemoglobina en la altura, se ha descrito un aumento en la concentración de bilirrubina plasmática no conjugada (bilirrubina indirecta). Los primeros estudios que revelaron que la bilirrubina no conjugada se encuentra incrementada en la altura se deben a Hurtado y Guzmán-Barrón (1930), Delgado (1943) y a Merino (1950); sin embargo, la causa de esta elevación aún no está aclarada. Los estudios de Sanchez y col. (1966) en nativos de Cerro de Pasco (4,340m) demuestran que la mitad de los sujetos evaluados muestran un incremento en los niveles de bilirrubina plasmática a expensa de un aumento de la fracción no conjugada.

Aunque se ha sugerido que en la presencia de una mayor masa de hematíes y una vida media normal del eritrocito, la tasa de producción de bilirrubina debería aumentar, los datos observados por investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura no apoyan esta sugerencia, pues no se encuentra correlación entre el grado de eritrocitosis y el grado de hiperbilirrubinemia.

Un mecanismo que explicaría un aumento de la fracción indirecta de bilirrubina es una insuficiencia hepática; sin embargo, la carencia de síntomas clínicos y la normalidad de las pruebas, tales como la de la bromosulfaleína, tiempo de protrombina y la prueba de floculación, no apoyan la hipótesis que una insuficiencia hepática sea responsable de la hiperbilirrubinemia indirecta.

Otro mecanismo posible sería una falla en los mecanismos de conjugación del pigmento. Para probar esta hipótesis se estudiaron dos grupos en la altura uno compuesto por sujetos con niveles plasmáticos de bilirrubina menores que 1 mg%, y el otro compuesto por sujetos con niveles plasmáticos de bilirrubina mayores de 1mg%. En ambos grupos la excreción urinaria de glucoronidato de salicilamida por ingesta de 4 g. de salicilamida fue la misma, sugiriendo que la hiperbilirrubinemia no es explicada por una disminución en los mecanismos de conjugación.

De lo expuesto se deduce que la eritrocitosis se produce como consecuencia de la reducción en la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado. La eritrocitosis, cuyo mecanismo aún no es bien entendido, se pensó que era causada por un acción indirecta de la anoxia sobre la médula ósea. Posteriormente se sugirió la participación del sistema endocrino vía hipófisis, tiroides y hormonas gonadales o vía la corteza adrenal.

Se ha sugerido la presencia de un factor eritropoyético en los nativos de la altura, que podría ser la eritropoyetina; sin embargo los datos no son concluyentes. Pérez (1966) no encuentra un incremento del factor eritropoyético urinario ni plasmático en nativos de la altura. Recientemente, Leon-Velarde y Monge están estudiando el rol de la eritropoyetina en los mecanismos de producción de eritrocitosis.

También se ha destacado el rol de los cuerpos carotídeos en la hematopoyesis, y como es conocido, los cuerpos carotídeos tienen mayor volumen en la altura (Arias-Stella, 1969).

Esta eritrocitosis no es característica de la población humana, también se observa en animales y ésta fue la contribución de Vault quien descubrió que la eritrocitosis era una característica de diversas especies incluída el hombre que reside en las grandes alturas. Estudios realizados por Garayar (1989) en cobayos demuestran que a 4340 m en Cerro de Pasco el hematocrito del cobayo es superior al del cobayo a nivel del mar.

Asociado al mayor hematocrito en la altura (4,340 m) se encuentra un menor volumen plasmático (Sánchez y col, 1970). Los niveles séricos de hierro y de transferrina fueron similares a nivel del mar y en Morococha (4,540 m) (Villavicencio y Reynafarje, 1966). La viscosidad sanguínea aumenta conforme se incrementa el hematocrito y es mayor en Morococha (4,540 m) que en Puno (3,800 m) (Whittembury y col, 1968).

Reynafarje (1963) ha demostrado que el hematocrito y la hemoglobina aumentan con el ejercicio por hemoconcentración y por la redistribución de los eritrocitos. El incremento es similar a nivel del mar y en la altura.

Comparado a animales adaptados (camélidos sudamericanos) a la altura, los humanos tienen un recambio de hierro eritrocitario menor, y un menor ciclo de renovación de los eritrocitos (Reynafarje, 1966). La sangre de la alpaca tiene una mayor capacidad de transporte de oxígeno con una baja viscosidad, una combinación ideal de características para vivir en un medio ambiente de baja tensión de oxígeno (Whittembury y col, 1968).



Mujeres

Los estudios en mujeres han sido menos frecuentes, sin embargo las evidencias obtenidas revelan que la altura también tiene influencia en sus parámetros hematológicos.

La primera publicación sobre constantes hematológicas en mujeres nativas de las grandes alturas es la de Berendson y Muro (1957) quienes estudiaron 55 mujeres residentes de Morococha (4,540 m). En ellas, el hematocrito oscila de 43 a 63% y la hemoglobina de 12.8 a 23.4 gr%. Esto demuestra que la eritrocitosis excesiva también se presenta en mujeres; sin embargo, estos autores no hacen referencia a la sintomatología de estas mujeres.

Torres y Campos (1959) presentan datos de mujeres adultas de Arequipa (2,327 m) demostrando que los valores del hematocrito y la hemoglobina son ligeramente superiores que a nivel del mar. A pesar que los valores del hematocrito y hemoglobina son menores en mujeres que en varones de nivel del mar, la magnitud de esta diferencia, entre sexos, se mantiene en la altura (Torres y Campos, 1959; Gonzales y Guerra-García, 1978; Gonzales y col, 1994).

Gonzales y col (1994) estudiando mujeres en Lima (150 m), Huancayo (3280 m) y Cerro de Pasco (4,340 m) demuestran que el hematocrito aumenta conforme se incrementa la altitud de residencia (Tabla 6).

Tabla 6. Hematocrito en mujeres adultas en función de la altitud de residencia.

Lugar de residencia	Hematocrito %	Autor
Lima (150 m)	38.60±3.13	Gonzales y col, 1994
Arequipa (2,327 m)	43.20±2.75	Torres y Campos,1959
Huancayo (3280 m)	46.00±3.73	Gonzales y col, 1994
Cerro de Pasco (4,340 m)	52.20±1.49	Gonzales y col, 1994
Morococha (4,540m)	51.20±4.89	Berendson y Muro 1957

Los datos son promedio ± desviación estandar.

Durante el embarazo en la altura hay una disminución en la concentración de hemoglobina, sin embargo, hay un aumento en la saturación arterial de oxígeno que preservaría el contenido arterial de oxígeno a niveles similares a las observadas en mujeres que no están embarazadas (Moore y Col, 1986).

En mujeres embarazadas el hematocrito y la hemoglobina son de 20 a 30% más altos que a nivel del mar (Reynafarje, 1987), en tanto que la deficiencia de

hierro es mas frecuente en Lima (150 m) que en la Oroya (3,700 m) y Puno (3,800 m).

Esto puede deberse a una mayor disponibilidad de la médula ósea debido a una mayor velocidad de destrucción de eritrocitos en la altura (Reynafarje, Villavicencio y Zúñiga, 1984).

En la menopausia se observa un incremento del hematocrito concomitante a una disminución de la saturación arterial de oxígeno (León-Velarde y col, 1997; 1997a). La prevalencia de mujeres con eritrocitosis excesiva (Ht>56%) para Cerro de Pasco (4,340 m) es de 8.8%. El 45% de las mujeres post-menopáusicas presentaron valores altos en la prueba de mal de montaña crónico (León-Velarde y col. 1997).

SENECTUD

Estudios epidemiológicos realizados por L. Ruiz (1973) en una población minera de Milpo, Cerro de Pasco (4100m) y de Colquijirca (4,260m) demuestran que los grados de eritrocitosis se hacen mayores a partir de los 40 años, y que esta es mayor en Colquijirca, donde en el grupo de 55 a 64 años se observa un hematocrito de 63.6 ± 7.8% (promedio ± DS) en comparación a 56.2 ± 3.8% observado en el grupo de 15 a 24 años.

Gonzales y Guerra-García (1978) no encuentran diferencias de la concentración de hemoglobina con la edad; ésto puede deberse al hecho que su grupo de estudio incluye sujetos entre 20 y 50 años de edad. Como se verá más adelante el mayor efecto de la altura produciendo eritrocitosis excesiva se observa por encima de los 50 años.

En mujeres también se observa este incremento del hematocrito a partir de los 45 años. Así en Milpo el hematocrito fue de 45.9% a los 14 - 24 años y de 53.4% por encima de los 65 años. En Colquijirca (4300m) se observa que el hematocrito es de 48.6% de 15 a 24 años y de 57.3% de 45 a 54 años.

De estos datos se deduce que el efecto de la altura sobre el hematocrito y la hemoglobina se observa por igual en hombres y mujeres, y que estos valores se incrementan conforme se incrementa en la altitud de residencia. De manera similar, ciertos sujetos incrementan notablemente su hematocrito con la edad.

Queda aún por aclarar por qué determinados sujetos aumentan el hematocrito con la edad, mientras que otros no.

Esta última aseveración ha sido claramente verificada en un reciente estudio realizado por Acosta y col (1987) en 1022 varones adultos de Cerro de Pasco, y por Monge, León-Velarde y Arregui (1989) en 2875



## Contribución Peruana a la Hematología

historias clínicas. Estos últimos demuestran en una población minera de la altura (Cerro de Pasco, 4300m), que la hemoglobina aumenta con la edad, y que la prevalencia de eritrocitosis excesiva (Hb mayor de 21.3 gr%) aumenta de 6.8% de 20 a 29 años, a 15.4% (30-39 años), 18.8% (40-49 años), 27.4% (50-59 años) y 33.7% (60-69 años).

### 3.4.2. ERITROCITOSIS DE ALTURA: ¿VENTAJA O DESVENTAJA?

Desde la descripción inicial de Viault (1890) de un incremento en el número de glóbulos rojos en los nativos de los Andes Centrales del Perú, se ha planteado la hipótesis de que la mayor eritropoyesis es un mecanismo adaptativo a la altura. Cien años después, datos de diferentes autores han sido analizados y verificados por León-Velarde (1990) quien en su artículo "*Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura*" confronta esta hipótesis, y más bien propone que la eritrocitosis normal o excesiva es una desventaja para la adaptación a la altura.

La mayor prevalencia de puntaje alto para mal de montaña crónico, la eritrocitosis excesiva, la menor saturación arterial de oxígeno, la migraña, y el menor índice del flujo espiratorio forzado son evidencias de una falta de adaptación del nativo andino peruano a la altura (León-Velarde y Arregui, 1994).

Estas conclusiones delineadas líneas arriba se basan en la experiencia de diversos investigadores del IIA desde la década del setenta.

Sime (1973) ha realizado importantes observaciones sobre la interrelación entre la hipoventilación, la hipoxemia y la eritrocitosis. Tanto a nivel del mar como en la altura, el individuo durante el promedio de ocho horas diarias de sueño permanece en un estado de hipoventilación. A nivel del mar esta situación no tiene mayor trascendencia porque no ocasiona cambios significativos en la  $paO_2$  y no modifica la saturación arterial. Sin embargo, en la altura este fenómeno tiene fundamental importancia porque ello significa que un adulto de 60 años de edad teóricamente ha dormido 20 años de su vida y obviamente durante ese periodo ha estado expuesto a un mayor efecto depresor de la hipoxia crónica ambiental.

La hipoxemia generada durante las horas del sueño, equivale a que el residente de determinada altitud, teóricamente estaría durmiendo a una altura considerablemente mayor, lo cual significa que hay más estímulo hipóxico sobre el mecanismo de la eritropoyesis aumentando por lo tanto la eritrocitosis en forma progresiva con la edad. De acuerdo a Sime, la eritrocitosis de altura sería secundaria a la hipoxemia y ésta, secundaria a la hipoventilación durante los periodos de sueño.

Concomitante al aumento de la eritrocitosis conforme se incrementa la altura de residencia, se observa una reducción en el grado de la saturación arterial de oxígeno (cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina). Esta situación descrita por los Dres. Hurtado, Merino y Delgado en 1945, implica que la hemoglobina en la altura transporta menos cantidad de oxígeno (menor saturación); esta situación se compensaría por una mayor cantidad de hemoglobina en la altura con lo cual aumenta la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre y por una modificación en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno lo que permitiría que los tejidos en la altura reciban un aporte adecuado de oxígeno.

La hemoglobina, cuya función primaria es la de transportar oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos, ha merecido particular atención desde que se iniciaron las investigaciones sobre la vida en las alturas.

Monge y Whitembury (1982) desarrollan un modelo matemático donde demuestran que el hombre en la altura no necesita de un alto hematocrito para el transporte de oxígeno máximo, y que por el contrario que la eritrocitosis debe considerarse como una adaptación limitada a moderadas altitudes (Monge, 1990), pero una mala adaptación a mayores alturas.

Winslow y Monge (1987) en su libro: *Hipoxia, policitemia y mal de montaña crónico* concluyen que la eritrocitosis excesiva en los nativos de la altura no tiene ninguna utilidad.

### 3.4.3. AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA POR EL OXIGENO

Monge (1938) observa una desviación a la izquierda de la curva de disociación del oxígeno en alturas hasta los 4000 metros, y una desviación a la derecha por encima de los 4000 metros. La desviación a la derecha implica que a un pH de 7.4, la presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) en la cual se satura con oxígeno el 50% de la hemoglobina (P50) es significativamente más alta en las poblaciones de la altura (Winslow y col, 1981).

Aste-Salazar y Hurtado (1944) demostraron que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno estaba disminuida en el nativo de la altura, con la consiguiente desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina y un aumento del P50. Esto fué verificado posteriormente por otros autores (Lenfant y col, 1969). La magnitud de la desviación hacia la derecha (menor afinidad) no se relaciona a la concentración de hemoglobina (Lenfant y col, 1969).

El 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) parece jugar un rol importante sobre la hemoglobina, reduciendo su afinidad por el oxígeno. Lenfant con un grupo de investigadores americanos y otro del Instituto de Biología



Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú, observaron que en la exposición a la altura la desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina estaba asociada a un incremento del 2,3-DPG.

En un estudio realizado por investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura en la ciudad de Cerro de Pasco (4,340m) y en Lima (150m) (Kaneku y Wong, 1976) demuestran que el 2,3-DPG referido en  $\mu\text{M/ml}$  de glóbulos rojos aumenta con la edad en varones de altura (10-70 años) pero no en los de nivel del mar. Este fenómeno no se observa en mujeres, quienes no exhiben incremento del 2,3 DPG con la edad a nivel del mar y en la altura.

Asimismo, en varones de altura, el 2,3-DPG aumenta con el hematocrito, aunque este incremento fue muy discreto ( $r=0.26$ ) y puede no tener implicancia fisiológica. En efecto, en mujeres con eritrocitosis de altura no se observan niveles elevados de la 2,3-DPG, sugiriendo que las diferencias en 2,3-DPG, observados en varones serían debidas a otras causas.

Considerando que por unidad de glóbulos rojos la cantidad de 2,3DPG no se modifica, y que sin embargo la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es modificada en esa unidad de glóbulos rojos, se sugieren que los cambios de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en la altura no sería dependiente de la 2,3-DPG.

En concordancia con nuestra hipótesis se encuentran los de Winslow y col (1981) quienes refieren que la elevación del 2,3-DPG en los nativos de la altura no logra desviar la curva de disociación de oxígeno a la derecha, porque este efecto es contrapuesto por la alcalosis respiratoria. Estos autores asimismo reportan que *in vivo*, cuando se corrige la P50 al pH real de cada sujeto, la posición de la curva de disociación de oxígeno en los nativos de altura no es diferente de los controles nativos de nivel del mar (Winslow y col, 1981;1985).

Utilizando los mismos planteamientos, estos autores encuentran que en sujetos con mal de montaña crónico hay una disminución en la afinidad del oxígeno asociado con un mayor hematocrito. Si esta situación es un mecanismo compensatorio para tratar de llevar más oxígeno a los tejidos (efecto secundario), o es una alteración que conduce a los cambios de desadaptación a la altura (efecto primario) es aún desconocido.

Un dato importante es el reportado por Winslow y col (1981), quienes señalan una considerable variación interindividual del P50, tanto a nivel del mar como en la altura. Esta variación puede tener consecuencias importantes tanto para la aclimatación como para la

adaptación a condiciones ambientales adversas. De estos datos nace la pregunta de si los sujetos tanto de nivel del mar como de la altura, que tienen menor P50 (mayor afinidad del oxígeno por la hemoglobina) se aclimatan y adaptan mejor que aquellos con mayor P50?. Esta interrogante aún no ha sido respondida.

Se ha referido anteriormente que un concepto de que un ser vivo tiene un genotipo que le puede permitir adaptarse a la altura es cuando posee una hemoglobina de alta afinidad, y que esta hemoglobina de alta afinidad la posee tanto si vive a nivel del mar como si vive en la altura.

Los animales con esta característica, son los camélidos sudamericanos (Sillau y col, 1976), y los cobayos (Rivera y col, 1994) quienes presentan alta afinidad a la hemoglobina, aún cuando se encuentren a nivel del mar.

León-Velarde y col (1996) han desarrollado estudios sobre afinidad a la hemoglobina en gatos, pumas, y zorros nativos de nivel del mar y nativos de la altura. Los animales nativos de la altura mostraron menor P50 que los de nivel del mar. Valores bajos de P50 son característicos de animales con alta afinidad a la hemoglobina.

La llama tiene menor P50 en relación a las ovejas, aún cuando se le evalúa a nivel del mar (Morga y col, 1996). El perro de la altura tiene una afinidad similar al de nivel del mar (Banchero y col, 1975).

Los estudios en animales nativos de la altura se ha extendido a las aves (Monge y León-Velarde, 1991); así se han completado estudios por León-Velarde y Monge, quienes demuestran que la gallareta (*Fulica americana peruviana*) tanto de la altura como de nivel del mar presentan una alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Sin embargo, el hematocrito en las gallaretas de altura es más elevado que en los de nivel del mar (Carey y col, 1993).

La gallina doméstica (*Gallus gallus*) fue introducida en América del Sur con la conquista española. Esta presenta una baja afinidad de la hemoglobina por el oxígeno e hipereritremia; sin embargo, en Taraco (Puno, 4,000 m) se han encontrado, y reproducido a nivel del mar, un grupo de gallinas con una alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y ausencia de hipereritremia (León-Velarde y col, 1995; León-Velarde y col, 1991; Mejía y col, 1994). Este hallazgo permite confirmar que esta especie ha sido capaz de mostrar una adaptación genotípica en un periodo de 500 años.

Kister y col (1997) sugieren en base a sus estudios en gallinas de altura y de nivel del mar, que la



## Contribución Peruana a la Hematología

diferencia en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno entre altura y nivel del mar puede deberse a un proceso adaptativo posiblemente relacionado con una ligera disminución en la concentración y/o actividad del principal efector celular, el inositol pentafofato, más que a una anomalía estructural de la hemoglobina.

Monge Cassinelli y Whitembury (1974) en base a estudios en humanos y animales postulan que la adaptación a la altura es posible en un modelo de alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

### 3.4.4. ERITROCITOSIS EXCESIVA Y EDAD

La cantidad de hemoglobina en la sangre está normalmente aumentada en los habitantes de la altura. Sin embargo, cuando la hemoglobina aumenta en exceso (eritrocitosis excesiva, antes llamada policitemia), es decir, por encima de los valores que normalmente se tienen en la altura, aparecen los síntomas de mal de montaña crónico (Arregui y col, 1990). Desde un punto de vista hematológico se acepta que hay MMC cuando la hemoglobina del individuo es mayor de 21 gr/dl (Winslow y Monge, 1987).

La frecuencia de eritrocitosis excesiva (Hemoglobina  $>21.3$  gr% a 4340 m de altura) aumenta con la edad de 15.8% de 20-29 años a 23.1% de 60 a 69 años (Arregui, 1993). El incremento de la hemoglobina y la disminución de la capacidad vital con la edad en la altura son factores de riesgo para el desarrollo de MMC (León-Velarde y col, 1993). En mineros de Cerro de Pasco (4340 m) también se ha demostrado que la prevalencia de eritrocitosis excesiva aumenta con la edad llegando a 33% la prevalencia en mineros de 60-69 años de edad (Arregui y col, 1990).

Monge, León-Velarde y Arregui (1989) demuestran en mineros de Cerro de Pasco (4340 m) que la probabilidad de tener eritrocitosis excesiva aumenta con la edad, lo cual aumenta el riesgo de mal de montaña crónico.

León-Velarde y Arregui (1992) encuentran que los mineros que trabajan como perforistas o aquellos que trabajan en el subsuelo en general, presentan un puntaje alto de mal de montaña crónico a una edad más temprana que la observada en la población general.

La eritrocitosis excesiva también se hace mayor en prevalencia a medida que se incrementa la altitud de residencia (Sime, Monge y Whitembury, 1975).

En mujeres, León-Velarde y col (1997) ha demostrado que la eritrocitosis excesiva es definida cuando el hematocrito es mayor de 56% y que su prevalencia es de 8.8%, y que esta se incrementa con la menopausia.

Ruiz (1973) encuentra un aumento del hematocrito en mujeres de más de 45 años que viven a 4100 y 4260 m. Este autor no incluye a la menopausia en su análisis, no obstante sus gráficos muestran claramente el incremento de las pendientes de aumento del hematocrito a partir de la edad de la menopausia para esa altura (León-Velarde y col, 1997a).

### 3.4.5. ERITROCITOSIS EXCESIVA Y MAL DE MONTAÑA CRÓNICO

Hasta 1925, la patología de la altura se limitaba a la consideración del soroche por la exposición aguda a la altura. En ese año, Monge describe el Mal de Montaña Crónico (Monge, 1925; Monge, y col, 1928), que por su descubrimiento lleva su nombre (Enfermedad de Monge). Hurtado (1937) refiere que el nativo y residente de la altura puede perder su adaptación después de un tiempo más o menos prolongado, y esta pérdida origina una variada sintomatología. La característica de este cuadro es la eritrocitosis excesiva, por lo que Monge y col (1928) la definen como la forma crónica del soroche. Esta enfermedad está asociada a la altura, puesto que el traslado de los pacientes con MMC a zonas bajas revierte los síntomas (Monge, 1936; 1937; Monge y Monge, 1966).

Aunque los cambios hematológicos del nativo de altura se desarrollan dentro de un estado clínico asintomático, ciertos nativos de la altura desarrollan cefalea, confusión y letargia asociada con dificultad en la concentración y en el sueño. La exagerada producción de glóbulos rojos y del volumen de la masa de hematíes, se acompaña de una disminución del volumen plasmático (Winslow, Klein y Monge, 1985), lo cual determina un apreciable aumento del hematocrito y de la viscosidad sanguínea (Reynafarje, Villavicencio y Faura, 1977).

La eritrocitosis es macrocítica e hipocrómica (Urteaga y Boisset, 1942). El intercambio de hierro ocurre a una mayor velocidad en el MMC. La cantidad de hierro usado por la médula ósea para la formación celular, es mayor en sujetos con MMC que en sujetos normales de la altura (Reynafarje y col, 1980). La cifra de hierro plasmático es mayor en el MMC que en el nativo de Morococha (4500 m), lo cual indica que hay una disponibilidad aumentada de este metal en el plasma de estos pacientes para ser utilizada por la médula en la síntesis de la hemoglobina (Reynafarje, 1978).

La bilirrubina sérica y el urobilinógeno fecal es mayor en el MMC que en el nativo normal de la altura. Este incremento se debe no a una anormal destrucción de hematíes sino al hecho de que así como hay formación de mayor masa sanguínea, la producción es



equilibrada por una mayor destrucción por los elementos del sistema retículo endotelial (Reynafarje, 1978).

Monge y Whittembury (1976) describen este cuadro como una entidad donde los síntomas mayores son la congestión cerebral (Whittembury y Monge, 1977) y ocasionalmente insuficiencia cardíaca derecha, que se observan por lo general en alturas por encima de 4,000 metros cuando el hematocrito supera los 70% (Monge y Whittembury, 1982).

Esta combinación de signos y síntomas ha sido denominado **"Mal de Montaña"** y resulta de la alta viscosidad sanguínea con un reducido flujo sanguíneo causado por la gran masa de eritrocitos. Monge (1936) refiere que uno de los síntomas prominentes en el MMC es la cefalea de tipo migraña. Refiere igualmente que la migraña es un desorden que se observa con relativa frecuencia en los nativos de la altura, lo que podría indicar su no rara presentación en esa época.

Arregui y col (1991) encuentran una alta prevalencia de migraña en la altura, lo que verifican posteriormente (Arregui y col, 1994) mediante un estudio epidemiológico en 379 adultos varones con residencia permanente en Cerro de Pasco (4340 m) hallando que el 32.3% de ellos tienen migraña.

La frecuencia de migraña y la concentración de hemoglobina aumentan con la edad, en tanto que la saturación arterial de oxígeno disminuye; estos cambios favorecen que el puntaje para MMC aumente con la edad. Estos autores demuestran que los sujetos con migraña tienen los niveles más altos de hemoglobina y de puntajes de MMC que aquellos que no sufren de cefalea.

En base a estos signos y síntomas, cuya evidencia se puede obtener a través de un cuestionario y la presencia de eritrocitosis excesiva es que se establece un puntaje de mal de montaña crónico que permite predecir el riesgo de que un individuo tenga esta enfermedad (Arregui y León-Velarde, 1992). El riesgo de MMC aumenta con la edad (Sime, Monge y Whittembury, 1975).

Monge (1966) es quien llama la atención que el MMC es un problema de salud pública y que afecta a un importante número de la población de las alturas del Perú.

Si bien el mal de montaña crónico fue descrito por primera vez en los Andes Centrales, su presencia no se circunscribe a dicha zona. En efecto, Reátegui (1969) en Cusco (3,400 m) ha reportado 30 casos de MMC. Frisancho (1980) ha estudiado 24 pacientes con mal de montaña crónico en Puno (3,850 m), de los cuales 79%

fueron varones y 21% mujeres, con un promedio de hemoglobina de 23.4 gr% y hematocrito de 71.2%. Zegarra y Lazo (1961) reportan un caso de MMC en Caylloma, Arequipa (4,230 m).

Hurtado (1960) refiere que la alteración respiratoria más significativa es la hipoventilación. Esto es verificado por Monge, Lozano y Whittembury (1965) y por Sime (1995). León-Velarde (1993) y León-Velarde y col (1994) refieren la naturaleza multifactorial de esta patología donde el trabajo excesivo, la actividad minera, especialmente la de perforista, el sobrepeso, y los desórdenes respiratorios son factores que pueden adelantar o desencadenar la patología. Se sostiene que la hipoventilación es el proceso primario que se incrementa con la edad, y que resulta en hipoxemia y eritrocitosis excesiva (Monge y Whittembury, 1976; Monge, Arregui y León-Velarde, 1992).

La eritropoyetina es la hormona encargada de la producción de glóbulos rojos, sin embargo no se encuentran diferencias en los niveles de eritropoyetina en varones con eritrocitosis excesiva (MMC) de aquellos con eritrocitosis normal (nativo de altura). Del mismo modo no se ha observado una relación directa entre la eritropoyetina sérica y la hemoglobina en varones nativos de la altura (León-Velarde y col 1991).

Otra hormona eritropoyética es la testosterona. Recientemente Gonzales (1998; 1998a) ha demostrado en varones y en mujeres de la altura, que la relación testosterona/estradiol en suero se encuentra incrementada en la altura y que este incremento se asocia a una menor saturación arterial de oxígeno y a la eritrocitosis excesiva.

Monge (1995) hace una extraordinaria reflexión acerca de la vida en las grandes alturas.

*Dice: "Los Andes completaron su elevación actual hace 18 millones de años cuando los mamíferos ya se habían expandido por el nivel del mar 65 millones de años atrás. Los andinos son recién llegados a la altura con sólo miles de años de exposición a la hipoxia".*

La altura resulta por lo tanto en un gran reto biológico para la vida animal y el mal de montaña crónico es el resultado de esta aventura.

### 3.4.6. ERITROCITOSIS EXCESIVA Y MORTALIDAD

Acosta (1987) en Cerro de Pasco (4340 m) ha demostrado que la mayor causa de muerte en pacientes mayores de 60 años fue el accidente cerebro-vascular debido a eritrocitosis excesiva sintomática con hipertensión arterial diastólica. Se ha observado una relación directa



## Contribución Peruana a la Hematología

entre el hematocrito y la hipertensión, con eventual hiperviscosidad que aumenta la presión diastólica y puede desencadenar un desenlace fatal (Acosta, 1992). Esta asociación entre eritrocitosis excesiva e hipertensión diastólica también ha sido observada por Arregui y León-Velarde (1992a).

León-Velarde y Arregui (1994) encuentran que a partir de los 45 años de edad, los pobladores de Cerro de Pasco (4340 m) tienen casi dos veces más posibilidades de morir por accidente cerebrovascular que los pobladores del distrito de Jesús María en Lima (150 m). De acuerdo a estos autores, los factores para este aumento marcado del riesgo de muerte por accidente cerebrovascular están dados por la altura, su consiguiente aumento del hematocrito, conjuntamente con la presencia de una alta frecuencia de migraña (Arregui y col, 1991; León-Velarde y Arregui, 1994).

### 3.4.7. SANGRIA Y MAL DE MONTAÑA CRONICO

La sangría era conocida tanto en el Incanato como en Europa, y su uso tuvo arraigo popular (Lastres, 1937). Laverrière (1901) dice, que en el Incanato era frecuentemente practicada la sangría, aunque sin el objetivo de disminuir el volumen de sangre, sino más bien, para disminuir las inflamaciones locales. A nuestro conocimiento no existe descripción del mal de montaña crónico (MMC) antes del reporte de Monge (1925), por lo que no se puede decir si esta patología existía en época del Incanato, o si aparece posteriormente. Lo cierto es que no existe ninguna descripción de que la sangría haya sido usado en el Incanato para alguna patología que tuviera relación con el MMC.

El MMC está asociado a la eritrocitosis excesiva, y la sintomatología está relacionada con esta exagerada producción de glóbulos rojos. Con esta idea, se ha sugerido que los síntomas de esta enfermedad pueden ser revertidos por el uso de sangría venosa.

Con este propósito se realizó un sangrado venoso en 3 pacientes con mal de montaña crónico, no observándose mejoría sintomática a las 24 horas de la venisección; asimismo los cambios en el PCO<sub>2</sub> no fueron significantes, y en un caso se observó una caída en el porcentaje de saturación del oxígeno arterial. Estos resultados, aunque preliminares, no apoyan la idea de que la eritrocitosis excesiva sea primaria, ni que la hipoventilación sea secundaria al mal de montaña crónico (Monge, Lozano y Whittembury, 1965).

En posteriores estudios se trató de evaluar el efecto de reducir los niveles del hematocrito a valores del nivel del mar. Para mantener la isovolemia se administró albúmina al 5% en solución salina fisiológica. Se realizaron pruebas de esfuerzo antes de la flebotomía,

así como 3 días después con el propósito de evaluar las consecuencias fisiológicas de reducir la masa eritrocitaria. Después de que el hematocrito se redujo de 62 a 42%, el paciente durmió mejor, tuvo menos cefalea y, mejoró la concentración. Aunque la Pa O<sub>2</sub> aumentó, el sujeto no experimentó cambios en la tolerancia al ejercicio y tampoco hubo cambios en el umbral anaeróbico o en el trabajo máximo (Winslow y col, 1985). La ventilación-minuto no cambió y la PO<sub>2</sub> capilar mejoró ligeramente, sugiriendo que la mejora en la Pa O<sub>2</sub> es debido a una más eficiente perfusión pulmonar.

Los datos ante las pruebas de ejercicios, sugieren que la PO<sub>2</sub> tisular no se modifica por la flebotomía e indican que la liberación de oxígeno tisular no se afecta por la hemodilución. La reducción del contenido de O<sub>2</sub> consecuente a la hemodilución parece ser compensada por un mayor gasto cardíaco. La mayor saturación arterial de oxígeno y el cambio en la posición de la curva de disociación del oxígeno a la hemoglobina no parecen tener un rol importante en la liberación de oxígeno.

Posteriormente se ha demostrado que la eritrocitosis excesiva se asocia a un empeoramiento de la hipoxemia, y que la sangría mejora la saturación arterial de oxígeno y la presión arterial de oxígeno (Cruz y col, 1979). Estos estudios han sido verificados usando diferentes diseños de investigación, concluyendo que la eritrocitosis excesiva acentúa la hipoxemia, y que la hipoxemia acentúa la eritrocitosis excesiva formando un círculo vicioso que sería contributivo a la etiopatogenia del mal de montaña crónico (Sime, 1995).

Ultimamente se ha prestado atención al rol de la eritrocitosis como una respuesta fisiológica normal a la altura. Si es que es un mecanismo adaptativo, nace la pregunta como es que ciertos individuos nativos de la altura no toleran la eritrocitosis. Esta pregunta ha sido evaluada en una serie de investigaciones, llegándose a las siguientes conclusiones:

1. La eritrocitosis no parece mejorar el transporte de oxígeno.
2. En los nativos de altura, la eritrocitosis parece asociarse con una alteración en la oxigenación sanguínea en el pulmón. Se especula que esto conduce a un círculo vicioso de desaturación y estimulación adicional de la eritropoyesis los que a su vez producirán el cortejo sintomático del mal de montaña crónico.

El menor hematocrito que resulta después de una flebotomía produce probablemente un mayor gasto cardíaco por la reducción de la resistencia vascular periférica y un mayor retorno venoso al corazón.



### 3.4.8. HEMOGLOBINAS HUMANAS EN LA ALTURA

Los niveles de hemoglobina fetal (Hb F) son similares en nativos de nivel del mar y en los nativos de La Oroya (3726 m), Morococha (4540 m) y Tielio (4826 m). La concentración de la Hb F tampoco varía en el mal de montaña crónico (Aste y Krumdieck, 1971). La alpaca adulta, animal genéticamente adaptado a la altura, tiene 55% de Hb F en comparación a 0.7% del humano (Reynafarje y col, 1975). La persistencia de la Hb F debe favorecer la mayor afinidad de la hemoglobina al oxígeno.

### 3.4.9. ESTUDIO DE LOS LEUCOCITOS

Hurtado y col (1945) demostraron que los leucocitos en los nativos de la altura no son diferentes a los observados a nivel del mar. Reynafarje (1958) muestra para varones de Morococha (4540 m) que los granulocitos son similares que a nivel del mar. La fórmula leucocitaria es similar en nativos de nivel del mar y en la altura. Los leucocitos tampoco fueron diferentes en mujeres de nivel del mar y de la altura (Berendson y Muro, 1957)

Hernández y col (1979; 1979a) han estudiado parámetros de la inmunidad humoral en pobladores de altura. Para su realización se hicieron determinaciones de proteínas totales y fraccionados por inmunoelectroforesis, cuantificación de inmunoglobulinas por inmunodifusión radial y detección de anticuerpos antinucleares en muestras provenientes de 44 personas normales, naturales y residentes de Cerro de Pasco (4,340m). Estos estudios no han sido publicados *in extenso*, pero por ausencia de otros similares se les incluye en la revisión. Los estudios demostraron que las concentraciones totales y fraccionadas de proteínas séricas estuvieron dentro de los valores considerados normales para habitantes del nivel del mar. Las cuantificaciones de inmunoglobulinas demostraron similitud con los del nivel del mar. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos en la totalidad de las muestras. Los estudios parecen demostrar que los habitantes de las grandes alturas poseen parámetros inmunológicos humorales comparables a los del nivel del mar.

El número de leucocitos y de linfocitos T y B fueron similares a nivel del mar y en la altura (Hernández y col, 1979). Durante el ejercicio se observa una leucocitosis que es considerada como normal. Hurtado (1964) demuestra que el nativo de la altura aumenta los leucocitos en un valor que resulta ser la mitad del observado a nivel del mar. No se sabe la implicancia fisiopatológica de este hallazgo.

De acuerdo a Hurtado (1966), la leucemia es una entidad rara en los nativos de las grandes alturas.

### 3.4.10. ESTUDIO DE LAS PLAQUETAS

Figallo (1972) ha estudiado las plaquetas y sus funciones en los nativos de Cerro de Pasco, y ha demostrado que estos sujetos que viven en condiciones de hipoxia crónica presentan un aumento en la actividad fibrinolítica. Esto se ha asociado a un mayor sangrado quirúrgico descrito por los cirujanos en la Oroya (3800m) y en Cerro de Pasco (4300m) (Macagno, 1966). Esta mayor actividad fibrinolítica se ha asociado también a la menor incidencia de infarto del miocardio y de enfermedades tromboembólicas descritas para los nativos de la altura. Las aglutininas plaquetarias, que también participan como un mecanismo inmunológico en la alteración del sistema fibrinolítico, no resultaron diferentes en la altura y en el nivel del mar (Figallo, 1972).

Recientemente, Gonzales (1998) ha reportado en base a una exhaustiva revisión de la literatura que las hemorragias de diversos órganos (gástrico, ungueal, ginecológico, retiniano, cerebral) son más frecuentes en los nativos de la altura que en los de nivel del mar. Dianderas (1965;1968) describe situaciones de hemorragia gástrica sin síntomas, que él denomina: "sangrado gástrico hipóxico". Más recientemente, Villanueva y col (1996) reportan una alta incidencia de hemorragia digestiva alta en Huaraz (3100 m).

Ramos y col (1967) estudian las causas de muerte en 300 autopsias realizadas en Cerro de Pasco (4340 m). Se observa una alta frecuencia en los nativos de altura de lesiones vasculares del sistema nervioso central, y complicaciones hemorrágicas, especialmente de los sistemas respiratorio y digestivo en niños y adultos.

Hurtado y col (1945) demuestran que el conteo de las plaquetas no se afecta en la altura. Alhalel (1951) encuentra un mayor número de plaquetas en nativos de Morococha (4500 m) que en los de la costa. El mismo autor da a esta diferencia un valor relativo debido a la imprecisión de los métodos utilizados en la época para la numeración plaquetaria. Posteriormente, Figallo, replica la experiencia, y encuentra que el recuento de plaquetas de los sujetos normales residentes del nivel del mar resultó ligeramente superior a la observada en Cerro de Pasco. Estas diferencias según Figallo (1972) pueden corresponder a la metodología empleada y que no serían fisiológicamente significativas. En efecto, estudios realizados por otros autores, no demuestran cambios en el conteo de las plaquetas de los varones de altura con los de nivel del mar.



## Contribución Peruana a la Hematología

En el sexo femenino, Figallo no demuestra diferencias significativas entre nivel del mar y la altura, confirmando el hallazgo realizado por otros autores en Morococha (4,500m) (Berendson y Muro, 1957). Con respecto al sexo, las mujeres de altura presentaron niveles mayores que los varones.

### 3.4.11. TIEMPO CIRCULATORIO EN LA ALTURA

El tiempo circulatorio fue significativamente más alto en la altura (La Oroya, 3700 m) que a nivel del mar (Ramírez y col, 1970). Se piensa que este mayor tiempo circulatorio se deba a un mayor lecho vascular, hipervolemia, y mayor viscosidad sanguínea que a nivel del mar.

El contenido de sangre en los pulmones es de 19.4% del volumen total en la altura y de 15.2% a nivel del mar (Monge y col, 1956; Rotta, 1957). Este volumen es mucho mayor en el mal de montaña crónico (Rotta, 1957).

### 3.4.12. GRUPOS SANGUINEOS

En aquellos nativos andinos sin previo contacto con habitantes de la costa, el fenotipo predominante de los grupos sanguíneos fue el O (>80%) (Arce, 1940; Reynafarje, 1957). Heredia y Maguiña (1987) han estudiado la tipología sanguínea en 4800 personas de Puno (3800 metros). El grupo O se observa en más del 80% de los casos. Los grupos A y B son poco frecuentes, siendo mucho menor en los quechuas y aymaras (1.92% y 1.24%, respectivamente).

No se encontraron aborígenes con grupos AB; en la población general (mestizos, criollos, foráneos y aborígenes) se observó en el 9.23% de los casos. Se encontró el factor Rh positivo en el 100% de los casos.

Un estudio realizado en 1000 nativos en Cerro de Pasco (4340 m) demuestra que 84.9% tienen grupo O; 10.9% grupo B y 0.1% grupo AB, siendo todos ellos Rh positivo (Lara, 1966). Estos datos demuestran que los nativos de Cerro de Pasco son menos aborígenes que los de Puno, en la sierra sur del Perú.

Comparando tribus quechuas de Junín y Ayacucho, Aymaras de Puno, y Shipibos de la selva de Yarinacocha (Pucallpa) se encuentra la presencia del antígeno A1 en los quechuas y aymaras y su ausencia en los selváticos.

Existe igualmente una menor incidencia del gene M en los quechuas, que en aymaras y shipibos; y finalmente, un porcentaje más elevado del factor Diego en los quechuas que en los shipibos (Reynafarje, Faura y Pimentel, 1965).

## COMENTARIOS FINALES

De esta revisión se puede apreciar que la contribución peruana en hematología del nativo de altura no se origina por iniciativa propia sino en reacción a una influencia foránea. La primera de ellas a fines del siglo XIX con Mayorga, no tiene mayor impacto, en tanto la segunda en el presente siglo en la década de los veinte, es realmente efectiva originando la escuela peruana de biología de altura que tantos lauros ha dado al país.

Dos centros en el país han desarrollado de manera principal los estudios de hematología del nativo de la altura, el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lo interesante del análisis de los estudios realizados por investigadores de estos dos centros es que las conclusiones a las que llegan son opuestas. Los investigadores de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos concluyen que la "eritrocitosis de altura" es adaptativa en tanto que los de la Universidad Peruana Cayetano Heredia concluyen que dicha eritrocitosis no es adaptativa.

Esto abre la necesidad de una línea de investigación conjunta entre investigadores de ambos centros que apunten a resolver la interrogante sobre si el nativo andino peruano de las grandes alturas se encuentra efectivamente adaptado o no para vivir en ese medio de baja presión parcial de oxígeno.

## REFERENCIAS:

1. **Acosta F.** Senectud en la altura. En: Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura. Lima: Asociación Médica Daniel A Carrión de Cerro de Pasco. 1987: 73-81.
2. **Acosta F.** Enfermedad cerebro vascular aguda en policitemia de altura. Acta Andina 1992; 1:59-60.
3. **Acosta F, Díaz Y, Povis D.** Valores hematológicos en Cerro de Pasco (4348 m). En: Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura. Lima: Asociación Médica Daniel A Carrión de Cerro de Pasco. 1987a: 35-53.
4. **Alhalel B.** La fragilidad capilar en sujetos a nivel del mar, en anoxia crónica y en anoxia aguda. Estudio hematológico completo. An Fac Med Lima. 1951; 34:125.
5. **Arce L.** Grupos sanguíneos en el nativo de los Andes. Rev Med Peru 1940; 12: 117-120.



6. **Arias-Stella J.** Human Carotid body at high altitudes. *Am J Pathol* 1969;55:82a.
7. **Arregui A.** Migraine and chronic mountain sickness: epidemiological studies. En: León-Velarde F, Arregui A (eds). *Hipoxia: investigaciones básicas y clínicas. Homenaje a Carlos Monge Cassinelli*. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1993:297-303.
8. **Arregui A, León-Velarde F.** Puntaje de mal de montaña crónico. Sensibilidad y Especificidad. *Rev Med Herediana* (Lima) 1992;3(supl 1):5.
9. **Arregui A, León-Velarde F.** Hipertensión arterial diastólica en la altura (Cerro de Pasco 4,300 m). *Rev Med Herediana* (Lima) 1992a;3(supl 1):5.
10. **Arregui A, León-Velarde F, Valcárcel M.** El riesgo del mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco. *Asoc. Laboral para el Desarrollo* (ed) Lima-Perú 1990:27pp.
11. **Arregui A, León-Velarde F, Cabrera J, Paredes S, Vizcarra D, Umeres H.** Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. *Cephalalgia* 1994; 14: 339-341.
12. **Arregui A, Cabrera J, León-Velarde F, Paredes S, Vizcarra D, Arbaiza D.** High prevalence of migraine in high altitude population. *Neurology*. 1991; 41:1678-1680
13. **Aste-Salazar H, Hurtado A.** The affinity for oxygen at sea level and at high altitudes. *Am J Physiol* 1944; 142: 733-743.
14. **Aste-Salazar H, Krumdieck CL.** Diferenciación de hemoglobinas humanas en las grandes alturas. I. Hemoglobina fetal en recién nacidos y adultos. *Ginecol. Obst.* Lima-Perú. 1971; 17:79-102.
15. **Banchero N, Cruz J. Bustinza J (1975)** Mechanism of O<sub>2</sub> transport in andean dogs. *Respiration Physiol* 23:361-370.
16. **Barcroft J, Binger CA, Bock AV, Doggart JH, Forbes HS, Harrop G, Meakins JC, Redfield AC.** Observations upon the effect of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. 1922. *Phil Tr. Roy. Soc. Ser B.* 1923; 221:351-480.
17. **Berlin NI, Reynafarje C, Lawrence JH,** Red cell life span in the polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol* 1954; 7:271-272.
18. **Berendson S, Muro M.** Constantes hematológicas en las mujeres residentes de las grandes alturas. *An Fac Med Lima* 1957; 40:925-935.
19. **Bermúdez J.** Volumen sanguíneo total y volumen plasmático en recién nacidos y adultos normales del nivel del mar y de la altura (Tesis de bachiller). *Arch. Biol. Andina* 1973; 6:56.
20. **Brown E, Kroyskop R, Mc Donnell F, Monge C, Statham N, Winslow R.** Computer assisted measurement of oxygen transport in polycythemic natives of high altitude. *Bol. ANBIOP, Perú.* 1981;23:49-51.
21. **Brown EG, Krouskop RW, McDonnell FE, Monge CC, Winslow RM.** A technique to continuously measure arteriovenous oxygen content difference and P50 in vivo. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1383-1389.
22. **Carey C, Dunin-Borkowski O, León-Velarde F, Monge C.** Blood gases, pH and hematology of montane and lowland coot embryos. *Respir Physiol* 1993; 93: 151-163.
23. **Cateriano MA.** Estudio de la bioquímica de la sangre materna y del cordón umbilical a nivel del mar y en la altura. Tesis Bachiller. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1971: 70 pp.
24. **Cosío G.** Trabajo minero a gran altura y los valores hemáticos. *Salud Ocupacional.* 1965; 10:5-12.
25. **Cosío G.** Mining work in high altitude. *Arch Environm Health.* 1969; 19: 540-547.
26. **Cosío G.** Selección de trabajadores para la industria minera en la altura. *Salud Ocupacional.* 1973; 18: 47-61.
27. **Cruz J, Díaz C, Marticorena E, Hilario V.** Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration* 1979;38:305-313.
28. **Data PG, Cacchio M, Monge C, Di Tano G.** Evaluation of various hematologic parameters in Andean miners (Morococha-Peru, 4560 m). *Boll Soc Ital Biol Sper* 1981; 57: 1411-1416.
29. **Delgado E.** Estudios sobre bilirrubina. Tesis de Bachiller. Lima: Facultad de Medicina. 1943.
30. **Figallo MA, Bustamante E, Guevara EH, Aste-Salazar H.** Human hemoglobin studies at high altitudes. *Clin Research* 1969;17:31
31. **Figallo MA.** Estudios sobre plaquetas. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú. 1972.
32. **Frisancho AR.** Perspectives on functional



## Contribución Peruana a la Hematología

- adaptation of the high altitude native. *Prog Clin Biol Res* 1983; 136: 383-407.
33. **Frisancho AR.** Origins of differences in hemoglobin concentration between Himalayan and Andean populations. *Respir Physiol* 1988; 72:13-18.
  34. **Frisancho O.** Desadaptación crónica a la altura: Enfermedad de Monge. *Rev Med Hosp Central N°2 SSP* (Lima) 1980; 15:33-42.
  35. **Garayar D (1989)** Auxología, endocrinología y morfometría del cobayo (*Cavia aperea*). Tesis de Maestría en Ciencias, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú.
  36. **Garruto RM, Dutt JS.** Lack of prominent compensatory polycythemia in traditional native Andeans living at 4200 meters. *Am J Phys Anthropol* 1983; 61: 355-366
  37. **Gonzales GF.** Patrones demográficos, reproductivos y de morbi-mortalidad en las poblaciones de altura del Perú. *Acta Andina*. 1998; 7: (en prensa).
  38. **Gonzales GF.** Endocrine testicular function and adaptation to high altitude. *Newsletter ISMM*. 1998; 8: 5-7.
  39. **Gonzales GF, Hum N, Guerra-García R.** Hematología del nativo de altura. Relación del hematocrito con la edad en varones de Huancayo (3280m) y Cerro de Pasco (4340m). *Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de Altura*. La Oroya-Perú. 1978; 82-88.
  40. **Gonzales GF, Guerra-García R.** Hematología del nativo de altura. II Niveles de hemoglobina en residentes de Cerro de Pasco (4300m) según procedencia, actividad y edad. *Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de Altura*. La Oroya-Perú. 1978a; 166-171.
  41. **Gonzales GF, Salirrosas A.** The relationship of pulse oxygen saturation at birth and the score of neurological evaluation at 24 hours of life. *Proceedings of the III World Congress on Mountain Medicine*. Japan. 1998.
  42. **Gonzales GF, Villena AE.** Contribución peruana a la hematología en poblaciones de altura. *Acta Andina* 1993; 2:213-225.
  43. **Gonzales GF, Góñez C, Villena A, Guerra-García R.** Hematología del nativo de altura. Hematocrito en niños de diferentes altitudes del Perú. *Acta Andina* 1992; 1:89-91.
  44. **Gonzales GF, Góñez C, Guerra-García R.** Hematocrito durante la adolescencia a nivel del mar y en la altura. En: *La Adolescencia en el Perú*. Lima: Ediciones IIA. 1994: 101-106.
  45. **Gonzales GF, Villena A.** Aclimatación y Adaptación. En: *El Fútbol y la Aclimatación a la Altura*. Lima:Ediciones IIA. 1998: 23-46.
  46. **Gonzales GF, Villena A, Aparicio R.** Acute Mountain Sickness. Is there a lag period before symptoms?. *Am J Human Biol*. 1998;10:669-677.
  47. **Gonzales GF, Villena A, Aparicio R.** El proceso de aclimatación a la altura en futbolistas peruanos. En: *El Fútbol y la Aclimatación en la Altura*. Lima:Ediciones IIA. 1998a: 115-145.
  48. **Gonzales GF, García J, Góñez C, Linares P.** Factors explaining low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitudes. *Proceedings of the III World Congress on Mountain Medicine*. Japan. 1998b.
  49. **Gonzales GF, Villena A, Llaque W, Kaneku L, Coyotupa J, Guerra-García R.** Función endocrina testicular en la exposición aguda a la altura y en el nativo andino. *Rev Per. Endocrin. Metab*. 1997; 3: 62-76.
  50. **Góñez C, Donayre M, Villena A, Gonzales GF.** Hematocrit levels in children at sea level and at high altitude: effect of adrenal androgens. *Hum Biol* 1993; 65: 49-57.
  51. **Heredia J, Maguiña L.** Tipología sanguínea en la ciudad de Puno. En: *Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura*. Lima:Asociación Médica Daniel Alcides Carrión de Cerro de Pasco. 1987: 192-200.
  52. **Hernández A, Benavente L, Patrucco R, Silicani A (1979)** Parámetros de inmunidad humoral en pobladores de la altura. II Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. Res. 111, p.141
  53. **Hernández A, Patrucco R, Silicani A (1979)** Parámetros de inmunidad celular en pobladores de la altura. II Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. Res. 112, p.142.
  54. **Huapaya D, Ramos J.** Coproporfirinas en sujetos normales nativos del nivel del mar y de las grandes alturas. *Arch. Inst Biol Andina* 1969; 3:9-11.
  55. **Hum N.** Hemoglobina y hematocrito en sangre venosa en recién nacidos normales en la altura. En: *Actas del Tercer Congreso Nacional de Medicina de la Altura*. Lima:Asociación Médica Daniel A Carrión de Cerro de Pasco. 1987:60-62.



56. **Hurtado A.** Studies at high altitude. Blood observations on the Indian natives of the Peruvian Andes. *Am J Physiol* 1932; 100:487.
57. **Hurtado A.** Aspectos fisiológicos y Patológicos de la vida en la altura. Lima: Empresa Editora Rimac. 1937.
58. **Hurtado A.** Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann Intern Med* 1960; 53:247-258.
59. **Hurtado A.** Some physiologic and clinical aspects of life at high altitudes. In: *Aging of the lung*. Editado por: L. Cander y JH Moyer. New York: Grune y Stratton. 1964; p.257.
60. **Hurtado A.** Needs for further research. En: *Life at High Altitude*. Washington: Pan American Health Organization. Scientific Publication No 140. 1966; p.80.
61. **Hurtado A, Guzmán-Barrón A.** Estudios sobre el indio peruano. Informe N° 2. *Rev. Med. Per.* 1930; 2:243-263.
62. **Hurtado A, Merino C, Delgado E.** Influence of anoxemia on the hematopoietic activity. *Arch Intern Medic.* 1945; 14:284-323.
63. **Kaneku L (1976)** Correlación entre los niveles de 2-3, difosfoglicerato y tiroxina sérica en sujetos normales nativos de altura. Tesis de Bachiller en Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.
64. **Kister J, Caron G, León-Velarde F, Pagnier J, Poyart C.** Adaptation to high altitude: Effects of small changes in the regulatory behavior of the Andean chicken hemoglobin. *Acta Andina* 1997; 6: 128-132.
65. **Lara A.** Contribución al estudio del factor Rh y grupos sanguíneos en la altura. *Rev Cuerpo Med (Lima)* 1966; 5: 375-384.
66. **Lastres JB.** Las manifestaciones cerebrales y la sangría. *Rev Med Per.* 1937; 9:560-574.
67. **Lavorería DE.** El arte de curar entre los primitivos peruanos. *Anales Universitarios.* 1901
68. **Lenfant C, Ways P, Aucutt D, Cruz J.** Effect of chronic hypoxic hypoxia on the O<sub>2</sub>-Hb dissociation curve and respiratory gas transport in man. *Resp. Physiol* 1969; 7:7-29.
69. **León-Velarde F.** Evolución de la ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura. *Bull Inst Fr Etud Andines (Lima)* 1990; 19:443-453.
70. **León-Velarde F.** La enfermedad de Monge: Enfoque multifactorial. En: León-Velarde F, Arregui A (eds). *Hipoxia: Investigaciones básicas y clínicas. Homnaje a Carlos Monge Cassinelli*. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1993; 283-295.
71. **León-Velarde F, Arregui A.** Ocupación perforista, y el riesgo de mal de montaña crónico. *Rev Medica Herediana (Lima)* 1992; 3 (Supl. 1): 41-42.
72. **León-Velarde F, Arregui A.** Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1994; 145 pp.
73. **León-Velarde F, Espinoza D, Monge C, de Muizon C.** A genetic response to high altitude hypoxia: high hemoglobin-oxygen affinity in chicken (*Gallus gallus*) from the Peruvian Andes. *C.R. Acad Sci III* 1991; 313:401-406.
74. **León-Velarde F, Monge C, Vidal A, Carcagno M, Criscuolo M, Bozzini CE.** Serum immunoreactive erythropoietin in high altitude natives with and without excessive erythrocytosis. *Exp Hematol* 1991; 19:257-260.
75. **León-Velarde F, Arregui A, Monge C, Ruiz y Ruiz H.** Aging at high altitudes and the risk of chronic mountain sickness. *J Wild Med* 1993; 4:183-188.
76. **León-Velarde F, Arregui A, Vargas M, Huicho L, Acosta R.** Chronic mountain sickness and chronic lower respiratory disorders. *Chest* 1994; 106: 151-155.
77. **León-Velarde F, de Muizon C, Palacios JA, Clark D, Monge CC.** Hemoglobin affinity and structure in high-altitude and sea level carnivores from Peru. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1996; 113: 407-411.
78. **León-Velarde F, Rivera M, Tapia R, Monge CC.** Efecto de la hipoxia en la relación entre las presiones alveolares de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> y el mal de montaña crónico. *Acta Andina* 1997; 6: 167-173.
79. **León-Velarde F, Mejía O, Espinoza D, Larrick J, Monge C.** La hemoglobina, es un marcador genético invariable? Hallazgos en la gallina criolla andina. *Acta Andina* 1995; 4: 89-94.
80. **León-Velarde F, Ramos MA, Hernandez JA, De Idiaquez D, Muñoz LS, Gaffo A, Córdova S, Durand D, Monge C.** The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol* 1997; 272:R90-R94.
81. **Loret de Mola L.** Observaciones hematológicas en el recién nacido en las grandes alturas (Tesis de



## Contribución Peruana a la Hematología

- Beechiller). Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1955: 39 p
82. **Macagno V.** High Altitude Diseases. C Monge y C. Monge C. (Ed). Illinois: Charles C Thomas. 1966:63.
  83. **Macedo J:** Hemorragias gástricas en la altura (4540 m). Arch Inst Biol And Lima. 1965; 1: 53-56.
  84. **Macedo J.** Hemorragias gástricas por hipoxia de altura. Arch Inst Biol Andina Lima 1968; 2:183-187.
  85. **Mayorga JM.** Contribución al estudio de la influencia de la presión atmosférica sobre el organismo. Ponencia presentada el 8 de Octubre de 1892. Arch. Biol. And. 1978; 8:29-67.
  86. **Mejía O, León-Velarde F, Monge C.** The effect of inositol hexaphosphate in the high-affinity hemoglobin of the Andean chicken (*Gallus gallus*). Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 1994; 109:437-441.
  87. **Merino C.** Studies on blood formation and destruction in the polycythemia of high altitude. Blood. 1950;5:1-31
  88. **Merino C.** Policitemia de altura. Rev. Viernes Médico 1974; 25: 29-36.
  89. **Merino C, Reynafarje C.** Bone marrow studies in the polycythemia of high altitudes. J Lab Clin Med 1949;34:637-647.
  90. **Monge M,C.** Sobre un caso de enfermedad de Vaquez (síndrome eritrémico de altura). Lima:Sanmartí, 1925: 7 pp.
  91. **Monge M,C.** Sobre algunas manifestaciones congestivas de orden cerebral en las eritremias de la altura. An Fac Ciencias Med (Lima) 1936; 19:83-102.
  92. **Monge M,C.** High altitude disease. Arch Intern Med 1937; 59:32-40.
  93. **Monge M,C.** Sobre algunos puntos de la bioquímica de la sangre, considerada como un sistema físico-químico, en las alturas habitadas del Perú. An Fac Ciencias Med (Lima) 1938; 21:237-262.
  94. **Monge M,C, Monge CC.** High altitude diseases: mechanism and management. Springfield, Il: Charles C. Thomas. 1966: 97 p.
  95. **Monge M,C, Encinas E, Heraud C, Hurtado A.** La enfermedad de los Andes (síndromes eritrémicos). An Fac Med (Lima) 1928; 11:1-315.
  96. **Monge CC.** Natural acclimatization to high altitudes: clinical conditions. En: Life at high altitudes. Washington DC: Pan American Health Organization. 1966:46-48.
  97. **Monge CC.** Hemoglobin regulation in hypoxemic polycythemia. In ED Chamberlayne and PG Condlife (eds) Adjustment to high altitude. US Dept of HHS. Bethesda Md: USPHS. 1983:53-56.
  98. **Monge CC.** Regulación de la concentración de hemoglobina en la policitemia de altura: modelo matemático. Bull Inst Fr Etud Andines (Lima) 1990; 19:455-467.
  99. **Monge CC.** Biological basis of chronic mountain sickness. Acta Andina 1995; 4: 127-130.
  100. **Monge CC, León-Velarde F.** Physiological adaptation to high altitude: oxygen transport in mammals and birds. Physiol Rev 1991; 71:1135-1172.
  101. **Monge CC, Whitembury J.** Homo montanus. Bild Weiss 1973; 251-256.
  102. **Monge CC, Whitembury J.** Letter: Increased hemoglobin-oxygen affinity at extremely high altitudes. Science 1974;186:843.
  103. **Monge CC, Whitembury J.** Chronic mountain sickness. John Hopkins Med J. 1976; 139:87-89
  104. **Monge CC, Whitembury J.** Chronic mountain sickness and the physiopathology of hypoxemic polycythemia. En: Sutton JR, Jones NL, Houston CS (eds). Hypoxia: man at altitude. New York. Thieme-Stratton, 1982:51-56.
  105. **Monge CC, Lozano R, Whitembury J.** Effect of blood-letting on chronic mountain sickness. Nature 1965; 207:770.
  106. **Monge CC, León-Velarde F, Arregui A.** Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners (letter). New Engl J Med 1989; 321:1271.
  107. **Monge CC, Arregui A, León-Velarde F.** Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. Int J Sports Med 1992;13 (Supl 1):S79-S81.
  108. **Monge CC, Bonavia D, León-Velarde F, Arregui A.** High Altitude populations in Nepal and the Andes. En: Sutton JR, Coates G, Remmers JE (eds). Hypoxia: The adaptations. Toronto: BC Decker. 1990:53-58.
  109. **Monge CC, Cazorla A, Whitembury G,**



- Sakata Y, Rizo-Patrón C.** Descripción de la dinámica circulatoria en el corazón y pulmones de habitantes del nivel del mar y de las grandes alturas por medio de la técnica de dilución del colorante. *Ana. Fac. Med (Lima)*. 1956; 39:15.
110. **Moore LG, Brodeur P, Chumbe O, D'Brot J, Hofmeister S, Monge C.** Maternal hypoxic ventilatory response, ventilation, and infant birth weight at 4300 m. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1401-1406.
111. **Moraga F, Monge C, Riquelme R, Llanos AJ.** Fetal and maternal blood oxygen affinity: a comparative study in llamas and sheep. *Comp Biochem Physiol A. Physiol* 1996; 115:111-115.
112. **Mori-Chávez P.** Influencia de la altura en la actividad hemopoyética de los ratones C58 tratados con estrógenos e intactos. *Arch Biol Andina* 1967; 2:1-12.
113. **Palacios L, Reynafarje C, Ramos J, Villavicencio D.** Hierro sérico en el recién nacido de la altura. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1967; 2:40-48.
114. **Pérez EJ.** Factor eritropoyético y plasmático en hipoxia crónica de altura. *An Fac Med (Lima)* 1966; 49: 148-162.
115. **Ramírez A, Marticorena E, Gamboa R, Díaz C.** El tiempo circulatorio en la altura y a nivel del mar. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1970; 3:106-111.
116. **Ramos A, Kruger H, Muro M, Arias-Stella J.** Patología del hombre nativo de las grandes alturas. Investigación de las causas de muerte de 300 autopsias. *Bol Ofic Sanit Panam* 1967; 62:496-502.
117. **Ramos J, Reynafarje C, Villavicencio D.** Protoporfirina libre de los hematíes del recién nacido al nivel del mar y en la altura. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1967; 2:31-34.
118. **Reátegui L.** Soroche crónico: observaciones realizadas en el Cuzco en 30 casos. *Rev Per Cardiol*. 1969; 15: 45-59.
119. **Reynafarje C.** El factor Rh y otros grupos sanguíneos en los indios peruanos. *An Fac Med (Lima)* 1957; 40:573-584.
120. **Reynafarje C.** The influence of high altitude on erythropoietic activity. En: *Homeostatic mechanisms*. Upton, NY: Brookhaven National Laboratory. 1958: 132-146.
121. **Reynafarje C.** Red cell life span in newborn at sea level and high altitudes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 1959; 100: 256-258.
122. **Reynafarje C.** Bone marrow studies in the newborn infant at high altitudes. *J Pediatr* 1959a; 54:152-161.
123. **Reynafarje C.** Hematologic changes during rest and physical activity in man at high altitude. En: Weihe WH (ed). *The physiological effects of high altitude*. Oxford: Pergamon. 1963: 73-85.
124. **Reynafarje C.** Iron metabolism during and after altitude exposure in man and in adapted animals (camelids). *Fed Proc* 1966; 25:1240-1242.
125. **Reynafarje C.** Alteraciones hematológicas en la pérdida de la adaptación a la altura. *Actas de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de la Altura*. La Oroya: Centromin. 1978: 78-81.
126. **Reynafarje C.** High altitude-induced erythrocytosis. *Arch Biol And*. 1981; 11:3-5.
127. **Reynafarje C.** Hematología del recién nacido en la altura. *Arch Biol And* 1984-85; 13: 79-84.
128. **Reynafarje C.** Iron metabolism during pregnancy at high altitudes. *Arch Biol Med Exp (Santiago)* 1987; 20:31-37.
129. **Reynafarje C.** La adaptación a las grandes alturas. Contribución peruana a su estudio. Lima: CONCYTEC. 1990: 389 pp.
130. **Reynafarje C, Lozano R, Valdivieso J.** The polycythemia of high altitudes: iron metabolism and related aspects. *Blood*. 1959; 14:433.
131. **Reynafarje C, Ramos J, Faura J, Villavicencio D.** Humoral control of erythropoietic activity in man during and after altitude exposure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1964; 116:649-650.
132. **Reynafarje C, Faura J, Pimentel V.** El factor Diego y otros grupos sanguíneos en los indios de la sierra y selva peruana. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1965; 1:14-22.
133. **Reynafarje C, Villavicencio D, Faura J.** Aspectos hematológicos de la enfermedad de Monge. *Diagnóstico (Perú)* 1977; 1:9-15.
134. **Reynafarje C, Villavicencio D, Zúñiga H.** Deficiencia de hierro por doble demanda: embarazo y altura. *Diagnóstico (Perú)* 1984; 13:5-10.
135. **Reynafarje C, Villavicencio D, Faura J, Zúñiga H, Anduaga G.** El factor inhibidor de la eritropoyesis en nativos de altura trasladados a nivel del mar. *Arch Inst Biol And* 1972; 5:91.



## Contribución Peruana a la Hematología

136. **Reynafarje C, Villavicencio D, Faura J, Zúñiga H.** Metabolismo del hierro en el soroche crónico. *Arch. Biol. Andina*. 1980; 10:22-25.
137. **Reynafarje C, Faura J, Villavicencio D, Curaca A y col.** Oxygen transport of hemoglobin in high altitude animals (Camelidae). *J Appl Physiol*. 1975; 38: 806-810.
138. **Rivera M, León-Velarde F, Huicho L, Monge C.** Ventilatory response to severe acute hypoxia in guinea pigs and rats with high hemoglobin-oxygen affinity induced by cyanate. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1994; 109: 675-680.
139. **Rodríguez L.** Patrones hematológicos en la altura. *Salud Ocupacional (Lima)* 1962; 7: 42-55.
140. **Rodríguez L.** A la unificación de criterios sobre las características hematológicas del habitante andino peruano. *Rev Salud Ocupacional (Lima)* 1973; 18:63-72.
141. **Rotta A.** La circulación pulmonar en las grandes alturas. *An Fac Medicina (Lima)*. 1957; 40: 908-924.
142. **Ruiz L.** Epidemiología de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en las grandes alturas. Tesis Doctoral. Lima:Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1973.
143. **San Martín M.** Equipos sanguíneos y factor Rh en un grupo de nativos del Departamento de Junín. *Ana Fac Med (Lima)* 1951; 34: 276-279.
144. **Sánchez C, Crosby E, Merino CF.** Bilirrubinemia in the polycythemia of high altitude. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 123: 478-481.
145. **Sánchez C, Merino CF, Figallo M.** Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol* 1970; 28: 775-778.
146. **Sillau AH, Cueva S, Valenzuela A, Candela E.** O<sub>2</sub> transport in the alpaca (*Lama pacos*) at sea level and at 3300 m. *Respir Physiol* 1976; 27:147-155.
147. **Sime F.** Dormir en los Andes: Contribución del sueño en la etiopatogenia de la Enfermedad de Monge. *Acta Andina* 1995;4:13-24.
148. **Sime F, Monge C, Whittembury J.** Age as a cause of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Int J Biometeorol* 1975; 19:93-98.
149. **Tarazona-Santos E, Pastor S, Cahuana R, Pettener D.** Human adaptability in a Quechua population of the peruvian central andes (Huancavelica, 3680 m). Relationships between forced vital capacity, chest dimensions and hemoglobin concentration. *Acta Andina* 1997; 6: 226-232.
150. **Torres M, Campos E.** Valores hematológicos en hombres y mujeres sanos residentes en Arequipa. *An Fac Med (Lima)* 1959; 42: 38-61.
151. **Urteaga O, Boisset G.** Sobre la hematología y particularmente la excreción de la bilirrubina en la enfermedad de Monge (soroche crónico). *An. Fac Ciencias Med (Lima)* 1942; 25:67-88.
152. **Viault FG.** Physiologie expérimentale: sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *CR Séances Acad Sci* 1890; 111:917-8
153. **Viault E.** *Compt Rend Acad d. Sc.* 1891; 112:295.
154. **Villavicencio D, Reynafarje C.** Determinación del hierro y transferrina no saturada en sujetos nativos de altura y del nivel del mar. *Arch Inst Biol Andina Lima* 1966; 1:319-323.
155. **Villanueva J, López D, Polo A.** Upper digestive tract hemorrhage in the Peruvian Andes: report of 115 cases observed in Huaraz. *Rev Gastroenterol Peru* 1996; 16:99-104.
156. **Whittembury J, Monge CC.** High altitude, haematocrit and age. *Nature*. 1972; 238: 278-279.
157. **Whittembury J, Monge C.** Cerebral blood-flow in polycythaemia. *Lancet* 1977; 2 (8044):923-924
158. **Whittembury J, Lozano R, Torres C, Monge C.** Blood viscosity in high altitude polycythemia. *Acta Physiol Latinoam* 1968; 18:355-359.
159. **Winslow RM, Monge CC.** Hypoxia, polycythemia, and chronic mountain sickness. Baltimore, Md: John Hopkins, 1987: 255 p.
160. **Winslow RM, Klein HG, Monge CC.** Red cell mass and plasma volume in Andean natives with excessive polycythemia. *Arch Biol Andina Lima* 1985; 13:85-94.
161. **Winslow RM, Chapman KW, Monge CC.** Ventilation and the control of erythropoiesis in high-altitude natives of Chile and Nepal. *Am J Hum Biol* 1990; 2: 653-662.



## G. F. Gonzales

162. **Winslow RM, Monge CC, Winslow NJ, Gibson CG, Whitembury J.** Normal whole blood Bohr effect in Peruvian natives of high altitude. *Respir Physiol* 1985; 61: 197-208.
163. **Winslow RM, Monge CC, Brown EG, Klein HG, Sarnquist F, Winslow NJ, McKneally SS.** Effects of hemodilution on O<sub>2</sub> transport in high-altitude polycythemia. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1495-1502.
164. **Winslow RM, Monge CC, Statham NJ, Gibson CG, Charache S, Whitembury J, Morán O, Berger RL.** Variability of oxygen affinity of blood: human subjects native to high altitude. *J Appl Physiol* 1981; 51:1411-1416.
165. **Winslow RM, Chapman KW, Gibson CG, Samaja M, Monge CC, Goldwasser E, Sherpa M, Blume FD, Santolaya BR.** Different hematologic responses to hypoxia in Sherpas and Quechua Indians. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1561-1569.
166. **Zegarra L, Lazo F.** Mal de montaña crónico: Consideraciones anatómopatológicas y referencias clínicas de un caso. *Rev Per Patol* 1961; 6:49-58.