

## TEMAS DE REVISIÓN

## ENDOCRINOLOGIA EN LAS GRANDES ALTURAS

Gustavo F. Gonzales

**Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de Altura.**  
**Universidad Peruana Cayetano Heredia. Apartado 1843, Lima-Perú**

**RESUMEN.** El vivir en las grandes alturas, significa someterse a un medio donde predomina una baja presión de oxígeno. Ante tal situación el organismo responde en diversas formas para obtener una adaptación a este medio hipóxico. Estas respuestas pueden ser diferentes de acuerdo a la magnitud de la hipoxia.

El estudio de la fisiología de altura, realizado por destacados científicos peruanos se ha constituido en uno de los más importantes campos de investigación de nuestro país en los últimos cincuenta años.

En la presente revisión se ha tratado de resumir los trabajos sobre endocrinología en el nativo de la altura, que han realizado diversos investigadores del país y del extranjero, y se ha tratado de explicar en lo posible, las diferencias observadas con respecto a la endocrinología del nativo de nivel del mar.

Los resultados demuestran diferencias endocrinas en el nativo de la altura, que están relacionados principalmente al metabolismo intermedio, y a la reproducción.

## 1. Introducción

Alrededor del 30% de la población del Perú, vive en alturas sobre los 3000 metros. La vida en las alturas representa una situación de mayor demanda energética para el individuo quien lo compensa a costa de diferencias en la morfología y fisiología que normalmente presenta el nativo del nivel del mar. De estas diferencias morfológicas y fisiológicas se han estudiado los aspectos hematológicos, respiratorios, cardiovascular, antropológico, reproductivos y los endocrinológicos.

Actualmente están bien reconocidos los efectos de los factores ambientales y emocionales sobre el sistema endocrino. En los últimos veinte años ha quedado firmemente establecido que los mecanismos de control endocrino de los animales y humanos depende de la conexión y de la interdependencia de los sistemas nervioso y endocrino.

Schally y col. al sintetizar las hormonas hipotalámicas de liberación de hormonas hipofisiarias, demostraron que el hipotálamo

**SUMMARY.** Life at high altitude means to be submitted to an environment where hypoxia and low barometric pressure are prevalent. In such circumstance, living organisms must respond in different forms aimed to obtain an adaptation to this hypoxic environment. These responses may vary according to magnitude of hypoxia.

The study of the physiology at high altitude made by cleaver peruvian scientists is one of the most important fields for investigation in Peru during the last 50 years.

The present review has been carried out to resume studies related to endocrinology of natives at high altitude performed by national and international researchers, and it is attempted to explain as possible, the differences observed with endocrinology of natives at sea level.

Results demonstrate that there are endocrine differences in natives at high altitude which are related mainly to intermediate metabolism and reproduction.

era el nexo entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino. Existen también complejas conexiones nerviosas entre el hipotálamo y otras áreas del cerebro como por ejemplo, el hipocampo, el septum, el tálamo anterior, el cerebro medio, la amígdala, y con éstos el bulbo olfatorio y el nervio óptico. Estas conexiones consisten en fibras aferentes y eferentes cuya función es regulada por los neurotrasmisores. Así el control hipotalámico de la secreción hipofisiaria está influenciado por cierto número de estímulos intrínsecos y extrínsecos de tipo extrahipotalámico que actúan modulando la secreción de las hormonas hipotalámicas.

Las fuerzas ambientales, frío e hipoxia, producirían cambios en el sistema endocrino, que serían dependientes de alteraciones en la disponibilidad de los neurotrasmisores cerebrales. Un estímulo constante de tipo ambiental durante el ciclo biológico, produciría diferencias en el sistema endocrino, con respecto a lo que acontece ante la ausencia de este estímulo. Esta situación ocurre en la vida en las grandes alturas, la cual ha contribuido a nuestro entendimiento a explicar los meca-

nismos fisiológicos básicos para la adaptación al ambiente.

## 2. Aspectos neuroendocrinos

Hay evidencias, de que los neurotransmisores cerebrales están afectados durante la exposición aguda y crónica a la altura. Entre éstos la dopamina y la serotonina parecen estar implicados en los cambios fisiológicos durante la exposición a la altura y a la hipoxia simulada en cámaras de baja presión. Los cambios durante la exposición aguda no necesariamente son similares a los observados en la exposición crónica o en los nativos de altura.

En ratas expuestas a hipoxia hipobárica aguda se encuentra una menor concentración de dopamina después de una carga con l-dopa (100 mg/Kg) (Boismare y col, 1975) y un significativo incremento de sustancia P y metencefalina en la sustancia negra, pero no en el cuerpo estriado, globus pálido o hipotálamo (Arregui, Barer y Emson, 1981).

La serotonina sanguínea se incrementa

tanto en ratas (Gonzales, 1980) como en humanos (Gonzales, Kaneku y Abuid, 1979) expuestos agudamente a una altura de 4340 metros. Asimismo la concentración sanguínea de serotonina en el hombre nativo de altura, es mayor que la observada a nivel del mar (Gonzales y col, 1978). Es posible que la serotonina también se incremente a nivel cerebral (Gonzales, 1980). Existen evidencias clínicas de una mayor actividad dopamínérgica en los nativos de la altura (Gonzales y Carrillo, 1993).

Los cambios en los niveles sanguíneos de la serotonina, sólo se presenta en los hombres, y no en las mujeres adultas (Tabla 1).

A diferencia de los adultos, los niños nativos de la altura, tienen una menor concentración de serotonina sanguínea, que los adultos de la misma zona, y que los niños de la costa (Gonzales, Guerra-García y Hum, 1979) (Tabla 2), lo que parece indicar que durante la infancia en la altura, existe una menor producción de serotonina, posiblemente por efecto de la hipoxia de altura.

TABLA 1. Niveles de serotonina sanguínea (ng/ml) en nativos residentes de diferentes altitudes del Perú.

Altitud (m)	Hombres	Mujeres
150	92.3 ± 6.1	145.5 ± 6.4
3280	175.1 ± 13.2*	178.4 ± 12.9
4340	200.6 ± 24.1*	177.8 ± 20.4

\* P< 0.001 entre los hombres de 3280, y 4340 mts con respecto a los de 150 mts.

TABLA 2. Niveles de serotonina sanguínea (ng/ml) en niños de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Altitud (m)	Niños	Niñas
150	353.5 ± 31.9*	250.3 ± 23.1**
4340	119.5 ± 17.3	114.2 ± 18.0

El promedio de edad es de 5.6 años. \*p < 0.001 con respecto a los demás grupos. \*\*p < 0.01 con respecto a los niños y niñas de C.de Pasco.

La serotonina urinaria es mayor en los nativos de la altura que a nivel del mar, mientras que los sujetos con Mal de Montaña Crónico presentan valores intermedios entre ambos grupos (Castañeda y Sobrevilla, 1973).

Una mayor excreción urinaria de la serotonina indica la presencia de una mayor concentración plasmática de la fracción libre, la forma activa de la amina. La hipoxia de altura debe ocasionar un incremento de la concentración de la

serotonina ligada a las plaquetas y de la serotonina libre, que a su vez deben producir los cambios observados durante la exposición aguda a la altura, como la mayor secreción de la hormona del crecimiento (Sutton y col, 1970), y de la prolactina (Mujica, 1990).

### 3. Hipotálamo

En los mamíferos, el hipotálamo constituye una porción relativamente pequeña del cerebro. En las especies animales inferiores, el espacio ocupado por las estructuras hipotalámicas es mucho mayor que en el hombre, cuando se relaciona con el total de la masa cerebral. Las principales aferencias al hipotálamo proceden de la corteza piriforme y del hipocampo, dos áreas corticales de filogenia primitiva. Las áreas corticales de filogenia más reciente, como la circunvolución del cíngulo, se conectan al hipotálamo a través del hipocampo. El haz hipotálamo-hipofisiario se considera la proyección eferente más importante del hipotálamo. Estas fibras son todas amielínicas y relativamente numerosas; se han contado 60,000 en el mono y 100,000 en el hombre.

La región del hipotálamo que se relaciona con la adenohipófisis procede de los núcleos del tuber cinereum. La región antero-medial del tuber cinereum se denomina eminencia media. Los capilares del sistema portal abundan en esta región así como terminaciones nerviosas, con abundantes gránulos y vesículas contenido a las hormonas hipotalámicas.

#### Funciones del hipotálamo: Generalidades

El hipotálamo integra múltiples funciones y participa en diferentes respuestas que aseguran el mantenimiento de la homeostasis y la iniciación y control de las respuestas conductuales. Las funciones en las que el hipotálamo participa de manera principal son las siguientes:

- 1.- Control del sistema endocrino
- 2.- Reproducción
- 3.- Sed y control del balance hídrico
- 4.- Control del peso corporal
- 5.- Regulación de la temperatura

- 6.- Reacciones al stress
- 7.- Control de la conducta emocional
- 8.- Sueño y vigilia
- 9.- Control de reacciones somáticas

La influencia de la exposición a la altura (aguda y crónica) sobre las funciones hipotalámicas, han sido estudiadas con respecto al control del sistema endocrino, reproducción, control del peso corporal y el sueño, así como la regulación de la temperatura.

#### Control del sistema endocrino

##### *Control de la liberación de hormonas de la adenohipófisis:*

La secreción de hormonas hipofisiarias es mediada por acción de las hormonas hipotalámicas (liberadoras e inhibidoras). Algunas de estas hormonas son actualmente utilizadas como pruebas de estímulo o inhibición de la reserva funcional hipofisiaria. Así, en los nativos de la altura, se ha estudiado la respuesta a la administración endovenosa de 50 ug. de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) en hombres nativos del Cusco (3500 mts) (Garmendia y col, 1977), y la respuesta a 100 ug. de LHRH en hombres nativos de Cerro de Pasco (4340 mts) (Coyotupa y col, 1977). En los nacidos a 3500 mts. no se apreció diferencias en las respuestas de LH y FSH séricos, mientras que a 4340 metros, la respuesta de LH es menor que a 150 metros, mientras que la respuesta de FSH a LHRH resultó ser mayor en la altura.

##### *Respuesta al citrato de clomifeno:*

Normalmente los esteroides gonadales desarrollan efectos retroactivos inhibidores que pueden influir sobre la liberación de la LHRH. Esta acción inhibitoria se produce en la región media del hipotálamo y en la hipófisis. Esta característica ha sido utilizada en la práctica clínica para establecer pruebas de estimulación hipotalámicas, mediante el uso del citrato de clomifeno, que actúa en los receptores de los esteroides gonadales en el hipotálamo, bloqueando así la acción inhibitoria de éstos, por lo tanto durante su administración se ha de producir un incremento de las gonadotropinas LH y FSH, así como de la testosterona plasmática.

Se ha estudiado la respuesta al citrato de clomifeno (Biogen-Sanitas, Perú) como una prueba de la función del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal, comparativamente en hombres de Lima (150 mts.) y de Cerro de Pasco (4340 mts.), quienes recibieron 50 mg por vía oral del citrato del clomifeno, dos veces al día durante cinco días. En los sujetos de Lima se observa un incremento progresivo y en forma paralela de los niveles séricos de LH y testosterona, desde el primer día (15 y 13% respectivamente) alcanzando un máximo (112 y 98% respectivamente) al quinto día del tratamiento. En los sujetos de altura el incremento de LH y testosterona se inicia al segundo día (42 y 44% respectivamente), siendo al quinto día de 60 y 29% respectivamente. En ambos grupos los niveles de FSH ascendieron progresivamente desde el primer día en similar magnitud. Estos resultados muestran un compromiso parcial de la reserva funcional del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (Llerena y col, 1974), siendo mayormente afectado la respuesta de LH.

#### *Estudios en la tercera edad*

Se han realizado estudios en ancianos entre 70 y 80 años nacidos en Lima (150 m) y Cusco (3500 m). La respuesta de TSH y prolactina a la administración de 200 ug endovenoso de TRH fue similar en Lima y Cusco (Villena, 1994); la respuesta de LH a 100 ug de LHRH fue similar en Cusco y Lima. La respuesta de FSH fue de menor magnitud en la altura que a nivel del mar (Villena, 1994).

#### *Control del peso corporal (hambre y saciedad)*

El núcleo ventromedial del hipotálamo es uno de los más importantes en el mantenimiento del peso corporal. Se ha postulado que algunas de estas células son glucorreceptoras, que informarían del nivel de la glucosa dentro o fuera de la célula. Por otra parte, la capacidad para utilizar la glucosa puede ser el factor determinante de la actividad de éstas células y a su vez, podría depender de la disponibilidad de glucosa y de la cantidad de insulina en sangre. La dependencia entre la

actividad del núcleo ventromedial y los distintos niveles glicémicos también parece ser ratificada por las descargas alternativas de las neuronas ventromediales y las neuronas de los núcleos laterales en relación con el nivel de glicemia. La aplicación de glucosa a las células del núcleo ventromedial aumenta la frecuencia de descarga (Oomura y col, 1969), lo cual hace que el animal de experimentación no coma.

Un estado de hiperglicemia, va a producir una mayor concentración de glucosa en las células del núcleo ventromedial, aumentando la frecuencia de descargas y bloqueando la acción de los núcleos laterales (centro del hambre), luego el sujeto siente saciedad. En la diabetes mellitus existe un estado hiperglicémico pero la cantidad de glucosa dentro de la célula está disminuida (glucopenia) por un bloqueo en la captación de glucosa, por deficiencia de insulina. En esta situación los núcleos laterales no están bloqueados y el individuo siente hambre (polisagia).

En el nativo de altura (Picón-Reátegui, 1966) y en la exposición aguda a la altura (Llerena y col, 1971), existe una menor glicemia que en nativos de la costa, sin embargo la captación de glucosa por las células está aumentada (Picón-Reátegui, 1966), mientras que la fosforilación está bloqueada, las cuales condicionan que la glucosa libre dentro de la célula esté incrementada, produciéndose un mayor número de descargas por las neuronas del núcleo ventromedial, en los sujetos en la altura, bloqueándose los núcleos laterales, y retardando por lo tanto, la sensación de hambre. Esto se confirma con el hecho de que la acumulación de lactato frente al ejercicio es menor en los nativos de la altura (Hochachka y col, 1992).

La ingesta de alimento, la selectividad para la ingesta de proteínas y carbohidratos, así como el peso corporal, son regulados por la serotonina. Este compuesto administrado a las ratas les produce anorexigénesis (Gonzales y col, 1980). La exposición aguda a la altura tanto en humanos como en ratas produce un incremento en los niveles de la serotonina

sanguínea, la cual está en relación con los niveles de esta amina en el sistema nervioso central (Gonzales, 1980). La administración de un antiserotoninérgico, la ciproheptadina, reduce los efectos de la altura sobre el peso corporal a partir del tercer día de exposición aguda a una altura de 4340 m (ver Tabla 3). La disminución del peso durante los dos primeros días de exposición a la altura son independientes de la altura y por ende de la serotonina, ya que se ha demostrado que la modificación del peso corporal en estos primeros días son debidos al efecto del transporte.

#### La regulación de la ingesta de alimento

y del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas es también dependiente de los niveles hormonales. Así la concentración sérica de hormona del crecimiento, suele disminuir después de la ingesta de alimentos, aumentando luego en forma progresiva. Esta hormona interviene en la utilización de las grasas como fuente de energía corporal. Normalmente el nativo de la altura, presenta una mayor concentración de la hormona del crecimiento, que el adulto de la costa, lo cual implicaría un mecanismo de adaptación metabólica a la exposición crónica a la altura. Estos datos, ponen de manifiesto, que las funciones del sistema nervioso y del sistema endocrino están perfectamente integrados.

TABLA 3. Variación del peso corporal en ratas machos expuestos agudamente a la altura. Efectos de la ciproheptadina.

Días de exposición	Control en altura	Tratado con ciproheptadina en la altura
0-1	- 10.90 ± 1.20	- 11.46 ± 1.51
1-2	- 3.16 ± 0.71	- 4.41 ± 0.47
2-3	- 6.96 ± 1.03	- 3.02 ± 0.60*
3-4	- 0.02 ± 1.16	- 3.69 ± 0.81**

La dosis de ciproheptadina fue de 10 mg/Kg/día, \*p< 0.01; significativa menor reducción del peso que el grupo control. \*\*p< 0.02; significativo mayor incremento del peso que el grupo control.

#### Regulación de la temperatura

Es conocido el rol del hipotálamo en la regulación de la homeostasis térmica. Las lesiones del hipotálamo posterior disminuyen la respuesta al frío, mientras que las lesiones del hipotálamo anterior afectan la respuesta al calor. Son muy importantes en la regulación térmica las zonas laterales del hipotálamo.

Los peruanos residentes en las grandes alturas muestran valores de producción de calor metabólico en reposo y basal, mayores que aquellos de la costa (Picón-Reátegui, 1961; Mazess et al, 1969). Entre los neurotransmisores que regulan la temperatura en el hipotálamo, se encuentran la serotonina que produce hipertermia, cuando es inyectada en el hipotálamo anterior, y las catecolaminas que en similares situaciones producen hipotermia. En la altura, el incremento de la serotonina podría

explicar las diferencias en la temperatura basal.

#### 4. Función Hipofisiaria

##### 4.1 Hipófisis anterior

###### Hormona del Crecimiento

Los estudios de Sutton y col. (1970), Montjoy y Llerena (1975) y los de Gonzales y col (1981), muestran que los niveles de ayuno de la hormona del crecimiento en suero son mayores en hombres de Huancayo (3200 mts), Cerro de Pasco (4340 mts) y Morococha (4500 mts) que en los de Lima (150 mts). En las mujeres en cambio, no se aprecian diferencias en la concentración de la hormona del crecimiento en ninguna de las alturas estudiadas. Estos datos correlacionan con los niveles de la serotonina sanguínea (ver Tabla 4).

Normalmente los hombres nativos del

nivel del mar muestran un aumento de los niveles de ayuno de la hormona del crecimiento sérico con la edad, sin embargo en los hombres nativos de 3200 mts. se ha observado lo contrario, una disminución de la hormona del crecimiento con la edad (ver Tabla 5). Dado

que los reguladores de la secreción de la hormona del crecimiento (GH), como la glicemia y los ácidos grasos no esterificados no se modificaron con la edad en los sujetos de la altura, se sugiere que la menor secreción de GH con la edad, sería debido a una menor disponibilidad de las bioaminas a nivel cerebral.

**TABLA 4.** Niveles séricos de hormona del crecimiento en hombres y mujeres de Lima (150 m), Huancayo (3280 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Grupo	Lima	Huancayo	C. Pasco
Varones	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.2	3.5 ± 0.3*
Mujeres	48 ± 0.6	5.1 ± 1.2	6.5 ± 1.1

\* p< 0.05 con respecto a hombres de Lima.

**TABLA 5.** Niveles del hematocrito, hormona del crecimiento y los ácidos grasos no esterificados en hombres jóvenes y viejos nativos de Huancayo (3280 m).

Variables	20-40 años	41-60 años	P
Edad (años)	28.7 ± 5.7	48.2 ± 6.7	<0.01
Talla (cm)	162.1 ± 5.4	159.6 ± 5.2	NS
Peso (K)	65.5 ± 7.5	63.4 ± 7.5	NS
Hematocrito %	53.4 ± 3.5	51.8 ± 4.4	NS
H. Crecimiento (ng/ml)	2.3 ± 3.5	1.4 ± 0.7	<0.05
AGNE uEq/l	474.3 ± 82.8	555.0 ± 83.4	NS

Los datos son medias ± error standard. Obtenido de Gonzales y col. (1978).

Considerando que los niveles basales de la hormona del crecimiento (GH) son influenciados por múltiples factores, un buen estudio de la dinámica de la GH, supone realizar pruebas adecuadas de estímulos y supresión. Entre las de estímulo se tiene la prueba de tolerancia a la insulina inmunoreactiva (TII), tolerancia al glucagón, el ejercicio, la prueba a la L-DOPA, al L-TRIPTOFANO, y otros. Entre las de supresión se encuentra la tolerancia oral a la glucosa.

#### Tolerancia oral a la glucosa

La administración oral de 100 g de glucosa, normalmente inhibe la secreción de la GH a los 30 minutos, con recuperación del valor inicial a los 120 minutos. En algunos casos durante este período puede observarse una elevación de los niveles séricos de la GH, como consecuencia de la disminución de la

glicemia (55). El patrón de supresión de la hormona del crecimiento por la administración de la glucosa, en hombres y mujeres de Cerro de Pasco (4340 m) es similar al de los costeños (Montjoy, 1974).

#### *Tolerancia a la insulina inmunorreactiva (0.1 UI/Kg iv)*

El nativo de la altura (4340 m) ante la hipoglicemia insulínica, responde mayor y más rápidamente en la secreción de la hormona del crecimiento que los del nivel del mar. En los nativos de altura, la hormona del crecimiento sérica, se incrementa a los 30 minutos, en una magnitud mayor que a nivel del mar, a pesar que la disminución de la glicemia es de menor magnitud (Montjoy, 1974). Estos resultados indicarían que la sensibilidad del hipotálamo a los cambios de glicemia está aumentada, por lo que se podría esperar que el umbral de dismi-

nución de la glicemia basal como estímulo para la secreción de hormona del crecimiento, sea menor en la altura.

#### *Prueba de la tolbutamida (15 mg/Kg iv)*

La tolbutamida, es una sulfonilurea, la cual incrementa la secreción endógena de la insulina, produciendo, por lo tanto, una disminución en la glicemia, la cual a su vez estimulará receptores en el hipotálamo, para la liberación de la hormona del crecimiento.

En el hombre adulto nativo de Morococha, ubicado en la sierra central del Perú, a 4500 metros de altura, la tolbutamida produce una salida más temprana de la hormona del crecimiento (GH) que en la costa (150 m) (Garmendia y col, 1974).

No se han realizado las pruebas de la insulina y la tolbutamida en las mujeres de altura, las cuales normalmente presentan niveles de GH similares a las de la costa.

De los hallazgos obtenidos, es posible formular la pregunta de cómo la situación de hipoxia crónica modifica la sensibilidad del hipotálamo a los cambios de la glicemia. El hipotálamo responde a los cambios de glicemia, a través de los receptores alfa adrenérgicos del núcleo ventromedial (NVM) del hipotálamo (Blackard y Heidingsfelder, 1968) aumentando la secreción de la hormona liberadora de hormona de crecimiento, o inhibiendo la secreción de somatostatina, la cual inhibe la secreción de GH. El mecanismo de acción de la glicemia puede ser discriminada, evaluando los niveles de la hormona tirotropa (TSH), que normalmente se reducen por acción de la somatostatina; luego si la glicemia aumenta la secreción de la GH por inhibición en la liberación de la somatostatina, debe esperarse que los niveles de la TSH estén también incrementados.

Otro factor que debe ser considerado, es la interrelación entre los ácidos grasos no esterificados (AGNE) y la GH, ya que existe retroalimentación entre los AGNE y la GH, en la cual a mayor caída de los niveles de

los AGNE, se va a producir una mayor liberación de la GH. Esto se ha verificado en los hombres de altura, después de la administración de la tolbutamida (Garmendia y col, 1974).

#### *Respuesta al ejercicio*

El esfuerzo físico, así como la exposición a la altura determinan, por separado, cambios hormonales bien definidos. La actividad física ocasiona un aumento en la liberación de la hormona del crecimiento. La ejecución de un esfuerzo submáximo produce un incremento importante de la hormona del crecimiento en hombres a nivel del mar, así como en una exposición simulada a la altura. Por el contrario, los sujetos de nivel del mar expuestos durante tres meses a la altura, así como los nativos de altura, no mostraron cambios en la concentración de hormona del crecimiento por el ejercicio.

El ejercicio máximo determinó una importante salida de hormonas del crecimiento en los nativos de nivel del mar, tanto en su ambiente natural como en la exposición por tres meses a la altura. Sin embargo, similar a lo ocurrido con el ejercicio submáximo, el nativo de altura, no incrementa sus niveles de hormona del crecimiento por el ejercicio máximo. Estos resultados fueron encontrados en hombres a 4500 metros, por lo cual no se puede concluir que los nacidos entre 3000 y 4000 metros de altura presentan este mismo patrón de respuesta.

Normalmente a nivel del mar durante el ejercicio submáximo y máximo ocurre un incremento de la glicemia, cortisol y hormona del crecimiento, sin variar la insulinemia y glucagonemia. En la altura en el ejercicio submáximo no hay incremento de la glicemia, pero si lo hay en el ejercicio máximo; la insulinemia disminuye ligeramente, la hormona del crecimiento no varía y el cortisol se incrementa, sólo en el ejercicio máximo.

Se ha tratado de determinar si los mayores niveles de hormona del crecimiento que se observan en los varones de Cerro de Pasco (4340 m), es debido al ejercicio que hacen

los habitantes antes de llegar a la toma de muestra, o a un efecto de la altura. Para lo cual se ha tomado una muestra de sangre en condiciones basales, y una segunda muestra después de caminar 0, 1.5, 3.0, 4.5 y 6.0 km de distancia. En los sujetos que caminaron 1.5, 3, 4.5, y 6 km se apreció un incremento significativo de la hormona del crecimiento de 5.90, 7.12, 8.40 y 15 ng/ml mientras que el grupo que no caminó no incrementó los niveles de hormona del crecimiento (Franco y Valverde, 1993).

#### *Rol de la hormona del crecimiento en los nativos de la altura*

De estos hallazgos se puede deducir que la respuesta metabólica del nativo de altura es diferente al del nivel del mar y solamente son comparables a la de un atleta.

De los resultados obtenidos aplicando estimuladores e inhibidores de la secreción de hormona del crecimiento, puede concluirse que la respuesta a estos compuestos, está alterada en los hombres de altura, lo cual sugiere que los niveles de ayuno de hormona del crecimiento representan el resultado final de una interacción de los estimulantes e inhibidores producidos endógenamente, las cuales son afectados durante el transcurso del sueño.

Normalmente existe una elevación en la secreción de la hormona del crecimiento en la fase IV del sueño (estadio de las ondas lentas), en la cual ocurre también un incremento en la serotonina cerebral, que podría influir en los niveles de ayuno de la GH.

Las mujeres presentan una mayor concentración de GH, la cual es debida al efecto estrogénico en los mecanismos de liberación de la GH en el eje hipotálamo - hipofisiario. Esta diferencia sexual persiste en los nativos de la altura, sin embargo se hace menor, conforme se incrementa la altura, sugiriéndose que a alturas mayores de 4340 m la diferencia sexual desaparecerá, como consecuencia de un mayor incremento en la secreción de la GH en el hombre de altura.

La secreción de la GH en niños nativos del nivel del mar, es mayor que en los adultos, como consecuencia de la etapa de crecimiento y desarrollo. La GH en el adulto es necesaria para la regulación de la energía del metabolismo; es así como interviene en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. La mayor secreción de la GH en el nativo de la altura sugiere la existencia de cambios metabólicos, como una consecuencia de las influencias ambientales adversas sobre el organismo. Esto se demuestra al estudiar otros parámetros del metabolismo que regulan la secreción de hormona del crecimiento.

La mayor concentración de hormonas del crecimiento aumentaría la salida de los ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo, los cuales son requeridos para combatir las mayores necesidades energéticas; ésto a su vez produce una disminución en la fosforilación de la glucosa, lo cual aumenta la captación de glucosa por muchas células. Todos estos cambios se reflejarían en una menor concentración de glucosa en sangre, y un incremento de los AGNE en plasma los cuales se observan en los hombres adultos de altura.

Normalmente un aumento de los AGNE produce una inhibición de la secreción de hormona del crecimiento. En la altura no ocurre esto, debido a que debe existir un estímulo central constante producido por la hipoxia y frío de altura; este estímulo es muy probable que sea la serotonina.

No se conoce aún cual es el mecanismo de adaptación de la mujer en la altura, la cual se comporta en forma diferente al hombre, en lo que al sistema endocrino se refiere.

En la Tabla 6 se resumen los efectos contributorios e inhibitorios de los compuestos que intervienen en el valor de ayuno de la hormona del crecimiento en hombres y mujeres nacidos a bajas y grandes alturas.

En hombres de altura, la menor glicemia, la mayor serotoninemia, y la mayor glucagonemia producen incremento en la secreción de hormona de crecimiento, mientras

que los mayores niveles de AGNE y cortisol producen disminución de esta secreción. La suma algebraica de los efectos de estos estimuladores e inhibidores de la GH da como resultado una mayor concentración de ayuno de la hormona del crecimiento.

En mujeres la suma algebraica produce valores similares de hormona del crecimiento tanto para nivel del mar como para la altura.

La situación en los niños de la altura es diferente. No se observan diferencias en los niveles séricos de hormona del crecimiento en niños de 8-10 años de Lima y Cerro de Pasco (4340 m), pero si a los 11-16 años, siendo mayor en la altura que a nivel del mar (Franco, 1991).

De nuestros datos podemos concluir que la secreción de la hormona del crecimiento depende en la altura de la acción de la serotonina y de la glicemia. Es posible que otros factores como los ácidos grasos no esterificados y el glucagón, intervengan en ésta regulación.

#### *Patología en el crecimiento en la altura*

La exagerada producción de la hormona del crecimiento en los niños produce un crecimiento desproporcionado para la edad cronológica, ocasionando el gigantismo. Cuando ya ha ocurrido el cierre de los discos epifisiarios, es imposible el crecimiento de los huesos a lo largo; en estas circunstancias una secreción exagerada de la hormona del crecimiento alterará el crecimiento de los huesos a lo ancho modificando la morfología del sujeto; a esta situación se le denomina acromegalia.

Los nativos de las grandes alturas presentan una mayor incidencia de acromegalia que los de la costa (Guerra-García y Vásquez, 1979) lo cual podría deberse a la mayor concentración sérica que normalmente presentan los nativos adultos de la altura. Esta situación ha sido verificada por Guerra-García y Krepostman (1987), quienes encontraron en dos hospitales de Lima, 74 casos de acromegalia de los cuales 67 nacieron en la altura. No hay estudios científicos relacionados a la existencia de gigantismo en los nativos de la altura.

#### **Tirotropina (TSH)**

La tirotropina, hormona estimulante de la tiroides o TSH, es producida en las células basófilas de la hipófisis anterior, regulada por la hormona liberadora de la tirotropina del hipotálamo (TRH). A nivel del mar la TSH en niños de 4 a 7 años es mayor que en niñas de la misma edad y que en los adultos varones; las niñas sin embargo presentaron menores concentraciones séricas de la TSH que los varones adultos. En la altura los niveles de TSH en sangre, son similares tanto en niños como en niñas, pero menores que en los adultos. Las niñas en el mismo rango de edad no presentan diferencia en la concentración sérica de TSH, cuando se comparan nivel del mar y la altura. Los nativos adultos de Tarma (3000 m) y Cerro de Pasco (4340 m) tienen niveles de TSH en suero similares a los de Lima (150 m) (Solís y col, 1981).

La respuesta de TSH a TRH es similar a nivel del mar y en la altura.

En ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3500 m) los niveles de TSH y la respuesta de TSH a TRH fueron similares (Villena, 1994).

#### **Gonadotropinas**

Las gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), son producidas por células diferentes de la serie basófila de la adenohipófisis, sin embargo su liberación y síntesis son dependientes de una sola hormona hipotalámica, la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

#### *Hormona luteinizante en hombres adultos*

Se han estudiado los niveles séricos de la hormona luteinizante en hombres adultos, en función de la altitud de residencia, en Lima (150 m), Cerro de Pasco (4340 m) y Morococha (4500 m) encontrándose valores similares en estas tres zonas de estudio (Llerena, 1973; Franco y col, 1992).

**TABLA 6.** Compuestos que regulan la secreción de hormona del crecimiento y que están modificados en sus valores basales en los nativos de altura.

Compuesto	Concentración		Efecto sobre la hormona del crecimiento en la altura
	N. Mar	Altura	
Varones			
1.- Glicemia	Normal	Disminuido	Aumenta
2.- Serotoninemia	Normal	Aumentado	Aumenta
3.- Glucagón	Normal	Aumentado	Disminuye
4.- AGNE	Normal	Aumentado	Disminuye
5.- Cortisol	Normal	Aumentado	Disminuye
Mujeres			
1.- Glicemia	Normal	Disminuido	Aumenta
2.- Serotoninemia	Normal	Normal	No Varía
3.- Glucagón	Normal	Desconocido	Desconocido
4.- AGNE	Normal	Aumentado	Disminuido
5.- Cortisol	Normal	Normal	Normal
6.- Estrógenos	Normal	Normal	Normal

La concentración en altura está referida a si varía o no del valor de nivel del mar que se considera como normal.

#### *Hormona luteinizante en mujeres adultas*

Durante la fase folicular la concentración sérica de LH es de  $8.93 \pm 0.83$  mU/ml para las mujeres de la costa, mientras que en las mujeres de altura fue de  $9.16 \pm 1.41$  mU/ml, sin diferencia estadística. En la fase luteínica, la LH sérica en la costa fue de  $7.43 \pm 0.55$  y en la altura  $7.94 \pm 1.94$  mU/ml, sin diferencia significativa (Llerena, 1973).

#### *Hormona luteinizante en niños*

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

En la altura, el incremento de la LH sérica en niñas es un año más tardío que a nivel del mar, y los niveles de adulto 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 varones de la altura entre 7 y 15 años, los niveles de LH fueron similares a los de nivel del mar (Llerena, 1973).

#### *Hormona folículo estimulante en hombres adultos*

Los niveles de FSH se modifican por efecto de la altura. Así, esta mayor concentración de FSH se ha observado a 2200 m, a 4200 y a 4500 m de altitud (Llaque, 1974; Gonzales, 1993).

Para evaluar si hay disociación entre los valores de LH y FSH se analiza la relación LH/FSH, siendo ésta menor a medida que aumenta la altitud de residencia (Gonzales, 1993). Esto significa que en la altura hay un incremento de FSH independiente de LH a pesar de que la hormona liberadora es la misma. El factor racial no tiene influencia en estas diferencias (Gonzales, 1993).

#### *β- Endorfinas*

Las β-endorfinas son secretadas por las células basófilas de la hipófisis anterior, específicamente aquellas que sintetizan el precursor pro-opiomelanocortina. En la altura se han evaluado los niveles de β-endorfina tanto en

niños como en adultos y se les ha comparado con los valores observados a nivel del mar (Franco y col, 1992). Tanto en niños como en adultos de la altura, los niveles séricos de  $\beta$ -endorfinas son similares a los de nivel del mar.

#### 4.2. Hipófisis Posterior

Las hormonas neurohipofisiarias son sintetizadas en el hipotálamo, en los núcleos supraópticos y paraventricular, las cuales por flujo axonal son transportadas a las terminaciones nerviosas localizadas en la neurohipófisis, donde son liberadas a la circulación.

La exposición por cuatro horas a un medio conteniendo 10.5% de oxígeno (equivalente a 5490 metros de altura) tiene poco efecto en la liberación de la hormona antidiurética en hombres (Forsling y Milledge, 1977). La concentración de la hormona antidiurética en las mujeres expuestas crónicamente a una altura de 5300 metros, no difiere del obtenido a nivel del mar;  $1.1 \pm 0.15$  uU/ml y  $0.7 \pm 0.17$  uU/ml respectivamente. Estos resultados indican que la altitud no parece afectar la liberación de la hormona antidiurética (Hackelt y col, 1978). Cinco sujetos con mal de montaña agudo y edema de altura, presentaron niveles elevados de la hormona antidiurética:  $2.2 \pm 0.5$  uU/ml. La concentración registrada podría causar retención de agua y provocar edema.

### 5. Función Tiroidea

La glándula tiroidea es una de las mayores reguladoras del consumo de oxígeno y de aquí que su estudio en la altura alcanza notable interés e importancia.

El hombre de la altura, frente a las condiciones físicas de su medio, ha desarrollado mecanismos compensatorios tales como menor afinidad del oxígeno a la hemoglobina e incremento del 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) en glóbulos rojos. Dado que las hormonas tiroideas juegan un rol importante en la regulación del consumo de oxígeno y de la síntesis de 2,3 DPG, resulta ser importante

el estado funcional tiroideo (Pretell, 1992).

Los estudios iniciales en nativos de las grandes alturas, son sobre el metabolismo del iodo. La desaparición del iodo-131 en la altura es más lenta que a nivel del mar; asimismo la excreción urinaria de iodo-131 es menor en la altura (Moncloa y Correa, 1965). La prueba de captación de iodo-131 demuestra que a las 24 horas existe una mayor captación de iodo radioactivo en hombres de altura (3200 m. y 4340 m.) (Sobrevilla y col, 1968). El aclaramiento renal de I-131 está normal en la altura, mientras que el tiroideo se encuentra en niveles normales altos (Pretell y col, 1973).

La tiroxina sérica ( $T_4$ ) es menor o igual (Pretell y col, 1973; 1977; Kaneku y col, 1979; Solís y col, 1981) en hombres de altura con respecto a los de la costa, mientras que las mujeres de costa y altura presentan valores similares. Los niveles de  $T_4$  tienden a disminuir con la edad (Pretell y col, 1977; Kaneku y col, 1979) sólo en hombres de la altura.

La triiodotironina ( $T_3$ ) fue similar en hombres y mujeres de nivel del mar y altura, sin embargo, en los hombres de la altura se observa una disminución de la  $T_3$  sérica con la edad (15 a 60 años) (Kaneku y col, 1979).

En Cerro de Pasco (4340 m) se ha demostrado una mayor respuesta de  $T_3$  al TSH endógeno lo cual sugiere una deficiencia de iodo en la dieta en esa región (Solís y col, 1981). No se ha observado correlación entre las hormonas tiroideas y el 2,3-difosfoglicerato en la altura (Pretell y col, 1977).

#### Hormonas tiroideas en el binomio madre-niño en la altura

Las hormonas tiroideas a 3088 m de altitud tanto fetales como maternos, fueron comparables a los del nivel del mar. En el grupo de gran altura (4340 m) los niveles de tiroxina fetal (7.7 ug%) fue menor que a 3088 m (9.2 ug%), y que a nivel del mar (10.8 ug%), y los niveles maternos (10.9 ug%) aunque comparables a los de 3088 m fueron menores que a nivel del mar (12.8 ug%).

**TABLA 7.** Niveles de hormonas tiroideas en hombres adultos nativos de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Altura (m).	Edad (años)	Tiroxina (ug%)	Tri-iodotironina (ng/ml)
150	23.1 ± 0.6	8.3 ± 0.2	0.90 ± 0.03
4340	30.5 ± 0.7	8.0 ± 0.3	0.70 ± 0.04

Los datos son promedio ± ES. P: no significativo. Datos obtenidos de Kaneku y col (1979).

No se observó diferencias en los niveles de tri-iodotironina entre altura y nivel del mar. Los niveles fetales y maternos de TSH fueron menores a 3088 m que a nivel del mar (Pretell, Abuid y Cateriano, 1977).

La curva post-natal de  $T_3$  reversa ( $rT_3$ ) en recién nacidos de altura no muestra el descenso progresivo esperado y su concentración a las 48 h fue significativamente mayor que a nivel del mar. Los niveles de tiroglobulina en las 2 primeras horas de nacido permanecieron sin cambios importantes y fueron comparables en ambas altitudes. La anti-tiroglobulina tendió a ser más baja a nivel del mar. Estos hallazgos favorecen la hipótesis que en los recién nacidos de altura hay un retardo en la maduración o activación de la 5'-deiodinasa, que interviene en la conversión periférica de iodoftironinas (Pretell y Villena, 1986).

Los recién nacidos a término en la altura tienen una menor respuesta pituitaria de TSH al frío pero una respuesta normal a la TRH, secreción más baja y retardada de hormonas tiroideas y retardo en la maduración del sistema de conversión de  $T_4$  a  $T_3$ , comportándose como prematuros (Pretell, 1992).

#### *Función tiroidea perinatal en la altura*

La deficiencia tiroidea en la vida fetal y neonatal puede comprometer el desarrollo nervioso y físico en los nativos de altura; por otro lado podría alterar la producción hormonal tiroidea. Villena y col (1986) han encontrado que la tiroxina total, tiroxina libre y  $T_3$ , que normalmente se incrementan en concentración después del nacimiento, lo hacen en forma retardada y significativamente más baja en la altura; así, la elevación máxima de  $T_3$  ocurre a las 24 horas en la altura con una concen-

tración de 186 ng/dl en tanto que en la costa ocurre a las 2 horas y con una concentración de 236 ng/dl. Los hallazgos sugieren una menor reserva pituitaria de TSH, una secreción disminuida y retardada de hormonas tiroideas y un retardo en la maduración del sistema enzimático de conversión de  $T_4$  a  $T_3$  en recién nacidos de la altura.

#### *Hormonas tiroideas en niños de la altura*

Es conocida la importancia de las hormonas tiroideas en la regulación de la energía del metabolismo, y sobre el crecimiento y desarrollo.

Los niveles de hormonas tiroideas en niños de nivel del mar presentan una mayor concentración de tiroxina ( $T_4$ ) en niñas, mientras que la  $T_3$  fue similar en ambos sexos.

En la altura, a 4340 metros también se observó una mayor concentración de tiroxina en niñas que en niños, mientras que la triiodotironina fue similar. La tiroxina es mayor en niños de altura mientras que la triiodotironina es similar en ambas altitudes. En niñas la concentración de  $T_4$  fue mayor en la altura mientras que la  $T_3$  fue menor.

Los niveles de tiroxina en niños de nivel del mar son similares que en adultos, mientras que la triiodotironina es menor en adultos.

La triiodotironina es la hormona metabólicamente activa y estos resultados concuerdan con las mayores necesidades energéticas del niño. En la altura existe una mayor concentración de  $T_4$  y  $T_3$  en niños que en adultos, lo cual podría estar indicando que en la niñez existe una mayor tasa de secreción de  $T_4$  y de  $T_3$ .

Existen dos situaciones de la vida en las alturas que pueden modificar la función tiroidea:

1. Deficiencia de iodo en la ingesta
2. Efectos del frío ambiental

La deficiencia de iodo produce mayor prevalencia de bocio en las zonas de altura (Pretell, 1977). La ausencia de un cuadro hipotiroidoide en estas situaciones puede deberse a una secreción preferencial de triiodotironina como un mecanismo de adaptación a la deficiencia de iodo (Heath y Williams, 1977).

#### *Función tiroidea en el adulto y deficiencia de iodo en la altura*

Se ha demostrado en un estudio previo en Cerro de Pasco (4340 m) y Morococha (4500 m) que la deficiencia de iodo se presenta en el 57% de los nativos, y que ante esta situación la concentración de tiroxina resulta menor que la observada en el nativo de la altura con iodo normal. En el mal de montaña crónico se observa una menor concentración de tiroxina que se agrava si además existe deficiencia de iodo (Pretell, 1986); igual ocurre con los niveles de tri-iodotironina. En conclusión, la altura por se produce bajos niveles periféricos de  $T_4$ ; en el mal de montaña crónico hay un compromiso de la función tiroidea, y la deficiencia de iodo sobreagregada agrava el estado tiroideo (Pretell, 1986).

#### *Evaluación del eje hipófiso-tiroideo en ausencia de bocio en el adulto de altura*

Para evaluar la función tiroidea en la altura independiente de la ingesta de iodo se han estudiado a varones nacidos a diferentes altitudes, clínicamente eutiroideos y sin bocio (Solís y col, 1983). En cada sujeto se determinó por radioinmunoensayo, los niveles séricos basales de tiroxina, tri-iodotironina, y TSH, la respuesta de TSH a 200 ug endovenoso de TRH y la respuesta de tri-iodotironina al TSH endógeno a los 60 y 180 minutos post-TRH.

La tri-iodotironina a los 180 minutos post-TRH es significativamente más alta en los

sujetos de la altura, representando un incremento del 72% sobre los valores basales, mientras que en el grupo de nivel del mar el incremento fue del 50%. Los otros resultados en cambio fueron similares en ambos grupos. Este hallazgo es sugestivo de una mayor sensibilidad de la tiroides al TSH endógeno.

#### *Función tiroidea en ancianos de la altura*

Los valores de TSH,  $T_3$ , y  $T_4$  basales en suero fueron similares en ancianos de Lima (150 m) y de Cusco (3300 m) con promedio de edad de 74 años y con excreción urinaria de yodo en orina matutina casual > 8 ug/dl (Villena, 1992). Luego de la estimulación con TRH (200 ug) ambos grupos tuvieron la máxima elevación de TSH a los 30 minutos de la administración; la magnitud de respuesta de TSH fue similar en ambas altitudes.

Se concluye que la función pituitaria tiroidea en condiciones basales y la reserva funcional del tirotropo hipofisiario no se modifica en los ancianos de altura.

La prevalencia de hipotiroidismo clínico ( $TSH > 10 \text{ uUI/ml}$ ) y subclínico ( $TSH: 5-10 \text{ uU/ml}$ ) fue mayor en la altura (3300 m) que a nivel del mar (Villena, 1992a).

#### *Función tiroidea en el mal de montaña crónico*

En los sujetos con mal de montaña crónico, la captación de iodo-131 fue ligeramente mayor, mientras que la  $T_4$  y la  $T_3$  son menores con una concentración sérica de tirotropina más elevada que en hombres normales de altura (Pretell y col, 1977), especulándose que en la hipoxia severa es probable que se altere la síntesis hormonal o alternativamente, que el hipotiroidismo puede precipitar o agravar la hipoxia, por reducción del 2,3 DPG y el consecuente aumento de la afinidad del oxígeno a la hemoglobina (Pretell, 1992).

#### *6. Metabolismo de los carbohidratos*

La capacidad del organismo para mantener un nivel normal de glucosa durante las situaciones emergentes es fundamental para

una maduración cerebral normal. Una de estas situaciones es la vida en las grandes alturas en la cual la hipoxia del medio ambiente produce alteraciones fisiológicas tanto en el nativo, como en el recién llegado a la altura.

En nuestro país, uno de los primeros estudios sobre glicemia y altura, fue realizado por San Martín (1940) quien encontró que la exposición aguda a la altura de 3200 metros disminuyen los valores de glucosa en sangre total.

En 1949 se describió que la glicemia en los nativos de la altura del Perú era menor que a nivel del mar (Monge, 1949). Esta menor glicemia ha sido observada en nativos de Cerro de Pasco (4340 m), cuya dieta consistía de 762 gramos de carbohidratos, 71 gramos de proteínas y 34 gramos de grasa (3638 calorías), mientras que a nivel del mar fue de 502 gramos de carbohidratos, 111 gramos de proteínas y 43 gramos de grasa (2886 calorías) (Picón-Reátegui, 1962; 1963). La hipoxia o la dieta alta de carbohidratos y bajo de grasas pueden variar el nivel de glucosa sanguínea a un nivel compatible con el nivel de extracción de los tejidos. La glicemia puede variar por modificación en los sistemas enzimáticos (Fosfoenolpiruvato descarboxilasa, fructosa 1,6 difosfatasa, glucosa 6-fosfato dehidrogenasa) o por la función de las glándulas endocrinas (pancreas, adrenales, hipófisis, tiroides) o por el uso de otras fuentes de energía, tal como la de los ácidos grasos no esterificados (Llerena y col, 1971).

Normalmente existe una relación inversa entre el hematocrito y la glicemia; y una mayor concentración de glucosa en el plasma que en sangre total. Siendo el hematocrito mayor en los sujetos de altura, ésto podría asociarse a la menor glicemia. Sin embargo, este mayor hematocrito sólo explica una diferencia de 3 mg/100 ml de glucosa, de los 12 mg/100 ml de diferencia que existe entre el nativo de nivel del mar y el de altura (Garmendia y col, 1970). La concentración plasmática de glucosa también es menor en el residente de la altura (Garmendia y col, 1972). Por otro lado, se ha demostrado que el umbral

para que la glucosa pase a los tejidos extrahepáticos es más bajo en los residentes de la altura (Picón-Reátegui, 1966) lo que quiere decir que la utilización de la glucosa por los tejidos extrahepáticos es más eficiente en el nativo de la altura. La producción de lactato al esfuerzo físico es menor en la altura que a nivel del mar (Hochachka, y col 1992), lo cual sugiere que si bien es cierto la concentración sanguínea de glucosa en la altura es menor que a nivel del mar, la concentración de glucosa dentro de la célula es mayor en la altura que a nivel del mar. Esta situación es exactamente opuesta a la diabetes, donde hay hiperglicemia con glucopenia, en tanto que en la altura ocurriría hipoglicemia con glucocitosis.

En la altura, la actividad glucogenolítica (Picón-Reátegui, 1966) y glicolítica (Reynafarje y col, 1966) son normales.

#### Glicemia en niños de la altura

La glucosa en cordón umbilical de recién nacidos de nivel del mar, 3800 metros (Mazzotti, 1967) y 4340 metros (Guerra-García y col, 1971) fueron similares (Tabla 8).

La concentración de la glucosa en sangre total de niños de altura entre 4 y 7 años de edad es similar a la de niños a nivel del mar (Tabla 9). Durante la niñez en la altura, la glicemia no cambia con la edad, peso, talla y hematocrito. Durante la pubertad, la glicemia disminuye abruptamente a los 11 años en niñas de la altura y a los 14 años en niños. Esto correlaciona con la maduración sexual, la cual ocurre primero en niñas que en niños. Esta disminución en la glicemia puede conducir a la elevación de la hormona del crecimiento observada a estas edades en la altura, la cual facilitaría un mayor crecimiento durante la pubertad en la altura, tal como ha sido descrito anteriormente (Gonzales, 1987).

Estos hallazgos, sumados a un tardío inicio de la maduración sexual y a un diferente patrón en las curvas de talla y peso en la altura (Gonzales, 1987), con un retardo en el crecimiento durante la niñez, y una mayor velocidad de crecimiento durante la pubertad.

sugieren que la hipoxia de altura tiene una fuerte influencia en la fisiología y morfología del nativo en estas edades, en donde las demandas energéticas son mayores.

### Glicemia en hombres nativos de la altura

Se ha demostrado una menor glicemia en hombres adultos de Huancayo (3280 m), Cusco (3400 m.), La Oroya (3800 m) (Garmendia y col, 1970), Cerro de Pasco (4340 m) (Gonzales y col, 1992) y Morococha (4500 m) (Torres, 1971); igualmente se ha demostrado la existencia de una correlación inversa entre la altura de residencia y los niveles de glucosa en sangre total,  $r = -0.4$  ( $p < 0.01$ ).

En los nativos de altura, bajo condiciones basales, existen concentraciones sismilares de insulina y mayores de ácidos grasos no esterificados (AGNE), y de glucagón que en los de la costa (Garmendia y col, 1973; Sutton y Garmendia, 1977). En los pacientes con mal de montaña crónico se encuentra una mayor glicemia basal que en los nativos normales de altura, mientras que los AGNE fueron menores y la insulina sérica mayor (Llerena y col, 1973) (Tabla 10).

En nuestro país se han realizado una serie de pruebas que apuntan a estudiar el metabolismo de los carbohidratos en los hombres de altura, las cuales exponemos a continuación. Creemos sin embargo que aún se requieren de más estudios para determinar el verdadero rol que cumple la hipoxia de altura en la determinación de la menor glicemia en sus habitantes.

### Tolerancia intravenosa a la glucosa (25 gramos)

A la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa, los nativos de la altura, presentan una elevación máxima de glucosa que es en magnitud mayor que a nivel del mar, a los 4 min de una inyección endovenosa de glucosa. Esto es probablemente referido al menor volumen absoluto de agua extracelular, en los residentes de altura, debido a su menor superficie corporal. En la altura, la caída de la

glucosa después de la elevación inicial ocurre con mayor velocidad, concluyéndose que la utilización de glucosa es mayor en la altura. El umbral de glucosa en los tejidos periféricos, el cual debe ser excedido para que la glucosa pase a los tejidos, resulta ser menor en la altura (Picón-Reátegui, 1963); ésto es, con menos cantidad de glucosa en la altura se logra una mayor entrada a los tejidos extrahepáticos.

### Tolerancia oral a la glucosa

Cuando se realiza la tolerancia oral a la glucosa se observa una elevación de la glicemia y una posterior recuperación de los valores basales que ocurre aproximadamente a las dos horas de la toma oral de la glucosa; ante la misma prueba, los niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) se reducen, siendo el valor más bajo coincidente en tiempo con el valor más alto de glucosa; a las dos horas de iniciada la prueba se observa un retorno de los AGNE a sus valores basales.

#### a. Administración de 0.85 gramos/Kg. peso corporal

En la altura, se observa después de la elevación de la glicemia que el retorno a los valores basales es más rápido y marcado que a nivel del mar en tanto que la declinación y posterior elevación de los AGNE fueron más pronunciados. La insulina no mostró diferencias en ambas alturas (Torres, 1971).

#### b. Administración de 1.5 gramos/Kg. peso corporal

El incremento de la glucosa arterial post-ingesta de glucosa fue similar en ambas alturas; ésto sugiere que la absorción intestinal de la glucosa es similar en ambas alturas. En la altura se observa una mayor diferencia arterio-venosa de la glucosa a los 30 minutos de su administración oral mientras que el incremento de la glucosa arterial fue igual en los dos grupos de sujetos, lo cual sugiere una mayor utilización de glucosa por los tejidos extrahepáticos en los nativos de altura. Cuando se mide el ácido láctico se observa ausencia de respuesta a los 180 minutos (Torres, 1971).

TABLA 8. Glicemia en el cordón umbilical de recién nacidos de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m)

Ciudad	Peso Kg	Hematocrito %	Glicemia mg%
Lima	3.08 ± 0.12	48.8 ± 0.4	72.0 ± 3.0
C. Pasco	3.20 ± 0.83	52.5 ± 1.3	67.0 ± 4.0

Los valores son promedios ± error standard. Los datos son obtenidos de Guerra-García y col (1971)

TABLA 9. Niveles de glicemia en niños y niñas nativos de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Ciudad	Niños	Niñas	Ambos sexos
Lima	68.6 ± 2.4	71.5 ± 1.3	70.0 ± 1.4
C. Pasco	72.4 ± 1.6	68.1 ± 2.4	70.8 ± 1.4

Los valores son promedios ± error standard. Las edades de los niños oscilan entre 4 y 7 años. Datos obtenidos de González y col (no publicado).

TABLA 10. Glicemia, AGNE e insulina en nativos de altura y con mal de montaña crónico (MMC).

Grupo	Glicemia mg%	AGNE uEq/l	Insulina uU/ml
Nativos de altura	54.8 ± 3.2	630 ± 98	5.57 ± 0.90
Mal de Montaña Crónico	62.0 ± 3.5	479 ± 120	6.62 ± 0.94

Todas las diferencias son significativas. Los valores son promedios ± error standard. Los datos son obtenidos de Llerena y col. (1973)

#### *Tolerancia oral a la glucosa en sujetos con mal de montaña crónico.*

Las curvas de glicemia entre nativos normales de altura y sujetos con mal de montaña crónico fueron paralelas siendo más elevadas en los sujetos con mal de montaña crónico (MMC). Los AGNE disminuyeron menos en el MMC, aunque su caída se extiende hasta los 120 minutos mientras que en los nativos de altura se observa una recuperación a partir de los 90 minutos.

La insulinemia es máxima a los 30 minutos en los nativos normales de altura, y se mantiene así hasta los 60 minutos, en cambio en los pacientes con MMC la máxima insulinemia se observa sólo a los 60 minutos siendo a los 90 y 120 minutos ligeramente más bajos a

los de nativos normales de altura. Estos hallazgos sugieren un retardo en la secreción pancreática de insulina en los sujetos con MMC y una similar sensibilidad a la insulina endógena en los dos grupos estudiados.

#### *Prueba a la tolbutamida (15 mg/Kg endovenoso)*

La tolbutamida, N-(4 metil-benceno sulfonil) N-butil úrea, es un hipoglicemiantre del grupo de las sulfonil úreas, que libera insulina por el páncreas. Esta prueba es utilizada como diagnóstica de insulinoma; normalmente se emplea una dosis de 25-40 mg/Kg de peso corporal. En la altura se ha utilizado 15 mg/Kg con la finalidad de evitar diferencias como consecuencia de la masa corporal diferente del nativo de altura (Torres, 1971).

Al realizar la prueba de la tolbutamida

no se encontró diferencias significativas en el efecto hipoglicemiante de este compuesto a nivel del mar y en la altura.

#### *Tolerancia a la insulina inmunorreactiva (0.1 UI/K)*

La forma de las curvas descritas por la glucosa, así como los cambios netos de glucosa fueron similares a nivel del mar y en la altura. Es necesario destacar la extraordinaria tolerancia a la hipoglucemia en los nativos de la altura. La sensación de hambre a nivel del mar se presenta a los 15 y 30 minutos de la administración de insulina, mientras que en la altura se presenta entre los 30 y 40 minutos. Esto concuerda con nuestra hipótesis de un estímulo más prolongado al núcleo ventromedial por los cambios de la glicemia en la altura, produciéndose un retardo en la sensación de hambre.

Utilizando el índice (glucosa arterial - glucosa venosa)/glucosa arterial como criterio de extracción de la glucosa por los tejidos periféricos se observa que ésta es mayor en la altura, en todos los tiempos estudiados.

**TABLA 11. Glicemia en hombres y mujeres nativos de diferentes alturas.**

Altura (m)	Hombres	Mujeres
150	79.4 ± 1.8	79.5 ± 1.4
3280	72.4 ± 2.1	79.5 ± 2.2
4340	63.9 ± 1.7	68.5 ± 2.0

Los valores son promedios ± error standard (mg/100 ml). \* p <0.05 entre hombres nativos de 150 y 3280 m; entre 150 y 4340 m. y entre 3280 y 4340 m. \*\*p< 0.05 entre mujeres nativas de 150 y 4340 m; y entre 3200 y 4340 m.

Los datos fueron obtenidos por Gonzales y col (1992).

No se conoce la altura mínima a partir de la cual la glicemia en mujeres difiere de las de nivel del mar; sin embargo existen datos de que la glicemia en mujeres gestantes a 3800 m es similar a la obtenida a nivel del mar (Llerena, 1971).

#### *Glicemia en la senectud en la altura*

La glicemia basal en la senectud en la altura es menor que la del nivel del mar.

#### *Respuesta al ejercicio*

La glicemia no sufre variación con el ejercicio en la altura, y el incremento del ácido láctico es mínimo (Sutton y Garmendia, 1977).

#### *Prueba de glucagón*

##### **a. 1 mg de glucagón endovenoso.**

Con esta dosificación se encuentra que la respuesta hiperglicémica es de menor magnitud en los nativos de una altura de 4500 metros (Picón-Reátegui, 1966).

##### **b. 0.5 mg de glucagón endovenoso.**

A 4340 metros no se apreció diferencias entre hombres y mujeres en la respuesta al glucagón, que sí se observó a nivel del mar (Cáceres y col, 1979). Los hombres de altura presentan una menor respuesta hiperglicemiante que los de nivel del mar, mientras que las mujeres de altura presentan una similar respuesta a los de nivel del mar.

#### *Glicemia en mujeres nativas de altura*

La glicemia en mujeres nativas de 3200 metros es similar a la encontrada a nivel del mar, mientras que a 4340 metros resulta ser menor (Gonzales y col, 1992) (Tabla 11)

Las pruebas de tolerancia oral a la glucosa y a la tolbutamida producen respuestas similares en ambas alturas (Calderón y Llerena, 1965).

#### *Detección de diabetes gestacional*

La diabetes gestacional puede detectarse utilizando una prueba basada en una sobrecarga oral de 50 g de glucosa sin considerar el estado de ayuno y midiéndose los niveles plasmáticos de glucosa a la hora. La prueba se

considera positiva cuando la glicemia es mayor de 129 mg/dl ( $>7.8 \text{ mmol/l}$ ).

En nuestra población la prevalencia de diabetes gestacional es baja principalmente en las poblaciones residentes en la altura (Soplín y col, 1992; Ojeda y col, 1992).

#### **Diabetes mellitus tipo I en la altura**

Es conocida la variabilidad geográfica de la diabetes mellitus tipo I. La comparación de registros a nivel mundial demuestran que esta patología es predominantemente crónica y autoinmune, que afecta a la raza caucásica o a poblaciones con una sustancial mezcla genética caucásica. En Lima, Perú (150 m) tomando como fuente primaria los casos ocurridos en 20 hospitales entre 1980-1988 se detectaron los casos de diabetes mellitus tipo I. (Seclén y col, 1992); siendo éste de 54, de los cuales 25

tenían menos de 15 años, lo que da una prevalencia de 1.2/100,000 habitantes.

En Cusco a 3400 m de altura se hizo un segundo registro de diabetes mellitus tipo I en base a los casos ocurridos entre 1980 y 1988. Se obtuvieron 2 casos de los cuales 1 de ellos tenía menos de 15 años. La prevalencia fue de 0.5/100,000.

Las tasas obtenidas están dentro de las más bajas del mundo y demuestran poca predisposición a esta diabetes.

#### **Diabetes tipo II en la altura**

Los informes de egresos de pacientes internos en hospitales ubicados a 150, 3280 y 3800 metros permiten observar una menor prevalencia de diabetes mellitus en la altura (Solís y Guerra-García, 1979) (Tabla 12)

**TABLA 12. Prevalencia de diabetes mellitus en la altura**

Lugar	Edad (años)	Prevalencia %
Lima (150 m)	56.5	0.90
Huancayo (3280 m)	49.0	0.20
Puno (3800 m)	53.0	0.09

Los porcentajes son obtenidos del total de la población de hospitalizados. Los datos son de Solis y Guerra-García (1979).

#### **Lípidos en la altura**

Diversos estudios han demostrado que el colesterol total, el colesterol-LDL y los triglicéridos se encuentran disminuidos en los habitantes adultos de la altura (Bellido y col, 1993), en tanto que los niveles de ácidos grasos no esterificados se encuentran incrementados (Llerena, 1970).

En ancianos se observan que los niveles de colesterol son más altos a nivel del mar ( $204.5 \pm 3.3 \text{ mg/dl}$ ) que a una altura de 3300 m ( $181.9 \pm 3.3 \text{ mg/dl}$ ); igualmente las concentraciones de ácido úrico fueron más altos en la altura (Villena, 1992b). La frecuencia de hipercolesterolemia es de 21.2% en ancianos

de Lima (150 m) y 5.2% en Cusco (3300 m), en la altura también se observa una menor frecuencia de sobrepeso (6.6% vs 17.3%), y de diabetes mellitus (3.3 vs 5.8%).

La enfermedad hipertensiva es menos prevalente en las poblaciones nativas y residentes en la altura que a nivel del mar (Aste Salazar y col, 1968).

#### **Interrelación entre la glicemia y los ácidos grasos no esterificados**

La explicación de los valores bajos de glicemia en los hombres adultos de la altura ha sido un tema de continuo estudio. Se ha descartado la posibilidad de que el mayor

hematócrito del nativo de altura sea el responsable de la menor glicemia (Garmendia y col, 1970), ya que se ha encontrado en los hombres nativos de altura una menor glicemia plasmática sin variar el contenido de glucosa en los glóbulos rojos (Torres, 1971). Esto implicaría que otros factores deben estar influenciando en la menor glicemia del adulto de altura.

Una de las diferencias observadas en estos estudios fue el de una mayor utilización de la glucosa por los tejidos periféricos en la altura (Picón-Reátegui, 1962; 1963; 1966). Esta misma situación debe ocurrir en el cerebro. Se ha demostrado para el músculo cardíaco una mayor captación de glucosa debido a la insulina, hormona del crecimiento, epinefrina y anoxia. En el nativo de altura se ha reportado una mayor secreción de hormona del crecimiento (Gonzales y col, 1992), una mayor sensibilidad a la insulina (Garmendia y col, 1972) y un mayor incremento de epinefrina sanguínea después de la administración de insulina (Moncloa, 1965). Estos factores pueden estar contribuyendo a que el nativo de altura presente una mayor captación de glucosa por los tejidos periféricos. Apoya este concepto el hecho de que las mujeres nativas de la altura que a diferencia de los hombres, presentan valores similares de hormona del crecimiento que los de nivel del mar, tienen valores promedios de glicemias mayores que los hombres, ya que el factor hormona del crecimiento sobre el aumento de la captación de la glucosa por los tejidos, no se encuentra aumentado, lo que si ocurre en hombres.

La captación de glucosa cesa cuando se incrementa la fosforilación de la glucosa (Morgan y col, 1961), mientras que continúa cuando la fosforilación es bloqueada. Esto ocurre en condiciones anaeróbicas (Reynafarje, 1962), en la hipoxia (Hochachka y col, 1992), cuando el pH se hace alcalino (Reynafarje, 1962), por la hormona del crecimiento y también por el cortisol. Todas estas situaciones se presentan en el nativo de la altura. Desde que la enzima glicolítica láctico deshidrogenasa en la altura no está alterada (Minaire y col, 1973) y que existe un bloqueo en la fosforilación de la glucosa se sugiere que en el interior de las células de los tejidos extrahepáticos del

nativo de altura existe una mayor cantidad de glucosa libre (glucocitosis) que a nivel del mar que permitiría compensar una deficiente actividad de la hexokinasa

## 7. Función adrenal

La glándula adrenal está conformada por la corteza y la médula, siendo la más importante la corteza, que favorece el mantenimiento de la homeostasis. La hipoxia de altura, resulta ser un estímulo agreste para la fisiología del nativo de altura, la cual para mantener el medio interno requiere modificar el funcionamiento adrenal. Desde 1938 se conoce que la hipoxia produce hiperfisiología adrenal en conejos (Armstrong y Heim, 1938). Las primeras observaciones sobre la función adrenal en los hombres nativos de las alturas son realizadas midiendo la excreción urinaria de los 17 cetosteroides, que fue similar a la de nativos de nivel del mar (San Martín y col, 1954; Correa y col, 1958). Los 17-hidroxiesteroles (Moncloa y col, 1961) y la velocidad de secreción del cortisol son también similares (Moncloa y Pretell, 1964).

### 7.1. Corteza adrenal

La corteza adrenal presenta tres tipos celulares con funciones diferentes unas de otras, la zona glomerular que secreta preferencialmente aldosterona y que regula el equilibrio hidrosalino, la zona fascicular que secreta preferencialmente al cortisol y que regula entre otros al metabolismo de carbohidratos, de allí su nombre de glucocorticoides, y la zona reticular que secreta a los andrógenos adrenales, entre ellos la dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato y la androstenediona.

#### Zona Glomerular: Aldosterona

Se han estudiado 14 sujetos varones nativos y residentes de la altura (Cerro de Pasco, 4300 m) divididos en dos grupos, uno de ellos con mal de montaña crónico y el otro considerado como normal de altura. Las edades fluctuaron entre 30 y 69 años. En cada grupo

se registró la presión arterial y se determinaron por radioinmunoanálisis las concentraciones séricas de aldosterona en posición supina y a los 5 minutos de posición ortostática. Se determinaron también las concentraciones séricas basales de potasio y sodio.

Los niveles de aldosterona en el nativo normal de altura es similar a lo descrito en la literatura para poblaciones a nivel del mar.

En el grupo normal de altura se apreció un incremento ortostático de la aldosterona de 5.2 a 8.4 ng/dl (aumento de 1.6 veces), en el grupo con mal de montaña crónico, el incremento no fue significativo.

Cuando se comparan los niveles basales de aldosterona, no se encuentran diferencias entre ambos grupos, y tampoco se encuentra correlación significativa entre la aldosterona ortostática y la presión arterial media y los electrolitos séricos en ambos grupos.

Se postula que los mecanismos dopaminérgicos periféricos de control de aldosterona y la secreción aguda ortostática de la misma están preservados, y que los sujetos con mal de montaña crónico tendrían comprometido el freno dopaminérgico ortostático de aldosterona o en su secreción (Villena y col, 1992).

La exposición aguda a la altura, causa una elevación de la relación sodio/potasio, una elevación del potasio total del organismo y una caída de la secreción de aldosterona urinaria (39, 40). Otro autor encuentra una caída de la aldosterona sanguínea en viejos expuestos a la altura, pero no en jóvenes (41). Esta caída de la aldosterona puede estar relacionada al aumento del volumen sanguíneo que ocurre durante la exposición a la altura. Por otro lado en perros, conejos y ratas sometidos a alturas de 1520 m. a 4260 m. por cinco meses muestran una reducción del ancho de la zona glomerular de la corteza adrenal, encargada de la síntesis de la aldosterona (39); cuando los animales son retornados a nivel del mar los niveles de aldosterona retornan a su valores basales (39).

La menor presión arterial sistémica en la altura puede estar influenciando esta menor secreción de aldosterona.

#### Zona Fascicular: Cortisol

La determinación de los 17 cetosteroides no es una medida específica de la función suprarrenal, ya que los andrógenos tanto de origen adrenal como testicular son metabolizados como cetosteroides, tal que el 30% de los cetosteroides urinarios corresponden a catabolitos de origen androgénico. Por tal motivo, no es posible tener conclusiones reales y valederas con los resultados hallados utilizando este método analítico. Sólo una pequeña proporción de los esteroides secretados por la corteza adrenal son excretados como tal. La mayor parte de estos son inactivados en el hígado y subsecuentemente conjugados con el ácido glucurónico o sulfúrico. Los 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS) urinarios miden los metabolitos conjugados de los esteroides que han sido elaborados endógenamente y de los cuales el cortisol es el principal compuesto.

La determinación de la tasa de secreción de cortisol, por el cálculo de la actividad específica de un metabolito urinario es un método sencillo pero no exacto. Uno de los factores que pueden influir sobre la exactitud de las cifras de producción de cortisol es la variación diaria de la excreción urinaria de los 17-hidroxicorticosteroides. Sin embargo, los resultados encontrados para nativos de la costa y altura (Moncloa y Pretell, 1964) corresponden bien con lo reportado en la literatura (Cope y Pearson, 1965).

Los niveles plasmáticos de cortisol medidos por fluorometría son similares en ambas poblaciones (Moncloa, 1968), mientras que los 17-hidroxicorticosteroides plasmáticos están aumentados en la altura (Llerena, 1960; Subauste, 1962). El advenimiento del radioinmunoensayo (RIA) ha permitido conocer mejor el sistema endocrino en diferentes condiciones. En base al RIA se ha demostrado que el cortisol plasmático está más elevado en la altura (3500 y 4340 m) que a nivel del mar (Garmendia y col, 1978). Los datos obtenidos en ratas ex-

puestas crónicamente a la altura demuestran una elevación en los niveles plasmáticos de la corticosterona, el principal glucocorticoide en esta especie (Bhattacharya y Marks, 1970).

Las pruebas de estimulación y supresión de la función adrenal se han hecho, la mayoría de ellos, utilizando como marcador las mediciones urinarias de los metabolitos de las hormonas adrenales por lo que le resta su valor en la interpretación de la función adrenal per se; así, la administración endovenosa de 2 mg/12 h de dexametasona por dos días produce una similar reducción en la excreción urinaria de 17 cetosteroídes en los nativos de nivel del mar y de la altura (Moncloa y col, 1961). La dexametasona es un glucocorticoide sintético y actúa en forma análoga al cortisol, por lo cual su efecto es el de reducir los niveles de ACTH por retroalimentación resultando en una disminución en la secreción de cortisol endógeno, que debe manifestarse por una reducción en la excreción urinaria de su metabolito.

La metopirona, administrada oralmente a una dosis de 750 mg/4 horas, estimula la producción de ACTH, al inhibir específicamente la síntesis de cortisol, conservando normal el resto de las funciones suprarrenales. La secreción de ACTH, en tales condiciones aumenta, y se incrementa la secreción del 11 desoxicortisol. El metabolito urinario del desoxicortisol se mide como un 17-hidroxicorticosteroide. Esta prueba no permite descartar diferencias de respuestas entre la hipófisis y la corteza adrenal. La respuesta a la metopirona fue similar a nivel del mar y en la altura (Moncloa y Pretell, 1964).

La administración de 20 o 25 UI de ACTH endovenoso no produce diferentes respuestas de la adrenal de los nativos de altura y de nivel del mar (Correa y col, 1956; Moncloa y Pretell, 1964), mientras que dosis de 1, 2 y 5 UI de ACTH (Moncloa y Pretell, 1964; Subauste, 1962) provocan una menor excreción urinaria de 17 cetosteroídes y 17-hidroxicorticosteroídes en nativos de la altura.

La administración endovenosa de 0.25

mg de ACTH endovenoso en 10 sujetos sanos de Cusco (3400 m) y 9 de Lima (150 m) entre 70 y 74 años resultó en una mayor respuesta de cortisol sérico medido por radioinmunoensayo en el nativo de la altura (Villena, 1994).

El cortisol y la corticosterona en suero de cobayo, un histricomorfo nativo de la altura, fue mayor en Cerro de Pasco (4340 m) que en el animal nacido en Lima (150 m) (Garayar y col, 1977).

Estos datos sugieren que en la altura hay una mayor disponibilidad del esteroide circulante por lo que se reduce su tasa de excreción.

#### Zona reticular: Andrógenos adrenales

La zona reticular secreta a los andrógenos adrenales, dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato y androstenediona. Durante la vida ocurren dos incrementos significativos en la secreción de los andrógenos adrenales, el primero entre los 6 y 8 años de edad, y se denomina adrenarquia, y el segundo entre 10 y 12 años de edad y está relacionado con el inicio de la pubertad y la aparición del vello pubiano.

La adrenarquia se presenta en forma más tardía en la altura, y lo mismo ocurre con el segundo incremento de andrógenos adrenales previo a la pubertad; después del cual los niveles séricos de los andrógenos adrenales medidos por radioinmunoensayo fueron similares a nivel del mar y en la altura (Gonzales y Gómez, 1993).

#### Función adrenal en pacientes con mal de montaña crónico

El mal de montaña crónico se caracteriza porque el individuo nativo de la altura se vuelve intolerante a ella. Los niveles de policitemia son excesivamente elevados y se sospecha que pueda tener su etiopatogenia en alguna disfunción endocrina.

Este estudio se ha realizado en nueve hombres con el diagnóstico de mal de montaña

crónico (MMC). Los niveles de 17 hidroxicorticosteroides y 17 cetosteroides, así como los del cortisol plasmático son similares al del nativo normal de altura. La respuesta a 25 UI de ACTH es menor que el del nativo normal de altura, y en algunos sujetos con MMC no se observa incremento del cortisol plasmático a la hora de la administración de la ACTH (Guerra-García y col, 1973).

## 7.2. Médula adrenal

La médula adrenal secreta principalmente la epinefrina y en menor proporción, a la norepinefrina. La exposición aguda a la altura afecta de alguna manera la función de esta glándula; así, se ha demostrado un incremento de la actividad de la médula adrenal durante la exposición aguda a la altura. La excreción urinaria de noradrenalina aumenta en hombres llevados de nivel del mar a la altura (Pace y col, 1964).

En los nativos de la altura la situación es diferente. Los niveles de catecolaminas en los nativos a 3900 (Medina y col, 1973) y 4340 m de altura (Moncloa y col, 1965) no difieren de los de nivel del mar. Sin embargo, ante un estímulo de 0.1 U/Kg. de insulina endovenosa hay un mayor incremento de epinefrina en el nativo de altura (Moncloa y col, 1965).

La respuesta de la frecuencia cardíaca a la perfusión de isoprenalina ( $\beta$ -adrenérgico) se encuentra disminuida en los nativos del nivel del mar expuestos a la hipoxia de altura. Estando la concentración plasmática de noradrenalina elevada en estas condiciones, se puede sospechar de que está ocurriendo un fenómeno de "downregulation" o internalización de  $\beta$ -receptores adrenérgicos. Cuando se comparan poblaciones nativas de nivel del mar y de la altura, la respuesta cronotrópica es similar.

La densidad de los  $\beta$ -receptores adrenérgicos en los linfocitos se encuentra disminuida en los nativos de la altura. Este hallazgo y la ausencia de desensibilización adrenérgica podrían corresponder a un fenómeno de adap-

tación a la hipoxia de altura (Antezana y col, 1993).

## 8. Función testicular

Las crónicas de la conquista del Perú registraron la infertilidad de los españoles recién llegados a la altura (de la Calancha, 1639), asimismo, estudios tanto en humanos como en animales expuestos a las grandes alturas demuestran alteraciones gonadales (Monge y Mori-Chávez, 1942; Guerra-García, 1971). Sin embargo, existe una fertilidad normal en los nativos de la altura (Gonzales, 1992) indicando que se ha conseguido una completa adaptación a un ambiente cambiado. Estas situaciones ameritan el estudio de la función testicular tanto endocrina como exocrina, las que permitirán establecer las zonas de acción de la hipoxia sobre la función reproductiva, evidenciado en la existencia de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

### Estudios en humanos

La función endocrina testicular en el nativo de la altura ha sido estudiada en sus inicios por Guerra-García y col (1965), quienes encuentran una excreción urinaria y tasa de producción de testosterona similar en el nativo de nivel del mar y de la altura, y que al estímulo con la gonadotropina coriónica humana (hCG) responde con un incremento de la testosterona urinaria que es calificado como retardado y menor, tanto en intensidad cuanto en duración, en relación al del nivel del mar.

La influencia de la hipoxia sobre el testículo del niño no ha sido revisado extensamente. Las mediciones de testosterona sérica en niños demuestran un retardo en el incremento puberal de esta hormona (Echalar y Coyotupa, 1974) (Tabla 13).

En el adulto, la excreción urinaria de testosterona es similar a nivel del mar y a 4340 m, de altura (Guerra-García y col, 1965). La testosterona plasmática es similar en hombres nativos a 150, 4340 y 4500 m., de altura (Llaque, 1974; Gonzales, 1992) y la bioquímica seminal en la altura es normal (García-Hjarles

y Ames, 1973). En una reciente revisión presentada por Gonzales (1992) se encuentra que en 6 estudios realizados en la altura el promedio de la testosterona sérica es menor que a nivel del mar.

### Respuesta al hCG

Esta prueba es utilizada en la evaluación de la reserva testicular en condiciones normales y patológicas. En los nativos de la altura se ha descrito una respuesta retardada, menor y más corta a la administración de hCG midiendo como efecto la concentración de testosterona urinaria (Guerra-García y col, 1969). Este fenómeno aparece magnificado en el sujeto con mal de montaña crónico (MMC) (Guerra-García y col, 1973; Llaque, 1974). Se ha tratado de explicar esta menor respuesta al hCG, como a la presencia de una menor disponibilidad del AMPc en la altura (Guerra-García, 1974), lo cual ha sido descartado en estudios posteriores, donde se ha demostrado que la respuesta al hCG midiendo testosterona en sangre fue similar a nivel del mar y en la altura (Kaneku y col, 1992), y en algunos casos se observa una mayor respuesta en la altura (Gonzales, 1992).

Como la medición urinaria de la testosterona ni sus metabolitos constituyen pruebas de la actividad secretora de las células de Leydig, es que Kaneku y col (1992), han tratado de establecer la respuesta a la hCG en nativos de la altura midiendo la testosterona, su precursor ( $17\alpha$ -progesterona) y su metabolito ( $17\beta$ -estradiol) en plasma utilizando el

radioinmunoanálisis, con la finalidad de establecer la dinámica de la androgénesis.

La testosterona, el estradiol y la  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona sérica basal fueron similares en adultos jóvenes de la altura (4340 m) y de nivel del mar. Los niveles de  $17\alpha$  hidroxiprogesterona, testosterona y estradiol disminuyen con la edad a nivel del mar pero no en la altura, lo cual sugiere diferencias en los pasos previos a la formación de  $17\alpha$  hidroxiprogesterona; según esto habría menor disponibilidad de los precursores de la testosterona a nivel del mar pero no en la altura.

La respuesta a la hCG fue similar porcentualmente entre jóvenes y ancianos de nivel del mar y de la altura.

La menor excreción urinaria de testosterona ante el estímulo con hCG y una respuesta hormonal normal (Kaneku y col, 1992) o elevada (Gonzales, 1992) de testosterona sérica indica una mayor disponibilidad del andrógeno circulante en la altura.

### Función testicular en el mal de montaña crónico

En pacientes con mal de montaña crónico (Tabla 14) hay un neto compromiso de la esteroidogénesis, encontrándose disminuida la excreción urinaria de testosterona (Guerra-García y col, 1973), la concentración plasmática de testosterona (Llaque, 1974) y la concentración de fructuosa en el líquido seminal (García-Hjarles y Ames, 1973).

**TABLA 13.** Valores promedio de la testosterona sérica en niños de Lima (150 m.) y Cerro de Pasco (4340 m.)

Edad (años)	C. Pasco (4340 m)	Lima (150 m)
11	---	0.68
12	0.69	1.38
13	1.29	2.55
14	1.79	2.99
15	2.69	3.27
16	3.20	4.21
17	3.34	4.66

Datos (ng/ml) obtenidos de Echalar y Coyotupa (1974)

TABLA 14. Niveles de la testosterona plasmática (ng/ml) a nivel del mar y altura en hombres normales y con mal de montaña crónico (MMC).

Grupo	Testosterona sérica ng/ml
50 m	8.0 ± 0.8
4340 m	6.6 ± 0.6
4500 m	6.6 ± 0.7
Mal de Montaña Crónico (MMC)	4.8 ± 0.6

Los datos son promedios ± ES. P < 0.01 con respecto a los valores a los valores a 150 m (Llaque, 1974).

## 9. Función ovárica

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 pregnandiol urinario que reflejan los niveles de progesterona circulante fueron similares en Lima y altura tanto en la fase folicular como en la fase 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 en la altura y nivel del mar (Gonzales y col, 1992) (Tabla 15).

TABLA 15.- Niveles de progesterona (ng/ml) durante el embarazo en la altura (4340 M) y a nivel del mar.

TRIMESTRE DE GESTACION	LIMA (150 m)	C. PASCO (4340 m)
PRIMERO	34.02 ± 9.68	32.59 ± 9.73
SEGUNDO	105.15 ± 16.37	76.31 ± 8.50
TERCER	109.19 ± 14.96	160.15 ± 21.09

Los datos son promedios + ES. P: NS. Fuente: Gonzales (1993)

## 10. Ciclo vital en la altura

### *Edad de la menarquia en la altura*

#### *Edad de la adrenarquia en la altura*

La adrenarquia es la culminación del proceso de maduración histoquímica y funcional de la capa reticular de la corteza adrenal, manifestada por el incremento significativo de los andrógenos adrenales (dehidroepiandrosterona sulfato, dehidroepiandrosterona y androstenediona). La adrenarquia ocurre entre los 6 y 8 años de edad, y se presenta primero en niñas que en niños, y primero en los nativos de nivel del mar que en los de altura. La adrenarquia parece estar relacionada al inicio de la pubertad.

La edad de menarquia o edad en que ocurre la primera menstruación, que se presenta durante el estadio IV de maduración sexual de Tanner, ocurre más tarde en la altura que a nivel del mar. Este retraso parece deberse a un fenómeno dependiente de altura, y no de diferencias raciales, nutricionales ni socioeconómicas (Gonzales y Coyotupa, 1994; Olivares y col, 1993).

### *Edad de la menopausia en la altura*

La edad de la menopausia es un parámetro importante como determinante del periodo de vida reproductiva de la mujer. Los

pocos estudios que relacionan la edad de la menopausia con la altura geográfica señalan un adelanto en la edad de menopausia en relación a la altitud. En el Perú la mediana de la edad de la menopausia es de 49 años en Lima, 45 años en Cusco, y 42 años en Cerro de Pasco. Estos hallazgos señalan que existe una correlación inversa entre el nivel de altitud y la edad de menopausia. Algun factor propio de la altura debe condicionar este adelanto de la menopausia, acortando el periodo de vida reproductiva de la mujer andina.

## REFERENCIAS

- 1.- Antezana AM, Richalet JP, Antezana G y col (1993) Sistema adrenérgico en los residentes de las grandes alturas. *Acta Andina* 2: 39.
- 2.- Armstrong HC, Heim JW (1938) Effect of repeated daily exposures to anoxemia. *J. Aviat. Med.* 9:92
- 3.- Arrascue F, Gómez C, Llerena LA y col (1973) Estudio comparativo del ciclo menstrual y de la función adrenal de la mujer de Cerro de Pasco y de Lima. V Jorn. Per. Endocrinol. Cusco, Perú. Resumen 15.
- 4.- Arregui A, Barer G, Emson PC (1981) Neurochemical studies in the hypoxic brain: Substance P, Met-enkephalin, GABA and angiotensin converting enzyme. *Life Sciences* 28: 2925-2929.
- 5.- Aste Salazar H, Ruiz L, Peñaloza D, y col. (1968) Lípidos séricos y estado de salud cardiovascular en nativos de las grandes alturas. VIII Congr. Interamer. Cardiol. Lima, Perú. Resumen 66.
- 6.- Bhattacharya AN, Marks BH (1970) Effects of  $\alpha$ -methyl tyrosine and p-chlorophenylalanine on the regulation of ACTH secretion. *Neuroendocrinology* 6:49.
- 7.- Blackard W, Heidingsfelder SA (1968) Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion. *J. Clin. Invest.* 47: 1407.
- 8.- Bellido D, Barragan M, Aguilar M y col (1993) Perfil lipídico de la población de Viacha. *Acta Andina* 2: 28-29
- 9.- Boismare F, Le Poncin M, Belliard JP y col (1975) Reduction of hypoxia-induced disturbances by previous treatment with benserazide and L-DOPA in rats. *Experientia* 31: 1190-1191.
- 10.- Cáceres M., Gonzales GF., Guerra-García R (1979) Diferencia sexual en la respuesta hiperglicemiantre al glucagón: Efecto de la altitud de residencia. VIII Jorn. Peruanas Endocrinol. Piura, Perú. Resumen 15.
- 11.- Calderón R, Llerena LA (1965) Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes* 14: 100.
- 12.- Castañeda E, Sobrevilla LA (1973) La excreción urinaria de serotonina por hombres normales de costa y altura y por pacientes de mal de montaña crónico. V Jorn. Per. Endocrinol. Cuzco. Resumen 27.
- 13.- Cope CL, Pearson J (1965) Clinical value of the cortisol secretion rate. *J Clin Pathol* 18:82
- 14.- Correa J, Aliaga R, Moncloa F (1956) Study of adrenal function at high altitude with the intravenous ACTH test. School of Aviation Medicine, USAF Randolph Field report 56-101.
- 15.- Coyotupa J, Llerena LA, Guerra-García R (1977) Respuesta a la LHRH en hombres normales de altura y de nivel del mar. VII Jorn. Per. Endocrinol. Ica. Resumen 42.
- 16.- de la Calancha A (1639) Crónica moralizadora de la orden de San Agustín, Barcelona.
- 17.- Echalar E, Coyotupa J (1974) Testosterona sérica durante la pubertad masculina en Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m). VI Reunión ALIRH. Lima, Perú. Resumen 6.
- 18.- Forsling M., Milledge JS (1977) Effect of hypoxia on vasopressin release in man. *J. Physiol* 207: 22p-23p
- 19.- Franco JO (1991) Niveles basales de hormona de crecimiento en niños, adolescentes y adultos nativos-residentes en Cerro de Pasco (4340 m) y Lima (150 m). Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa.
- 20.- Franco JO, Valverde PA (1993) Hormona de crecimiento pre y post-esfuerzo físico en varones adultos jóvenes de altura (Cerro de Pasco). *Acta Andina* 2: 45.
- 21.- Franco JO, Yan L, Kaneku L, Zorrilla R (1992) Relación entre las  $\beta$ -endorfinas y la hormona luteinizante en nativos normales y residentes de la altura (4340 m) y de nivel del mar (150 m). *Acta Andina* 1: 43.
- 22.- Garayar D, Coyotupa J, Guerra-García R (1977) La corticosterona sérica de testosterona, cortisol y corticosterona del cobayo (*Cavia porcellus*) de Cerro de Pasco y Lima. VII Jorn. Per. Endocrinol. Ica, Perú. Resumen 38.
- 23.- Garmendia F, Arroyo J, Muro M (1970) Glicemia del nativo normal de altura. *Arch. Inst. Biol. And.* 3: 209
- 24.- Garmendia F, Torres J, Tamayo R y col (1972) Aportes al conocimiento de la glicemia de altura. *Arch. Inst. Biol. Andina* 5:51
- 25.- Garmendia F, Torres J, Tamayo R y col (1973) Insulina, ácidos grasos y glucosa en el nativo de altura. V Jorn. Per. Endocrinol. Cuzco, Perú. Resumen 17.

- 26.- Garmendia F, Urdanivia E, Torres J y col (1974) Efecto de la tolbutamida sobre la concentración de insulina, cortisol y hormona del crecimiento en la altura. VIII Congreso Panam. Endocrinol. Buenos Aires. Res. 13.
- 27.- Garmendia F, Valdivia H, Castillo O, y col. (1978) Función endocrina en el hombre normal de mediana altitud. I Jorn Medic. Cirug. Altura. La Oroya, Perú. Resumen.
- 28.- Gonzales GF (1980) La serotonina sanguínea durante la exposición aguda a la altura en ratas machos. IV Jorn. Per. Farmacología Ter. Exper. Resumen
- 29.- Gonzales GF (1980) Serotonin blood levels under several physiological situations. Life Sciences 27: 647-650
- 30.- Gonzales GF (1992) Fisiología y patología de la reproducción en las grandes alturas. Acta Andina 1: 3-16.
- 31.- Gonzales GF (1993) Fisiología reproductiva en la altura. En: Reproducción Humana en la Altura. G.F. Gonzales (ed). Ediciones IIA. Lima, pp. 3-24
- 32.- Gonzales GF, Gómez C (1994) Adrenarquia. En: La Adolescencia en el Perú. G.F. Gonzales (ed). Ediciones IIA. Lima, pp. 11-36.
- 33.- Gonzales GF, Coyotupa J (1994) La menarquia en el Perú. En: La Adolescencia en el Perú. G.F. Gonzales (ed). Ediciones IIA. Lima, pp. 49-72.
- 34.- Gonzales GF, Coyotupa J, Guerra-García R (1992) Elevated levels of growth hormone in natives from high altitude: Interrelationship with glucose levels. Acta Andina 1:85-88
- 35.- Gonzales GF, Guerra-García R, Hum N (1979) Aspectos metabólicos en los niños de las grandes alturas: Glicemia y serotoninemia. VIII Jorn. Per. Endocrinol. Piura. Resumen 13.
- 36.- Gonzales GF, Guerra-García R, Hum N (1981) La glicemia en los niños y jóvenes nativos de Cerro de Pasco (4340 m). Correlación con el hematocrito, edad, talla y peso. IX Jorn. Per. Endocrinol. Huancayo, Perú. Resumen.
- 37.- Gonzales GF, Kaneku L, Abuid J (1979) La interrelación hormonal durante la exposición aguda a la altura de Cerro de Pasco (4340 m) en humanos. VIII Jorn. Per. Endocrinol. Resumen
- 38.- Gonzales GF, Santiago L, y Gómez C (1992) Niveles de prolactina y progesterona durante el embarazo en la altura. IV Congreso Per. Endocrinol. Resumen 21.
- 39.- Gonzales GF, Kaneku L, Coyotupa J, Guerra-García R (1978) Hormona del crecimiento, serotonina y glucosa a diferentes altitudes. IX Congreso Panamericano Endocrinol. Quito, Ecuador. Res. 83.
- 40.- Gonzales GF, Kaneku L, Coyotupa J, Guerra-García R (1978) Disminuida secreción de hormona del crecimiento en hombres nativos de Huancayo (3280 m). IX Congreso Panam. Endocrinol. Quito, Ecuador. Res. 81.
- 41.- Gonzales GF., Rodríguez L, Sandoval E y col (1980) Serotonina, sus precursores y antagonistas: Efecto sobre el peso corporal en ratas machos adultas. IV Jorn. Per. Farmacol. Ter. Exp. Huancayo, Perú. Resumen.
- 42.- Guerra-García R (1971) Testosterone metabolism in men exposed to high altitude. Acta Endocrinol Panam 2:55
- 43.- Guerra-García R (1974) Aspectos endocrinológicos. Simposium: Contribución peruana al estudio de la biología de las grandes alturas. Rev. Viernes Med (Perú). 25: 71
- 44.- Guerra-García R, Krepostman A (1987) Mayor frecuencia de acromegalia en oriundos de la altura. II Congreso Peruano de Endocrinología. Resumen 32.
- 45.- Guerra-García R, Lozano R, Cateriano M (1971) Bioquímica de la sangre materna y del cordón umbilical en Cerro de Pasco (4200 m). Ginecol Obst (Lima, Perú) 17:67
- 46.- Guerra-García R, Velásquez A, y Whittembury J (1965) Urinary testosterone in high altitude natives. Steroids 6:35
- 47.- Guerra-García R, Velásquez A, y Coyotupa J (1969) A test of endocrine gonadal function in men: Urinary testosterone after the injection of hCG. II. A different response at high altitude natives. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 179.
- 48.- Guerra-García R., Vásquez C (1979) Mayor prevalencia de acromegalia en los nativos de la altura. VIII Jorn. Per. Endocrinol. Piura. Res. 27
- 49.- Guerra-García R, Gómez C, Zubiate M, y col (1973) Función suprarrenal en nativos de la altura y en pacientes con mal de montaña crónico (MMC). V Jorn. Per. Endocrinol. Cusco, Perú. Resumen 24.
- 50.- Guerra-García R, Llerena LA, Garayar D, y col (1973) Función endocrina hipófiso-testicular en nativos de altura y en pacientes con mal de montaña crónico. V Jorn. Per. Endocrinol. Cuzco, Perú. Resumen 22.
- 51.- Hackelt PH., Forsling ML., Milledge J y col (1978) Release of vasopressin in man at altitude. Horm. Metab. Res. 10: 571.
- 52.- Heath D., Williams D (1977) Man at high altitude. The pathophysiology of acclimatization and adaptation. Churchill Livingstone. Londres. pp. 207-214.
- 53.- Hochachka PW, Stanley C, McKenzie DC, y col (1992) Enzyme mechanisms for pyruvate-to-lactate flux attenuation: A study of Sherpas, Quechuas, and Hummingbirds. Int. J. Sports Med 13:S119-S122.

- 54.- Kaneku L., Abuid J., Gonzales GF y col (1979) Niveles de hormonas tiroideas en niños prepúberes de Cerro de Pasco (4340 m) y Lima (150 m). VII Jorn. Per. Endocrinol. Piura, Perú. Resumen 14.
- 55.- Kaneku L, Coyotupa J, Crespo I y col (1992) Función endocrina testicular en jóvenes y ancianos de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Acta Andina 2: 93-99
- 56.- 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.
- 57.- Llerena LA (1960) Determinación de 17-hidroxicorticosteroides libres en el plasma humano. Tesis Bachiller. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
- 58.- Llerena LA (1974) Determinación de la hormona luteinizante por radioinmunoensayo: Variaciones Fisiológicas y por efecto de la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
- 59.- Llerena LA, García-Hjarles MA, Guerra-García R (1973) Ácidos grasos no esterificados e insulina inmunoreactiva durante la tolerancia oral a la glucosa en nativos normales de altura y pacientes con mal de montaña crónico. V Jorn. Per. Endocrinol. Cuzco, Perú. Resumen 25.
- 60.- Llerena LA, Llaque W, Guerra-García R (1974) Respuesta al citrato de clomifeno en hombres normales de altura (4340 m). Reproducción 1: 434.
- 61.- Llerena LA, Muñoz JM, Muñoz T (1971) Ácidos grasos no esterificados en sueros de gestantes, recién nacidos y hombres normales de altura. Ginecol. Obst. (Lima, Perú) 17:103.
- 62.- Llerena LA, Pretell EA, Montoya C y col (1971) Glicemia y ácidos grasos no esterificados (AGNE) en cambios agudos de altitud. III Congreso Boliv. Endocrinol. Caracas, Venezuela. Resumen 24.
- 63.- Mazess RB, Picón-Reátegui E, Thomas RB y col (1969) Oxygen intake and body temperature of basal and sleeping andean natives at high altitude. Aerospace Medic. 40:6-9
- 64.- Mazzotti JF (1967) Estudio de los niveles de glicemia en el recién nacido normal en la altura al nacimiento, 1ro, 2do y 3er día de vida. Establecimiento de valores promedios. Tesis Bachiller Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
- 65.- Medina D, Utano L, Olaya V y col (1973) Determinación de catecolaminas y serotonina en nativos de Quiruvilca (13,000 pies s.n.m.). V Jorn. Per. Endocrinol. Cusco, Perú. Resumen 28.
- 66.- Minaire Y, Vincent-Falquet JC, Bernod A y col (1973) Energy supply in acute cold-exposed dogs. J. Appl. Physiol 35: 51.
- 67.- Moncloa F (1968) Suprarrenales e hipoxia. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima.
- 68.- Moncloa F, Correa J (1965) Algunos aspectos del metabolismo del yodo en nativos de las grandes alturas. Rev. Soc. Per. Endocrinol. 2: 30-37
- 69.- Moncloa F, Pretell E (1964) Cortisol secretion rate, ACTH and methopyrapone test in high altitude native residents. J Clin Endocrinol 24: 915.
- 70.- Moncloa F, Gómez M, Hurtado A (1965) Plasma catecholamines at high altitudes. J. Appl. Physiol. 20: 1329
- 71.- Moncloa F, Pretell E, Correa J (1961) Studies on urinary steroids of men born and living at high altitude. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108: 336.
- 72.- Monge C y Mori Chávez P (1942) Fisiología de la Reproducción en la altura. Anal. Fac. Medic. (Lima) 25:34
- 73.- Monge C (Jr) (1949) Glucosa, ácido láctico, y ácido pirúvico a nivel del mar y en la altura. Anal. Fac. Medic. (Lima) 32:1
- 74.- Montjoy CA (1974) Radioinmunoensayo de hormona del crecimiento. Evaluación clínica y estudio comparativo de sujetos normales de costa (150 m) y altura (4340 m) bajo condiciones de ayuno y diferentes estímulos. Tesis de Bachiller. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- 75.- Montjoy CA, Llerena LA (1975) Growth hormone levels in people living in the chronic hypoxia of high altitude. 57th Annual Meeting Endocrine Soc. Resumen 485.
- 76.- Morgan HE, Regen DM, Henderson M, y col (1961) Regulation of glucose uptake in muscle. VI. Effects of hypophysectomy, adrenalectomy, growth hormone, hydrocortisone, and insulin on glucose transport and phosphorylation in the perfused rat heart. J. Biol. Chem. 236: 2162.
- 77.- Mujica E (1990) Estudio de la acción de la prolactina en los niveles de testosterona plasmática en ratas sometidas a hipoxia de altura. Tesis Doctoral Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima.
- 78.- Ojeda E, Seclén S, Carrillo C, Villena A (1992) Despistaje de diabetes gestacional en mujeres nativas de altura. IV Congreso Per. Endocrinol. Resumen 16.
- 79.- Olivares V, Cabello G, Lobato I y col (1993) Menarquia de mujeres aymaras en la altura y nivel del mar. Acta Andina 2: 32.
- 80.- Oomura Y, Ono T, OOyama H y col. (1969) Glucose

- and osmosensitive neurons of the rat hypothalamus. *Nature* 222: 282.
- 81.- Pace N, Griswold RL, y Grunbaum BW (1964) Increase in urinary norepinephrine excretion during 14 days sojourn at 3800 meter elevation. *Fed. Proc.* 23: 521.
- 82.- Pretell EA (1977) Hipotiroxinemia sin hipotiroidismo en sujetos con bocio endémico. VII Jorn. Per. Endocrinol. Ica, Perú. Resumen 13.
- 83.- Pretell EA (1986) Deficiencia de iodo y función tiroidea en nativos de altura. IV Jorn. Cient. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. Resumen 15.
- 84.- Pretell EA (1992) Función tiroidea en condiciones ambientales de altura. *Acta Andina* 1: 46.
- 85.- Pretell EA., Villena A (1986) Conversión periférica de iodotironinas en neonatos de la altura. IV Jorn. Cient. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. Resumen 16.
- 86.- Pretell EA., García M., Guerra-García R., y col (1973) Función tiroidea en condiciones de hipoxia crónica en nativos normales de la altura y con mal de montaña crónico a 4250 m. V Jorn. Per. Endocrinol. Cuzco, Perú. Resumen 26.
- 87.- Pretell EA., Abuid J., Cateriano M (1977) Efecto de la altura sobre el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo fetal. VII Jorn. Per. Endocrinol. Ica, Perú. Resumen 14.
- 88.- Pretell EA., Wong E., Kaneku L., y col (1977) Función tiroidea y 2,3 difosfoglicerato en nativos de la altura. I Jorn. Cient. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. Resumen 92
- 89.- Picón-Reátegui E (1961) Basal metabolic rate and body composition at high altitudes. *J. Appl. Physiol.* 16: 431-434
- 90.- Picón-Reátegui E (1962) Studies on the metabolism of carbohydrate at sea level and high altitude. *Metabolism* 11: 1148
- 91.- Picón Reátegui E (1963) Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitude. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23: 1256
- 92.- Picón-Reátegui E (1966) Efecto de la exposición crónica a la altura sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. *Arch. Inst. Biol. Andina* 5: 255-285.
- 93.- Reynafarje B (1962) Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J. Appl. Physiol* 17: 301
- 94.- Reynafarje B, Marticorena E, Guillén J y col (1966) Contenido pigmentario y enzimático del músculo esquelético humano a nivel del mar y en la altura. *Arch. Inst. Biol. And.* 1:170
- 95.- San Martín M (1940) Distribución de la glucosa sanguínea y su variación con el cambio de altitud. *An. Fac. Cienc. Méd.* 23: 312
- 96.- San Martín M, Prato Y, Fernández L (1954) Excreción de algunos esteroides urinarios en el nativo de la costa y en el de altura y cambios que experimentan los costeños en su adaptación a la altura. *Anal. Fac. Medic.* (Lima) 37: 736.
- 97.- Seclén S, Rojas M, Millones B, y col. (1992) Epidemiología de la diabetes mellitus tipo I (insulino dependiente) en poblaciones peruanas mestizas de altura y de nivel del mar. *Acta Andina* 1: 40
- 98.- Sobrevilla L, Romero I, Moncloa F, y col (1968) La captación de yodo radioactivo y la excreción urinaria de yodo estable en la altura. *Rev. Soc. Colomb. Endocrinol.* 6: 1.
- 99.- Solís J, Guerra-García R (1979) Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes alturas. *Arch. Biol. Andina* 9:21
- 100.- Solis J, Guerra-García R, Acosta S y col (1981) Evaluación del eje hipófiso-tiroideo en hombres nativos normales de altura y su comparación con nativos del nivel del mar. IX Jornadas Peruanas de Endocrinol. Huancayo. Resumen
- 101.- Solis J, Guerra-García R, Acosta S y col (1983) Evaluación del eje hipófiso-tiroideo en hombres nativos normales de altura y su comparación con nativos normales de nivel del mar. II Congreso Latinoam. Tiroides. Lima. Resumen 49.
- 102.- Soplin L, Gonzales GF, Villena A y col. (1993) Detección de diabetes gestacional en migrantes y no migrantes de altura. *Acta Andina* 2: 34.
- 103.- Subauste C (1962) La función suprarrenal en la adaptación a la altura. *Rev. Médica Peruana* 26:3.
- 104.- Sutton JR, Young JD, Lazarow LA y col (1970) The hormonal response to high altitude. *The Lancet* 2: 1194
- 105.- Sutton JR, Garmendia F (1977) Variaciones hormonales durante el esfuerzo físico en la altura. *Arch. Biol. And.* 7:83
- 106.- Torres JA (1971) Modificación de la concentración sanguínea de glucosa y AGNE por la tolbutamida en el sujeto normal de altura. Morococha (4500 m). Tesis Bachiller. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
- 107.- Valdivia H, Garmendia F, Ugarte N, y col (1977) Función hipotálamo-hipófiso-gonal en la altura (3400 m). VII Jorn. Per. Endocrinol. Ica, Perú. Resumen 51.
- 108.- Villena A (1992) Evaluación de la función hipófiso-tiroidea en ancianos de altura. IV Congreso Peruano Endocrinol. Lima. Resumen 7.

- 109.- Villena A (1992a) Despistaje de hipotiroidismo en ancianos varones de altura y de nivel del mar. IV Congreso Peruano de Endocrinol. Lima. Resumen 8.
- 110.- Villena A (1992b) Características metabólicas y frecuencia de patología endocrino-metabólica en ancianos de altura y de nivel del mar. IV Congreso Peruano de Endocrinol. Lima. Resumen 13.
- 111.- Villena A (1994) Estudio endocrino-metabólicos en varones ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3400 m). Acta Andina 3: 29-40.
- 112.- Villena A, Pretell EA, Manucci E., y col (1986) Función pituitario-tiroidea perinatal en la altura. IV Jorn. Cient. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. Resumen 19.
- 113.- Villena A, Alarcón I, Carbajal L (1993) Edad de presentación de la menopausia en mujeres de distintos niveles de altitud. Acta Andina 2: 31
- 114.- Villena A, Zorrilla R, Guerra-García R (1992) Respuesta ortostática de aldosterona sérica en nativos normales de la altura y en pacientes con mal de montaña crónico. Acta Andina 1: 42