

## VIDA INSTITUCIONAL

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

Gustavo Gonzales y Arturo Villena

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

#### INTRODUCCION

El desarrollo de la investigación básica y aplicada, relacionada con la vida en las grandes alturas, en la que se incluye el estudio del nativo normal y aquel con patología, ha sido el objetivo fundamental de los Institutos de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, creado en 1940, y del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia desde 1961. Prestigian la labor de ambas Instituciones, centenares de publicaciones en revistas nacionales y extranjeras, así como en libros de resúmenes de Jornadas y Congresos.

El Instituto de Investigaciones de la Altura, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, de 1961 a 1985 ha publicado 506 artículos, y aunque no cuenta con un laboratorio de Hematología propiamente dicho, los diversos laboratorios con que cuenta han contribuido al estudio de la Hematología de Altura.

El estudio de los aspectos hematológicos es importante pues nos puede permitir aclarar los mecanismos que conllevan a la adaptación a la altura. Fue la observación inicial de Viault, en 1889, que permitió conocer al mundo que durante la exposición a la altura ocurría una policitemia, es decir un incremento en la cantidad de glóbulos rojos en la sangre.

Los primeros estudios peruanos sobre la policitemia de altura data de 1927 y estuvo dirigida por el Profesor Carlos Monge, y se llevó a cabo en la Oroya a 3,800 metros de altura, donde se verifica que los nativos a esta altura presentan un aumento en el conteo de glóbulos rojos, de la hemoglobina, y de los reticulocitos, lo que sugiere una mayor actividad eritropoyética que se piensa es debido a la hipoxia de altura.

En 1932 se describe la enfermedad de Monge, cuya característica es el grado severo de policitemia, con valores de hemoglobina que supera los 20 gr % y que impide al nativo de la altura tolerar dicha altitud. Posteriormente el Profesor Alberto Hurtado, introduce nuevas técnicas hematológicas tales como el hematocrito, la punción arterial, el análisis de gases en sangre, la determinación del volumen sanguíneo entre otros, que le permite dar un gran aporte a la hematología de altura. Se establecen los estudios comparativos entre diversas alturas, y se inician los estudios de exposición aguda a la altura. Se estableció que el grado de policitemia muestra una estrecha relación inversa con el grado de saturación arterial.

El estudio de la sangre periférica demuestra que los leucocitos y plaquetas no son afectados por la vida en las alturas. En base a estos

hallazgos se logra diferenciar etiopatogénicamente a la policitemia de altura, de la policitemia Vera, donde los 3 elementos formes están incrementados. Los datos del Profesor Hurtado y col. demuestran también que el volumen sanguíneo del nativo de altura es mayor que el del nivel del mar, y que este mayor volumen es a expensas de la mayor masa eritrocística, de tal manera que el volumen plasmático es normal o discretamente disminuido. Entre las décadas del 40 al 50, se desarrollan estudios basados en los aportes de los doctores Merino Delgado y Reynafarje, empleándose nuevas técnicas, como la inyección de Fe-59 para evaluar la dinámica de la producción de glóbulos rojos. La utilización del Fe-59 es 25% mayor en los nativos de la altura que en el sujeto del nivel del mar.

Los estudios en médula ósea del nativo de altura, demuestran que ésta es hiperplásica a expensas de la serie eritroide. A nivel del mar, solo un 20% de los elementos nucleados de la médula ósea pertenecen a la serie roja, mientras que en la altura esta proporción sube al 55%. En los nativos de altura también se observa una mayor tasa de hemólisis, que se evidencia por mayores niveles de bilirrubina no conjugada, aunque con el uso de Cr-51 se ha demostrado que el tiempo de vida del hematíe del nativo de altura es similar a la del nivel del mar, lo cual descartaría al mayor proceso hemolítico como el mecanismo que explique la hiperbilirrubinemia.

Los investigadores peruanos también se interesaron sobre lo que pasaba con el individuo que nacido en la altura era trasladado a nivel del mar, demostrándose una rápida disminución de la hemoglobina durante los 10 primeros días, con un aumento concomitante de la bilirrubina indirecta y del urobilinógeno fecal, lo cual indicaría que al bajar al nivel del mar un individuo de altura ocurre una aceleración en los procesos de destrucción hemática. Este hallazgo permite utilizar la transferencia de individuos con mal de montaña crónico a bajas alturas como una forma de tratamiento de este mal.

Los estudios de Reynafarje, sugieren que en la altura estaría aumentado un factor eritropoyético (eritropoyetina) y disminuido un factor inhibidor de la eritropoyesis, lo que produciría la policitemia de altura, y que cuando el sujeto de altura es expuesto a zonas bajas se incrementaría el factor inhibidor de la eritropoyesis. Estos estudios realizados en el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, han resultado un valioso aporte a los estudios de los mecanismos de adaptación a la altura.

A partir de 1961, se crea el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, que a lo largo de sus 28 años de existencia ha realizado numerosas investigaciones, que le ha permitido convertirse en la actualidad en uno de los más importantes centros de estudios relacionados a la investigación de altura.

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

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

El IIA tiene como objetivos y metas realizar investigación sobre la fisiología y patología del hombre así como de diversas especies animales (mamíferos, aves y batracios). En la altura los

## Hematología en Poblaciones de Altura

seres vivos no solo experimentan el efecto de la hipobaría *per se*, sino que también sufren los efectos del frío, de la sequedad ambiental y del mayor grado de radiación. El Perú, país andino, tiene por estos motivos muy peculiares características geopolíticas, sociales y culturales, tal es el caso de las poblaciones situadas entre los 3500 y 4500 m cuyos habitantes, residentes permanentes, constituyen un laboratorio natural del efecto crónico de la altitud sobre el organismo.

Desde su fundación en cada uno de sus laboratorios se han realizado investigaciones en el campo de su competencia. En general, se ha estudiado los múltiples mecanismos adaptativos que tiene el hombre andino para poder vivir en condiciones adecuadas; de la misma manera se estudian los posibles mecanismos que condicionan que los residentes de la altura pierdan su capacidad de adaptación a la altura.

Si bien es cierto que el IIA no cuenta propiamente con un laboratorio de hematología, estos estudios se han realizado por los otros laboratorios como actividad multidisciplinaria. Los estudios hematológicos realizados en el IIA se han desarrollado cubriendo los siguientes aspectos:

- Estudio de los hematíes y de la hemoglobina.
- Estudio de las plaquetas.
- Estudio de los leucocitos.

Entre las características de exposición a la altura se han estudiado las siguientes:

- Exposición crónica a la altura.
- Exposición aguda a la altura.
- Exposición intermitente a la altura.

En cuanto a la vida en la altura, se han estudiado diversas especies tales como:

- Humanos
- Ratas
- Cobayos
- Llamas y Alpacas
- Aves

### Estudio de Hematíes y Hemoglobina

Los estudios hematológicos realizados por nuestro Instituto, demuestran que el hematocrito del recién nacido de altura es similar al del nivel del mar, lo cual significa que la poliglobulía observada en el nativo de altura por el efecto de la hipoxia ambiental se manifiesta después del nacimiento. A los dos años de edad, los niños de Cerro de Pasco (4340 m.) presentan valores de hematocrito ( $44.3 \pm 0.1\%$ ) mayores que a nivel del mar ( $31.5 \pm 0.8$ ,  $X \pm ES$ ) sugiriéndose que es en los dos primeros años de vida donde se hace evidente el efecto de la altura sobre la mayor producción de glóbulos rojos. Se ha descrito que el hematocrito aumenta con la edad en varones residentes de Puno (3,800 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Así de 18 a 60 años se observa un incremento que es significativo, y que muchas veces sobrepasa los límites de la tolerancia. Este efecto sin embargo, no se ha observado en Huancayo (3,280 m) y Cuzco (3,500 m) lo cual indicaría que a altitudes por encima de 3,500 m. recién se observaría el efecto del incremento del hematocrito con la edad. Estudios epidemiológicos realizados por L. Ruiz (1973) en una población minera de Milpo, Cerro de Pasco (4100 m) y de Colquijirca (4260 m) demuestran que los grados de policitemia se hacen mayores a partir de los 40 años, y que esta es mayor en Colquijirca, donde en el grupo de 55 a 64 años se observa un hematocrito de  $63.6 \pm 7.8$  (promedio  $\pm$  DS) en comparación a  $56.2 \pm 3.8\%$  observado en el grupo de 15 a 24 años.

En mujeres también se observa este incremento de la policitemia a partir de los 45 años. Así, en Milpo el hematocrito fue de 45.9% a los 15-24 años y de 53.4% por encima de los 65 años. En Colquijirca (4300 m) se observa que el hematocrito es de 48.6% de 15 a 24 años y de 57.3% de 45 a 54 años. De esto se deduce que el efecto de la altura sobre el hematocrito y la hemoglobina se observa por igual en hombres y mujeres, y que estos valores se incrementan conforme se

incrementa en la altitud. Similarmente ciertos sujetos incrementan notablemente su policitemia con la edad. Queda aún por aclarar porque determinados sujetos aumentan el hematocrito con la edad, mientras que otros no. Esta última aseveración ha sido claramente observada en un reciente estudio realizado por Monge, León-Velarde y Arregui (1989) quienes demuestran en una población minera de la altura (Cerro de Pasco, 4300 m) que incluyen 2875 historia clínicas, que la hemoglobina aumenta con la edad, y que la prevalencia de eritrocitos excesiva (Hb mayor de 21.3 gr%) aumenta de 6.8% de 20 a 29 años, a 15.4% (30-39 años), 18.8% (40-49 años), 27.4% (50-59 años) y 33.7% (60-69 años).

Sime (1973) ha realizado importantes observaciones sobre la interrelación entre la hipoventilación, la hipoxemia y la policitemia. Tanto a nivel del mar como en la altura, el individuo durante el promedio de ocho horas diarias de sueño permanece en hipoventilación. A nivel del mar esta situación no tiene mayor trascendencia porque no ocasiona cambios significativos en la  $\text{paO}_2$  y no modifica la saturación arterial. Sin embargo, en la altura este fenómeno tiene fundamental importancia porque ello significa que un adulto de 60 años de edad que teóricamente ha dormido 20 años de su vida y obviamente durante ese periodo ha estado expuesto a un mayor efecto depresor de la hipoxia crónica ambiental. La hipoxemia generada durante las horas del sueño, equivale a que el residente de determinada altitud, teóricamente estaría durmiendo a una altura considerablemente mayor, lo cual significa que hay más estímulo hipóxico sobre el mecanismo de la eritropoyesis aumentando por lo tanto la policitemia en forma progresiva con la edad. De acuerdo a Sime, la policitemia de altura sería secundaria a la hipoxemia y a la hipoventilación durante los periodos de sueño.

Aunque los niveles del hematocrito son mayores en la altura, la naturaleza de sus variaciones con la maduración sexual son similares que a nivel del mar. Así en Cerro de

Pasco (4,340 m) se ha podido demostrar que el hematocrito prácticamente no varía de 6 a 13 años de edad ( $47.6 \pm 1.9$  y  $48.9 \pm 2.1$ ,  $X \pm DS$ , respectivamente), posteriormente entre los 14 y 17 años y coincidente con la maduración sexual ocurre un incremento acentuado del hematocrito que llega al valor del adulto. Esto es debido a que con la maduración sexual ocurre un incremento en la producción de testosterona la cual tiene propiedades eritropoyéticas. Es interesante anotar que los valores del hematocrito en niños nativos de la altura (4,341 m) son mayores que los de adultos de nivel del mar.

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

Ha sido interés del Instituto de Investigaciones de la Altura el estudiar la situación de aquellos nativos de nivel del mar, y de moderadas alturas (2,300 m) que residen en las grandes alturas (4340 m). Así se ha tratado de establecer si los nativos de Lima (150 m) y Huánuco (2,300 m) incrementan en igual proporción la hemoglobina, durante su residencia a una altitud de 4,340 m. En los varones nacidos en Lima y Huánuco pero residentes en Cerro de Pasco a 4,340 m., por un periodo de 5 años, se observaron niveles de hemoglobina promedio de 19.32 y 19.26 gr. %, respectivamente que fueron similares a los de los nativos de Cerro de Pasco, 19.03 gr. %.

Otras formas de exposición a la altura tal como es la exposición intermitente a la altura, ha sido también motivo de estudio por nuestro instituto. Así, se han estudiado a 100 trabajadores del Ferrocarril Central del Perú que diariamente se trasladan de zonas de baja

altura (700 m) a poblaciones de grandes alturas que pasan por la zona de Ticlio a 4810 m, el punto más alto del mundo. De Lima, la línea principal avanza en dirección este, hacia los Andes occidentales siguiendo la quebrada del río Rimac. Pasa por los pueblos de Chosica, San Bartolomé, Matucana, San Mateo y los centros mineros de Tamboraque y Casapalca. Alcanza la altura de Ticlio (4800 m) y luego llega al túnel de Galera en el Monte Meiggs, a 4780 m. Posteriormente la ruta sigue hacia la Oroya (3800 m) y Huancayo (3280 m). La longitud de toda la ruta es de 1042 Km de los cuales 884 km son de trocha normal y 158 km de trocha angosta. La ruta es sumamente complicada y para cruzar los ríos y subir las empinadas cumbres se ha tenido que realizar notables esfuerzos y representa una grandiosa obra de ingeniería. Su recorrido depara uno de los viajes más emocionantes y la visión de un espectáculo inolvidable de la belleza de los andes peruanos. Entre Chosica y Matucana con sólo 40 km de recorrido se asciende 1600 m sobre el nivel del mar; entre Matucana y San Mateo con 20 km de recorrido se asciende 800 m; entre San Mateo y Casapalca con 20 km se asciende 1000 m y entre Casapalca y Ticlio con 20 km de recorrido se asciende 700 m adicionales, llegando a una altura de 4800 m sobre el nivel del mar. Los trabajadores ferroviarios viven en la ciudad de Chosica (700 m sobre el nivel del mar). La mayoría de ellos han nacido en diversos lugares por encima de la altitud de Chosica, y sólo unos pocos nacieron a nivel del mar. Diariamente son expuestos a la altura en viajes de ida y vuelta, trabajo que realizan por más de 10 años en la gran mayoría de los casos.

La evaluación hematológica de estos sujetos, tal cual puede apreciarse en la Tabla 1, revela valores del hematocrito que son intermedias con las observadas a nivel del mar y en los nativos y residentes de la altura. Como se puede deducir de estos estudios, este grupo representa otro modelo importante para conocer los efectos de la altura sobre los organismos vivientes.

De la gran cantidad de datos obtenidos por nuestros investigadores se concluye que la elevación en los glóbulos rojos es una característica de la vida en las alturas, y que se presenta durante la exposición aguda,

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

Altitud (m)	Localidad	Hematocrito %	Autor-Año
150	Lima	43.20 $\pm$ 0.62	Garmendia 1978
3280	Huancayo	51.43 $\pm$ 1.82	Gonzales 1978
3500	Cuzco	51.70 $\pm$ 0.46	Garmendia 1978
4340	C de Pasco	61.61 $\pm$ 1.19	Gonzales 1978
Exposición intermitente		46.40 $\pm$ 0.50	Villena NP

Los datos representan el promedio  $\pm$  error standard. NP: no publicado.

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

Una de las características de las poblaciones de altura en el Perú, es que se encuentran en zonas mineras. Considerando que la vida en las minas se asocia a polución, el cual puede acentuar la hipoxia, se sugiere que la vida en las minas puede aumentar el grado de policitemia. Esta situación ha sido estudiada en nuestro Instituto, demostrándose que en Cerro de Pasco a 4,340 m. de altura, la hemoglobina de los trabajadores de las minas es similar a la observada en aquellos no mineros, pero residentes en la misma zona de estudio sugiriendo que el trabajo en las minas no potencia el efecto de la hipoxia de altura en la respuesta policémica (Tabla 2).

Concomitante a una mayor policitemia, conforme se incrementa la altura de residencia se observa una reducción en el grado de la saturación arterial (cantidad de oxígeno unido

Tabla 2. Valores de hemoglobina en varones normales nativos de Huánuco (2300 m) y Cerro de Pasco (4340 m) residentes en Cerro de Pasco: Comparación entre mineros y no mineros.

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

Fuente: Gonzales (1978)

Los datos son promedios  $\pm$  DS

a la hemoglobina). Esta situación descrita por los Dres Hurtado, Merino y Delgado en 1945, implica que la hemoglobina en la altura transporta menor cantidad de oxígeno (menor saturación); esta situación se compensa por la mayor cantidad de hemoglobina en la altura con lo cual aumenta la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre y por una modificación en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno lo que permitiría que los tejidos en la altura reciban un aporte adecuado de oxígeno. La hemoglobina, cuya función primaria es el transporte de oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos, ha merecido particular atención desde que se iniciaron las investigaciones sobre la vida en las alturas.

Aste-Salazar y Hurtado en 1944 demostraron que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno estaba disminuida en la altura, con la consiguiente desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina. El 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) parece jugar un rol importante sobre la hemoglobina, reduciendo su afinidad por el oxígeno. Lenfant con un grupo de investigadores americanos y otro del Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú, observaron que en la exposición a la altura la desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina estaba asociada a un incremento del 2,3-DPG. En un estudio realizado en nuestro instituto en la ciudad de Cerro de Pasco (4340 m) y en Lima (150 m) realizado por Kaneku y Wong (1976)

se demuestra que el 2,3 DPG referido en  $\mu\text{M}/\text{ml}$  de glóbulos rojos aumenta con la edad en varones de altura (10-70 años) pero no en los de nivel del mar. Este fenómeno no se observa en mujeres, donde no ocurren incrementos con la edad a nivel del mar y en la altura. Asimismo, en varones de altura, el 2,3-DPG aumenta con el hematocrito, aunque este incremento fue muy discreto ( $r=0.26$ ) y puede no tener implicancia fisiológica. En efecto, en mujeres con eritrocitosis de altura no se observan niveles elevados de la 2,3-DPG, sugiriendo que las diferencias en 2,3-DPG observados en varones sean debido a otras causas. Considerando que por unidad de glóbulos rojos la cantidad de 2,3-DPG no se modifica, y que sin embargo la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es modificada en esa unidad de glóbulos rojos, se sugieren que los cambios de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en la altura no serían dependiente de la 2,3-DPG. En concordancia con nuestra hipótesis se encuentran los de Winslow y Monge quienes refieren que la elevación del 2,3- DPG en los nativos de la altura no logran desviar la curva de disociación de oxígeno a la derecha, porque este efecto es contrapuesto por la alcalosis respiratoria. Estos autores asimismo reportan que *in vivo*, la posición de la curva de disociación de oxígeno en los nativos de altura no es diferente de los controles nativos de nivel del mar.

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

Concomitante con la mayor producción de glóbulos rojos lo que se traduce en mayor hematocrito y mayor cantidad de hemoglobina en la altura, se ha descrito un aumento en la

concentración de bilirrubina plasmática mayormente debida a una elevación en la fracción no conjugada (bilirrubina indirecta). El resultado de las causas para la elevación de la bilirrubina indirecta en los nativos de altura ha sido también objetivo de las investigaciones del IIA. Los primeros estudios que revelaron que la bilirrubina no conjugada se encuentra incrementada en la altura se deben a Hurtado y col. y a Merino; sin embargo, la causa de ésta elevación aún no está aclarada. Los estudios de Sanchez y col. (1966) en nativos de Cerro de Pasco (4,340 m) demuestran que la mitad de los sujetos evaluados muestran un incremento en los niveles de bilirrubina plasmática a expensas de un aumento de la fracción no conjugada. Aunque se ha sugerido que en la presencia de una mayor masa de hematíes y una vida media normal del eritrocito, la tasa de producción de bilirrubina debería aumentar, los datos observados por nuestro Instituto no apoyan esta sugerencia, pues no se encuentra correlación entre el grado de eritrocitos y el grado de hiperbilirrubinemia. Otro de los mecanismos que explicarían un aumento de la fracción indirecta de bilirrubina es una insuficiencia hepática; sin embargo, la carencia de síntomas clínicos y la normalidad de las pruebas, tales como la de la bromosulfaleína, tiempo de protrombina y la prueba de floculación, no apoyan la hipótesis que una insuficiencia hepática sea responsable de la hiperbilirrubinemia indirecta. Otro mecanismo posible sería una falla en los mecanismos de conjugación del pigmento. Para probar esta hipótesis se estudiaron dos grupos en la altura, uno compuesto por sujetos con niveles plasmáticos de Bilirrubina menores que 1 mg %, y el otro compuesto por sujetos con niveles mayores de 1 mg %. En ambos grupos la excreción urinaria de glucuronidato de salicilamida por ingesta de 4 g. de salicilamida fue la misma, sugiriendo que la hiperbilirrubinemia no es explicada por una falla en los mecanismos de conjugación.

De lo expuesto se deduce que la policitemia es el mayor mecanismo de compensación como

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

También se ha destacado el rol de los cuerpos carotídeos en la hematopoyesis, y como es conocido, los cuerpos carotídeos se encuentran aumentados de volumen en la altura. Finalmente se ha sugerido que es la eritropoyetina el factor estimulante de policitemia en la altura. Recientemente León-Velarde y Monge están estudiando el rol de la eritropoyetina en los mecanismos de producción de policitemia. Esta policitemia no es característica de la población humana, también se observa en animales y ésta fue la contribución de Vialaut quien descubrió que la policitemia era una característica de diversas especies incluida el hombre que reside en las grandes alturas. Estudios realizados por Garayar (1989) en cobayos demuestran que a 4340 m en Cerro de Pasco el hematocrito del cobayo ( $46.55 \pm 0.87\%$ ) es superior a la del cobayo de nivel del mar ( $38.59 \pm 0.75$ ), y basados a estudios previos realizados por otros autores a 3300 m, se sugiere que también en cobayos, el hematocrito se incrementa conforme se incrementa la altitud. Los estudios en animales nativos de la altura, se ha extendido a las aves; así, se han completado estudios por León-Velarde y Monge, quienes demuestran que la gallareta (*Fulica americana peruviana*) tanto de la altura como de nivel del mar presentan una alta afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Estos resultados clasifican a esta ave como la cuarta especie del mundo que presenta estas características y la primera del mundo en que el fenómeno de preadaptación a la altura, descrito en camélidos sudamericanos, existe como posibilidad. Los mismos autores, han demostrado también que existe un grupo de gallinas (*Gallus gallus*) de altura que presenta hemoglobina de tan alta afinidad como las especies genotípicamente

adaptadas a la altura. Este hallazgo permite confirmar que esta especie es capaz de mostrar una adaptación genotípica en un periodo de aproximadamente 500 años que es sumamente breve como tiempo evolutivo. Estas determinaciones han sido confirmadas en la Universidad de Miami en un laboratorio especializado en la afinidad de la hemoglobina en aves y se ha establecido un trabajo en asociación con el profesor Russell Isaacks que lo dirige.

En animales, la exposición de ratones a 4,500 m., produce un incremento en el conteo de eritrocitos de 10 millones a 12 millones al final de la primera semana, 13 millones al final del primer mes y 14 millones al final del segundo mes del ascenso a la altura. En este punto el incremento se estabiliza y se origina una meseta. El eritrocito y la hemoglobina siguen un patrón similar que el conteo de eritrocitos. El conteo de reticulocitos aumenta en la altura al cabo de la primera semana de exposición, de un promedio inicial de 2% a nivel del mar a mas de 3% después de ascender a la altura. Luego declina durante el resto del primer mes a valores ligeramente menores a los de nivel del mar, después del cual aumentó de nuevo y continuó incrementándose hasta los 14 meses.

### Mal de Montaña Crónico

Aunque los cambios hematológicos del nativo de altura se desarrollan dentro de un estado clínico asintomático, ciertos nativos de la altura desarrollan cefalea, confusión y letargia asociada con dificultad en la concentración y en el sueño. Cuando se evalúa el hematocrito en estos sujetos se encuentra que ellos están por encima de la distribución normal de los individuos normales residentes a la misma altitud. Esta combinación de signos y síntomas ha sido denominado "Mal de Montaña" y resulta de la alta viscosidad sanguínea con un reducido flujo sanguíneo causado por la gran masa de eritrocitos. Con esta idea, se ha sugerido que los síntomas de esta enfermedad pueden ser revertidos por el

uso de sangría venosa. Para este propósito se realizó un sangrado venoso, en 3 pacientes con mal de montaña crónico, de 600 a 1300 ml. En los 3 pacientes no se observaron mejorías sintomáticas a las 24 horas de la venisección; asimismo los cambios en el PCO<sub>2</sub> no fueron significantes, y en un caso se observó una caída en el porcentaje de saturación del oxígeno arterial. Estos resultados, aunque preliminares, no apoyan la idea de que la policitemia es primaria, y que la hipoventilación sería secundaria en el mal de montaña crónico. En posterior estudio se trató de evaluar el efecto de reducir los niveles del hematocrito a valores del nivel del mar. Para mantener la isovolemia se administró albúmina al 5% en solución salina fisiológica. Se realizaron pruebas de esfuerzo antes de la flebotomía, así como 3 días después con el propósito de evaluar las consecuencias fisiológicas de reducir la masa eritrocitaria.

Después de que el hematocrito se redujo de 62 a 42%, el paciente durmió mejor, tuvo menos cefaleas y mejoró la concentración. Aunque la Pa O<sub>2</sub> aumentó, el sujeto no experimentó cambios en la tolerancia al ejercicio y tampoco hubo cambios en el umbral anaeróbico o en el trabajo máximo. La ventilación-minuto no cambió y el PO<sub>2</sub> capilar mejoró ligeramente, sugiriendo que la mejora en la Pa O<sub>2</sub> es debido a una más eficiente perfusión pulmonar. Los datos ante las pruebas de ejercicios, sugieren que la PO<sub>2</sub> tisular no se modifica por la flebotomía e indican que la liberación de oxígeno tisular no se afecta por la hemodilución. La reducción del contenido de O<sub>2</sub> consecuente a la hemodilución parece ser compensada por un mayor gasto cardiaco. La mayor saturación arterial de oxígeno y el cambio en la posición de la curva de disociación del oxígeno a la hemoglobina no parecen tener un rol importante en la liberación de oxígeno. Ultimamente se ha prestado atención a si la policitemia es una respuesta fisiológica normal a la altura o no.

Si es que es un mecanismo adaptativo, nace

la pregunta como es que ciertos individuos nativos de la altura no toleran la policitemia. Esta pregunta ha sido evaluada en una serie de investigaciones, llegándose a las siguientes conclusiones:

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

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

Después de la flebotomía se demostró isquemia del miocardio en uno de los sujetos durante una prueba de ejercicio, por lo cual se debe recordar que tal tratamiento debe ser realizado con mucha cautela.

#### Estudio de los leucocitos

La fórmula leucocitaria es similar en nativos de nivel del mar y en la altura. Igualmente la exposición de animales a la altura por 14 meses no modificó el conteo de leucocitos. Hernández y col. han estudiado parámetros de la inmunidad humoral en pobladores de altura.

Para su realización se hicieron determinaciones de proteínas totales y fraccionadas por inmunoelectroforesis, cuantificación de inmunoglobulinas por inmunodifusión radial y detección de anticuerpos antinucleares en muestras provenientes de 44 personas normales, naturales y residentes de Cerro de Pasco (4,340 m). Los estudios demostraron que las concentraciones totales y fraccionadas de proteínas séricas estuvieron dentro de los

valores considerados normales para habitantes del nivel del mar. Las cuantificaciones de inmunoglobulinas demostraron similitud con los del nivel del mar. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos en la totalidad de las muestras. Los estudios parecen demostrar que los habitantes de las grandes alturas poseen parámetros inmunológicos humorales comparables a los del nivel del mar. Estos resultados contrastan con algunas determinaciones previas en las que se ha encontrado un incremento en la capacidad para responder inmunológicamente a determinados antígenos. Posiblemente la diferencia entre ambas poblaciones está dada solamente por una capacidad de respuesta humoral primaria incrementada.

#### Estudios de las Plaquetas

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

El recuento de plaquetas de los sujetos normales residentes del nivel del mar resultó ligeramente superior a la observada en Cerro de Pasco. Estas diferencias según Figallo pueden corresponder a la metodología empleada y que no serían fisiológicamente significativas. En efecto, estudios realizados por otros autores, no demuestran cambios en el conteo de las plaquetas de los varones de altura con los de nivel del mar.

En el sexo femenino, Figallo no demuestra

diferencias significativas entre nivel del mar y la altura, confirmando el hallazgo realizado por otros autores en Morococha (4500 m). Con respecto al sexo, las mujeres de altura presentaron niveles mayores que los varones.

#### REFERENCIAS

Arias-Stella J (1969) Human Carotid body at high altitudes. *Am J Pathol* 55: 82a.

Arregui A, León-Velarde F, Valcárcel M (1990) El riesgo del mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco. Asoc. Laboral para el Desarrollo (ed). Lima-Perú. 127 pp.

Aste-Salazar H (1966) Diferenciación de hemoglobinas humanas en las grandes alturas. *Acta Cient. Venez.* 17:117-121.

Aste-Salazar H (1971) Diferenciación de hemoglobinas en las grandes alturas. I. Hemoglobina fetal en recién nacidos y adultos. *Ginecol. Obstet.* Lima-Perú. 17: 79-102.

Banchero N, Cruz J, Bustamante J (1975) Mechanism of O<sub>2</sub> transport in andean dogs. *Respiration Physiol* 23: 361-370.

Bonavia D, León-Velarde F, Monge C, Sanchez-Griñan M, Whitterbury J (1984) Tras las huellas de Acosta. 300 años después: Consideraciones sobre su descripción del "Mal de Altura". Universidad Católica, Lima. *Rev. Hist. Univ. Catol.*

Bonavia D, León-Velarde F, Monge C, Sanchez-Griñan MI, Whitterbury J (1985) Acute mountain sickness: critical appraisal of the pariacaca story and on site study. *Respiration Physiol.* 62:125-134.

Brown E, Krouskop R, Mc Donnell F, Monge C, Statham N, Winslow R (1981) Computer assisted measurement of oxygen transport in polycythemic natives of high altitude. *Bol. Anbiop.* Perú. 23: 49-51.

Cazorla A (1962) Some biochemical aspects of the haematite of high altitude adapted man. report. National Institute of Health, USA. grant 8576.

Figallo MA, Moncloa F, Solidoro A, Beteta L (1969) Acción de la ciclosfamida en ratas aclimatadas a las grandes alturas. *Acta Cancerologica* 8: 57-63.

Figallo MA (1969) Coagulation studies in newcomers to high altitude. US Army Element, Defense Research Office, Latin America, Rio de Janeiro, Brasil.

Figallo MA, Bustamante E, Guevara EH, Aste-Salazar H (1969) Human hemoglobin studies at high altitudes. *Clin. Research* 17: 31

Figallo MA, Castro H (1972) estudios hematológicos en mal de montaña crónico. Instituto de Investigaciones de la Altura, Lima-Perú.

Figallo MA (1972) estudios sobre plaquetas. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

Garayar D, Zorrilla R, Villena A, Guerra-García R (1986) Estudios en hombres con exposición intermitente a la altura. I. Algunas características antropométricas, hematológicas y bioquímicas. IV Jornadas Científicas. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. Abst 5.

Garayar D (1989) Auxología, endocrinología y morfometría del cobayo (Cavia aperea). Tesis de Maestría en Ciencias. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

Gonzales G, Guerra-García R (1978) Hematología del nativo de altura. Relación del hematocrito con la edad en varones de Huancayo (3280 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de Altura, La Oroya-Perú. pp. 82-88.

Gonzales G, Guerra-García R (1978) Hematología del nativo de altura. II Niveles de hemoglobina en residentes de Cerro de Pasco (4300 m) según procedencia, actividad y edad. Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de Altura, La Oroya-Perú. pp. 166-171.

Gonzales G, Guerra-García R (1979) Hematología del nativo de altura. III Hematocrito en niño de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m) II Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. Abst 110. p.140.

Guerra-García R, Garayar D, Ruiz L (1985) Estudios en trabajadores de la altura. I Hemoglobina y hematocrito en ferrocarrileros. III Congreso Nacional de Medicina de Altura, Cerro de Pasco. p. 86.

Hernández A, Benavente L, Patrucco R, Silicani A (1979) Parámetros de inmunidad humoral en pobladores de la altura. II Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. Abst 111, p.141.

Hernández A, Patrucco R, Silicani A (1979) Parámetros de inmunidad celular en pobladores de la altura. II Jornadas Científicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. Abst 112, p.142.

Kaneku L (1976) Correlación entre los niveles de 2-3, difosfoglicerato y tiroxina sérica en sujetos normales nativos de altura. Tesis de Bachiller en Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos,

Lima-Perú.

Lenfant C, Ways P, Aucour D, Cruz J (1969) Effect of chronic hypoxic hypoxia on the O<sub>2</sub>-Hb dissociation curve and respiratory gas transport in man. *Resp. Physiol.* 7:7-29

Losno W, Sumar J, Lozano R, Guerra-García R (1975) disminución del hematocrito en alpaca durante la administración de dexametasona. VI Jornadas Peruanas de Endocrinología, Cajamarca-Perú. Abst 31.

Monge C, Lozano R, Whittembury J (1965) Effect of blood-letting on chronic mountain sickness. *Nature* 207:770.

Monge C, Whittembury J (1974) Increased hemoglobin-oxygen affinity at extremely high altitudes. *Science* 186: 843.

Monge C (1983) Hemoglobin regulation in hypoxicemic polycythemia. In ED Chamberlayne and PG Condliffe (eds) Adjustment to high altitude. US Dept of HHS. Bethesda Md: USPHS pp/53-56.

Monge C, Whittembury J (1976) Chronic mountain sickness and the physiopathology of hypoxicemic polycythemia. In JR Sutton, NL Jones and CS Houston (eds). Hypoxia: Man at altitude, New York: Thieme-Stratton, Inc. pp. 51-56.

Monge C, León-Velarde F, Arregui A (1989) Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high altitude miners, New Engl. J. Medic. 321: 1271.

Mori-Chavez P (1967) Influencia de la altura en la actividad hemopoyética de los ratones C58 tratados con estrógenos e intactos. *Arch. Inst. Biol. Andina* 2:1-12.

Mori-Chavez P, Upton AC, Salazar M, Conklin JW (1970) Influence of altitude on late effects of radiation in RF/un mice: Observations on survival time, blood changes, body weight, and incidence of neoplasms. *Cancer Research* 30: 913-928.

Pretell EA, Wong E, Kaneku L, Abuid J (1977) Función tiroidea y 2,3-difosfoglicerato en nativos de altura. I Jornadas Científicas. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú. Abst 92. p.50.

Ruiz L, Horna C, Figueroa M, Peñaloza D (1968) Policitemia y estado de salud cardiovascular: Estudio de la población adulta de una comunidad de altura. VIII Congreso Interamericano de Cardiología, Lima-Perú. Abst. 140. p.102.

Ruiz L (1973) Epidemiología de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en las grandes alturas; prevalencia y factores relevantes a su historia natural.

Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

Salazar M, Mori-Chavez P (1973) Cambios en el hematocrito de ratones BALB/c en la adaptación a la hipoxia de las grandes alturas. *Arch. Inst. Biol. Andina (Peru)*. 6:45.

Sánchez C, Crosby E, Merino C (1966) Bilirubinemia in the polycythemia of high altitude. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 123:478-481.

Sanchez C, Merino C, Figallo M (1970) Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J. Appl. Physiol.* 28: 775-778.

Sime F (1973) Ventilación humana en hipoxia crónica. Etiopatogenia de la enfermedad de Monge o desadaptación crónica a la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

Sime F, Monge C, Whittembury J (1975) Age as cause of chronic mountain sickness (Monge's Disease). *Int J Biometeor* 19: 93-98

Torrance JD, Lenfant C, Cruz J, Marticorena E (1970) Oxygen transport mechanisms in residents at high altitude. *Resp. Physiol* 11:1-15

Whittembury J, Monge C (1972) High altitude, haematocrit and age. *Nature (lond)* 238:278-279

Whittembury J, Lozano R, Torres C, Monge C (1968) Blood viscosity in high altitude polycythemia. *Acta Physiol Latinoamer.* 18: 355-359.

Winslow RM, Monge C, Statham N, Gibson CG, Charache S, Whittembury J, Moran O, Berger RL (1981) Variability of oxygen affinity of blood in human subjects natives to high altitude. *J. Appl. Physiol. Respir. Environm Exp. Physiol* 51:1411-1416.

Winslow RM, Monge C (1987) Hypoxemia, polycythemia and chronic mountain sickness. Johns Hopkins University Press. Baltimore. 255 pp.

Winslow RM, Monge C, Brown HG, Klein F, Samquist F, Winslow NJ (1985) The effect of hemodilution on O<sub>2</sub> transport in high-altitude polycythemia. *J. Appl Physiol* 59:1495-1502

Winslow RM, Monge C, Winslow NJ, Gibson CG, Whittembury J (1985) Normal whole blood Bohr effect in Peruvian natives of high altitude. *Resp. Physiol* 61: 197-208