

Temas de Revisión

FISIOLOGIA Y PATOLOGIA DE LA REPRODUCCION EN LAS GRANDES ALTURAS

G.F.GONZALES., L. KANEKU y C. GOÑEZ

Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 6083, Lima-Perú

I. Introducción.....	pag. 4
II. Endocrinología de la Reproducción en las grandes alturas.....	pag. 4
III. Función Hipofisiaria.....	pag. 7
IV. Función Testicular.....	pag. 10
V. Función Ovárica.....	pag. 12
VI. Patología Reproductiva en la altura.....	pag. 12

RESUMEN

En varones, la exposición aguda a la altura ocasiona un incremento en los niveles séricos de prolactina (PRL) y testosterona con disminución de las gonadotropinas. La espermatogénesis se altera, pero puede ser revertida con antiserotoninérgicos.

En la mujer se observa anovulación cuando la exposición a la altura ocurre en la fase folicular temprana, y estaría asociada a una disminución de las gonadotropinas hipofisiarias.

En la exposición intermitente a la altura se observa un estadio intermedio entre lo observado en el nativo de nivel del mar y en el de altura.

En el varón nativo de altura los niveles séricos de LH y testosterona son similares que a nivel del mar, mientras que la FSH se encuentra aumentada y la prolactina disminuida. El espermograma y la respuesta de testosterona a la hCG son similares en ambas poblaciones.

En mujeres de la altura se encuentran menores niveles de PRL. Los niveles de LH, estradiol y pregnandiol fueron similares a los de nivel del mar.

La tasa de infertilidad en la población expuesta intermitentemente a la altura es de 10% similar a la descrita para poblaciones a nivel del mar.

La prevalencia de hiperprolactinemia en ambos sexos está significativamente reducida en la altura.

En los nativos de altura con mal de montaña crónico (MMC) se encuentran disminuidos los niveles de testosterona sérica, y similares los de LH y FSH a los observados en nativos normales de altura. La respuesta a la hCG se encuentra disminuida en tanto que el número y motilidad de los espermatozoides fueron normales. La fructosa seminal, un efecto de los andrógenos, se encontró disminuida en el MMC.

En ancianos, la incidencia de impotencia, de ausencia de erección matinal y de hipoplasia testicular fueron similares tanto a nivel del mar como en la altura.

Palabras clave: Reproducción, Altura, Fisiología, Patología.

I. INTRODUCCION

El estudio de la fisiología de la reproducción involucra al conocimiento de uno de los mecanismos más importantes y complejos que ocurrir dentro del organismo y que van a permitir la perpetuación y supervivencia de las especies. La fertilidad puede verse afectada por factores tanto internos (endógenos) como ambientales (exógenos), y el organismo tiene que adaptarse a estos factores para desarrollar una adecuada capacidad reproductora.

Existen situaciones ambientales que son consideradas extremas y el organismo requiere adaptarse a éstas, para permitir la reproducción. Entre estos factores ambientales tenemos a la hipoxia y al frío que se presentan concomitantemente en las grandes alturas. Su estudio es importante, pues millones de seres en el mundo habitan en lugares de altitud, y mucho más importante para nuestro medio, donde el 30% de la población nace y reside permanentemente por encima de los 2,000 m de altitud.

En las poblaciones del Perú que residen en las grandes alturas ($> 3,000$ m) la infertilidad no es gran problema, y por el contrario la Tasa Global de Fecundidad excede a la media nacional; sin embargo esta situación no siempre fue así, y más bien representa un modelo de cómo una población desarrolla mecanismos de compensación a factores ambientales adversos para lograr una adecuada fertilidad.

Las crónicas de la conquista del Perú registraron que la infertilidad fue un gran problema para los españoles afincados en el Alto Perú (De la Calancha, 1639), y que probablemente contribuyó en alguna medida a cambiar el lugar de la capital originalmente asignado a un lugar de altura por uno a nivel del mar.

En el presente siglo, a partir de la década del cuarenta, se inician los estudios científicos acerca del efecto de la exposición aguda a la altura sobre la fertilidad. Así, se demuestran que tanto los ovinos como los conejos presentan oligozoospermia y azoospermia al cabo de 50 días de estar expuestos a la altura (Monge y San Martín, 1942; San Martín, 1950). Esta infertilidad, sin embargo, es temporal y se revierte después de 6 meses de permanencia en la altura (San Martín, 1950).

En esta revisión se presentarán los datos refe-

rentes a estudios realizados, principalmente por el Instituto de Investigaciones de la Altura, en diferentes circunstancias de exposición a la altura.

II. ENDOCRINOLOGIA DE LA REPRODUCCION EN LAS GRANDES ALTURAS

Estudios Neuroendocrinológicos

Respuesta a la GnRH en Varones Adultos Nativos de Altura:

La administración endovenosa de GnRH (Hoechst, 50 ug, en bolo) en varones nativos a 3400 m de altura produce una secreción de gonadotropinas de la misma magnitud que la observada a nivel del mar (Valdivia y col, 1977), mientras que a 4340 m de altura, la administración de 100 ug de GnRH produce una respuesta de Hormona Luteinizante (LH) de menor magnitud, y de Hormona Folículo Estimulante (FSH) de mayor magnitud que a nivel del mar (Coyotupa y col, 1977). La testosterona sérica persiste elevada en la altura a los 180 minutos de la inyección, tiempo en que a nivel del mar ha returnedo a valores basales. Esta mayor permanencia de un esteroide en el individuo de altura también ha sido descrita para otros esteroides, y será discutida más adelante.

Fisiológicamente, la liberación de GnRH se realiza en forma pulsátil (Shaw, 1980), y los estudios en bolo podrían no corresponder a un evento fisiológico. En tal sentido, Molina y col (1985) han tratado de evaluar la respuesta hipófiso-testicular en sujetos de altura y de nivel del mar, utilizando una forma pulsátil de infusión. Estos estudios se han llevado a cabo en 12 sujetos de altura (3400 m) y 12 de nivel del mar. Para la infusión se empleó una minibomba de infusión pulsátil de GnRH (Zyklomat, RFA), con la cual se infundió endovenosamente la hormona a razón de 5 ug cada 90 minutos por 24 horas. Las concentraciones basales de LH, FSH, y testosterona séricas fueron similares en ambos grupos. Durante la infusión, en ambos grupos, se observaron elevaciones significativas de la LH sérica desde las 3 hasta las 24 horas. Con respecto a la FSH y a la testosterona, éstos se incrementaron significativamente sólo en el grupo de altura. De estos resultados se sugiere que hay una disociación en la respuesta de FSH en la altura.

Considerando que la GnRH libera tanto LH como FSH, una respuesta disociada con respecto

a FSH puede deberse a la presencia de otro factor que regule específicamente a la FSH. Este factor ya ha sido determinado, y se le ha denominado inhibina, y que inhibe específicamente FSH sin afectar la secreción de LH en humanos (Guerra-García y col, 1989).

Respuesta a la GnRH en Varones Ancianos Nativos de Altura:

Se han estudiado 8 sujetos ancianos entre 70 y 90 años residentes de Cusco (3400 m) y 8 sujetos de Lima (150 m), a quienes se les administró 100 ug de GnRH (Factrel, USA) en bolo. Los valores basales de FSH séricos fueron mayores en la altura, mientras que los de LH séricos fueron similares a los de nivel del mar.

Los niveles de FSH en respuesta a la GnRH son mayores en los ancianos de altura en todos los tiempos estudiados; sin embargo, referidos como magnitud de respuesta, ésta sería menor en la altura, pues hay que considerar que los valores basales de FSH son mayores.

La relación LH/FSH, que en adultos normales de nivel del mar es de 1.95 ± 0.12 (promedio \pm ES) se reduce en ancianos de Lima a 1.03 y mucho más en ancianos del Cusco (3400 m), a 0.56, sugiriendo una secreción diferencial de LH y FSH producido por la edad y la altura. Los valores en ancianos de altura se asemejan a lo observado en varones jóvenes infériles debido a falla testicular primaria, donde la relación es de 0.52 ± 0.03 .

Tabla 1.- Relación LH/FSH en ancianos de nivel del mar y de la altura post-estímulo con 100 ug EV de GnRH

Tiempo (min) post GnRH	LIMA		CUSCO		
	LH/FSH	%	LH/FSH	%	
0	1.03	100	0.56	100	
15	2.68	260	1.40	250	
30	2.94	285	3.01	538	
60	2.17	211	1.29	230	
90	2.50	243	1.20	214	
120	2.03	197	1.12	200	

Adaptado de Villena y col (No publicado). Con permiso del autor.

Si nivelamos los valores basales de la relación LH/FSH al 100% tanto en Lima como en el Cusco, se observa que la magnitud de respuesta a la GnRH es similar para ambas altitudes, en todos los tiempos estudiados, a excepción de los 30 mi-

nutos, donde se observa un mayor valor en la altura (Tabla 1). Esto parece deberse a que la respuesta de FSH a la GnRH en ancianos de altura es casi nula.

Respuesta a la GnRH en Varones expuestos Intermitentemente a la Altura:

Aunque la fertilidad parece no estar comprometida en este grupo pues la tasa de infertilidad es del 10% similar a la de cualquier población de nivel del mar, es posible que los niveles de las hormonas que intervienen en la reproducción se modifiquen como un mecanismo compensatorio para mantener una adecuada fertilidad.

En nuestro laboratorio se han realizado estudios tratando de establecer la respuesta funcional de la hipófisis a la GnRH en sujetos que expuestos intermitentemente a la altura durante muchos años se encuentran en determinado momento a nivel del mar y suben a la altura (o viceversa). Esta situación que podría llamarse exposición aguda a la altura de un sujeto expuesto intermitentemente a ella, demuestra que la respuesta de estos sujetos en la altura es diferente a la observada a nivel del mar.

Tabla 2.- Respuesta de LH (mU/ml) y FSH (mU/ml) a la GnRH (100 ug) EV en Chosica (700 m) y Morococha (4500 m) en varones expuestos intermitentemente a la altura.

Min. Post GnRH	LH		FSH		
	700m	4500m	700m	4500m	
0	3.5 ± 1.2	9.6 ± 3.1	5.4 ± 0.7	11.1 ± 1.3	
15	44.4 ± 9.8	52.8 ± 6.6	9.1 ± 0.9	15.8 ± 1.4	
30	57.8 ± 15.9	57.0 ± 9.4	9.6 ± 1.5	$17.8 \pm 3.4^*$	
60	36.2 ± 5.3	43.0 ± 6.9	10.4 ± 1.3	$19.8 \pm 2.6^*$	
120	29.8 ± 6.9	28.5 ± 4.9	11.2 ± 1.9	16.5 ± 1.5	

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES de 6 sujetos. *p < 0.02 con respecto a los valores en Chosica (700 m).

Fuente: Villena y col. (Datos no publicados). Con permiso del autor.

En estos sujetos se ha estudiado la respuesta a la GnRH administrada en bolo tanto en su estadía a baja altitud como a 4500 m. Los valores de la LH sérica post GnRH (100 ug) fueron similares tanto a baja altitud como en la gran altura,

observándose la máxima respuesta a los 30 minutos, 57.8 ± 15.9 mU/ml a 700 m y 57.0 ± 9.4 mU/ml a 4500 m. Los valores absolutos de FSH basal y post GnRH fueron significativamente mayores en la altura, sin embargo la magnitud de respuesta fue similar en ambas localidades. La máxima respuesta de FSH a la GnRH se observa a los 60 minutos (Guerra-García y col, 1986) (Tabla 2).

Respuesta al Citrato de Clomifeno

El citrato de clomifeno es utilizado para evaluar la reserva funcional de las gonadotrofinas por la hipófisis, para la inducción de ovulación en mujeres y para el tratamiento de la oligozoospermia en varones.

En nuestro laboratorio se ha aplicado el citrato de clomifeno para evaluar la función hipofisiaria en varones nativos a nivel de mar y de la altura. Dos grupos de sujetos (20-40 años) procedentes del nivel del mar y de la altura (4340 m) recibieron 50 mg de citrato de clomifeno (Biogen, SANITAS, Perú) por vía oral cada 12 horas por un periodo de cinco días, y se les midieron los niveles de LH, FSH y testosterona sérica durante los 5 días del tratamiento (Llaque, 1974).

En los sujetos de nivel del mar se observa un incremento progresivo y en forma paralela de los niveles séricos de LH y de testosterona, desde el

bién progresivamente desde el primer día de la prueba llegando a su máxima respuesta el día 4 (156% del basal), y al quinto día se observa una ligera disminución; sin embargo sus niveles siguen estando por encima del basal. Evaluando las curvas de respuestas de LH y testosterona, se observa un gran paralelismo entre ellas. A las 72 h de suspendido el tratamiento, los niveles séricos de LH y T han retornado a los niveles iniciales.

En los sujetos de altura, la calidad de la respuesta es diferente a los de nivel del mar. Así, la LH sérica no se modifica al primer día de tratamiento, y la máxima respuesta es de menor magnitud que a nivel del mar (13.2 ± 0.9 mU/ml en la altura, y 20.6 ± 2.6 mU/ml a nivel del mar). Los valores absolutos basales y durante el tratamiento, de FSH sérica fueron mayores en la altura (Tabla 3); sin embargo, como magnitud de respuesta, considerando a ambos basales (nivel del mar y altura) como 100%, ésta resulta ser similar a nivel del mar (Máxima respuesta: $243.5 \pm 78\%$) y altura, 4340 m (Máxima respuesta: $263 \pm 37\%$); sin embargo, se pueden observar algunas diferencias en la dinámica de la respuesta al citrato de clomifeno. Así, en la altura, el incremento de FSH por el clomifeno es más temprano que a nivel del mar.

De estos datos se deduce que hay un compromiso parcial de la reserva funcional del eje hipotálamo-hipofisiario en la altura, siendo ne-

Tabla 3.- Efecto de la administración del citrato de clomifeno sobre los niveles séricos de Hormona Luteinizante (LH), Hormona Folículo Estimulante (FSH) y testosterona en hombres normales de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

DIAS	LH (mU/ml)		FSH (mU/ml)		T (ng/ml)	
	COSTA	ALTURA	COSTA	ALTURA	COSTA	ALTURA
0	9.7 ± 1	6.0 ± 1.1	5.5 ± 0.5	$10.5 \pm 2^*$	8.8 ± 1	6.1 ± 0.5
1	11.2 ± 3	5.9 ± 1.0	7.5 ± 1.4	$13.0 \pm 2^*$	10.0 ± 1	
2	13.2 ± 4	8.8 ± 1.6	9.8 ± 1.6	$18.3 \pm 3^*$	12.2 ± 1	$6.3 \pm 0.7^*$
3	15.3 ± 4	8.3 ± 0.6	9.1 ± 2.3	$19.7 \pm 1^*$	13.1 ± 2	$9.2 \pm 0.7^*$
4	16.8 ± 4	13.2 ± 0.9	14.1 ± 4.8	20.2 ± 2	16.0 ± 1	$10.8 \pm 2.4^*$
5	20.6 ± 3	9.6 ± 1.9	10.1 ± 3.3	22.5 ± 5	17.5 ± 3	17.8 ± 0.9

Los datos son el promedio \pm error standard. *p < 0.05 con respecto a Lima.

Fuente de datos: Llaque, 1974.

primer día (15 y 13% respectivamente) alcanzando un máximo (112% y 98%, respectivamente) al quinto día del tratamiento.

Los niveles de FSH se incrementan tam-

gativamente afectada la respuesta de LH en los nativos de la altura, mientras que la de FSH se mantiene preservada (Llerena y col, 1974; Llaque, 1974).

III. FUNCION HIPOFISIARIA

III-i. Estudios en exposición aguda a la altura

a. Sexo masculino

Guerra-García (1959) estudiando el efecto de la exposición aguda a la altura en cobayos demuestra que concomitante al daño testicular hay un aumento en el número de células basófilas de la adenohipófisis, donde se sintetizan las gonadotrofinas.

Sobrevilla y Midgley (1968) estudiaron 10 varones nativos de nivel del mar (18-22 años) quienes fueron expuestos agudamente a la altura (4340 m) por un lapso de 4 semanas. La LH sérica se reduce significativamente al tercer día de exposición a la altura de 10.5 ± 0.5 mU/ml a 8.8 ± 0.6 mU/ml ($p < 0.05$). Los valores de LH plasmáticos al retornar a nivel del mar son similares a los del inicio del experimento. Las determinaciones de FSH plasmática también evidenciaron una caída al tercer día de exposición a la altura (Sobrevilla y Midgley, 1971). Años después, Llerena (1973), realizó un interesante experimento, transportando por 12 días a la altura a 10 varones nacidos a nivel del mar, y transportando por 12 días a nivel del mar a 7 hombres nacidos en la altura. Los resultados indican que durante la exposición aguda a la altura hay una disminución en los niveles séricos de LH durante los 4 primeros días de exposición y una recuperación de los valores basales los días posteriores. Sorprendentemente, los nativos de altura expuestos agudamente a nivel del mar también mostraron una disminución en los niveles de LH sérico (Tabla 4). Estos datos sugieren que la altura per se no sería responsable de los cambios en las gonadotrofinas.

Estudios realizados en humanos en el Himalaya (3500 m) demuestran una reducción en los niveles de LH sin afectar los niveles de FSH sérico, y un incremento de la PRL sérica por la exposición aguda a la altura (Sawhney et al, 1985). Estos cambios de LH no se verifican cuando los sujetos son expuestos a cámara hipobárica, pero disminuyen cuando son expuestos al frío, sugiriéndose que esta última variable puede ser de importancia en la exposición a la altura. Otros autores en Colorado (4300 m) no encuentran cambios en LH, FSH y testosterona por 6 días de exposición a la altura (Vander y col, 1978).

Estudios en animales en cámara hipobárica,

demuestran que hay una reducción dramática pero temporal en los niveles de LH sérica en ratones sin afectarse los niveles de FSH (Rattner et al, 1980). La exposición de ratas machos a la altura (4500 m) incrementa los niveles de prolactina sérica (Mujica, 1990).

Tabla 4.- Niveles basales de LH sérico en nativos de nivel del mar transportados a la altura, y en nativos de altura transportados a nivel del mar.

DIAS DE EXPOSICION	LH SERICO (mU/ml)	ALTURA A N. DEL MAR
	NIVEL DEL MAR A LA ALTURA	
0	11.1 ± 0.8	9.8 ± 1.2
1	6.6 ± 0.6	10.2 ± 1.5
2	7.9 ± 1.7	10.2 ± 2.6
3	7.3 ± 1.7	8.4 ± 1.3
4	11.1 ± 2.0	
5	9.8 ± 1.1	
6	11.0 ± 2.0	6.8 ± 1.2
8	9.8 ± 1.1	6.8 ± 1.6
12	12.6 ± 1.8	12.2 ± 1.3

Datos de Llerena (1973). Los valores son el promedio $\bar{x} \pm$ ES

Estos datos parecen indicar que los cambios en las gonadotrofinas se deben a alteraciones inespecíficas y no a un patrón debido a la exposición a la altura. Asimismo, es improbable que estos cambios temporales en las gonadotrofinas tengan alguna implicancia en las alteraciones de la espermatogénesis observados por la exposición aguda a la altura.

b. Sexo femenino

La exposición de una mujer en fase folicular temprana a la altura (4340 m) resultó en anovulación y ausencia del pico ovulatorio de LH en la fecha esperada (días 9 a 19 del ciclo); la curva de temperatura basal fue monofásica y el pregnandiol urinario fue de 0.89 mg/24 h por debajo de lo normal. Esta misma mujer a nivel del mar presentaba ciclos ovulatorios. Cuando la exposición a la altura ocurre en fase folicular tardía (día 9 del ciclo), no se altera el ciclo ovulatorio ni la fase lútea (Llerena, 1973).

De estos resultados se sugiere que hay un período crítico que podría estar en la fase folicular temprana, donde pueden afectarse los niveles de FSH, importantes para un adecuado crecimiento y maduración folicular y por ende de la ovulación; si la exposición ocurre en estados más tardíos, no se afectará el crecimiento folicular puesto que el

folículo dominante mantiene en su interior niveles elevados de FSH a pesar que los niveles séricos estén disminuidos, por lo tanto la maduración folicular y la ovulación quedarán garantizadas.

III-ii. Estudios en nativos de la altura

a. Hormona Luteinizante en la niñez y pubertad

A nivel del mar, los niveles de LH en suero de niñas son bajos hasta los 10 años, edad en que se duplican los valores observados a los 7 años; y a los 13 años se triplican y alcanzan los niveles de adulto. Los niños, sin embargo, mantienen niveles bajos hasta los 12 años, donde empieza a incrementarse gradualmente. A los 15 años presentan valores de LH que aún son significativamente menores que en la adultez.

En la altura, el incremento de LH sérico en niñas es un año más tardío que a nivel del mar, y los niveles de adultez se alcanzan entre los 13 y 14 años al igual que a nivel del mar; a los 16 años los niveles de LH fueron similares a nivel del mar y en la altura.

En los niños de altura entre 7 y 15 años, los niveles de LH fueron similares a los de nivel del mar (Llerena, 1974; Coyotupa, 1986).

b. Hormona Folículo Estimulante en la niñez y pubertad

A nivel del mar, en niñas, los niveles de FSH a los 12 años duplican los observados a los 7 años (10.5 mU/ml vs 5.3 mU/ml), mientras que en los varones los cambios son más graduales, y recién a los 14 años se duplican los valores observados a los 7 años (8.5 mU/ml vs 4.8 mU/ml).

Comparativamente, existe un nivel de FSH sérico más alto en niños de altura a los 12, 16 y 17 años. En Lima a 150 m sobre el nivel del mar, los niveles de FSH séricos llegan a una meseta a los 13 años, mientras que en la altura los niveles de FSH continúan incrementándose aún a los 17 años.

En niñas, los niveles de FSH entre 11 y 13 años fueron más altos a nivel del mar y se hacen similares en la altura y nivel del mar a los 17 años (Coyotupa, 1986).

c. Gonadotrofinas en adultos de la altura

Se han determinado los niveles basales de las

gonadotrofinas en varones de Lima (150 m), Cusco (3400 m), Cerro de Pasco (4340 m) y Morococha (4500 m) (Garmendia, 1978; Llaque, 1974; Llerena, 1973). No se observaron diferencias en los niveles de LH sérica en ninguna de las alturas estudiadas. Tampoco se han observado variaciones entre el día y la noche, 9.12 ± 1.61 y 8.30 ± 2.64 mU/ml respectivamente (Llerena, 1973).

Los niveles de FSH son elevados en Huánuco (2200 m) (datos no publicados) y Cerro de Pasco (4340 m) (Llaque, 1974). En Morococha a 4500 m (Llaque, 1974), 5 de los 6 sujetos estudiados presentaron niveles de FSH sérico por encima de lo normal.

Para evaluar si ocurre una disociación entre los valores de LH y FSH, se analizó la relación LH/FSH en suero de varones de Lima, Cerro de Pasco, y Morococha, basados en los datos obtenidos por Llaque (1974). Tal como puede observarse en la tabla 5, la relación LH/FSH es cercano a 2 en Lima (150 m), mientras que en Cerro de Pasco (4340 m) es menor de 1, y en Morococha de 1.2. Esto significa que en la altura ocurre un incremento de FSH sin afectar los de LH, con lo cual se sugiere que en la altura hay una disociación de la LH con respecto a la FSH, a pesar de que la hormona liberadora es la misma.

Tabla 5.- Relación LH/FSH en varones adultos de Lima (150 m), Cerro de Pasco (4340 m), y Morococha (4500 m)

LUGAR DE PROCEDENCIA	LH mU/ml	FSH mU/ml	LH/FSH
Lima	9.3 ± 0.9	4.9 ± 0.3	2.1 ± 0.3
C.de Pasco	9.6 ± 1.0	14.8 ± 1.2	$0.7 \pm 0.1^*$
Morococha	11.6 ± 1.3	9.8 ± 0.9	$1.2 \pm 0.2^*$

Los valores son el promedio $\bar{x} \pm$ ES. *P<0.01 con respecto a lo observado en Lima. Fuente: Llaque (1974)

Para descartar el factor racial, como el componente que podría explicar estas diferencias, se ha estudiado dos grupos de característica racial indígena, uno nativo de nivel del mar y otro de la altura, y se ha demostrado que persisten en la altura los niveles altos de FSH sin cambios en los niveles de LH sérico (Gonzales, no publicado).

d. Gonadotrofinas durante el ciclo menstrual en la altura

Los niveles de LH son similares a nivel del mar y en la altura de Cerro de Pasco (4340 m)

(Llerena y Col 1973) (Tabla 6).

Tabla 6.- Niveles de Hormona Luteinizante en mujeres de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

PROCEDENCIA	n	F.FOLICULAR mU/ml	F.LUTEAL mU/ml
LIMA	17	8.9 \pm 0.4	7.4 \pm 0.5
C. DE PASCO	22	9.1 \pm 1.4	7.9 \pm 1.9

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES. N: Número de casos.

Fuente: Llerena (1973).

No existen datos sobre los niveles de FSH durante el ciclo menstrual en la altura.

e. Gonadotrofinas en el anciano de altura

Se han realizado dos estudios en ancianos residentes de Cusco (3400 m). En el primer estudio se encuentra que los niveles de FSH fueron mayores en la altura, mientras que en el segundo no se encontró diferencias. Los niveles de LH sérico no fueron diferentes en ninguno de los grupos estudiados (Villena, no publicado).

Los estudios en mujeres se han realizado en Cerro de Pasco (4340 m) y Lima (150 m). Tanto en perimenopáusicas como en postmenopáusicas, los niveles de LH y FSH séricos fueron significativamente mayores en la altura que a nivel del mar (Coyotupa y col, 1987). La relación LH/FSH en la perimenopausia fue mayor en Lima que en la altura, sugiriendo que hay una mayor secreción de FSH en la altura (Tabla 7).

Tabla 7.- Niveles de LH y FSH en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m)

	LIMA		C. DE PASCO	
	PERI	MENO	PERI	MENO
Edad	42.1 \pm 0.5	53.0 \pm 0.90	43.9 \pm 0.7	51.8 \pm 1.0*
LH	18.5 \pm 2.2	104.4 \pm 7.00*	42.6 \pm 7.9*	150.4 \pm 8.6**
FSH	32.2 \pm 3.5	135.3 \pm 7.60*	86.4 \pm 12.5*	195.0 \pm 8.2**
LH/FSH	0.6 \pm 0.04	0.8 \pm 0.02*	0.5 \pm 0.04*	0.8 \pm 0.02*
n	28	34	25	24

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES. La edad está referida en años. LH y FSH están referidas en mU/ml. *P < 0.01 entre perimenopáusicas (PERI) y menopáusicas (MENO). **P < 0.01 entre Cerro de Pasco y Lima. Fuente: Coyotupa y col (1987)

f. Prolactina en Varones

En varones se ha demostrado que independiente de la edad, la altura tiene un efecto inhibitorio sobre la prolactina (PRL); así a una edad promedio de 23.09 años, tanto en Lima como en Cerro de Pasco (4340 m), la PRL fue mayor en Lima (410.6 mUI/ml) que en la altura (335.1 mUI/ml) (P < 0.05, análisis de covarianza).

La prolactina en niños de Lima fue de 712 \pm 82.1 mU/ml en tanto que en Cerro de Pasco fue de 385.6 \pm 46.4 mU/ml (P < 0.05).

Solis y col (1981) han analizado los niveles de PRL basal y post-inyección endovenosa de TRH (200 ug) en hombres normales nativos de Lima (150 m), Tarma (3000 m) y Cerro de Pasco (4340 m). La PRL sérica basal fue significativamente más baja en la altura; asimismo el incremento de PRL post-TRH fue similar en Lima y Tarma pero menor en Cerro de Pasco.

En ancianos de la altura, los niveles basales de PRL fueron significativamente más bajos que a nivel del mar. La magnitud del incremento porcentual en respuesta a la TRH (200 ug EV) fue similar a nivel del mar y en la altura (Tabla 8).

Tabla 8.- Niveles de Prolactina (mU/ml) post TRH (200 ug, EV) en ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3400 m).

Min Post TRH	LIMA 150 m	CUSCO 3400 m
0	576.3 \pm 58.0	89.5 \pm 24.1*
15	2207.5 \pm 347.8	389.6 \pm 59.1*
30	1919.6 \pm 299.1	431.7 \pm 69.6*
60	1436.5 \pm 183.5	299.7 \pm 52.5*
90	973.9 \pm 54.8	186.8 \pm 48.5*
120	773.3 \pm 64.4	164.1 \pm 34.7*
	(8)	(10)

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES (mUI/ml). El número de sujetos se encuentra entre paréntesis. *P < 0.01 con respecto a los valores de Lima (150 m). Fuente: Villena (no publicado). Con permiso del autor.

g. Prolactina en mujeres

En mujeres al igual que en varones los niveles de PRL sérica fueron menores en la altura, tanto durante el ciclo menstrual, como en la gestación y en el puerperio (Quintana y col, 1991; Gonzales y Santiago, no publicado) (Tablas 9 y 10).

Tabla 9.- Niveles séricos de prolactina durante las fases del ciclo menstrual en Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m)

FASE DEL CICLO	LIMA	C. DE PASCO
FOLICULAR	18.19 \pm 0.98 21	15.12 \pm 0.82* 30
LUTEAL	19.15 \pm 0.72 24	15.91 \pm 1.04* 18

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES (ng/ml). El número de sujetos se encuentra debajo de los datos. * $p < 0.01$ con respecto a Lima. Fuente: Quintana (1991).

Tabla 10.- Prolactina en suero de mujeres con ciclos menstruales normales, en el embarazo y puerperio en Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

GRUPO	LIMA 150 m	C. DE PASCO 4340 m
NO GESTANTE	160.4 \pm 16.5 18	60.72 \pm 7.0* 18
GESTANTE I TRIMESTRE	1206.2 \pm 241.3 20	386.50 \pm 65.5* 20
GESTANTE II TRIMESTRE	2494.7 \pm 248.3 19	1424.00 \pm 194.4* 18
GESTANTE III TRIMESTRE	3770.0 \pm 285.3 20	2362.00 \pm 275.3* 20
PUERPERIO	1356.6 \pm 207.9 19	970.05 \pm 185.1 20

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES (mUI/ml). * $P < 0.01$ con respecto a lo observado a nivel del mar. El número de sujetos se encuentra debajo de los datos. Fuente: Quintana (1991).

IV. FUNCION TESTICULAR

IV-i. Estudios en exposición aguda a la altura

La exposición de varones normales nativos de nivel del mar a una altura de 4340 m produce una reducción en el número total de espermatozoides, que se mantiene bajo aún a los 27 días de exposición, y permanece en esos bajos valores aún a los 15 días de descender a nivel del mar (Donayre, 1968). La motilidad de los espermatozoides disminuyó notoriamente recién a los 14 días de estar en la altura, y continuó disminuyendo a los 27 días, pero se recupera al retornar a los sujetos a nivel del mar. El porcentaje de formas anormales se incrementa desde los 7 días de exposición a la altura y se

mantiene en esos valores elevados aún después del descenso a nivel del mar. El pH y la fructosa se incrementaron significativamente en la altura, mientras que el ácido cítrico se mantuvo invariable. La fructosa, un producto de las vesículas seminales, se encuentra bajo estímulo androgénico (Gonzales 1989), y una elevación en su concentración puede deberse a un incremento en los niveles de andrógenos por la exposición aguda a la altura.

Una hormona que se encuentra asociada a la función testicular es la serotonina. Este compuesto se encuentra incrementado en sangre de varones infériles (Gonzales y col, 1989). La serotonina se encuentra incrementada por la exposición aguda a la altura (Llaque y col, 1974; Gonzales y col, 1979). De acuerdo a resultados experimentales, en ratas expuestas agudamente a la altura, la serotonina sería responsable de los cambios producidos a nivel de la espermatogénesis. Esta situación es revertida por la administración de un antiserotoninérgico (Gonzales y col, 1990).

Para una adecuada espermatogénesis se requiere tanto de testosterona como de FSH. Los datos de exposición aguda demuestran que la FSH no es alterada, lo cual sugiere que los cambios en la espermatogénesis sean debidos a un efecto directo de la altura sobre el testículo.

En relación a los niveles de testosterona, hormona producida por las células de Leydig, se demuestra que la excreción urinaria de testosterona está reducida durante la exposición a la altura, cambio que es temporal (Guerra-García y col, 1965) (Tabla 11), mientras que su tasa de producción no se modifica (Guerra-García y col, 1965), en tanto que las concentraciones séricas se elevan por la exposición a la altura (Llaque, 1974; Gonzales, 1983; Fujibayachi, comunicación personal). Experimentalmente, se ha demostrado que tanto las ratas (Gonzales y col, 1990; Mujica, 1990), como los cobayos de nivel del mar (Garayar, 1990), incrementan los niveles de testosterona al ser expuestos a la altura. La mayor concentración de testosterona parece deberse a que las células de Leydig estásan estimuladas por la serotonina (Gonzales y col, 1990) y la prolactina (Mujica, 1990). Estos cambios son prevenidos cuando se administra un anti-serotoninérgico (Gonzales y col, 1990) o un dopaminérgico (Mujica, 1990).

De estos datos puede deducirse que la alteración de la espermatogénesis durante la exposición aguda a la altura es independiente del

Tabla 11.- Niveles urinarios de testosterona (ug/24 h) en hombres expuestos agudamente a la altura

DIAS DE EXPOSICION	TESTOSTERONA URINARIA ug/24 h
0	98.8 \pm 14.3
3	39.0 \pm 7.1*
7	144.0 \pm 23.0
14	70.4 \pm 13.3

El estudio se realizó en 10 sujetos. Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES. * $p < 0.05$ con respecto a los valores antes de la exposición.

Fuente: Guerra-García, 1971.

efecto de la hipoxia sobre la función endocrina testicular. La menor concentración de LH sérica observada en hombres durante la exposición aguda a la altura se debería a un efecto de la retroalimentación negativa de la mayor concentración sérica de testosterona observada en la misma situación.

IV-ii. Estudios en nativos de la altura

No se han observado diferencias en los niveles de testosterona sérica entre varones de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m) para edades de 7 a 17 años (Coyotupa y Llerena, 1983).

Tabla 12.- Niveles de testosterona sérica (ng/ml) en varones adultos de nivel del mar y de la altura

LUGAR	ALTITUD m	TESTOSTERONA ng/ml	AUTOR, AÑO
Lima	150	8.03 \pm 0.77	Llaque, 1974
Lima	150	7.70 \pm 0.40	Garmendia, 1978
Lima	150	9.01 \pm 1.18	Gonzales, 1990
Lima	150	6.03 \pm 0.32	Kaneku, 1989
Cusco	3500	7.90 \pm 0.40	Garmendia, 1978
Cusco	3500	8.60 \pm 0.90	Gonzales, 1990
C. Pasco	4340	5.25 \pm 0.31	Kaneku, 1989
C. Pasco	4340	5.70 \pm 0.40*	Gonzales, 1990
C. Pasco	4340	6.66 \pm 0.61	Llaque, 1974
Morococha	4500	6.05 \pm 0.80	Llaque, 1974

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES. La información ha sido recopilada de diversos autores, y en todos los casos las mediciones han sido realizadas por radioinmunoensayo. * $p < 0.05$ con respecto a Lima.

En adultos, los niveles basales de testosterona plasmática son similares entre varones de Lima (150 m), Cusco (3500 m) (Garmendia y col, 1978; Gonzales y col. no publicado), Cerro de Pasco (4340 m) (Llaque, 1974; Kaneku, 1989), y Morococha (4500 m) (Llaque, 1974) (Tabla 12); sin embargo en todos los estudios realizados a

4340 m y 4500 m se observa que el promedio de la testosterona sérica es menor, aunque no estadísticamente significativa, lo cual indica que hay un número de sujetos que en alturas por encima de 4000 m tienen niveles disminuidos de testosterona circulante. Un reciente estudio en nuestro laboratorio demostró que la testosterona basal en Cerro de Pasco fue significativamente menor que en Lima (150 m) (ver Tabla 12).

Los menores valores basales observados en alturas por encima de 4000 m parecen deberse a una menor disponibilidad del precursor 17-hidroxiprogesterona, y no a un mayor metabolismo hacia estradiol (Kaneku, 1989).

La respuesta a la hCG administrada en dosis única (5000 UI, IM) en nativos adultos de Lima (150 m), Cusco (3500 m) y C. de Pasco (4340 m) fue similar en las tres altitudes estudiadas (Kaneku, 1989; Villena y col, no publicado) (Tabla 13).

Tabla 13.- Respuesta a la hCG (5000 UI, IM) en nativos adultos de Lima (150 m), Cusco (3500 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

TIEMPO POST-hCG horas	LIMA 150 m (7)	CUSCO 3500 m (8)	C. PASCO 4340 m (5)
0	9.0 \pm 1.2	8.6 \pm 0.9	5.7 \pm 0.4**
24	10.6 \pm 1.6	9.3 \pm 0.7	7.0 \pm 0.8
48	11.3 \pm 1.7	12.3 \pm 1.7	10.5 \pm 1.9
72	14.1 \pm 1.1	13.2 \pm 1.6	

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES. El número de sujetos se encuentra entre paréntesis. ** $p < 0.05$ con respecto a Lima. Fuente: Villena, Cobarruvias y Gonzales (no publicado).

La LH es la hormona que estimula la secreción de testosterona, y ésta a su vez por retroalimentación negativa disminuye los niveles de LH en suero. Así, se ha estudiado la relación LH/testosterona como una forma de evaluar la actividad biológica periférica de la testosterona, encontrándose en primer término que la menor secreción de testosterona encontrado en algunos individuos de altura es de naturaleza primaria, pues los niveles de LH se incrementan, y segundo que conforme aumenta la altitud de residencia se incrementan los valores de la relación LH/T, de 1.01 en Lima (150 m), a 1.35 a 4340 m, y 1.75 a 4500 m, lo que significa que por unidad de testosterona su efecto biológico periférico es menor conforme aumenta la altitud (Tabla 14). La explicación de esta diferencia podría establecerse

a nivel de receptores. Como es conocido en el nativo de altura la distribución pilosa en el organismo es escasa, y esto se podría explicar por la menor respuesta periférica a los andrógenos. Sin embargo estos individuos fenotípicamente no son hipoandrogénicos, probablemente debido a que se han establecido mecanismos que compensen esta deficiencia, como puede ser una adecuada respuesta al estímulo gonadotrópico, y una mayor permanencia de los andrógenos dentro del organismo.

Tabla 14.- Niveles de LH, testosterona sérica y la relación LH/T en varones adultos de nivel del mar y de la altura

LUGAR	ALTITUD m	LH	TESTOSTERONA	LH/T
		mU/ml	ng/ml	
LIMA	150	9.3 ± 0.9	8.0 ± 0.8	1.0 ± 0.1
C.PASCO	4340	9.6 ± 1.0	6.7 ± 0.6	1.4 ± 0.1
MOROCOCHA	4500	11.6 ± 1.3	6.0 ± 0.8	1.8 ± 0.1*

Los datos son el promedio $\bar{x} \pm$ ES. *P < 0.01 con respecto a los valores de Lima.

Fuente: Adaptado de Llaque, 1974.

Esta última posibilidad se refuerza en el hecho de que la excreción urinaria de testosterona ante el estímulo con hCG se encuentra disminuida y es más retardada que a nivel del mar (Guerra-García y col, 1969), mientras que los niveles circulantes se mantienen adecuadamente (Tabla 13); además el hecho de que la testosterona sérica post GnRH permanezca más tiempo incrementado en suero en varones de la altura que a nivel del mar refuerza esta hipótesis. El reciente hallazgo de que un contraceptivo esteroideo, la depoprovera, permanece mayor tiempo circulando en mujeres de altura en México en relación a las mujeres de nivel del mar en Tailandia (Pérez-Palacios, comunicación personal) apunta a que este fenómeno sea dependiente de la altura.

En los ancianos de altura se han medido asimismo, los niveles basales de testosterona así como su respuesta a la hCG (5000 UI), y se les ha comparado con lo observado en un grupo similar a nivel del mar (Kaneku, 1989). Los resultados no demuestran diferencias en los niveles séricos de 17-hidroxiprogesterona, testosterona y estradiol sérico.

Estos resultados demuestran que la función endocrina testicular y la respuesta al estímulo

hormonal está conservada en la altura. Similar resultado se ha observado en cobayos de nivel del mar y de la altura (Garayar, 1990).

El estudio del líquido seminal revela que el conteo de espermatozoides es similar en Lima (150 m), Cerro de Pasco (4340 m) y Morococha (4500 m), sin embargo el volumen seminal, la motilidad y el porcentaje de formas normales fueron menores en la altura. En ninguno de los casos estos valores se apartan de lo considerado como rango de normalidad. En relación a la bioquímica seminal, el pH estuvo reducido en la altura, y el ácido cítrico elevado. Otras variables, como la fructosa, el sodio, potasio y cloro fueron similares en Lima y la altura (García-Hjarles, 1989).

V. FUNCION OVARICA

Se ha estudiado comparativamente el ciclo menstrual en mujeres nativas de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m) (Arrascue y col, 1973). Los niveles de pregnadiol urinario que reflejan los niveles de progesterona circulante fueron similares en Lima y altura tanto en la fase folicular como en la luteal.

Los valores de estrógenos fraccionados y totales son similares en ambas altitudes. Estos resultados sugieren que la función ovárica está conservada en la altura.

Durante la gestación se ha demostrado que los niveles de progesterona sérica son similares (Santiago y col, no publicado), mientras que el estriol sérico es menor que a nivel del mar (Sobrevilla y col, 1971).

VI. PATOLOGIA REPRODUCTIVA EN LA ALTURA

VI.i. Mal de Montaña Crónico (MMC)

Se han estudiado nueve sujetos de Cerro de Pasco (4340 m) en quienes se estableció el diagnóstico de MMC por presentar los síntomas característicos de hipereritremia severa y ECG con evidencia de hipertrofia ventricular derecha, sin antecedentes de enfermedad cardiorrespiratoria. Ninguno era minero y la edad promedio al momento del estudio fue de 41 años. Como grupo control se estudiaron 10 nativos de Cerro de Pasco, que no trabajaban en minería y con edad promedio de 40 años.

La mayoría de pacientes con MMC presentan

una menor excreción urinaria de hormonas testiculares que posiblemente refleja una disminuida función endocrina de la gónada, la cual sería primaria de origen, dado que los niveles de LH sérico son normales y estos pacientes no responden adecuadamente al estímulo exógeno con hCG (Guerra-García y col, 1973) (Tabla 15)

Tabla 15.- Función endocrina hipófiso-testicular en nativos de altura (NNA) y en pacientes con mal de montaña crónico (MMC).

HORMONAS	NNA	MMC
LH (mUI/ml)	9.5 ± 1.0	8.7 ± 1.7
FSH (mUI/ml)	11.7 ± 1.2	12.4 ± 2.4
T (ng/ml)	6.6 ± 0.6	4.8 ± 0.6
T post hCG (ng/ml)	10.0 ± 0.8*	5.4 ± 0.7

*P<0.01 con respecto al valor basal. Fuente Guerra-García (1973)

El volumen seminal y la motilidad de los espermatozoides fueron similares entre nativos normales de altura y aquellos con Mal de Montaña Crónico (MMC) pero menores que a nivel del mar. El número de espermatozoides por unidad de volumen fue similar en ambos grupos de altura, mientras que la fructosa seminal, un marcador de los andrógenos, fue menor en el MMC (García-Hjalles y Ames, 1973).

De esto se deduce que las variables seminales en el MMC no se afectan en la medida que lo hace la función androgénica testicular. La mejor expresión de la preservación de la función reproductiva es el número de hijos de los pacientes casados con MMC.

VI.ii. Patología Reproductiva en Ancianos

Se ha evaluado la frecuencia de impotencia eréctil, ausencia de erección matinal, hipoplasia testicular, ginecomastia y testículos blandos en ancianos entre 60 y 85 años residentes a nivel del mar y en la altura de Cusco (3400 m). Los datos revelan ausencia de diferencias en estas variables a excepción de la ginecomastia y los testículos blandos que fueron más prevalentes en la altura (Tabla 16). Aún no se han establecido los mecanismos que permitan explicar estas diferencias (Villena y col, no publicado).

Las actitudes hacia la sexualidad fueron similares en ancianos de nivel del mar y de la

altura (Alarcón y col, 1991)

Tabla 16.- Patología reproductiva en ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3400 m)

PATOLOGIA	CUSCO*	LIMA
	%	%
Impotencia	41.8	51.2
Ausencia de erección matinal	46.7	49.7
Hipoplasia testicular	3.3	3.3
Criptorquidia	0.0	1.3
Tumoración testicular	0.0	1.3
Ginecomastia	9.3	1.6
Testículos blandos	88.5	44.4

*El 65% pertenecen a un Centro Gerontológico y el 35% son pensionistas del IPSS. Fuente: Villena (no publicado y con permiso del autor).

VI.iii. Hiperprolactinemia

La prevalencia de hiperprolactinemia es 2.6 veces mayor a nivel del mar que en la altura. En Lima (150 m) la mayor prevalencia de hiperprolactinemia se observa en aquellos casos de polimenorrea (100%) y de oligomenorrea (68.5%), mientras que en la altura en ningún caso de patología reproductiva se observó hiperprolactinemia. La prevalencia de galactorrea en los casos de patología reproductiva fue de 76% para Lima y 36% para Cerro de Pasco (4340 m). En conclusión, la prevalencia de hiperprolactinemia y de galactorrea es menor en la altura (Quintana, 1991).

VI.iv. Hipertensión inducida por el embarazo

No se ha encontrado diferencias en la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo en tres localidades de altura, Cobrizo (2100 m), La Oroya (3735 m) y Cerro de Pasco (4340 m), siendo ésta de 23%, valor más bajo que el registrado a nivel del mar. A mayor altitud se encuentra mayor frecuencia de proteinuria (Izquierdo, 1989). Aunque la enfermedad inducida por el embarazo es baja en la altura, la tasa de mortalidad fue mayor en la altura en forma directamente proporcional. Así, la tasa de mortalidad materna por 100 mil nacidos vivos es mayor en Cerro de Pasco (4340 m), que en Cusco (3400 m), Huancayo (3280 m) y Lima (150 m) (Chirinos y Guerra-García, 1990).

Se concluye que la altura no favorece a la

presentación de la hipertensión inducida por el embarazo, a pesar del nivel socioeconómico bajo. La mayor tasa de mortalidad materna en la altura probablemente sea debido a deficiente control prenatal.

SUMMARY

Acute exposure of men to high altitude (HA) results in an increase in serum prolactin (PRL) and testosterone (T) levels and reduction in serum gonadotropins levels. Spermatogenesis becomes altered but it may be reversed with antiserotonergic drugs.

Women acutely exposed to HA during early follicular phase had anovulatory cycles which could be associated to the reduced gonadotropins levels.

Intermitent exposure to HA results in an intermediate situation between sea level and HA natives.

HA native men have similar serum LH and T levels but higher FSH levels with lower levels of serum PRL than their counterparts at sea level.

HA women had lower serum PRL and similar serum LH and estradiol levels than natives at sea level.

The infertility rate in people intermitently exposed to HA is 10% which is similar to that at sea level.

The prevalence of hyperprolactinemia in both sexes is significantly reduced at HA.

Patients with Chronic Mountain Sickness (CMS) had lower levels of serum T and similar levels of serum LH and FSH with respect to normal natives at HA. T response to hCG is reduced in these patients but sperm count and sperm motility were normal. Seminal fructose, which is an effector of androgens, was reduced.

Aged men at HA had similar frequency of impotence, morning penile tumescence and testicular hypoplasia than those at sea level.

REFERENCIAS

Alarcón I., Gazzolo, D., Villena A (1991) Actitudes hacia la sexualidad en ancianos que residen a nivel del mar y en la altura. XII reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigaciones en Reproducción Humana. Caracas. Abst 56

Arrascue F., Gómez C., Llerena LA., Rodríguez W., Guerra-García, R (1973) Estudio comparativo del ciclo menstrual y de la función adrenal de la mujer de Cerro de Pasco y de Lima. V Jorn. Peruanas Endocrinol. Cuzco-Perú. Abril 27-Mayo 1, Abst 15.

Calancha de la A (1639) Crónica moralizadora de la Orden de San Agustín, Barcelona

Chirinos J., Guerra-García, R (1990) Enfermedad hipertensiva

del embarazo a nivel del mar y la altura. II Jornadas Internacionales de Biopatología Andina. Cuzco-Perú. Abst 6.

Coyotupa J., Llerena L.A., Guerra-García R. (1977) Respuesta a la GnRH en hombres normales de altura y de nivel del mar. VII Jorn. Per. Endocr. Ica-Perú. Abst. 42

Coyotupa J., Llerena LA (1983) Maduración sexual en Cerro de Pasco (4340 m) y Lima (150 m). Arch. Biol. Andina 12:52-66

Coyotupa J., (1986) Maduración sexual en la altura y a nivel del mar. Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Coyotupa J., Gonzales S., Zorrilla R., Ramirez T., Gonzales GF., Guerra-García R (1987) Edad de la menarquia y de la menopausia en la altura de Cerro de Pasco. IV Congreso Nacional de Medicina de Altura. Huánuco-Perú. Abst 2.

Donayre J (1968) Endocrine studies at high altitude. IV. Seminal changes in men exposed to altitude. J. Reprod. Fertil. 16:55

Garayar D., Guerra-García, R (1990) El cobayo: modelo experimental para estudios endocrinológicos de altura. VI Jornadas Científicas. UPCH. 17-22 Sept. Abst 192

García-Hjarles MA., Ames R (1973) Espermatograma y bioquímica seminal en nativos de altura y en pacientes con Mal de Montaña Crónico. V Jorn. Per. Endocrinol. Cusco-Perú. Abst 23.

García-Hjarles MA (1989) Espermatograma y bioquímica seminal de nativos de altura y pacientes con mal de montaña crónico. Arch. Biol. Med. Exp. 22:61-67

Garmendia F., Valdivia H., Castillo O., Ugarte N., Garmendia A. (1978). Función endocrina en el hombre normal de mediana altitud. I Jorn. Medic. Cirugía Altura. La Oroya - Perú. Abst. 1

Gonzales GF (1983) Endocrinología en las grandes alturas. Rev. ANBIOP (Perú) 2:9-66

Gonzales GF., Kaneku L., Abuid J., (1979) La interrelación hormonal durante la exposición aguda a la altura de Cerro de Pasco en humanos. VII Jorn. Per. Endocr. Abst.

Gonzales GF (1989) Functional structure and ultrastructure of seminal vesicles. Archives Androl. 22: 1-14

Gonzales G.F., Rodríguez L., Valera J., Sandoval E., García MA (1990). Prevention of high altitude-induced testicular disturbances by previous treatment with cyproheptadine. Arch. Androl. 24: 201-205

Gonzales GF., García-Hjarles, M.A., Napurí R., Coyotupa J (1989) Blood serotonin levels and male infertility. Archives of Andrology. 22:85-90

Guerra-García R., Franco J., González G.F., (1989) Serum inhibin is inversely correlated with serum FSH levels in adult men. Arch. Androl. 22:35-40

Guerra-García R., Zorrilla R., Villena A., Garayar D., Coyotupa J. (1986). Estudios en hombres en exposición intermitente de la altura IV. Función del eje hipófiso-gonadal: Respuesta a la administración de GnRH. IV Jorn. Científicas

UPCH. Abst. 14

Guerra-García R., (1959). Hipófisis, adrenales y testículos de cobayos a nivel del mar y en la altura. Tesis Bachiller en Medicina. UNMSM.

Guerra-García, R (1971) Testosterone metabolism in men exposed to high altitude. *Acta Endocrinol. Panam.* 2:55

Guerra-García R (1969) A test of endocrine gonadal function in men: urinary testosterone after the injection of hCG. II. Different response of the high altitude native. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29:179-182

Guerra-García, R., Llerena LA., Garayar D., Ames R (1973) Función endocrina hipófiso-testicular en nativos de altura y en pacientes con mal de montaña crónico. V Jornadas Peruanas de Endocrinología. Cusco-Perú. Abst 22.

Izquierdo G (1989) Influencia de la altura en la incidencia de la hipertensión inducida por el embarazo. Tesis de Bachiller. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de la Libertad. Trujillo-Perú.

Kaneku L (1989) Respuesta testicular a la hCG en varones jóvenes y ancianos a nivel del mar y en la altura. Tesis de Maestría. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

LLaque W., (1974). Estudio del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal en hombres normales a nivel del mar y en la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

LLaque W., Utano L., Guerra-García R., (1974). Incremento de la serotonina plasmática en hombres expuestos agudamente a la altura en Cerro de Pasco. 8vo. Congreso Panamericano de Endocrinol. Bs. As. Argentina. Abst. 101.

LLerena L.A., LLaque W., Guerra-García R., (1974) Respuesta al Citrato de clomifeno en hombres normales de altura (4340 m.) Reproducción 1:434

LLerena L.A. (1973). Determinación de hormona luteinizante por radioinmuno ensayo: Variaciones fisiológicas y por efecto de la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú.

LLerena L.A., Pretell E.A., Gómez R., (1973). Estudios del ciclo menstrual en la exposición aguda a la altura. V Jorn. Per. Endocr. Cusco-Perú. Abst. 20

Molina G., Castillo O., Ugarte N., Garmendia F. (1985) Respuesta Hipófiso-Gonadal a la infusión pulsátil de GnRH en

la altura. I Congreso Peruano de Endocrinología. Nov. 21-25. Abst. 32

Monge M.C., San Martín M. (1942) Fisiología de la Reproducción en la Altura. *Anal Fac. Med. (Lima)* 25:34

Mujica E. (1990) Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Quintana L., Coyotupa J., Ramírez T., Carrillo C., Gonzales GF (1991): Prolactinemia en mujeres de la altura y de nivel del mar. *Ginecología y Obstetricia (Perú)* 88-94

Raitner BA., Michael SD., Altland PD (1980) Plasma concentrations of hypophyseal hormones and corticosterone in male mice acutely exposed to simulated high altitude. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 163:367-371.

San Martín M (1950) Reproducción y fertilidad en altura. *Rev. Fac. Med. Vet (Lima)* 45:140

Sawhney RC., Chhabra PC., Malhotra AS., Singh T., Riar SS., Rai RM (1985) Hormone profiles at high altitude in man. *Andrologia* 17:178-184

Shaw RW (1980) Neuroendocrinología del ciclo menstrual en la mujer. En: *Clínica Endocrinológica: Endocrinología Reproductiva 6/3*. Salvat Ed. Barcelona. pp. 64-94

Sobrevilla LA., Midgley R. (1968) Plasma luteinizing hormone levels in males acutely exposed to high altitude. In: *Gonadotropins*. Ed. E. Rosemberg. pp. 367

Sobrevilla LA., Midgley R. (1971). The plasma gonadotropin response to acute high altitude exposure. *Acta Endocrinol. Panam.* 2:47-53.

Solis J., Guerra-García R., Acosta S., Hurtado J., Vásquez S., Alarcón R. (1981). Prolactina en condición basal y después de la inyección endovenosa de TRH en sujetos normales de poblaciones de diferentes alturas del Perú. IX Jorn. Per. Endocrinol. Huancayo-Perú.

Valdivia H., Garmendia F., Ugarte N., Castillo O., Garmendia A. (1977) Función hipotálamo-hipófiso-gonadal en la altura (3400 m). VII Jorn. Per. Endocr. Ica-Perú. Abst. 51

Vander AJ., Moore LG., Brewer G., Menon KMJ., England BG (1978) Effects of high altitude on plasma concentrations of testosterone and pituitary gonadotropins in man, *Aviat. Space Environ. Med* 49:356-357.